

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 Rojnoveanu**, 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 Testemitanu”Министерство здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный университет медицины и
фармации им. Н. А. Тестемитану

Issued bimonthly

Vol. 57, No 6
December, 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

| | |
|--|----|
| Ya. F. Kutasevich, I. A. Oleynik, A. S. Chekhovskaya, I. A. Pyatikop | 3 |
| Improvement of onychomycoses treatment using the agents which optimize the structure of nail plate and its growth | |
| L. Danilov, I. Ababii, S. Ghinda, V. Nacu, M. Maniuc, V. Smetanca | 7 |
| The importance of local immunostimulation in complex treatment of chronic tonsillitis in children | |
| V. Trifan | 14 |
| Some medical aspects specific for children with oral cavity diseases in the Republic of Moldova | |
| S. Suman | 19 |
| Rezistentional deformation capacities of the human common bile duct | |
| V. M. Dudnyk, E. V. Khromykh | 24 |
| Influence of the endothelial dysfunction on the ability to control allergic asthma in children | |
| N. I. Tokarchuk, M. N. Pugach | 28 |
| The association of serum osteocalcin level with lipid metabolism indices of infant with rickets amid obesity | |
| A. V. Saenko, N. V. Zaichko, G. I. Stepanyuk | 31 |
| Effect of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c] quinazolin-6-yl) propanoic acid and bemetyl on biochemical processes in rats organism in the conditions of the daily training with running in treadmill | |
| V. M. Dudnyk, O. O. Zborovskaya | 36 |
| Instrumental markers of myocardial dysfunction in children with congenital heart disease after surgical correction | |
| I. Mazur | 41 |
| The role of reproductive hormones' cyclical fluctuations in the development of premenstrual symptoms | |
| A. Moraru, A. Tabirta, V. Chihai, A. Vizdoaga | 45 |
| Evaluation of clinical manifestations in patients with secondary gonarthrosis and their influence on quality of life | |

REVIEW ARTICLES

| | |
|---|----|
| V. Nacu, A. Ispas, E. Rudenco, I. Codreanu, T. Timbalari, B. M. Topor, V. Soltan | 49 |
| Automated information system as quality management providing human tissue banks | |
| E. Sedaia, V. Revenco | 55 |
| The role of stress echocardiography in the evaluation of myocardial viability | |
| E. Tcaciuc | 58 |
| Hepatopulmonary syndrome | |
| S. Suman, B. M. Topor | 66 |
| Biliopancreatic complex in functional aspect | |
| E. Panfile | 72 |
| The role of systemic inflammation in cardiovascular disorders evolution | |

BOOK REVIEW

| | |
|--|----|
| S. Ghinda | 81 |
| Monografia „Amigdalita cronică la copii”. Autor: Lucian Danilov | |
| M. Ștefaneț | 82 |
| Monografia „Aspecte morfofuncționale și semnificații clinice ale complexului coledocopancreaticoduodenal”. Autor: Serghei Suman | |

IN MEMORIAM

| | |
|---|----|
| Vasile Anestiadi (1928-2014) | 83 |
|---|----|

| | |
|--------------------------------|----|
| GUIDE FOR AUTHORS | 84 |
|--------------------------------|----|

RESEARCH STUDIES

Improvement of onychomycoses treatment using the agents which optimize the structure of nail plate and its growth

*Ya. F. Kutasevich, I. A. Oleynik, A. S. Chekhovskaya, I. A. Pyatikop

Institute of Dermatology and Venerology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: otdderm@mail.ru. Manuscript received October 10, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Onychomycosis is one of the current medico-social challenges. The article deals with the advantages of combined comprehensive therapy rendered to patients with onychomycoses using systemic antimycotics and vitamin agent Wolvit over standard therapeutic regimen determined by a comparative study of two groups.

Material and methods: We observed 43 patients with onychomycosis of hands and feet: the main group (33 patients) received Wolvit 5 mg per day and systemic antimycotic in standard dosage, control group (10 persons) – systemic antimycotic. The course of treatment was 1.5 months for onychomycosis of the hands and 3 months for onychomycosis of the feet. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. Mycological research was on the fourth, sixth, eighth, tenth, twelfth and sixteenth weeks of treatment.

Results: The administration of vitamin agent Wolvit together with systemic antimycotics allows to achieve a significant improvement of nail plate structure as it acquires even light pink translucent color, glossy surface, smooth and thick free edge, normotrophic structure. Participation of biotinum in the formation of keratine, necessary for the development of hair matrix and nail plate, results in acceleration of healthy nail growth in patients with onychomycoses. Biotinum is also a source of sulphur, which transports sulphur into the skin and its accessory organs, contributing to collagen formation and therefore eliminates signs of early hair depigmentation, normalizes sebaceous glands function and exerts a positive impact on the structure of skin and its accessory organs (hair, nails).

Conclusions: The obtained results show that the developed complex is effective, safe and allows to achieve both clinical and etiologic recovery.

Key words: Wolvit, vitamins, onychomycosis, systemic antimycotic, nail plate growth.

Introduction

The success in onychomycoses treatment that has been achieved for the last decades allows to provide significant improvement of the patients' life quality. However, the incidence of this disease, late presentation, heredity, long duration of contagious period in patients and an increase in the number of patients make the improvement of methods used for the treatment of onychomycoses one of the current medico-social challenges [4, 5].

Nail plate in a healthy person is considered to be essentially impervious to mycotic infection. Fungus penetration is usually preceded by nail injury, impairment of natural resistance of the body associated with immune deficiencies and disorders of vital functions resulting in neurotrophic alterations of the nail bed [8].

A healthy fingernail plate grows by 2-4.5 mm per month. Toenails grow half less slowly, growing on average by 1-2 mm per month. Entire fingernail plate grows over a period of 4-6 months and toenails require a period 12-18 months [9]. Various factors exert impact on the growth rate. Nails grow quicker in children than in adults and quicker in young men than in young women but with age this correlation changes. Nails in elder people demonstrate the slowest growth rate. Nails grow slightly quicker at daytime. In winter and in people who live in areas with colder climate nails grow less slowly. Injuries and whole nail plate removal stimulate its formation.

Hypo- or avitaminosis, general severe diseases, which result in matrix function deficiency, slow down nail growth rate. Nail plate formation is deteriorated when the patient is treated with cytostatics [6, 7, 12].

The choice of the best possible method of treatment for patients with onychomycosis depends on the character of nail plate impairment, type of pathogenic agent, the amount of affected nail plates, age of the patient and many other factors. But one correlation which remains unchanged in employment of local or systemic therapy is the dependence of treatment on the nail plate growth rate. Thus, the longer the affected nail plate renews, the higher the risk to develop adverse reactions and complications following a prolonged intake of systemic antimycotics or a prolonged local exposure to antifungal agents (contact dermatitis, eczematization).

In onychomycoses nail plate growth rate is significantly reduced due to thickening and deformation of plates, peripheral trophism impairment and insufficient supply of vitamins and microelements, which take an active part in the structure formation and nail plate growth. In atrophic onychomycoses nail plate growth practically ceases due to partial or complete destruction of free edge by mycelium.

The treatment of onychomycoses takes much time and requires thorough monitoring of functional status of the liver and bile ducts. Side effects, possible in case of prolonged administration of systemic antimycotics are as follows: dys-

peptic events (nausea, vomiting, abdominal fullness or pain in the abdomen, sometimes loss of appetite, loss or change of taste during treatment), allergic reactions (urticaria), headache and dizziness, photosensitivity, toxic effects such as hepatotoxicity, agranulocytosis, organ of vision impairment and some other [5]. To avoid all the above mentioned adverse effects comprehensive treatment of onychomycoses should include hepatoprotectors and agents which improve nail plate structure and contribute to a quicker nail plate growth and this results in the promotion of earlier mycologic negative reaction, providing a possibility to reduce the period of systemic antimycotics administration and to decrease the risk of adverse effects. Biothinum (vitamin H) belongs to the agents which exert a positive effect on skin structure and its accessory organs [6, 7].

Wolvit includes vitamin which belongs to water-soluble vitamin B complex (Biothinum or vitamin H). Biothinum has an impact on metabolic processes, takes part in carboxylation, decarboxylation, deamination of proteins and carbohydrates, assists in lipids metabolism and is considered to be an important component necessary for neurotrophic processes and cell differentiation [6, 10].

Biothinum takes part in the formation of keratin, necessary for hair matrix and nail plate development, contributes to the improvement of its structure and growth, brings off signs of early hair depigmentation. Biothinum is a source of sulphur which contributes to collagen formation exerting a positive impact on the structure of skin and its accessory organs (hair, nails) and normalizing sebaceous gland function. This Biothinum potential can be used for the reduction of aging processes intensity and for skin changes renewal [2, 10].

The aim of this research is to evaluate the efficacy of therapeutic complex which includes systemic antimycotic and vitamin agent Wolvit produced by Kusum Healthcare PVT LTD, India in the treatment of onychomycoses on fingers and toes.

Material and methods

We observed 43 patients with onychomycosis of fingers and toes aged from 34 to 75. The diagnosis was confirmed by microscopic examination. The patients were divided into two groups: main and control groups. The treatment of all the patients was carried out at the department of dermatology, infectious and parasitic skin diseases at Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Prior to treatment all the patients underwent comprehensive clinical laboratory investigation. All the patients before and after the treatment underwent examination to determine complete blood cell count (the level of hemoglobin, erythrocytes, leukocytes and blood sedimentation rate), urine analysis (to determine its specific gravity, pH, protein, sugar, leukocytes, erythrocytes, casts) and evaluation of liver function (determination of alanine aminotransferase, serum glutamic oxalacetic transaminase, glucose level, total bilirubin and total protein, an indicator of synthetic ability of the liver) [3, 11].

Mycologic examination of nail plates in patients of both

groups was rendered by the method of microscopic evaluation of unstained preparations with prior processing (clearing) of material under investigation. Pathologic material was collected and microscopically examined before the onset of treatment and on the fourth, sixth, eighth, tenth, twelfth and sixteenth weeks of treatment [1].

Every other week before, after and during treatment each patient underwent evaluation of subjective signs of the disease (itching, soreness), objective examination data (measurement of nail plate length from nail fold to distal end, oozing lesions, hyperemia, exfoliation, dryness of skin, cracks, microscopic examination of nail plates). Recording of objective signs indicating nail plate disorders was carried out before and after the treatment according to the following characteristics: distal impairment, lateral impairment, and total impairment with the involvement of growth plate, total impairment without the involvement of growth plate, subungual hyperkeratosis, onycholysis, alteration of healthy nail plate growth. Sign manifestation rate was evaluated by the following scale:

- 0 – Absence of sign;
- 1 – Slight manifestation rate;
- 2 – Moderate manifestation rate;
- 3 – Significant manifestation rate.

The main group comprised 33 persons: 15 men and 18 women, who received comprehensive treatment, which included systemic antimycotic drug and agent Wolvit. The disease duration in patients who took part in the investigation constituted from 2 months to 10 years.

Systemic antimycotic was used according to the schedule in compliance with the instructions. Wolvit was administered in the dosage of 5 mg once a day before meals during the whole course of treatment with systemic antimycotic. The course of treatment with systemic antimycotic comprised 1.5 months in onychomycosis of fingers and 3 months in onychomycosis of toes.

The control group included 10 persons: 2 men (20%) and 8 women (80%). The patients of this group were treated with systemic antimycotic. The course of treatment with this drug agent comprised 1.5 months in onychomycosis of fingernails and 3 months in onychomycosis of toenails.

Results and discussion

Potency assignment of the complex under investigation was carried out on the ground of results, obtained in clinical and mycologic investigations. Clinical judgment of the method included evaluation of complaints and dynamics of objective disease manifestations. Mycologic efficiency consisted in fungi elimination.

The patients of both groups demonstrated positive dynamics of skin process in the course of treatment: itching and soreness were found to decrease significantly, as well as hyperemia, exfoliation and maceration. Five patients with mycosis of feet and onychomycosis were found to have active epithelialization of cracks and patients with dyshidrotic type of disorder were found to reduce the appearance of new

vesicular elements, the previously developed vesicles became dry and started to flake off.

Of 24 patients who belonged to the main group with complaints of soreness, 14 patients (46.6%) were found to have regression of soreness on the 4th week, 5 patients (16.6%) on the 6th week and five patients (16.6%) on the 8th week of treatment.

Itching was completely absent in 9 patients of the main group (4 men and 5 women). Of 21 patients who belonged to the main group with complaints of itching of the feet prior to treatment and in 10 patients (33/3%) it disappeared on the 4th week of treatment and in the same number of patients on the 6th week. In one patient (3.3%) itching persisted till the 8th week of treatment.

Subjective signs regression in the control group was observed later. Absence of subjective signs constituting itching and soreness was noted in 1 patient of the control group (10.0%).

Of 9 patients who complained of soreness, 1 patient (10%) was found to have a regression on the 2nd week of treatment, two patients (20%) on the 4th week and in three patients (30%) on the 6th week of treatment. In two patients (20%) of the control group soreness disappeared on the 8th week and persisted till 12 weeks of treatment in one patient (10%).

Of 5 patients with complaints of foot itching, two patients (20%) were found to overcome it on the 4th week of treatment and three patients on the 6th week (30%).

The structure of impaired nail plates in all the patients started to improve during the course of treatment: it acquired light pink color, its surface became glossy and smooth, free edge of nail plates became flatter and thicker. Nails started to acquire normotrophic structure.

Data are represented in table 1.

Studying the data provided in table 1 it is possible to note that soreness regressed 1.1-fold quicker on the 4-8th weeks of

Table 1

The dynamics of subjective signs in patients of the main and control group during the course of treatment

| Subjective signs | Main group (n-33) | | | | | Control group (n-10) | | | | |
|------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|----------------------|------|------|-------|-------|
| | 4 wk | 6 wk | 8 wk | 10 wk | 12 wk | 4 wk | 6 wk | 8 wk | 10 wk | 12 wk |
| Soreness | 14 | 5 | 5 | - | - | 2 | 3 | 2 | - | 1 |
| % | 42.4% | 15.1% | 15.1% | - | - | 20% | 30% | 20% | - | 10% |
| Itching | 10 | 10 | 1 | - | - | 2 | 3 | - | - | - |
| % | 30.3% | 30.3% | 3.03% | - | - | 20% | 30% | - | - | - |

treatment in patients of the main group than in the control group. Full regression of soreness was observed in patients of the main group on average on the 8th week and in patients of the control group on the 12th week. Regression of itching was noted to be 1.3-fold quicker on the 4th and 6th week of treatment in patients of the main group than in patients of the control group. Full regression of itching was observed in all the patients of the main group on the 8th week and in the patients of the control group it was seen on the 6th week of treatment.

Nail plate length from nail fold to distal edge was measured prior to the study and the second, fourth, sixth, eighth, twelfth and sixteenth weeks of treatment in order to assess the dynamics of nail plate regrowth in patients of both groups. Student-Fischer test was applied for independent samples in order to compare the indices of the main and control groups. Data are represented in table 2.

Comparison of the indices shown in table 2 show that nail plate regrowth index in the control group comprised 0.42 ± 0.03 whereas in the main group it was 0.98 ± 0.03 , which implies that the amount of time necessary for nail plate regrowth reduced by 2.3-fold in patients of the main group.

Full clinical remission and elimination of fungi from the affected nail plates in the course of treatment with therapeutic complex including systemic antimycotic and "Wolvit" in patients of the main group were observed on the 8th week in one patient with onychomycosis of fingernails which comprised (3.03%), on the 12th week in the majority of patients of

the main group, namely 21 patients, which comprised 57.6% and on the 10th week in 10 patients (27.3%). And only in one patient (3.03%) negative reaction of mycologic microscopic examination occurred on the 16th week of the treatment.

Table 2

The assessment of nail plate growth rate in patients of the main and control groups

| Subjective sign | Nail plate length from nail fold to distal edge* | | |
|----------------------|--|--------------------------|------------------|
| | Prior to treatment (cm) | Following treatment (cm) | Amount of growth |
| Main group (n-33) | 0.40 ± 0.05 | 1.38 ± 0.06 | 0.98 ± 0.03 |
| Control group (n-10) | 0.71 ± 0.08 | 1.13 ± 0.08 | 0.42 ± 0.03 |

* we refer to the site of the nail plate without clinical signs of onychomycosis (changes of structure, color and so on)

Full clinical remission and elimination of fungi from nail plates in patients of the control group who received only systemic antimycotic occurred at the same extent on the 12th and 16th weeks of treatment and there were five patients (by 50%) in each one. Negative reaction in the pathologic material of the patients still did not occur on the 10th week. Data are represented in table 3.

Table 3
The terms of negative reaction of the mycologic examination results

| Mycologic negative reaction | Main group (n-33) | | Control group (n-10) | |
|-----------------------------|--------------------|------|----------------------|------|
| | Number of patients | % | Number of patients | % |
| 6 weeks | - | - | - | - |
| 8 weeks | 1 | 3.03 | - | - |
| 10 weeks | 10 | 27.3 | - | - |
| 12 weeks | 21 | 57.6 | 5 | 50.0 |
| 16 weeks | 1 | 3.03 | 5 | 50.0 |

The comparison of indices, given in table 3 shows the acceleration of mycologic negative reaction in the patients of the main group.

The assessment of agent acceptability was carried out on the basis of subjective symptoms and sensations, reported by the patients and objective evidence, obtained in the course of treatment, based on laboratory indices dynamics as well as on the rate of occurrence and character of adverse reactions. The patients tolerated the treatment well, only one patient from the main group developed nausea on the 4th day of therapeutic complex administration but it did not require cancellation of agent intake. Patients of the both groups did not seem to develop any adverse allergic reactions.

The assessment of liver function following the termination of the course of treatment determined the absence of any significant changes in biochemical factors of blood in all the patients of the both groups. Clinical blood analysis and clinical urine analysis showed that fluctuations of indices in patients after the course of treatment did not exceed the normal rate.

Summing up the above mentioned, it is possible to suggest that the complex comprising systemic antimycotic and "Wolvit" shows good tolerability, does not cause any adverse or allergic reactions and is easy to use (it is sufficient to take it once a day). The administration of vitamin agent "Wolvit" together with systemic antimycotics allows to achieve a significant improvement of nail plate structure as it acquires even light pink translucent color, glossy surface, smooth and thick free edge, normotrophic structure. Participation of biotin in the formation of keratine, necessary for the development of hair matrix and nail plate, results in acceleration of healthy nail growth in patients with onychomycoses. Biotin is also a source of sulphur, which transports sulphur into the skin and its accessory organs, contributing

to collagen formation and therefore eliminates signs of early hair depigmentation, normalizes sebaceous glands function and exerts a positive impact on the structure of skin and its accessory organs (hair, nails).

Conclusions

The developed complex with the employment of systemic antimycotic and agent "Wolvit" can be recommended for use in the treatment of dermatologic diseases as a current complex method for effective treatment of onychomycoses of fingernails and toenails, which gives a possibility:

- To achieve clinical remission as well as elimination of the causal organism and improvement of nail plate structure within a shorter period of time;
- To reduce the amount of time necessary for nail plate regrowth.

References

1. Araviysky RA, Gorshkova GI. Praktikum po meditsinskoy mikologii [A practical work in Medical Mycology]. SPb.: Izd-vo SPbMAPO [Publishing house SPbMAPO], 1995.
2. Kirichek LT. Vitaminy, kak sredstva farmakoterapii [Vitamins as Pharmacotherapy drugs]. *Doctor*. 2002;6:79-82.
3. Kolb VG, Kamyshnikov VS. Spravochnik po klinicheskoy khimii [Reference book in Clinical Chemistry]. Minsk: Belarus, 1982.
4. Kolyadenko VG, Korolenko VV. Suchasni uivlennia pro terapii pry onikhomikozakh [Modern view on onychomycosis therapy]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii* [Ukrainian journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology]. 2008;6:65-69.
5. Kutasevych YaF, Mashtakova IA, Bezruchenko IA. Novyie vozmozhnosti v lechenii gribkovykh porazheniy kozhi [New abilities in treatment of mycotic skin lesions]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii* [Ukrainian journal of dermatology, venerology, cosmetology]. 2008;9:80-82.
6. Kutasevych YaF, Pyatikop IO, Zimina TV, et al. Suchasne likuvannia onikhomikoziv. Metodychni rekomendatsii [Modern treatment of onychomycoses. Guidelines]. Kharkiv, 2000.
7. Kutasevych YaF, Zimina TV. Sovremennaya strategiya lecheniya onikhomikozov [Modern strategy of onychomycosis treatment]. *Zhurnal dermatologii i venerologii* [Journal Dermatology and Venerology]. 1999;2(8):54-55.
8. Leschenko VM. Onihomikozy [Onychomycoses]. *Consilium Medicum*. 2005;7(1):27-31.
9. Sergeev YuV, Sergeev AYu. Onihomikozy. Gribkovyie infektsii nogtey [Onychomycoses. Mycotic infections of nails]. Moscow: Geotar Medicine, 1998.
10. Tishchenko LD. Vitaminy v dermatologii [Vitamins in Dermatology]. Moscow, 1987.
11. Franklin T, Snow J. Biohimiya antimikrobnogo deystviya: Perevod s angliyskogo [Biological chemistry of antimicrobial action: Translation from English]. Moscow: Mir [World], 1984.
12. Baran R, Dawber RPR, Haneke E, et al. A Text Atlas of Nail Disorders. Techniques in Investigation and Diagnosis. Third edition. Taylor & Francis, 2003;343.

The importance of local immunostimulation in complex treatment of chronic tonsillitis in children

*L. Danilov¹, I. Ababii¹, S. Ghinda², V. Nacu³, M. Maniuc¹, V. Smetanca¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

²Laboratory of Immunology and Allergology, Chiril Draganiuc Institute of Phtisiopulmonology

³Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: luciano@mail.md. Manuscript received October 29, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Chronic respiratory infections affect the particularization of general immune system, impaired local immunity and increased frequency of allergic diseases. The methods used in the treatment of chronic tonsillitis are not effective enough and now it is required developing new diagnostic criteria and reasonable tactics complex conservative therapy. Modern methods of treatment of chronic tonsillitis are oriented to normalization of general immune status of the body, restoring the function of drainage gaps tonsil, hypo-sensitization, and decreased symptoms of local inflammation.

Material and methods: The children with compensated chronic tonsillitis were divided into two groups: 26 patients (1-st group) were subjected to therapeutic traditional treatment and immunomodulatory local treatment with application of activated mononuclear autocytes and 26 patients (2-nd group), that have been treated by traditional therapeutic method. All patients were tested: the functional activity of neutrophils in nitro-blue tetrazolium test (NBT); the content of phagocytic neutrophils and their phagocytic activity; total hemolytic activity of the complement; normal antibody titer, lymphocyte subpopulations were determined by immunofluorescence using monoclonal antibodies reaction; the level of immunoglobulins; the content of circulating immune complexes; ASL-O rheumatoid factor; reactive protein – C; blast transformation reaction of lymphocytes with phytohaemagglutinin. The smear was taken from the patients and the bacterial flora and its susceptibility to antibiotics before and after the conservative treatment was investigated.

Results: After treatment, in 1-st group comparatively 2-nd group, was appreciated a more pronounced decrease in the levels of indexes CIC, IgE, CD-4/CD-8 antigens streptococcus sensitivity and a greater increase of phagocytic activity and the number of neutrophils, the functional activity of T-lymphocytes.

Conclusions: Thanks to investigations of preimmune reactivity and immunological changes in the body in case of compensated chronic tonsillitis in children was appreciated the effectiveness of conservative treatment with topical application of complex activated mononuclear autolymphocytes that has a positive effect with clinical and immunological high level.

Key words: chronic tonsillitis, immunity, palatine tonsils, children.

Importanța imunostimulării locale în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice la copii

Întroducere

Cronicizarea infecțiilor respiratorii este influențată de particularitățile sistemului imunitar general, dereglarea imunității locale și creșterea frecvenței bolilor alergice. Metodele utilizate în tratamentul amigdalitei cronice nu sunt îndeajuns de efective și nu asigură recuperarea sau remisiunea de lungă durată. Acest fapt se explică prin rezistența înaltă a patogenilor de bază ai bolii la terapie și suprimarea sistemului imunitar al bolnavilor [2, 7, 8, 11, 13].

Este clar că problema privind creșterea numărului de patologiilor infecțioase nu poate fi rezolvată doar prin folosirea antibioticoterapiei, care suprimă înmulțirea agenților microbieni, fiindcă eliminarea definitivă a factorului antigenic microbial este rezultatul funcționării factorilor imunologici. În plus, întrebuițarea necontrolată și îndelungată a antibioticelor scade reactivitatea imunologică a organismului și eficacitatea preparatelor antibacteriene și a altor produse chimioterapeutice. Din această cauză, crește interesul clinicienilor față de preparatele imunomodulatoare [6]. În aspect comparativ, siguranța și eficacitatea acestor preparate, indicarea lor în tratamentul copiilor sunt studiate insuficient.

Metodele moderne de tratament al amigdalitei cronice sunt orientate spre normalizarea statutului imunitar general al organismului, restabilirea funcției de drenare a lacunelor

amigdalieni, hiposensibilizare, scăderea simptomelor pronunțate ale inflamației locale. În legătură cu acest fapt, sunt necesare investigații comparative în studierea eficacității reactivității imunologice la bolnavii cu amigdalită cronică cu diferite tipuri de tratament [1].

Utilizarea noilor metode de apreciere a reacțiilor imunitare locale și sistemice și corelațiile acestor procese cu evoluția clinică a maladiei ne vor permite pe viitor să cercetăm mai detaliat unele aspecte ale etiopatogeniei amigdalitei cronice și perfecționarea noilor metode de tratament conservator complex pentru stimularea proceselor de sanare și vindecare a focarelor de inflamație locală. Cele spuse dictează necesitatea elucidării fenomenelor care stau la baza reacției imunității în zona dezvoltării unui proces inflamator izolat [3, 4, 9, 10, 12].

Actualmente, tehnologiile secolului XXI sunt în curs de creare a nanotehnologiilor și a nanomaterialelor, care permit reglementarea funcțională a celulelor, având un rol central în direcționarea nanomedicinii spre medicina regenerativă și maladiile greu de vindecat. În ultimul timp, are loc o dezvoltare ascendentă, accelerată a biotehnologiilor, inclusiv în medicină. Studiile aprofundate ale proceselor de regenerare a țesuturilor, încercările de a restabili funcțiile pierdute ale organelor sau de a le înlocui au determinat apariția a noi domenii, strâns legate de medicină și de biotehnologii,

cum ar fi: ingineria tisulară, organogeneza, medicina regeneratoare [1].

Conform clasificării în funcție de proveniență, o formă a celulelor-stem sunt autocelulele (*multipotent adult progenitor cells* MAPS sau *mesenchymal stem cells* MSC), care în prezent sunt considerate ca fiind dintre cele mai acceptabile grefe în terapia cu celule și ingineria tisulară. O sursă sigură de celule predecesoare este măduva osoasă, bogată în celule de acest tip. Totodată, există tehnologii de obținere a celulelor-stem din sângele periferic. Avantajele utilizării autocelulelor sunt evidente: lipsa conflictului imun; reducerea la minimum a posibilității de contaminare a pacientului cu maladii hemotransmisibile; favorabilă din punct de vedere moral și etic [5].

Cercetările efectului aplicării autocelulelor activate în diferite patologii medicale în Republica Moldova au constatat că ele măresc local, în zona afectată, producția anumitor citokine cu proprietăți antiinflamatoare, stimulează proliferarea celulelor ce iau parte la procesele reparatorii și reconstructive și grăbesc normalizarea statutului imunitar sistemic [1].

În prezent, sunt necesare investigații comparative clinico-imunologice privind eficiența acestei metode de tratament în caz de amigdalită cronică la copii pentru aprobarea clinică (folosirea autocelulelor activate și citokinelor induse), scopul final fiind elaborarea criteriilor de diagnostic la acești bolnavi și argumentarea tacticii de tratament.

Elaborarea criteriilor de diagnostic în amigdalita cronică la copii și argumentarea tacticii de terapie conservatoare complexă pentru păstrarea amigdalelor palatine ca organ important în imunitatea locală și generală sunt direcții prioritare în domeniul otorinolaringologiei pediatrie. Tactica terapiei conservatoare a amigdalitei cronice compensate este confirmată în majoritatea cazurilor.

Material și metode

În IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „E. Coțaga”, Clinica ORL pediatrică, tratamentul conservator se aplică copiilor care suferă de amigdalită cronică compensată (clasificarea I. B. Soldatov – 1975).

În studiul clinic au fost incluși 52 de copii și adolescenți cu amigdalită cronică compensată. În funcție de metoda de tratament, pacienții au fost împărțiți în două grupuri: 26 de pacienți (grupul 1), care au fost supuși tratamentului terapeutic tradițional împreună cu tratamentul imunomodulator local cu aplicarea autocelulelor mononucleate activate și 26 de pacienți (grupul 2), care au fost tratați prin metoda terapeutică tradițională. În studiul imunologic au fost incluși câte 16 copii din fiecare grup). După colectarea anamnezei bolii, acuzelor, toți pacienții au fost examinați clinic și obiectiv până și după tratamentul conservator. Investigațiile imunologice repetate s-au efectuat după trei luni de la tratament.

Tuturor bolnavilor li s-a determinat: activitatea funcțională a neutrofilelor în testul cu nitro-blue tetrazolium (NBT), conform metodei elaborate de Park B.H., et al. (1968); conținutul de neutrofile fagocitare (numărul fagocitar) și a activității lor fagocitare (indicele fagocitar), conform procedurii propus de Pavlovici S.A. (1998); activitatea hemolitică

totală a complementului, conform procedurii propus de Reznicova L. S., et al. (1967); titrul anticorpilor normali (AN), conform metodei elaborate de Ghinda S. (1984); subpopulațiile limfocitare s-au determinat în reacția imunofluorescentă cu utilizarea anticorpilor monoclonali ai firmei „Сорбент” (Rusia); nivelul imunoglobulinei s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatică, utilizând chiturile firmei ООО “Бекроп-БЕСТ” (Rusia); conținutul complexelor imune circulante s-a determinat conform metodei descrise de Grinevici Iu. A și Cameneț L. Iu. (1986) cu modificarea descrisă de noi; ASL-O, factorul reumatoid, proteina C-reactivă – prin metoda semicantitativă cu utilizarea reactivelor firmei „Humatex” (Germania); reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA), antigene MBT (tuberculina), a stafilococului, streptococului și pneumococului s-a executat conform procedurii propus de Ghinda S. S. (1982); pacienților li s-a prelevat frotiul la flora bacteriană și sensibilitatea ei la antibiotice până și după tratamentul conservator.

Analiza statistică a materialelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, probabilitatea producerii unui eveniment, precum și bazele biostatisticii computerizate: analiza informației în biologie, medicină și farmacie prin pachetul statistic MedStat.

Metoda tradițională de tratament conservator constă din înlăturarea focarului de infecție din amigdalele palatine, convingându-ne că lipsește alt focar de infecție în țesuturile învecinate. Se efectuează spălarea lacunelor amigdalelor palatine cu soluții medicamentoase cu scopul de a restabili rolul de drenaj al criptelor amigdalelor palatine și a stimula starea lor funcțională, care constă din trei factori terapeutici: eliminarea mecanică a masei caseoase și purulente din lacunele amigdaliene, ameliorarea procesului inflamator local în țesutul limfoepitelial și, în sfârșit, creșterea activității preparatelor folosite asupra țesutului limfatic ca stimulator al funcției de protecție a amigdalelor [5]. După lavajul criptelor amigdaliene, suprafața amigdalelor palatine se prelucrează cu soluție de lugol, iodinol etc. În cazurile când era depistată hipertrofierea vegetațiilor adenoide de gradele I și II care nu avea indicație pentru adenotomie, se aplica metoda terapeutică de irigare și drenare a țesutului limfatic rinofaringian prin vacuum-terapie cu soluții antiseptice.

În afară de sanarea amigdalelor palatine, copiilor li se administrează desensibilizante și un complex de vitamine, cu excluderea din alimentație a preparatelor alergene. Procedurile fizioterapeutice (ultrasunet pe proiecția amigdalelor palatine) se aplică numai după sanarea focarului de infecție în amigdale. În tratamentul conservator al amigdalitei cronice nu este indicată antibioticoterapia.

Având în vedere cele expuse anterior, în tratamentul tradițional al amigdalitei cronice a fost implementată o nouă metodă de tratament imunostimulator local. Acesta se efectuează prin infiltrarea în spațiul periamigdalian a autocelulelor mononucleate activate, care se separă preventiv din sângele venos al pacientului și se prepară în laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Fiind introduse în spațiul periamigdalian, autocelulele mononucleate activate produc citokine antiinflamatoare. Având receptorii pregătiți pentru o acțiune mai puternică, autocelulele activate stimulează și activează limfocitele intacte în regiunea injectată. Devenind activate, aceste celule intacte încep să producă tot citokine antiinflamatoare *in vivo*. Drept rezultat, procesul inflamator diminuează, revin procesele metabolice, se reglează imunitatea locală, care apoi corelează fiziologic cu imunitatea generală [5]. În urma acestor proceduri, nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații.

Rezultate obținute și discuții

Nivelul leucocitelor (tab. 1) în ambele grupuri, până la începutul tratamentului, nu se diferențiază semnificativ. După tratament, în ambele grupuri s-a remarcat o descreștere semnificativă a nivelului lor, mai accentuată fiind la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 4,85$), în comparație cu pacienții din grupul 2 ($p < 0,05$; $t = 2,1$).

Nivelul neutrofilelor segmentate în ambele grupuri până la începutul tratamentului nu se diferențiază semnificativ. După tratament, în ambele grupuri s-a remarcat o descreștere semnificativă a nivelului lor, mai accentuată fiind la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 4,56$) decât la pacienții din grupul 2 ($p < 0,05$; $t = 2,37$). Trebuie de remarcat faptul că după tratament, nivelul neutrofilelor segmentate la pacienții din grupul 2 rămânea semnificativ mai înalt decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,5$).

Cantitatea neutrofilelor nesegmentate în ambele grupuri până la începutul tratamentului nu se diferențiază semnificativ. După tratament, în ambele grupuri, s-a remarcat o descreș-

tere semnificativă a cantității lor, mai semnificativă fiind la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 3,1$), în comparație cu pacienții din grupul 2 ($p < 0,001$; $t = 3,98$).

În leucoformula din sânge nu au fost depistate neutrofile tinere în niciun grup, nici până la tratament, nici după tratament. Toate acestea demonstrează eficacitatea tratamentului terapeutic, îndeosebi, a celui imunomodulator cu aplicarea autocelulelor mononucleate stimulate.

Analiza severității intoxicației tonsilogene a arătat, că până la tratament indicii intoxicației tonsilogene erau mai înalți la pacienții din gr. I decât la cei din gr. II, dar nu se diferențiau semnificativ (tab. 2). Cantitatea complexelor imune circulante (CIC) (PEG-2,5%) cu masa moleculară mare și mai puțin toxici a scăzut semnificativ la pacienții din grupul 1 după tratament ($p < 0,05$; $t = 2,576$), în timp ce la pacienții din grupul 2, s-a remarcat doar o tendință de descreștere a lor. După tratament, cantitatea CIC (PEG-2,5%) cu masa moleculară mare la pacienții din grupul 2 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 2,76$).

Cantitatea CIC (PEG-4,2%) cu masa moleculară medie scădea semnificativ la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,509$), iar la pacienții din grupul 2, invers, s-a remarcat o tendință de creștere a acestui indice. După tratament, cantitatea CIC (PEG-4,2%) cu masa moleculară medie era semnificativ mai mare la pacienții din grupul 2, decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 5,07$).

Cantitatea CIC (PEG-8,0%) cu masa moleculară mică și cele mai toxice, la fel, a scăzut după tratament numai la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,332$).

La pacienții din grupul 2, invers, s-a remarcat o tendință de

Tabelul 1

Indicii leucocitelor și neutrofilelor în grupurile investigate

| Indici | Grupul I (n = 16) | | Grupul II (n = 16) | |
|-------------------------|-------------------|----------------|--------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| Leucocite | 8,2 ± 0,27 | 6,5 ± 0,23■ | 8,6 ± 0,31 | 7,5 ± 0,42□ |
| Neutrofile segmentate | 57,4 ± 0,65 | 53,1 ± 0,67■ | 57,1 ± 0,49 | 55,3 ± 0,55□● |
| Neutrofile nesegmentate | 0,9 ± 0,27 | 0,1 ± 0,06■ | 1,4 ± 0,34 | 0,6 ± 0,13□● |
| Neutrofile tinere | 0 ± 0,0 | 0 ± 0,00 | 0 ± 0,00 | 0 ± 0,00 |

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; □ – între indicii grupului 2 până și după tratament.

Tabelul 2

Caracteristica intoxicației tonsilogene în grupurile investigate

| Indici | Grupul 1 (n = 16) | | Grupul 2 (n = 16) | |
|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| CIC (PEG-2,5%) | 11,1 ± 1,66 | 6,0 ± 1,05■ | 10,3 ± 1,76 | 10,3 ± 1,01● |
| CIC (PEG-4,2%) | 28,4 ± 3,61 | 18,4 ± 1,68■ | 28,6 ± 2,61 | 29,4 ± 1,37● |
| CIC (PEG-8,0%) | 254 ± 23,9 | 181 ± 20,1■ | 234 ± 34,9 | 236 ± 20,1 |
| ILIK | 0,55 ± 0,107 | 0,50 ± 0,047 | 0,48 ± 0,078 | 0,46 ± 0,048 |

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament.

Tabelul 3

Indicii alergici în grupurile investigate

| Indici | Grupul 1 (n = 16) | | Grupul 2 (n = 16) | |
|------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| Eozinofile | 2,1 ± 0,31 | 1,1 ± 0,15■ | 2,9 ± 0,55 | 2,0 ± 0,33● |
| Bazofile | 0,4 ± 0,13 | 0,5 ± 0,13 | 0,4 ± 0,13 | 0,4 ± 0,13 |
| IgE | 39 ± 7,4 | 16 ± 2,6■ | 78 ± 31,8 | 39 ± 11,2● |
| CD-4/CD-8 | 2,1 ± 0,06 | 1,9 ± 0,02■ | 2,0 ± 0,11 | 2,0 ± 0,08 |
| ILIK | 0,54 ± 0,103 | 0,50 ± 0,047 | 0,47 ± 0,080 | 0,45 ± 0,050 |
| ILSA | 0,06 ± 0,005 | 0,05 ± 0,003 | 0,07 ± 0,009 | 0,06 ± 0,006 |

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament.

Tabelul 4

Concentrațiile ASL-O, PCR și FR în grupurile investigate

| Indici | Grupul 1 (n = 16) | | Grupul 2 (n = 16) | |
|--------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| ASL-O, UI/ml | 37 ± 38,7 | 12 ± 12,9 | 38 ± 28,1 | 50 ± 51,6 |
| PCR, mg/dl | 0,4 ± 0,39 | 0 ± 0,0 | 0 ± 0,0 | 0 ± 0,0 |
| FR, UI/ml | 0 ± 0,0 | 0 ± 0,0 | 0 ± 0,0 | 0 ± 0,0 |
| VSH, mm/h | 6,0 ± 0,57 | 3,3 ± 0,92■ | 6,4 ± 0,81 | 4,1 ± 0,64● |

Autenticitatea statistică între grupuri: ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; ● – între indicii grupului 2 până și după tratament.

creștere a acestui indice. După tratament, nivelul CIC (PEG-8,0%) cu masa moleculară mică era mai mare la pacienții din grupul 2 decât la pacienții din grupul 1 (deși nesemnificativ).

Indicele leucocitar al intoxicației Ia.Ia Kalf-Kalifa (ILIK), la pacienții din ambele grupuri, era aproximativ la același nivel și în dinamică nu se diferențiază semnificativ.

Toate aceste date demonstrează eficacitatea schemei de tratament, care include, în afară de metode terapeutice, și tratamentul imunomodulator cu autocelule activate.

Analiza unor indici alergici (tab. 3) în grupurile investigate a arătat, că până la tratament, nivelul eozinofilelor era aproximativ același și nu se diferențiază semnificativ în ambele grupuri. După tratament, în ambele grupuri s-a remarcat descreșterea nivelului eozinofilelor, însă la pacienții din grupul 1 această descreștere era semnificativă ($p < 0,01$; $t = 2,95$), iar la pacienții din grupul 2 era doar o tendință neconfirmată statistic. După tratament, nivelul eozinofilelor la pacienții din grupul 2 rămânea înalt semnificativ ($p < 0,05$; $t = 2,6$).

Nivelul bazofilelor la pacienții din ambele grupuri, atât până la tratament, cât și după, nu s-a schimbat semnificativ.

Conținutul Ig E la pacienții din ambele grupuri până la începutul tratamentului nu se diferențiază semnificativ, iar după tratament s-a remarcat o descreștere importantă a lui la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 2,97$), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de descreștere. După tratament, conținutul IgE la pacienții din grupul 2 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,04$).

Indicele CD-4/CD-8 la pacienții din grupurile investiga-

te avea schimbări cu caracter diferit. Dacă la pacienții din grupul 1 indicele CD-4/CD-8 a scăzut semnificativ ($p < 0,05$; $t = 2,36$), atunci la pacienții din grupul 2 el a rămas la același nivel. Indicele leucocitar simplificat al alergiei (ILSA) la pacienții din grupurile 1 și 2 după tratament avea tendință de descreștere.

Prin urmare, folosirea imunomodulatorilor în complex cu metodele terapeutice de tratament este mai eficientă în scăderea indicilor alergici înalți.

Concentrațiile ASL-O, PCR și FR (tab. 4) în ambele grupuri până la începutul tratamentului erau foarte scăzute, adică se întâlneau rar sau în general erau negative. Nici după tratament nu s-au schimbat semnificativ.

Nivelul VSH până la începutul tratamentului era aproximativ același la pacienții din ambele grupuri și nu se diferențiază semnificativ. După tratament, s-a remarcat scăderea VSH în ambele grupuri, însă această scădere era mai accentuată la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 4,41$), comparativ cu pacienții din grupul 2 ($p < 0,05$; $t = 2,3$).

Numărul limfocitelor CD-16 (tab. 5) până la tratament era aproximativ același și nu se diferențiază semnificativ, iar după tratament, la pacienții din ambele grupuri s-a remarcat o tendință de descreștere a lui, fiind mai accentuat la pacienții din grupul 1 ($t = 1,353$) și mai scăzut la pacienții din grupul 2 ($t = 0,834$).

Capacitatea de digestie a bacteriilor absorbite, evaluată conform testului NBT, până la tratament în ambele grupuri era aceeași. După tratament, s-a remarcat creșterea acestei

Tabelul 5

Indicii rezistenței preimune în grupurile investigate

| Indici | Grupul 1 (n = 16) | | Grupul 2 (n = 16) | |
|--------------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| CD-16 | 14,4 ± 0,70 | 13,0 ± 0,80 | 15,4 ± 0,90 | 14,6 ± 0,53 |
| Testul NBT | 0,12 ± 0,003 | 0,14 ± 0,002■ | 0,12 ± 0,005 | 0,13 ± 0,004 |
| NF | 76,5 ± 1,52 | 85,9 ± 1,34■ | 80,1 ± 1,49 | 80,5 ± 1,01● |
| IF | 4,6 ± 0,30 | 5,6 ± 0,28■ | 5,3 ± 0,29 | 5,6 ± 0,17 |
| ATHC | 52,8 ± 1,26 | 63,9 ± 0,94■ | 51,2 ± 0,82 | 55,7 ± 1,08□● |
| Anticorpi naturali | 2,2 ± 0,12 | 2,6 ± 0,09■ | 2,3 ± 0,13 | 2,3 ± 0,09● |

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; □ – între indicii grupului 2 până și după tratament.

capacități, însă schimbări semnificative au avut loc doar la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 4,36$).

Numărul neutrofilelor capabile la fagocitoză (numărul fagocitar - NF) era aproximativ același (fără diferențe semnificative) în ambele grupuri până la începutul tratamentului, iar după tratament a crescut în ambele grupuri, cu o creștere semnificativă la pacienții din grupul 1 ($0,001$; $t = 4,62$). La pacienții din grupul 2 s-a remarcat doar o tendință de creștere a acestui indice. Deaceea, și după tratament, numărul fagocitar la pacienții din grupul 2 era semnificativ mai mic decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 3,203$).

Activitatea fagocitară a neutrofilelor (indicele fagocitar - IF), ca și numărul fagocitar capabil la fagocitoză, este aproximativ aceeași (fără diferențe semnificative) în ambele grupuri până la începutul tratamentului, iar după tratament crește în ambele grupuri. Însă, doar la pacienții din grupul 1, această creștere era semnificativă ($p < 0,05$; $t = 2,5$). La pacienții din grupul 2 s-a remarcat doar o tendință de creștere a acestui indice.

Activitatea hemolitică totală a complementului (ATHC), care era aceeași în ambele grupuri până la începutul tratamentului, după tratament a crescut în ambele grupuri. Însă, nivelul de creștere a ATHC era mai accentuat la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 7,08$) decât la pacienții din grupul 2 ($p < 0,01$; $t = 3,31$). Deaceea, și după tratament, nivelul ATHC

la pacienții din grupul 1 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 2 ($p < 0,001$; $t = 5,768$).

Nivelul anticorpilor naturali, ca și ATHC, care era același până la începutul tratamentului, după tratament a crescut. Însă, nivelul de creștere a anticorpilor naturali era mai accentuat la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,39$). La pacienții din grupul 2, s-a remarcat doar o tendință de creștere a acestui indice. Deaceea, și după tratament, nivelul anticorpilor naturali la pacienții din grupul 1 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 2 ($p < 0,05$; $t = 2,145$).

Astfel, indicii care caracterizează starea rezistenței preimune erau mai eficienți după tratament la pacienții din grupul 1.

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii streptococului (tab. 6) până la tratament era la același nivel, iar după tratament s-a remarcat o descreștere a sensibilității, fiind semnificativă doar la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 2,94$).

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii stafilococului, până la începutul tratamentului, era aproximativ aceeași și nu se diferențiază semnificativ. După tratament s-a remarcat o descreștere semnificativă a sensibilității limfocitelor T la antigenii stafilococului, fiind mai accentuată la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 2,99$) decât la pacienții din grupul 2 ($p < 0,05$; $t = 2,14$).

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii pneumococului,

Tabelul 6

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii micobacterieni și bacterieni

| Indici | Grupul 1 (n = 16) | | Grupul 2 (n = 16) | |
|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| TTBL-streptococ | 2,8 ± 0,36 | 1,5 ± 0,27■ | 2,2 ± 0,20 | 1,9 ± 0,26 |
| TTBL-stafilococ | 2,5 ± 0,27 | 1,4 ± 0,24■ | 2,2 ± 0,16 | 1,8 ± 0,13● |
| TTBL-pneumococ | 1,0 ± 0,16 | 0,4 ± 0,11■ | 0,8 ± 0,16 | 0,6 ± 0,12 |
| TTBL-tuberculin | 2,4 ± 0,23 | 1,5 ± 0,23■ | 2,2 ± 0,25 | 1,6 ± 0,27 |

Autenticitatea statistică între grupuri: ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; ● – între indicii grupului 2 până și după tratament.

până la începutul tratamentului, era fără diferențe semnificative în ambele grupuri. După tratament, s-a remarcat o scădere semnificativă a sensibilității limfocitelor T la antigenii pneumococului la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 3,18$), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de scădere a acestui indice.

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii micobacteriilor de tuberculoză (MBT), până la începutul tratamentului, era aproximativ aceeași și nu se diferențiază semnificativ. După tratament, s-a remarcat o scădere semnificativă a sensibilității limfocitelor T la antigenii micobacteriilor de tuberculoză numai la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 3,01$), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de scădere a acestui indice.

Nivelul general al limfocitelor (tab. 7) era aproximativ același în ambele grupuri, până la începutul tratamentului, iar după tratament a crescut semnificativ în ambele grupuri, însă era mai înalt la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 7,1$), comparativ cu pacienții din grupul 2 ($p < 0,01$; $t = 3,2$). Nivelul general al limfocitelor după tratament era semnificativ mai înalt la pacienții din grupul 1 decât la pacienții din grupul 2 ($p < 0,001$; $t = 5,87$).

Activitatea funcțională a limfocitelor T, conform datelor testului de blasttransformare a limfocitelor cu fitohemaglutinină (TTBL-PHA), până la începutul tratamentului era semnificativ mai mare la pacienții din grupul 2 ($p < 0,05$; $t = 2,7$). Cu toate acestea, după tratament, activitatea funcțională a limfocitelor T creștea semnificativ la pacienții

din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 5,0$), iar la pacienții din grupul 2 s-a remarcat doar o tendință de creștere.

Nivelul limfocitelor T (CD-3), până la începutul tratamentului, era semnificativ mai înalt la pacienții din grupul 2 ($p < 0,05$; $t = 2,5$). Cu toate acestea, după tratament, nivelul lor creștea doar la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$; $t = 3,5$), la pacienții din grupul 2 rămânând același.

Nivelul limfocitelor T-helperi (CD-4), până la începutul tratamentului, era aproximativ același. După tratament, la pacienții din grupul 1 s-a remarcat o scădere semnificativă a nivelului lor ($p < 0,001$; $t = 4,63$), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de scădere. De aceea, după tratament, nivelul limfocitelor T-helperi la pacienții din grupul 2 rămânea semnificativ mai înalt decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,3$).

Nivelul limfocitelor T supresoare (CD-8), care era aproximativ același până la începutul tratamentului, după tratament avea o tendință ne semnificativă de scădere la pacienții din ambele grupuri.

Nivelul limfocitelor B (CD-20) până la începutul tratamentului era același, fără diferențieri semnificative, iar în dinamică se schimba multidirecțional (tab. 8). Dacă la pacienții din grupul 1, după tratament, s-a remarcat o scădere semnificativă a nivelului limfocitelor CD-20, acesta fiind un semn favorabil, apoi la pacienții din grupul 2, invers, s-a remarcat o tendință de creștere a nivelului limfocitelor CD-20, fiind un semn nefavorabil. Drept rezultat, după tratament, la pacienții din grupul 2, nivelul limfocitelor B (CD-

Tabelul 7

Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T

| Indici | Grupul 1 (n = 16) | | Grupul 2 (n = 16) | |
|-----------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| Limfocite | 33,7 ± 0,81 | 41,2 ± 0,67■ | 32,2 ± 0,85 | 35,6 ± 0,67● |
| TTBL-PHA | 66,3 ± 0,76 | 71,1 ± 0,60■ | 70,2 ± 1,25○ | 71,1 ± 0,75 |
| CD-3 | 65,6 ± 0,98 | 69,9 ± 0,71■ | 70,3 ± 1,53○ | 70,3 ± 0,98 |
| CD-4 | 43,3 ± 0,60 | 40,3 ± 0,29■ | 44,2 ± 1,62 | 43,1 ± 1,18● |
| CD-8 | 20,6 ± 0,49 | 20,4 ± 0,16 | 22,7 ± 1,11 | 21,8 ± 0,68 |

Autenticitatea statistică între grupuri: ○ – între 1 și 2 până la tratament; ● – între 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament.

Tabelul 8

Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor B

| Indici | Grupul 1 (n = 16) | | Grupul 2 (n = 16) | |
|-----------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament |
| Limfocite | 33,7 ± 0,81 | 41,2 ± 0,67■ | 32,2 ± 0,85 | 35,6 ± 0,67□● |
| CD-20 | 9,7 ± 0,68 | 7,4 ± 0,46■ | 8,9 ± 0,75 | 10,1 ± 0,42● |
| IgG | 14,2 ± 1,10 | 11,3 ± 0,61■ | 14,1 ± 1,15 | 13,4 ± 0,62● |
| IgA | 1,8 ± 0,16 | 1,8 ± 0,11 | 1,7 ± 0,22 | 1,6 ± 0,11 |
| IgM | 1,5 ± 0,12 | 1,5 ± 0,14 | 1,4 ± 0,12 | 1,3 ± 0,04 |

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; □ – între indicii grupului 2 până și după tratament.

20) era semnificativ mai înalt decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,001$; $t = 4,4$).

Concentrația IgG, care era fără diferențe semnificative în ambele grupuri, după tratament a scăzut semnificativ doar la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,25$). La pacienții din grupul 2, s-a remarcat doar o tendință de descreștere a acestui indice. Deaceea, după tratament, concentrația IgG era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 1 ($p < 0,05$; $t = 2,3$).

Concentrația IgM, ca și cea a IgA, până la începutul tratamentului și după tratament, nu se diferențiază semnificativ între grupuri.

Frotiul la flora bacteriană și sensibilitatea ei la antibiotic, până și după tratamentul conservator, la copiii din lotul 1 a arătat că până la tratament, pe amigdale a predominat următoarea floră: *Staphylococcus aureus* – 56,2%, streptococul B-hemolitic gr. A – 12,5%, streptococul β -hemolitic gr. C – 6,5%, *Streptococcus pneumoniae* – 6,3%. După efectuarea tratamentului, pe amigdale au predominat: *Staphylococcus aureus* – 72,2% cazuri, *Streptococcus pneumoniae* – 11%, streptococul β -hemolitic gr. F – 5% cazuri.

La copiii din lotul 2, până la tratament, pe amigdale a predominat următoarea floră: *Staphylococcus aureus* – 40%, streptococul β -hemolitic gr. A – 10%, streptococul β -hemolitic gr. C – 10%, *Streptococcus pneumoniae* – 10%. După efectuarea tratamentului, *Staphylococcus aureus* a rămas la același nivel – 40% cazuri, streptococul β -hemolitic gr. A s-a depistat în 10% cazuri, streptococul β -hemolitic gr. B – în 10% cazuri. Sensibilitatea agenților microbieni la antibiotice în ambele grupuri de copii, până la tratament și după, a fost aproximativ aceeași: la cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic – în 85–95% cazuri, la macropene – în 70–80% cazuri, la peniciline – în 40–50% cazuri.

La pacienții din primul lot, dinamica clinică pozitivă s-a apreciat în 92% cazuri. Ea se caracteriza prin: lipsa infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare, micșorarea în volum a amigdalelor palatine și lipsa maselor cazeoase în lacunele amigdalene. La copiii din lotul 2, tratamentul a avut efect clinic pozitiv în 80% cazuri.

Concluzii

Caracterul schimbărilor reactivității imunologice și al rezistenței preimune la copiii cu amigdalită cronică compen-

sată a fost mai calitativ în tratamentul prin schema complexă (terapie locală imunomodulatoare cu autocelulele activate). La aplicarea doar a metodei terapeutice tradiționale, un șir de indici imunologici se schimbă mai puțin.

Aplicarea metodei de stimulare a imunității locale cu autocelule mononucleate activate la copiii cu amigdalită cronică compensată diminuează prezența florei streptococului β -hemolitic pe suprafața amigdaliană.

Tratamentul etiopatogenetic complex al amigdalitei cronice la copii, combinat cu terapia imunostimulatoare locală, are un efect clinico-imunologic pozitiv.

References

1. Ababii I, Ciobanu B, Ghadirim Gh, et al. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. Chișinău, 2011;192-218.
2. Ababii I, Danilov L, Vinogradova T, et al. Rolul focarului infecțios local și particularitățile imunologice în amigdalita cronică la copii. *Buletin de perinatologie*. 2013;58(2):25-29.
3. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Oto-laryng*. 1996;523(Suppl):55-59.
4. Casteleyn C, Breugelmans S, Simoens B, et al. The tonsils revisited: review of the anatomical localization and histological characteristics of the tonsils of domestic and laboratory animals. *Hum Immunol*. 2013;74(6):708-712.
5. Danilov L. Amigdalita cronică la copii [Chronic tonsillitis in children]. Chișinău, 2014;137-158.
6. Danilov L. Problema amigdalitei cronice în otorinolaringologie și pediatrie (sinteză de literatură). *Buletin de perinatologie*. 2013;2(58):143-148.
7. Scadding Glenis K. Immunology of the tonsil: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1990;83:104-107.
8. Joyce EA, Popper SI, Falkow S. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization induces type I interferons and interferon-induced gene expression. *PLoS One*. 2011;6(11):266-284.
9. Quigley Máire F, Gonzalez Veronica D, Granath Anna, et al. CXCR5+CCR7-CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. *European Journal of Immunology*. 2007;37:3352-3362.
10. Todorovici Mirosljub M, Zvrko Elvir Z. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn. J. Med. Sci.* 2013;13(4):231-236.
11. Murphy ME, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *J Immunol*. 2011;186(10):5556-5568.
12. Sada-Ovalle I, Talayero A, Chavéz-Galán L, et al. Functionality of CD4+ and CD8+ T cells from tonsillar tissue. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012;168:200-206.
13. Wong MC, Chung CH. Group A streptococcal infection in patients presenting with a sore throat at an accident and emergency department: prospective observational study. *HKMJ. Hong Kong*. 2002;8(2):112-123.



Some medical aspects specific for children with oral cavity diseases in the Republic of Moldova

V. Trifan

Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery for Children, Pedodontics and Orthodontics
 Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
 Corresponding author: trifan_dent@yahoo.com. Manuscript received November 07, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: The increase of frequency of the dental-maxillary anomalies has an impact both at personal and at social level. The public health problem implies the determination of the level of extension of the dental-maxillary anomalies within the population, determining the treatment objectives form case to case. The aim of this study was to assess some medical-social aspects in children with diseases of the oral cavity in order to emphasize some peculiarities depending on the territorial distribution in the Republic of Moldova.

Material and methods: The results of the descriptive study are presented in this article, according to the scope of the selective sample. As research tool, a specially developed questionnaire was used. The questionnaire consists of two parts: 1- general part, and 2- special part. A total of 1710 questionnaires were collected, where the research unit was formed of children of school age.

Results: The analysis of some medical-social aspects of the families from where the respondents come allowed to obtain that: $68.9 \pm 1.12\%$ of children live in complete families, $18.6 \pm 0.94\%$ live in incomplete families, and $12.5 \pm 0.79\%$ live with their grandparents. As a result of examination of the condition of teeth and oral cavity, dental position problems were identified in 38.2% cases, followed by space deficit on the dental arch 31%, sensitive teeth 29.9%, gingival pain 22.1%, dental pain 24.6%, showing the need for prevention in orthodontics from the early childhood period. The oral cavity diseases have a negative impact on the daily activities in children; the highest frequency was obtained for children socialization – 43.5%, alimentation 36.6% and 35.8% – smiling. It is alarming the fact that the oral cavity diseases also have a negative impact on the psycho-emotional status of children 22.3% of cases.

Conclusions: Various oral cavity diseases have a negative impact both on the oral health and on the psycho-emotional status of the children of school age.

Key words: oral cavity diseases, negative impact, oral health.

Unele aspecte medico-sociale caracteristice copiilor cu afecțiuni ale cavității bucale din Republica Moldova

Actualitatea temei

Obiectivele studiului epidemiologic au o importanță deosebită atât din punct de vedere științific, cât și practic, fiind esențiale în aprecierea stării de sănătate a populației și direcțiile ei de evoluție; elaborarea și implementarea programelor de sănătate; evaluarea rezultatelor obținute în ortodonția preventivă și curativă. Studiul epidemiologiei anomaliilor dento-maxilare are la bază două specialități: antropologia și ortodonția. Creșterea incidenței malocluziei în epoca modernă se suprapune, în mod cert, cu progresul tehnic de aceea, odată cu scăderea stimulilor funcționali prin trecerea la o alimentație rafinată, s-a remarcat și scăderea în dimensiuni a dinților și a maxilarelor, proces evolutiv cu implicații evidente în etiologia malocluziilor [2, 4]. Creșterea frecvenței anomaliilor dento-maxilare produce impactul la nivel personal și social. Problema sănătății publice implică determinarea nivelului de extindere în populație a anomaliilor dento-maxilare, determinând necesitatea și obiectivele de tratament de la caz la caz [7, 8]. Obiceiurile vicioase, prin dezechilibrul prezent la nivelul structurilor funcționale musculare, provoacă tulburări grave directe sau indirecte ale creșterii dimensionale și direcționale a maxilarelor. Astfel, respirația orală, sugerea sau interpoziția limbii, produc proalveolie bimaxilară, inocluzie verticală, înghesuiri sau spațieri dento-alveolare. Caria dentară și complicațiile ei influențează dezvoltarea aparatului dento-maxilar prin două aspecte: efectul cariei în sine și a cariei complicate prin pierderea precoce a unor dinți, de aceea în studiul dat, este prezentată analiza

influenței sănătății orale în apariția anomaliilor dento-maxilare [1, 5, 9]. Studiul epidemiologic efectuat de mai mulți cercetători din diferite țări demonstrează că, anomaliile dento-maxilare sunt în creștere și pot fi depistate la diferite perioade de vârstă. Conform datelor Tiominen M.L., Tiominen R.J. (1994, cit. Ф.Я. Хорошилкина), anomaliile dento-maxilare se întâlnesc la 47,0% copii și adolescenți finlandezi; în Danemarca - la 45,0%, (Burgersdijc K.V., 1991), iar în Norvegia – 37% (Espeland L.V., 1991); în SUA – 35%; în Rusia – 49,0%; în Ucraina – 75,0% la copiii de 3 ani (Udovițcaia E.V. și colab., 1983); în România – 41,9% (Shapira), 50,0-60,0% (Cocirlă E. și colab.), 75,0% (Firu P., Rusu M.), Dorobăț V., Stanciu D., 2007 au relevat o frecvență de 71,6% a anomaliilor dento-maxilare [3]. Studiul epidemiologic din Republica Moldova a fost efectuat pe un lot de 1710 elevi cu vârsta de 6-18 ani din cele trei regiuni teritoriale ale Republicii Moldova, unde frecvența anomaliilor dento-maxilare constituie în 79,1 cazuri din lotul de studiu, unde malocluzia de clasa I – în 38,6% cazuri, malocluzia de clasa II – 27,9%, aocluzia de clasa III – 6,9%. În studiu, s-a determinat și frecvența ocluziei adânci – 41%, inocluziei verticale – 43,2%, laterogației – 56,2%, laterodeviației mandibulare – 14,8% (Trifan V., Lupan I., Railean S., 2014). În baza analizei statistice, se determină majorarea frecvenței anomaliilor dento-maxilare în timp și, ca urmare, apare necesitatea tratamentului ortodontic interceptiv și implementarea mijloacelor de prevenție, care induc normalizarea disfuncțiilor aparatului dento-maxilar și îndepărtarea deprinderilor vicioase.

Scopul studiului: evaluarea unor aspecte medico-sociale la copiii cu afecțiuni ale cavității bucale pentru a evidenția unele particularități în funcție de distribuția teritorială din Republica Moldova.

Obiectivele studiului

1. Unele caracteristici medico-sociale ale familiilor respondenților din studiu.
2. Caracteristica stării dinților și a cavității bucale la copiii investigați, în funcție de regiunile de dezvoltare.
3. Evaluarea stării psihoemoționale și deprinderilor vicioase ale copiilor din lotul de cercetare.

Material și metode

În acest articol, sunt prezentate rezultatele studiului descriptiv, conform volumului eșantionului selectiv. Ca instrument pentru cercetare a servit un chestionar special elaborat de către autor. În baza acestui studiu, s-au acumulat 1710 chestionare. Chestionarul constă din două părți: 1 - partea generală și 2 - partea specială. Partea specială a inclus depistarea anomaliilor dento-maxilare în funcție de cele trei planuri de referință (sagital, vertical și transversal), care se manifestau prin diferite grade de severitate, la fel s-a analizat frecvența anomaliilor dentare de grup și dinților izolați. Partea generală a constat în analiza unor aspecte medico-sociale, care vor fi mai detaliat expuse în această lucrare. Copiii examinați sunt elevi din școlile republicii, vârsta respondenților fiind de la 6 până la 18 ani. Pentru analiză, au fost calculate valorile relative și medii. Semnificația statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat în baza criteriului t-Student pentru intervalul de încredere de cel puțin 95,0% ($p < 0,05$). Unele dintre rezultatele obținute sunt prezentate cu ajutorul tabelelor și diagramelor. Prin stratificarea proporțională, cercetarea a acoperit trei regiuni de dezvoltare a țării: RDD Nord – 396 (23,2%), RDD Centru – 638 (37,3%) și RDD Sud – 676 (39,5%), din ei locuitori ale mediului urban sunt $52,2 \pm 1,21\%$ și rural – $47,8 \pm 1,21\%$ ($t = 2,5756, p < 0,05$). În funcție de sex, în cercetare au predominat semnificativ fetițele ($53,3 \pm 1,20\%$), în comparație cu băieții ($46,7 \pm 1,20\%$) ($t = 3,8682, p < 0,001$). În funcție de grupurile de vârstă, fiecare al doilea respondent avea de la 10 până la 14 ani, vârsta medie a lotului fiind de $12,94 \pm 0,064$ ani (fig. 1).

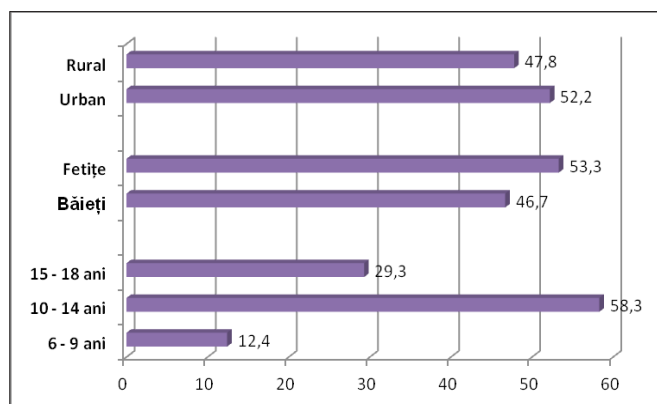


Fig. 1. Repartizarea respondenților în funcție de reședință, sex și grupuri de vârstă (%).

Rezultate obținute

Analiza unor aspecte medico-sociale ale familiilor, de unde provin respondenții, a permis constatarea că $68,9 \pm 1,12\%$ dintre copii locuiesc în familii complete, în familii incomplete locuiesc $18,6 \pm 0,94\%$ (11,4% numai cu mama și 7,2% - numai cu tata), iar $12,5 \pm 0,79\%$ locuiesc cu bunicii. Conform nivelului de studii, părinții s-au repartizat în felul următor: studii superioare au 28,5% dintre mame și 18,9% dintre tați, studii medii profesionale au indicat 28,5% dintre mame și 30,7% dintre tați, fără studii au fost 5,4% dintre mame și 6,7% dintre tați (fig. 2).

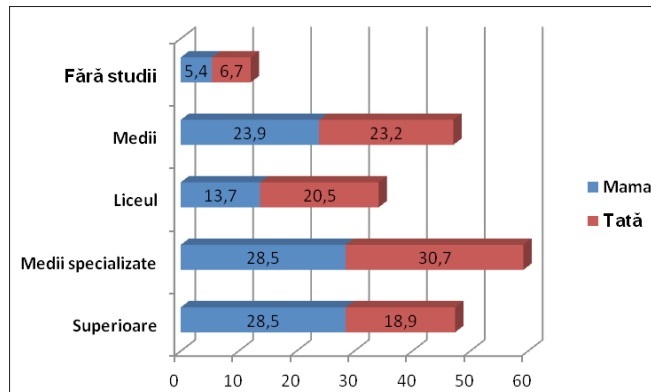


Fig. 2. Repartizarea părinților după nivelul de studii (%).

Fiecare al treilea părinte ($37,0 \pm 1,17\%$) nu este încadrat în câmpul muncii. Activitatea profesională în condiții nocive de lucru au indicat 5,2% dintre părinți. Majoritatea părinților activează în țară ($67,9 \pm 1,13\%$), totuși $32,1 \pm 1,13\%$ activează peste hotarele țării ($t = 22,422, p < 0,001$), dintre ei 18,4% – mame și 13,7% – tați. Ținem să menționăm că părinții sunt de origine socială intelectuali RDD Nord – 21,2%, Centru – 26,2%, Sud – 28,2%, de origine muncitori RDD Nord, RDD Sud, cu prevalență aproximativ egală între regiunile respective de 47%, 46,9%, prevalența cea mai înaltă o dețin cei de origine agricultori, care se manifestă în regiunea RDD Centru, 22,3% (fig. 3, 4).

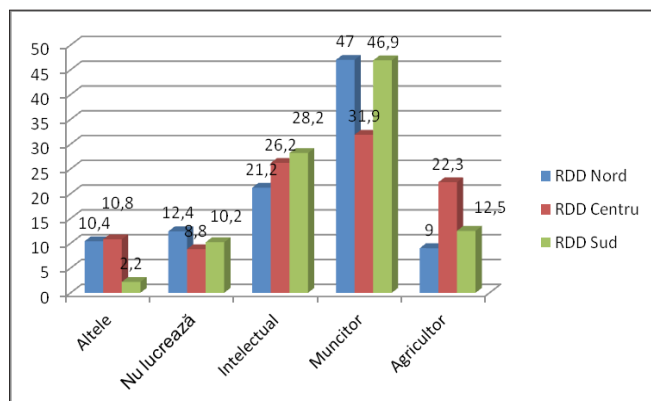


Fig. 3. Caracteristica părinților în funcție de activitatea profesională în RDD RM(%).

Unul dintre obiectivele cercetării a fost și determinarea stării dinților și a cavității bucale la copiii din Republica

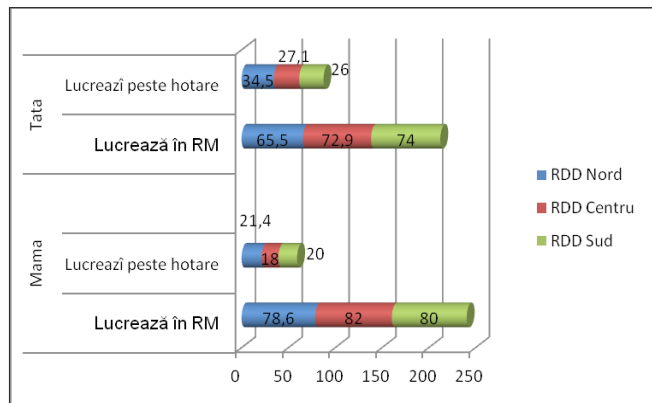


Fig. 4. Cota părinților care activează în țară și peste hotare (%).

Moldova. În urma examinării, la o treime dintre copii ($38,2 \pm 1,17\%$) au fost identificate anomalii de poziție dentară, urmate de deficit de spațieri dentare ($31,0 \pm 1,12\%$), dinte sensibil ($29,9 \pm 1,11\%$), de schimbări ale culorii dinților ($26,6 \pm 1,07\%$). Fiecare al cincilea copil a avut dureri ale gingiei,

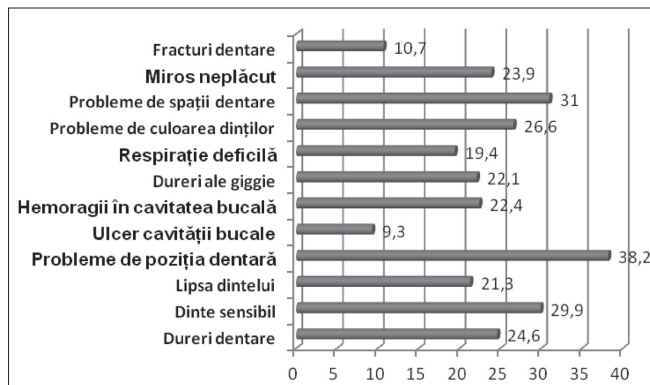


Fig. 5. Frecvența afecțiunilor cavității orale la respondenții din lotul de cercetare (%).

hemoragii în cavitatea bucală, lipsa dintelui, dureri dentare ($22,1 \pm 1,00\%$, $22,4 \pm 1,01\%$, $21,3 \pm 0,99\%$, $24,6 \pm 1,04\%$, respectiv). Fracturi dentare și ulcere ale cavității bucale s-au determinat la cca 10,0% dintre copiii investigați (fig. 5).

Pentru a evidenția unele particularități, a fost efectuată

Tabelul 1

Frecvența afecțiunilor cavității orale în lotul de cercetare în funcție de regiunile de dezvoltare (abs.,%)

| N/o | Senzații | RDD Nord, n = 396 | | RDD Centru, n = 638 | | RDD Sud, n = 676 | |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------|---------------------|--------------|------------------|--------------|
| | | Abs. | P ± ES (%) | Abs. | P ± ES (%) | Abs. | P ± ES (%) |
| 1. | Dureri dentare | 78 | 19,7 ± 1,99 | 100 | 15,7 ± 1,44 | 144 | 21,3 ± 1,57 |
| $X^2 = 11,313; gl=2; p < 0,01$ | | | | | | | |
| 2. | Dinte sensibil | 83 | 20,9 ± 2,04 | 113 | 17,7 ± 1,51 | 165 | 24,4 ± 1,65 |
| $X^2 = 7,658; gl = 2; p < 0,01$ | | | | | | | |
| 3. | Lipsa dintelui | 97 | 24,5 ± 2,16 | 86 | 13,5 ± 1,35 | 67 | 9,9 ± 1,49 |
| $X^2 = 40,668; gl = 2; p < 0,001$ | | | | | | | |
| 4. | Probleme de poziție dentară | 145 | 36,6 ± 2,42 | 163 | 25,5 ± 1,73 | 146 | 21,6 ± 1,58 |
| $X^2 = 17,144; gl = 2; p < 0,001$ | | | | | | | |
| 5. | Ulcer CB | 23 | 5,8 ± 1,17 | 22 | 3,4 ± 0,72 | 44 | 6,5 ± 0,95 |
| $X^2 = 1,687; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 6. | Hemoragii în CB | 38 | 9,6 ± 1,48 | 76 | 11,9 ± 1,28 | 117 | 17,3 ± 1,45 |
| $X^2 = 5,733; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 7. | Dureri ale gingiei | 70 | 17,8 ± 1,92 | 77 | 12,1 ± 1,29 | 108 | 15,9 ± 1,41 |
| $X^2 = 6,267; gl = 2; p < 0,05$ | | | | | | | |
| 8. | Respirație deficilă | 68 | 17,2 ± 1,89 | 94 | 14,7 ± 1,40 | 71 | 10,5 ± 1,18 |
| $X^2 = 14,174; gl = 2; p < 0,001$ | | | | | | | |
| 9. | Probleme de culoare a dinților | 56 | 14,1 ± 1,75 | 85 | 13,3 ± 1,34 | 151 | 22,3 ± 1,60 |
| $X^2 = 8,788; gl = 2; p < 0,05$ | | | | | | | |
| 10. | Probleme de spații dentare | 117 | 29,5 ± 2,29 | 114 | 17,9 ± 1,52 | 120 | 17,8 ± 1,47 |
| $X^2 = 23,087; gl = 2; p < 0,001$ | | | | | | | |
| 11. | Miros neplăcut | 43 | 10,9 ± 1,57 | 80 | 12,5 ± 1,31 | 122 | 18,0 ± 1,48 |
| $X^2 = 4,610; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 12. | Fracturi dentare | 39 | 9,8 ± 1,49 | 41 | 6,4 ± 0,97 | 103 | 15,2 ± 1,38 |
| $X^2 = 12,572; gl = 2; p < 0,01$ | | | | | | | |
| | TOTAL | 857 | 216,4 ± 7,98 | 1051 | 164,7 ± 4,09 | 1358 | 200,9 ± 5,48 |
| $X^2 = 10,541; gl = 2; p < 0,01$ | | | | | | | |

analiza acestor caracteristici în funcție de regiunile de dezvoltare. Așadar, dureri dentare cu frecvență statistic semnificativă înaltă s-a determinat la 21,3 ± 1,57% respondenți din RDD Sud, în comparație cu respondenții din RDD Nord și RDD Centru ($X^2 = 11,313$, $gl = 2$, $p < 0,01$). Dintre sensibil au indicat cel mai frecvent copiii din RDD Sud (24,4 ± 1,65%), însă lipsa dintelui s-a constatat de 2,5 ori mai frecvent în RDD Nord, în comparație cu RDD Sud (24,5 ± 2,16% și 9,9 ± 1,49%, respectiv). Hemoragii în cavitatea bucală au fost semnalate cu frecvența cea mai mare în RDD Sud – 17,3 ± 1,45%, care este de cca 2,0 ori mai mare decât în RDD Nord ($X^2 = 15,733$, $gl = 2$, $p < 0,001$). Probleme de spațiere dentară cu valori mai semnificative s-au constatat în RDD Nord 29,5 ± 2,29% (tab. 1).

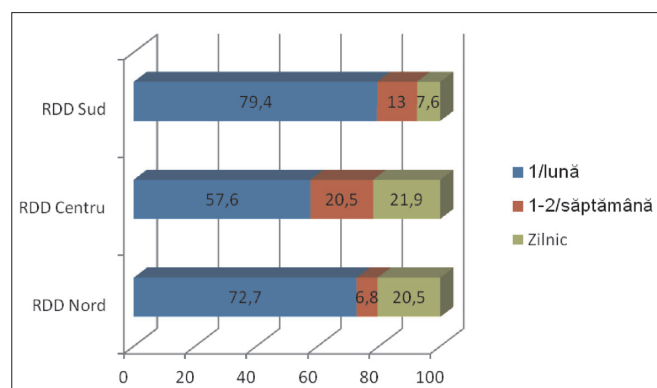


Fig. 6. Frecvența senzațiilor care caracterizează starea dinților și a cavității bucale la copiii investigați (%).

La 56,0 ± 1,20% de copii, nu s-au constatat schimbări în starea dinților și a cavității bucale, însă la copiii la care au fost diagnosticate afecțiuni ale cavității orale, frecvența acestora a fost diferită: în fiecare zi aceste afecțiuni erau prezente la 6,1% copii, o dată sau de două ori pe săptămână – în 6,6% cazuri, și o dată sau de două ori pe lună – la 31,3% copii (fig. 6). Aceste afecțiuni ale cavității bucale au un impact negativ asupra unor activități zilnice ale copiilor. Frecvența cea mai mare s-a obținut la socializarea copiilor (43,5 ± 1,19%), fonația care are o importanță majoră pentru curriculum a fost dereglată în 38,4 ± 1,18% cazuri, alimentația și zâmbetul au fost prezente practic la valori identice la fiecare al treilea copil (36,6 ± 1,16% și 35,8 ± 1,15%, respectiv). Fiecare al patrulea copil are dificultăți în efectuarea igienei cavității orale, ceea ce duce la creșterea frecvenței afecțiunilor dinților și cavității orale (25,4 ± 1,05%). Ne alarmează faptul, că aceste afecțiuni influențează negativ și asupra stării emoționale a copiilor în 22,3 ± 1,01% cazuri, ceea ce provoacă dificultăți în calitatea vieții acestora (fig. 7).

Analiza acestor caracteristici în funcție de regiunile de dezvoltare, a evidențiat unele diferențe semnificative statistice la astfel de caracteristici cum ar fi: alimentația cu frecvența cea mai mare în RDD Sud (18,9 ± 1,51%), în comparație cu RDD Nord (14,6 ± 1,77%) și RDD Centru (16,5 ± 1,47%) ($X^2 = 6,122$, $gl = 2$, $p < 0,05$), efectuarea igienei cavității orale cu o frecvență de cca 2,0 ori mai mare în RDD Centru,

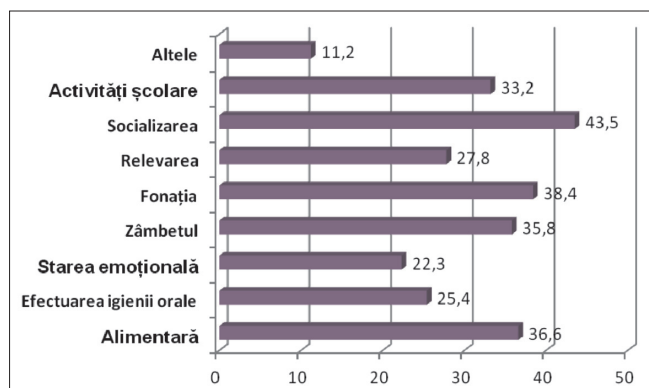


Fig. 7. Frecvența afectării activităților zilnice ale copiilor cu diferite senzații din partea dinților și a cavității bucale (%).

comparativ cu RDD Nord și RDD Sud și zâmbetul cu o frecvență înaltă în RDD Sud (10,1 ± 1,16%). După alte activități zilnice nu au fost obținute diferențe semnificative statistice în funcție de regiunile de dezvoltare. Trebuie de menționat că 35,9 ± 2,41% dintre respondenții din RDD Nord, 45,1 ± 1,97% din RDD Centru și 47,8 ± 1,92% din RDD Sud au indicat afectarea activităților zilnice ($X^2 = 12,457$, $gl = 2$, $p < 0,01$) (tab. 2).

În urma analizei pe care am efectuat-o, a fost stabilită cu o diferență semnificativă statistică prezența deprinderilor vicioase la 57,2 ± 1,19% ($t = 8,5099$, $p < 0,001$) de copii examinați. Fiecare al patrulea copil (25,7 ± 1,06%) practică o deprindere vicioasă o dată pe zi, fiecare al cincilea (20,1 ± 0,97%) – de 2-5 ori pe zi și 11,4 ± 0,77% – de 6 și mai multe ori pe zi (fig. 8). Influența nocivă a deprinderilor vicioase induce diferite modificări în perioada de formare și dezvoltare a aparatului dento-maxilar, deaceia îndepărtarea acestor vicii este necesară în perioada dentiției mixte.

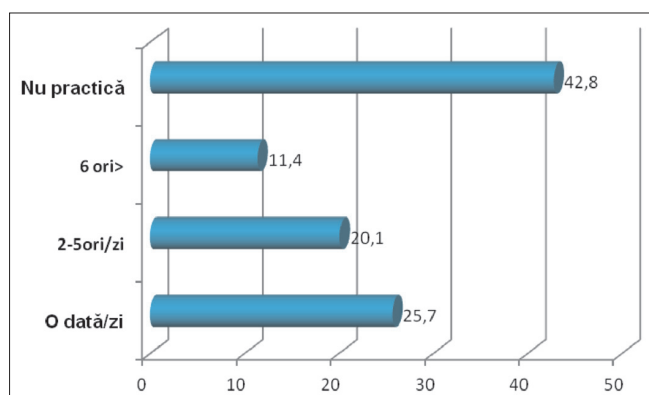


Fig. 8. Frecvența repetată a deprinderilor vicioase în lotul de cercetare (%).

În 14,3% cazuri, acest viciu afectează comportamentul copiilor în clasă sau a altor persoane din lotul total, iar în RDD Nord această valoare este de 22,8%, în RDD Sud – 13,5% și RDD Centru – 11,1% (fig. 9).

Prezintă interes analiza conform vârstei a copiilor de când s-a depistat deprinderea vicioasă, în lotul total fiind de 7,1 ± 2,1 ani, în RDD Nord – 6,8 ± 1,6 ani, în RDD Centru

Tabelul 2

Frecvența afectării activităților zilnice în lotul de cercetare,
în funcție de regiunile de dezvoltare (abs.,%)

| N/o | Activități zilnice | RDD Nord, n = 396 | | RDD Centru, n = 638 | | RDD Sud, n = 676 | |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------|---------------------|-------------|------------------|-------------|
| | | Abs. | P ± ES (%) | Abs. | P ± ES (%) | Abs. | P ± ES (%) |
| 1. | Alimentare | 58 | 14,6 ± 1,77 | 105 | 16,5 ± 1,47 | 128 | 18,9 ± 1,51 |
| $X^2 = 6,122; gl = 2; p < 0,05$ | | | | | | | |
| 2. | Efectuarea igienei orale | 19 | 4,8 ± 1,07 | 70 | 10,9 ± 1,23 | 39 | 5,8 ± 0,89 |
| $X^2 = 5,988; gl = 2; p < 0,05$ | | | | | | | |
| 3. | Stare emoțională | 10 | 2,5 ± 0,78 | 13 | 2,0 ± 0,55 | 29 | 4,3 ± 0,78 |
| $X^2 = 4,741; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 4. | Zâmbet | 27 | 6,8 ± 1,27 | 34 | 5,3 ± 0,89 | 68 | 10,1 ± 1,16 |
| $X^2 = 6,254; gl = 2; p < 0,01$ | | | | | | | |
| 5. | Fonație | 3 | 0,8 ± 0,45 | 13 | 2,0 ± 0,55 | 2 | 0,3 ± 0,21 |
| $X^2 = 4,652; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 6. | Relaxare | 5 | 1,3 ± 0,57 | 13 | 2,0 ± 0,55 | 11 | 1,6 ± 0,48 |
| $X^2 = 4,878; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 7. | Socializare | 4 | 1,0 ± 0,50 | 15 | 2,4 ± 0,61 | 12 | 1,8 ± 0,51 |
| $X^2 = 4,596; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 8. | Activități școlare | 5 | 1,3 ± 0,57 | 8 | 1,3 ± 0,45 | 18 | 2,7 ± 0,62 |
| $X^2 = 4,888; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| 9. | Altele | 11 | 2,8 ± 0,83 | 17 | 2,7 ± 0,64 | 16 | 2,4 ± 0,59 |
| $X^2 = 3,985; gl = 2; p > 0,05$ | | | | | | | |
| | TOTAL | 142 | 35,9 ± 2,41 | 288 | 45,1 ± 1,97 | 323 | 47,8 ± 1,92 |
| $X^2 = 12,457; gl = 2; p < 0,01$ | | | | | | | |

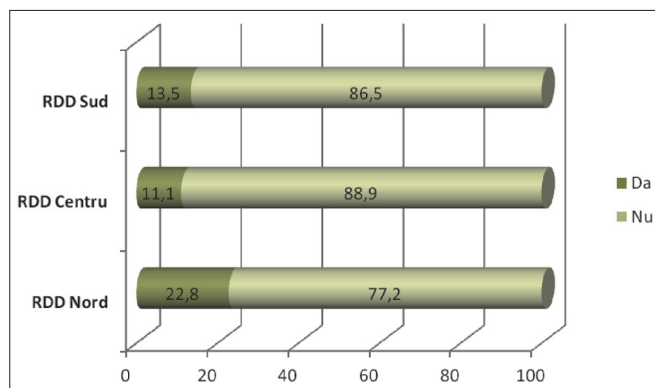


Fig. 9. Structura respondenților în funcție de afectarea comportamentului la prezența deprinderilor vicioase și regiunile de dezvoltare (%).

– 7,3 ± 2,6 ani și RDD Sud – 7,1 ± 1,9 ani. Vârsta, la care copiii au stopat acest viciu este pentru lotul total de 11,0 ± 3,1 ani cu valoarea identică pentru RDD Centru (11,0 ± 2,8 ani). Valoarea cea mai joasă s-a înregistrat în RDD Nord – 9,0 ± 2,4 ani și cea mai mare – în RDD Sud (11,7 ± 3,2 ani) ($p > 0,05$), deaceia eradicarea deprinderilor vicioase în perioada dentiției mixte și implementarea tratamentului interceptiv duce la micșorarea frecvenței anomaliilor dento-maxilare.

Concluzii

1. Analiza unor aspecte medico-sociale ale familiilor de unde provin respondenții a constatat că 68,9% dintre copii locuiesc în familie completă și 18,6% – în familie incompletă, din care tocmai 12,5% locuiesc cu bunei sau tutelă. S-a stabilit că 32,1% dintre părinți lucrează peste hotare, dintre ei 18,4% sunt mame și 13,7% tați, factor social ce influențează indirect, dar negativ asupra stării de sănătate orală a copiilor.

2. În urma examinării stării dinților și cavității bucale, au fost identificate probleme de poziție dentară în 38,2% cazuri, urmată de deficit de spațiu pe arcada dentară 31%, dinte sensibil 29,9%, durere de gingie 22,1%, durere dentară 24,6%, ceea ce indică necesitatea prevenției în ortodonție încă din perioada precoce a copilăriei.

3. În RDD Sud, au fost stabilite cu o frecvență mai mare senzații dentare cum ar fi: dureri dentare, dinte sensibil și hemoragii în cavitatea bucală. În RDD Nord, frecvența mai ridicată s-a constatat la spații dentare și lipsa dintelui.

4. Afecțiunile cavității bucale au un impact negativ asupra activităților zilnice la copiii din lotul de studiu. Frecvența cea mai mare s-a obținut la socializarea copiilor – 43,5%, alimentația – 36,6% și 35,8% – zâmbetul. Alarmant este faptul, că afecțiunile stomatologice influențează negativ și asupra stării psihoemoționale a copiilor în 22,3% cazuri.

References

1. Bortz W. Biological Basis of Determinants of Health. *Am J Public Health*. 2005;95(3):389-392.
2. Yavuz I, Ikbali A, Baydas B, et al. Longitudinal postero-anterior changes in transverse and vertical craniofacial structures between 10 and 14 years of age. *Angle Orthod*. 2004;74:624-629.
3. McNamara JA Jr, Brudon WL. Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. *Ann Arbor, Mich: Needham Press Inc*. 2001;73:2
4. Huggis DG, McBride LJ. The influence of the upper incisor position on soft tissue facial profile. *Br J Orthod*. 1975;2:141-146.
5. Cevidanes LH, Oliveira AE, Motta A, et al. Head orientation in CBCT-generated cephalograms. *Angle Orthodontist*. 2009;79:971-977.
6. Proffit W. Contemporary Orthodontics. St Louis, Mo: Mosby, 1999;160-175.
7. Contreras DG. Socio-economic impact of disability in Latin America Chile and Uruguay. Santiago Universidad de Chile, Departamento de Economia, 2006.
8. Spinei L. Medicina bazată pe dovezi – o transformare a modului de activitate în medicină practică. Materialele Congresului III al Medicilor de Familie, mai 2012. *Curier Medical*. 2012;3:329-331.
9. Wilkinson R, Marmot M. Social Determinants of Health. The Solid Facts. WHO, Copenhagen, 2003;1-33.

Rezistențional deformation capacities of the human common bile duct

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 October 10, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: The fundamental directions of biology and medicine long ago included in the sphere of their research the study of physico-mechanical properties of the various anatomical structures. This information has direct use in medical practice, in the foreground in reparative interventions. At the present stage it is difficult to name any anatomical structures which have no interest in reconstructive surgery. Furthermore, each organ or tissue, viewed in terms of safety of biological materials, has certain tensometric parameter values that should be taken into consideration, including habitual daily practice, alongside with the medical one. So the safety of the biological materials (less matters the system that it represents) is one of the determining factors in adapting the organs to the new exceptional conditions of the ambient environment. At the present stage more and more anatomical structures are the subject for the tensometric research.

Material and methods: Rezistențional-strain values of human common bile duct walls were established on a group comprising 30 cases. Ordinary tensometric methods were practiced. The samples were subjected to mechanical stresses only in the longitudinal direction. The length of the samples range from 4 to 6 cm. Kg/force unit of measurement was used. The limit resistance is determined by the ratio of the breaking strength in kg/f, and the sample cross-sectional area expressed in mm². Relative extension was expressed in %.

Results: Analysis of data obtained showed the following values: $\delta = 97.87:352.8 = 0.277 \text{ kgf/mm}^2$ or 2.72 N/mm^2 ; $\epsilon = 4.55:3.11 \times 100 = 146.3\%$; $E = 277:146.3 = 1.893 \text{ gf/mm}^2$ and 0.019 N/mm^2 . So each sample was subjected to complete destruction under the action of the mechanical stresses which vary between 2.2 kg and 4.7 kg – 19.62 and 46.11 N, or between 22 and 47 MPa.

Conclusions: There were set the major tensometric parameter values: force of destruction of evidence, the strength limit, maximum relative extension and the rigidity coefficient (Young's modulus). High resistance to mechanical stress opposes human common bile duct walls, no matter how the samples were cut: strip-shaped or tubular segments (without dissecting them longitudinally). The force destruction of a sample strip is equivalent to 3.262 kg/f and tubular samples – 4.076 kg/f.

Key words: tensiometric researches, biomechanical peculiarities, common bile duct.

Capacitățile rezistențional-deformative ale ductului biliar comun

Introducere

Direcțiile fundamentale ale biologiei și medicinei demult au inclus în sfera cercetărilor lor studierea proprietăților fizi-co-mecanice ale diverselor structuri anatomice. Informația respectivă are uz nemijlocit în practica medicală, în primul rând, în intervențiile reparatorii. La etapa actuală, este greu de numit o formațiune anatomică care nu ar prezenta interes pentru chirurgia reconstructivă. Mai mult, fiecare organ sau țesut, privit prin prisma siguranței materialelor biologice, dispune de anumite valori ale parametrilor tensometrici, de care trebuie de ținut cont, inclusiv în practica habituală cotidiană, nemaivorbind de cea medicală. Deci, siguranța materialelor biologice (mai puțin contează sistemul pe care îl reprezintă)

este unul din factorii determinanți în adaptarea organelor la noi condiții excepționale referitoare la mediul de ambianță. La etapa actuală, tot mai multe formațiuni anatomice sunt supuse cercetărilor tensometrice.

În literatura de specialitate, am întâlnit și alte studii tensometrice. Astfel, I. Cateriniuc (2010) a determinat valorile indicatorilor tensometrici ai aparatului ligamentar al ficatului; O. Belic (2005) a efectuat un studiu similar cu referință la aparatul ligamentar al uterului la femei. Un studiu experimental, care include și examinări tensometrice ale materialelor de suturare a plăgilor – *arahnopiafilum* și catgut standard – îi aparține competitorului R. Turchin (2010). Grație cercetărilor efectuate de H.H. Kuznetsov (1958), medicina practică

s-a îmbogățit cu un șir de materiale plastice noi pentru acele timpuri, confecționate din peritoneul bovinelor. Autorul a examinat și proprietățile fizico-mecanice ale peritoneului, fâșii ale căruia (cu o suprafață de 1 mm² în secțiune transversală) suportă solicitări egale cu 6-7 kg. Peritoneul afectat prin boala aderențială, de asemenea, a servit drept obiect de studiu, precum și pielea [6, 7] și fasciile conservate – în calitate de material plastic [8], și pahimeningele encefalic confecționate în același scop [3]. Au fost evaluate și proprietățile biomecanice ale craniului, precum și ale tendonului lui Ahile [9].

Totodată, în literatura de specialitate la care am avut acces, am întâlnit un număr relativ mic de comunicări, care se referă la caracteristicile fizico-mecanice ale tractului gastrointestinal, nemaivorbind de canalele eliminatorii biliar și pancreatic sau alte componente ale complexului BPD. Așadar, informația referitor la caracteristicile fizico-mecanice ale pereților tractului gastrointestinal, în opinia noastră, la moment, este în proces de acumulare și actual. Prin urmare, scopul actualei cercetări a fost determinarea capacităților biomecanice ale pereților coledocului la om prin stabilirea valorilor parametrilor tensometrici principali: forța de distrucție a probelor, rezistența limită, extensia relativă maximă și coeficientul rigidității (modulul Young).

Material și metode

Valorile rezistenționale-deformative ale pereților coledocului uman au fost stabilite pe un lot care surprinde 30 de cazuri. Au fost practicate metode tensometrice obișnuite. Probele au fost supuse solicitărilor mecanice numai în sens longitudinal deoarece, din organul dat, decuparea probelor în sens circular este imposibilă. Lungimea probelor varia de la 4 la 6 cm; ele se separau la nivelul fuzionării canalului colecistic cu DHC în sens distal. Printr-o incizie longitudinală a peretelui coledocian anterior, coledocul se desfășura într-un singur plan, căpătând forma unei bandelete. Atât lățimea, care varia între 10 și 14 mm, cât și grosimea probelor, se stabilesc cu ajutorul unui micrometru. După cum s-a menționat, valorile parametrilor sus-numiți sunt necesare pentru stabilirea ariei secțiunilor transversale (S) a fiecărei probe.

Examinarea probelor s-a efectuat în felul următor. Probe din organele supuse studiului, cu lungimea de 40-60 de mm, se fixau în clemele unui dispozitiv-tensometru, elaborat de autor (certIFICATE de inovator nr. 5359 din 12.05.2014, nr. 5358 din 02.05.2014, nr. 5362 din 08.05.2014). Dispozitivul respectiv a fost etalonat în Laboratorul catedrei Rezistența materialelor a facultății Inginerie și Management în Construcția de Mașini, UTM, Chișinău. Indicațiile dispozitivului folosit de noi au fost comparate, experimentând aceleași tipuri de materiale și aceleași număr de probe la mașina de încercări mecanice „FP-10” (Germania) în laboratorul sus-amintit. Astfel, a fost verificat gradul de precizie al dispozitivului de construcție proprie.

Calculând valorile indicatorilor tensometrici, am folosit unitatea de măsură kg/forță. Aceleași valori pot fi recalulate și exprimate în alte unități, de exemplu, în *newtoni* (N) în Pa. Un kgf echivalează cu 9,81 N sau cu 10 MPa.

Rezistența limită se stabilește prin raportul forței de rupe-

re, în kgf, (sau alte unități) și suprafața secțiunii transversale a probelor supuse examinării, exprimată în mm².

Extensia relativă maximă a probelor se calculează în baza alungirii absolute finale a lor, raportată la lungimea inițială a materialului supus examinării; rezultatele se exprimă în %.

Rezultate obținute

Analiza datelor obținute a demonstrat că forța de distrucție a probelor sumar echivala cu 97,87 kgf; altfel spus, în medie fiecare probă rezista 3,262 kgf/caz sau 32,0 N. Însă valorile oscilau între 2,2 kgf și 4,7 kgf.

Deci, având informația necesară, s-au calculat valorile fiecărui parametru tensometric de bază referitor la pereții coledocului: rezistența limită (δ), extensia relativă maximă (ϵ) și coeficientul rigidității (E).

Astfel, au fost obținute următoarele valori: $\delta = 97,87 : 352,8 = 0,277 \text{ kgf/mm}^2$ sau $2,72 \text{ N/mm}^2$; $\epsilon = 4,55 : 3,11 \times 100 = 146,3\%$; $E = 277 : 146,3 = 1,893 \text{ gf/mm}^2$, sau $0,019 \text{ N/mm}^2$.

Deci, fiecare probă decupată din pereții coledocului, a fost supusă desfigurării complete sub acțiunea unui efort mecanic, care oscila între 2,2 kgf și 4,7 kgf – 19,62 și 46,11 N, sau între 22 și 47 MPa. S-a observat că solicitările mecanice, referitoare la coledoc, depășesc mult forța de distrucție a pereților segmentelor duodenale cât și pe cea a pilorului.

Separarea bandetelor din pereții organelor cavitare (și necavitare), în cazul nostru duodenul, canalele eliminatorii coledoc, Wirsung, precum și din oricare formațiune anatomică, duce inevitabil la un așa fenomen cum ar fi contracția țesuturilor disecate, ceea ce, în anumită măsură, se răsfrânge asupra exactității valorilor parametrilor tensometrici, în special a rezistenței limită și extensiei relative maxime a probelor.

Pornind de la cele mai sus-menționate, am practicat studierea rezistenței totale a probelor coledociene, aplicând forța de distrucție asupra segmentelor tubulare, decupate din coledoc. În aceste cazuri, probele supuse studiului, nu prezintă pereții coledocului desfășurați într-un singur plan sub formă de bandeletă. În cazurile respective, noțiunea „lățimea probei” este substituită cu alta – „lungimea circumferinței interne”, exprimată tot în mm. Parametrul în cauză se stabilește, cunoscând diametrul intern al segmentului tubular, decupat din organul supus cercetărilor tensometrice. Deseori, investigatorii se limitează la stabilirea forței distructive a probelor, fie vorba despre vase sangvine, ureter, tendoane, cartilaje, ceea ce este o abordare mai simplistă în studiile tensometrice. Însă modalitatea în cauză poate avea o altă continuare. Pentru aceasta se cere stabilirea, de rând cu lungimea circumferinței interne și a grosimii pereților, în cazul nostru – a coledocului.

Așadar, s-a procedat în felul următor: la stabilirea lungimii circumferinței interne a coledocului, am folosit propria informație, unde s-a stabilit diametrul intern al coledocului. S-a luat în calcul valoarea medie a parametrului dat care, la adulți numără 7,86 mm. Cu ajutorul formulei:

$C = D \times \Pi$, deci în cazul nostru $D = 7,86 \times 3,14 = 24,68$ mm, ceea ce constituie lungimea medie a circumferinței cole-

docului. La fel, în prealabil a fost stabilită grosimea peretelui coledocului – 1,2 mm. Astfel, putem stabili valoarea medie pe sublot a altui indicator – S, care măsoară 29,62 mm².

Apoi urmează stabilirea forței de distrucție a probelor tubulare cu înregistrarea, concomitent, a lungimilor probelor – inițială (l_0) și finală (Δl).

Astfel, s-a acumulat următoarea informație: deși valorile forței de distrucție variau esențial de la caz la caz – de la 1,52 kgf la 8,43 kgf (n = 30), forța sumară pe subgrup a constituit 122,28 kgf, ceea ce în medie echivalează cu 4,076 kgf/caz. Pentru comparație, același indicator, în studierea probelor din pereții coledocului, însă sub formă de bandeletă, constituie 3,262 kgf/caz. Cele menționate pun în evidență un surplus de forță de distrucție – 0,814 (24,95%) kgf pentru a desfigura probele tubulare cu pereții nedisecați, în raport cu probele sub formă de bandeletă, prelevate din același organ. Firește, în fiecare grup de cercetare, materialul s-a prelevat de la diferiți subiecți, se au în vedere probe lamelare și probe tubulare, deci

o anumită diferență a valorilor parametrilor tensometrici este justificată.

Calculule au stabilit următoarele valori: $F = 0,437$ kgf/mm, $S = 417,6$ mm², forța de distrucție sumară – 122,28 kgf. Deci, $\delta = 0,293$ kgf/mm² (sau 2,87 N/mm²); $\epsilon = 5,1 : 3,5 \times 100 = 128,64\%$, iar $e = 293 : 128,64 = 2,27$ gf/mm², sau 0,01 N/mm² (tab. 1).

Deci, pereții canalului biliar comun dispun de o rezistență limită, care depășește mult valorile aceluiași indicator, care se referă la segmentele duodenale.

Așadar, analiza datelor tensometrice, obținute cu ajutorul probelor sub formă de segmente tubulare, nedisecate în sens longitudinal, demonstrează diferența (0,814 kgf/caz) dintre eforturile necesare pentru a produce distrucția totală a probelor (ceea ce a fost menționat anterior). Este vorba despre evitarea contracției țesuturilor în timpul decupării probelor tubulare, ceea ce nu este posibil la folosirea probelor sub formă de bandeletă.

Tabelul 1

Valorile rezistențional-deformative ale canalului coledoc

| Denumirea organului | Nr. de probe | Indicatori tensometrici, $M \pm ES$ | | | |
|----------------------------|--------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | Forța de distrucție | Rezistența limită | Extensia relativă maximă | Coefficientul rigidității |
| | | kgf/caz | kgf/mm ² | % | gf/mm ² |
| Coledocul - probe lamelare | 30 | 3,262 ± 0,42 | 0,277 ± 0,08 | 146,3 | 1,839 ± 0,12 |
| Coledocul - probe tubulare | 30 | 4,076 ± 0,44 | 0,293 ± 0,16 | 128,64± | 2,277 ± 0,88 |

Discuții

Astfel, semnificația atât teoretică, cât și practică, a particularităților fizico-mecanice ale organelor, în medicină și fiziologie, demult nu se discută. Revenind la practica medicală, trebuie remarcat faptul că materialele pentru grefare, până la implementarea lor în practică, în mod obligatoriu, sunt supuse studiilor tensometrice, deoarece în decursul păstrării lor, ele își modifică valorile parametrilor fizico-mecanici, modificări cu care trebuie familiarizat fiecare specialist în domeniul său.

Unul din parametrii obiectivi care condiționează particularitățile biomecanice ale formațiunilor anatomice, sunt valorile indicatorilor tensometrici. Valorile parametrilor fizico-mecanici ai organelor și țesuturilor reflectă obiectiv, în prim-plan, starea țesutului conjunctiv. Iar aceasta înseamnă destul de mult, deoarece, conform unor autori, țesutul conjunctiv în corpul uman exercită funcții foarte importante: asigurarea morfogenezei, troficii organelor, reprezintă un suport pentru parenchimul lor, condiționează regenerarea țesuturilor și starea imunității locale și generale etc. [10, 11, 12, 13, 14].

Așadar, semnificația proprietăților fizico-mecanice ale organelor și țesuturilor a depășit limitele laboratoarelor științifice. La etapa actuală, mulți dintre medicii practicieni trebuie să cunoască în detalii rezistența materialelor biologice folosite într-un șir de intervenții reconstructive pe vase sangvine (în special pe cele cu calibru mare), pe componentele aparatului

locomotor (oase, tendoane, fascii, mușchi, capsula articulară), la utilizarea pahimeningelui, ligamentelor, peritoneului și a altor formațiuni anatomice.

Reprezentanții medicinei legale, în activitatea sa cotidiană, de asemenea, țin cont de rezistența țesuturilor corpului uman, deseori supuse deformațiilor, soluțiilor de continuitate traumatică, precum și spontane. Realizarea activităților din domeniul sportului, educației fizice, care cuprinde un număr mare de populație de diferite vârste (unde se cere dozarea corectă a eforturilor fizice), a problemelor legate de igiena muncii, de unele specialități, cum ar fi medicina cosmică etc, necesită o cunoaștere cât mai profundă a parametrilor biomecanici ai organelor corpului uman. Expedițiile cosmice, de exemplu, își lasă amprenta sa, în primul rând, asupra hemodinamicii centrale. Acelorași solicitări fizice crescute sunt supuse și alte organe interne, în special cavitate, unde se succedează stările de plenitudine și evacuitate.

Este binecunoscut că, pe măsura înaintării în vârstă, elasticitatea țesuturilor scade. Faptul a fost demonstrat în repetate rânduri, inclusiv examinând și peretele aortei umane [15, 16, 17, 18].

Aceeași legitate se referă și la gradul de extensibilitate al țesuturilor [17, 19, 20, 21]. I. L. Ioffe și colab. (1969), de exemplu, au examinat elasticitatea și rezistența maximă a aortei fără ca vasul să fie disecat în sens longitudinal. Valorile

indicilor respectivi s-au comparat la persoane de 30 și ≥ 50 de ani. Autorii au înregistrat o scădere de 2,1 ori a rezistenței maxime a peretelui aortei la persoane de vârstă presenilă și senilă (de la 60 la 90 de ani) [12].

Prelevând probe din vasele renale – artere, vene (inclusiv cele accesorii), nedisecate în sens longitudinal, s-au determinat valorile indicilor tensometrici de bază (forța de rupere, rezistența limită, extensibilitatea maximă și coeficientul rigidității) [21]. Probele prelevate de la cadavre umane, cu diferite vârste, au fost supuse solicitărilor mecanice, orientate paralel axului mare al vaselor renale. Se cere făcută această remarcă, deoarece tot astfel, au fost stabilite valorile aceluiași parametri tensometrici ai coledocului și Wirsung-ului, din pereții cărora uneori este imposibil de a confecționa probe sub formă de bandelele din cauza diametrului lor relativ mic. Aceeași modalitate se practică și la studierea altor formațiuni anatomice: uretere, vase sangvine magistrale ale membrilor superioare, inferioare. Diametrul lor relativ mic nu permite separarea probelor lamelare din pereții acestor formațiuni. În asemenea cazuri, din organe, între două incizii transversale – una proximală și alta distală – se separă segmente de formă cilindrică, cu lungimi optime (4-6 cm), care apoi sunt supuse solicitărilor fizico-mecanice cu direcție numai paralel axului mare al organului. Astfel, probele sunt supuse examinării fără ca ele să fie disecate în sens longitudinal pentru a fi desfășurate într-un singur plan. Este vorba de probe tubulare.

Apropo, referitor la biomecanica articulațiilor mari la om, recent au apărut câteva studii aprofundate. Este vorba despre cercetările lui A. A. Salmanov (2007), în care și-au găsit reflectare caracteristicile biomecanice ale aparatului ligamentar al articulației talocrurale. Autorul pune accent pe raportul dintre capacitățile rezistenționale ale ligamentelor articulației talocrurale și conținutul țesutului celular lax în endotenon și fasciculele colagene de ordinul II în procesul de dezvoltare a organismului [22].

O altă relatare se referă la meniscurile articulației genunchiului la om și aparatul lor de fixare, la maturi, vârstnici și senili. Autorul a stabilit rezistența la rupere, extensia maximă și coeficientul rigidității meniscurilor articulației genunchiului la persoane de vârstă matură și avansată. S-a ajuns la concluzia că valorile parametrilor tensometrici sunt în dependență directă de macro- și microstructura meniscurilor, inclusiv de fibroarhitectonica straturilor, care se conțin în componența lor. Odată cu vârsta, rezistența meniscurilor scade [23].

Potrivit lui I. V. Derevenko (2004), proprietățile fizico-mecanice ale cartilajului hialin articular (la fel, este vorba despre articulația genunchiului la om și câine) sunt în raport direct cu structura lui citomorfometrică. Regeneratul format, la câine, după distrucția (în condiții experimentale) cartilajului articular, este mai puțin rezistent în comparație cu țesutul cartilagos intact [11].

Sub un unghi de vedere al herniilor care pot apărea pe peretele abdominal anterior, precedate de intervenții chirurgicale în zona respectivă, prezintă interes caracteristicile biomecanice ale aparatului fascio-aponevrotic la om (el include în componența sa și linia abdominală albă). Acestei probleme

îi sunt consacrate studiile cercetărilor M. V. Romashkin–Timanov (2007), S. N. Tsaplin (2011), A. S. Klimov (2013).

Au fost comparate valorile parametrilor rezistențial-deformativi ai aponevrozelor abdominale intacte cu cele ale aponevrozelor supuse suturării, s-a ținut cont și de calea de acces (mediană sau paramediană) și tipul suturilor (cu fir separat sau continuu) [25]. Autorul remarcă că, indiferent de faptul că aponevrozele erau intacte sau suturate, de calea de acces și tipul suturilor, ruperea probelor se producea la una și aceeași deformație, care oscila între 33,65 și 38,41% și aproximativ la una și aceeași intensitate a solicitărilor mecanice, cu mici diferențe în funcție de calea de acces – mediană sau paramediană și tipul suturii – cu fir separat sau continuu. Calea de acces paramediană suportă solicitări ceva mai mari în raport cu cea mediană: $3,191 \pm 0,7$ versus $3,170 \pm 0,677$ MPa.

O altă publicație, care se referă la particularitățile fizico-mecanice ale peretelui abdominal anterior, îi aparține lui M. V. Romashkin-Timanov (2007). Autorul abordează problema sub un unghi de vedere al tratamentului herniilor ventrale primare și postoperatorii, cu folosirea explanturilor sintetice reticulare. S-a ținut cont de particularitățile individuale ale complexului fascio-musculo-aponevrotic al peretelui abdominal anterior, constituția corporală și vârsta pacienților, deoarece acești factori au un rol important în apariția, evoluția herniilor ventrale și selectarea tehnicilor operatorii în tratamentul și pronosticul lor [24].

În aceeași ordine de idei, se înscrie și relatarea lui A. S. Klimov (2013), unde pe un banc de încercare special, au fost studiate caracteristicile rezistențial-deformative ale liniei albe abdominale. Probele au fost decupate în sens longitudinal și transversal în timpul intervențiilor chirurgicale. Materialul prelevat a fost clasat în trei grupuri: I – de la persoane fără patologii ale peretelui abdominal anterior (10 cazuri); II – de la persoane operate pentru hernii ventrale postoperatorii (10 cazuri) și III – de la persoane cu hernii ale liniei albe abdominale (10 cazuri). Autorul a calculat modulul maxim al rigidității (E_{max}) conform formulei:

$$E_{max} = F/S/\Delta,$$

unde F – rezistența limită;

S – suprafața secțiunii transversale a probei (mm^2);

Δ – deformația relativă (%).

Probele prelevate din linia albă abdominală, supuse solicitărilor mecanice în sens longitudinal, s-au dovedit a fi mai puțin rezistente în I grup de studiu ($E_{max} = 2,2$ MPa), în raport cu cele decupate în sens transversal ($E_{max} = 2,8$ MPa). În cel de-al II-lea grup experimental, valorile indicatorilor rezistențial – deformativi au fost mai mici: $E_{max} = 2,1$ MPa – în sens longitudinal și $E_{max} = 2,4$ MPa – în sens transversal. Prezența herniilor liniei albe abdominale (grupul experimental III) a demonstrat valorile cele mai scăzute ale indicatorilor tensometrici: $E_{max} = 1,16$ MPa longitudinal și $E_{max} = 1,52$ MPa transversal [26].

Deci, pe un număr relativ mare de probe – 540, câte 18 probe din 30 de obiecte, I.V. Schastlivtsev (2002), a studiat proprietățile fizico-mecanice ale intestinului subțire (mezenterial) pe material cadaveric. O altă parte a materialului a fost

colectată de la pacienți în timpul rezecțiilor intestinale (180 de cazuri). A fost folosită mașina de încercări „Instron 1122”, firma „Instron” (Marea Britanie). Probele au fost decupate în sens longitudinal și circumferențial (transversal) [27].

În extensie, în sens transversal, pe material cadaveric, s-au înregistrat două tipuri de curbe: 1 – curbă unimodală, în clopot, aproape simetrică, cu o rată de 79,0%; curba tip 2 era largă, asimetrică, în etape, cu două ascensiuni. Curba în cauză dispune de două maximumuri, cota ei era de 21,0%.

Pentru curba de tip 1, unimodală, maximumul rezistenței număra 0,8 MPa la o deformație maximă de 140%. Pentru curba tip 2 erau caracteristice două ascensiuni, prin urmare, și două maximumuri pentru solicitările fizice, cărora le corespundea deformația sa. Primul maximum se caracterizează prin $\Delta p_1 = 0,5$ MPa și $\epsilon p_1 = 65,0\%$, iar al doilea maximum – prin $\Delta p_1 = 0,6$ MPa și $\epsilon p_1 = 190,0\%$. Valorile indicatorilor rezistența limită și extensia maximă ale probelor prelevate de la cadavre și de la pacienți variaua neesențial: Δp $0,83 \pm 0,28$ și $0,92 \pm 0,49$ MPa și ϵp $87,93 \pm 22,97$ și $84,02 \pm 19,73\%$, respectiv.

Probele examinate în sens longitudinal erau mai rezistente în comparație cu cele decupate circumferențial – 1,472 MPa, iar deformația relativă măsura 153,14%.

Autorul a ținut cont și de rezistența tunicilor peretelui intestinal. Este vorba despre straturile seros, muscular extern, muscular intern, stratul submucos și mucoasa. Rezistență maximă la rupere opune stratul submucos. Membrana mucoasă se desfigurează odată cu ultimele fibre ale stratului submucos.

I. V. Kirillova, L. R. Menishova (2013), au stabilit rezistența și gradul de extensie al peretelui intestinului rect la om. Probele au fost decupate în sens longitudinal și transversal. S-a calculat modulul lui Young, valoarea medie al căruia a constituit 0,32 MPa pentru probele supuse extensiei în sens longitudinal și 0,35 MPa – pentru cele transversale. Solicitățile mecanice variaua între 0,02 și 0,12 MPa, iar extensia lor relativă – între 25,0 și 30,0% [28].

Concluzii

Actualele cercetări au drept scop elucidarea capacităților biomecanice ale pereților coledocului. Au fost stabilite valorile parametrilor tensometrici principali: forța de distrucție a probelor, rezistența limită, extensia relativă maximă și coeficientul rigidității (modulul Young). O rezistență deosebită la solicitările mecanice opun pereții coledocului uman, indiferent de modalitatea decupării probelor: în formă de bandeletă sau de segmente tubulare (fără disecarea longitudinală a lor). Dacă forța de distrucție a unei probe în formă de bandeletă, în medie pe lot, echivalează cu 3,262 kgf, apoi probele în formă de segmente tubulare necesită un efort mai sporit – 4,076 kgf.

References

1. Catereniuc I. Morfologia aparatului neurovascular al complexului hepatoligamentar [Morphology of the complex neurovascular unit hepatoligamentary]. Chișinău, 2010;332.
2. Belic O. Morfologia sistemului ligamentar al uterului [Morphology of the ligament of the uterus]. Autoref. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2005.
3. Turchin R. Argumentarea morfologică și biomecanică a utilizării ma-

terialului chirurgical de suturare *arahnopiafilum* [Morphological and biomechanical rationale surgical suture material used *arahnopiafilum*]. Autoref. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2010.

4. Kuznetsov N.N. Bryushina krupnogo rogatogo skota i preparaty iz neye kak novyy plasticheskiy material dlya meditsinskoy praktiki [Peritoneum of cattle and preparations of it as a new plastic material for medical practice]. Diss. na soiskaniye uch. st. d. m. n. Kishinev, 1958.
5. Kalugin AS. Spayechnaya bolezni bryushiny [Adhesive disease of the peritoneum]. Dissertatsiya. Grodno, 1969.
6. Vinogradova YeV, Mikhaylov NN. Regional'nyye i vozrastnyye svoystva dermy kozhi cheloveka v zavisimosti ot tolshiny kolagenovykh puchkov [Regional and age-related properties of the dermis of human skin depending on thicknesses Collagen bundles]. *Mekhanika kompozitnykh materialov*. 1979;6:1100-1104.
7. Milatskova VV. Fiziko-mekhanicheskiye svoystva i gistologicheskiye osobennosti kozhi cheloveka [Physical and mechanical properties and histological characteristics of human skin]. Materialy k 1-y mezhvuzovoy nauchnoy konferentsii po voprosam fizicheskogo vospitaniya, anatomii i fiziologii sporta. Gorkiy, 1965;71.
8. Konoplev YuV. Konservirovannyye fastsii protochnym metodom i ikh transplantatsiya pri lechenii obshirnykh ventral'nykh gryzh [Preserving fascia flow method and transplantation in the treatment of large ventral hernias]. Avtoreferat. Rostov-na-Donu, 1974.
9. Obysov AS. Nadezhnost biologicheskikh tkaney [Reliability of biological tissues]. M.: Meditsina, 1971;104.
10. Fernandes-Crus L, Pujol-Soler R, Pera C. Dinamic morphology of the distal end of the common bile duct. *Chir. Gastroenterol*. 1975;9(3):374-384.
11. Derevyanko IV. Morfofunktsionalnaya kharakteristika gialinovogo khryashcha kolennogo sustava v norme i pri khondroplastike yego eksperimental'nykh povrezhdeniy [Morpho-functional characteristics of hyaline cartilage of the knee joint in normal and chondroplastike his experimental damage]. Avtoref. dis. k. m. n. Volgograd, 2004.
12. Ioffe IL, Chernomashentsev AN, Yartsev YuA. Vozrastnaya izmenchivost' biomekhanicheskikh svoystv nekotorykh organov i tkaney cheloveka [Age variability of the biomechanical properties of some human organs and tissues]. V kn.: IX nauchnaya konferentsiya po vozrastnoy morfologii, fiziologii i biologii. M., 1969;176-177.
13. Nikolenko VN, Fomkina OA. Morphometric and deformation-strength properties of the posterior inferior cerebellar artery in adults [Morphometric and deformation-strength properties of the posterior inferior cerebellar artery in adults]. *Morphology, St. Petersburg: Aesculapius*, 2012;141(3):115.
14. Yakubovskaya YeV. Chastota vozniknoveniya verkhney podzheludochnoy arterii neposredstvenno iz chrevnoy i pechenochnoy arteriy [The incidence of upper pancreatic artery directly from the celiac and hepatic arteries]. *Voprosy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. M., 1977.
15. Alexeeva AN. Proprietați elasto-mecanice ale aortei umane [Elasto-mechanical properties of the human aorta]. Tezele conf. științifice anuale a USMF. Chișinău, 1993;5.
16. Kruglyy MM, Burtsev YuA. Vozrastnaya izmenchivost' morfologii i funktsii stenok aorty cheloveka [Age variability of the morphology and function of the human aortic wall]. III Vses. syezd gerontologov i geriatrov. Tez. i ref. dokl. Kiyev, 1976;122.
17. Fruntash NM. Biomorfos aorty cheloveka [Biomorfos human aorta]. Kishinev: Shtiintsa, 1982;176.
18. Khamin NS. Vozrastnyye izmeneniya nekotorykh mekhanicheskikh svoystv aorty cheloveka [ge-related changes of some mechanical properties of human aorta]. Aktual'nyye voprosy biokh. ateroskleroza i kliniki. *Chita*. 1973;97-101.
19. Belic O. Morfologia sistemului ligamentar al uterului [Morphology of the ligament of the uterus]. Autoref. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2005.
20. Coelho JCU, Wiederkehr JC. Motility of Oddi's sphincter. Recent developments and clinical applications. *Am. J. Surgery*. 1996;172(1):48-51.
21. Mochalov O. Individual'naya izmenchivost' arkhitektoniki krovenosnykh sosudov pochki [Individual variability architectonics kidney blood vessels]. Avtoref. dis. k. m. n. Kishinev, 2006.
22. Salmanov AA. Stroyeniye svyazozhnogo apparata golenostopnogo sustava cheloveka v pre- i neonatal'nom ontogeneze [The structure of the

- ligamentous apparatus of the ankle joint in the human pre- and neonatal ontogeny]. Avtoref. dis. k. m. n. Ufa, 2007.
23. Rybalko DN. Stroyeniye meniskov kolennogo sustava cheloveka i ikh fiksiruyeshchego apparata v zrelom, pozhilom i starcheskom vozrastakh [The structure of the meniscus of the knee joint of man and machine fiksirueschego in adulthood, middle and old age]. Avtoref. dis. k.m.n. Ufa, 2007.
24. Romashkin-Timanov MV. Morfofunktsionalnyye obosnovaniye khirurgicheskikh metodov lecheniya posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh bryushnoy stenki [Morphological and functional study of surgical treatment of postoperative ventral hernias of the abdominal wall]. Avtoref. dis. k. m. n. Sankt-Peterburg, 2007.
25. Tsaplin SN. Biomekhanika peredney bryushnoy stenki, vybor optimal'nogo dostupa i tekhniki zakrytiya laparotomnoy rany (kliniko-eksperimental'noye issledovaniye) [Biomechanics of the anterior abdominal wall, the selection of the optimal access and technology laparotomic closing wounds (clinico-experimental study)]. Avtoref. dis. k. m. n. M., 2011.
26. Klimov AS. Biomekhanika tkaney beloy linii zhivota [Biomechanics of tissues of the white line of the abdomen]. GMA im. I.I. Mechnikova. S. Peterburg, 2013.
27. Schastlivtsev IV. Biomekhanika kishhechnoy stenki i kishhechnogo shva, ikh rol' v obespechenii nadezhnosti kishhechnykh anastomozov [Biomechanics of the intestinal wall and intestinal suture, their role in ensuring the reliability of intestinal anastomoses]. Avtoref. dis. k. m. n. M., 2002.
28. Kirillova IV, Melnikova LR, Kossovich LYu. Biomekhanika tolstogo kishhechnika // Metody komp'yuternoy diagnostiki v biologii i meditsine – 2013 [Biomechanics colon computer diagnosis methods in biology and medicine – 2013]: materialy yezhegodnoy Vserossiyskoy nauchnoy shkoly-seminara/pod red. D.A. Usanova. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta, 2013;36-39.

Influence of the endothelial dysfunction on the ability to control allergic asthma in children

V. M. Dudnyk, *E. V. Khromykh

Department of Pediatrics No 2, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: kate_khromykh@yahoo.com. Manuscript received November 06, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Bronchial asthma – is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract and, like any chronic diseases, is characterized by involvement of the cardiovascular system in the pathological process, in particular, changes in the structure and function of the vascular endothelium and its role in the mechanisms of development and possible control of asthma has received considerable attention. The aim of our study was to determine the condition of the vascular endothelium in children with allergic bronchial asthma and to establish its impact on disease control.

Material and methods: We examined 224 children with allergic asthma aged 6 to 17 years and 40 healthy children as a control group. All children were examined for the content of specific IgE (to confirm the allergic nature of asthma), homocysteine and VEGF (markers of endothelial dysfunction) and performed ultrasonography of the carotid and brachial arteries.

Results: Children with asthma had specific IgE level higher than a healthy child in 19.12 times that confirms the allergic nature of asthma. Levels of homocysteine and VEGF were elevated (19.78 ± 0.46 mmol / l and 359.69 ± 14.26 pg / ml) compared with healthy children, and changed depending on the disease control. IMT in children with asthma (1.07 ± 0.02 mm) was significantly greater ($p \leq 0,001$) in comparison with healthy children, and also varied with different variants of control. Speed indexes also changed due to deterioration of asthma control and depended on biochemical markers.

Key words: asthma, children, endothelial dysfunction.

Влияние эндотелиальной дисфункции на возможность контроля аллергической бронхиальной астмы у детей

Введение

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое сопровождается симптомами гиперреактивности и формированием полностью или частично обратной (спонтанной или под влиянием терапии) вариабельной обструкции бронхов, обусловленной специфическими и неспецифическими механизмами. В основе патогенеза БА у детей лежит системное аллергическое воспаление дыхательных путей и бронхиальная гиперреактивность [1]. На сегодняшний день известно, что для многих хронических заболеваний характерно вовлечение в патологический процесс сосудистой системы, в частности уделяется значительное внимание изменению структуры и функции со-

судистого эндотелия, а также его роль в механизмах развития и возможностях контроля БА [2, 3].

Изменения микроциркуляции при ремоделировании сосудистой стенки связанные с тремя механизмами: ангиогенезом, расширением сосудов и повышением их проницаемости, причем участие в этих процессах могут принимать различные медиаторы [4]. Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является специфическим миогеном эндотелиальных клеток сосудов и стимулирует ангиогенез, а в условиях патологического процесса в больших концентрациях, когда есть дисбаланс между медиаторами воспаления, способствует отеку и расширению сосудов [5]. Увеличивая проницаемость микрососудов, VEGF создает условия для по-

падания белков плазмы в внесосудистое пространство, что ведет к отеку слизистой оболочки, сужению диаметра дыхательных путей и глубоким изменениям во внеклеточном матриксе [6].

Кроме того, установлено прямое цитотоксическое влияние на эндотелий сосудов гомоцистеина, что провоцирует не только повреждения сосудистой стенки, но и способствует развитию дисфункции эндотелия, ингибируя рост клеток, ведет к повышению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и возникновению стресса эндоплазматического ретикулума, усилению тромбогенеза и коагуляции [7]. Как результат, повышается сосудистое сопротивление, снижается эластичность и упругость сосудистого каркаса и бронхиального дерева. Наличие аллергического компонента, а именно появление медиаторов воспаления (гистамина, простагландина, брадикинина, интерлейкинов и т.д.), значительно углубляет данные изменения [8].

Целью нашего исследования было определить влияние эндотелиальной дисфункции на возможность контроля аллергической бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы

Нами было обследовано 224 ребенка с аллергической БА в возрасте от 6 до 17 лет. Средний возраст обследованных больных составил $9,42 \pm 3,43$ лет. Верификацию диагноза БА проводили согласно приказу МЗ Украины № 767 от 27.12.05 г. по специальности «Детская аллергология» с учетом рекомендаций «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2010) и рекомендаций, утвержденных на XII съезде педиатров Украины (2010, Киев). Все исследования и лечебные мероприятия проводились с согласия больных детей и их родителей.

Для подтверждения наличия аллергической этиологии БА всем детям проводилось определение уровня специфического IgE с помощью двусайтового иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы. В качестве маркеров наличия дисфункции эндотелия нами были определены содержание гомоцистеина и VEGF. Гомоцистеин определяли методом жидкостной хроматографии на аппарате Hewlett Packard (США) после последовательной обработки рабочего раствора трибутилфосфинном и парахлормеркурибензоатом методом А. А. Пентюк (2003). Сосудистый эндотелиальный фактор роста в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных наборов фирмы IBL International (Германия).

Ультрасонография сонной и плечевой артерии проводилась на аппарате Philips HD11 XE, в В-режиме с цветным доплеровским картированием потоков линейным датчиком в диапазоне 5-10 МГц, оптимально 7 МГц. Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) с обеих сторон и рассчитывали показатели прироста диаметра плечевой артерии в абсолютных величинах и в процентах. А также были оценены скоростные и каче-

ственные показатели ультрасонографии плечевой артерии: пиковая систолическая и максимальная конечная диастолическая скорости кровотока (V_{ps} и V_{ed}), усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX), усредненная по времени средняя скорость кровотока (TAV), систоло-диастолическое соотношение (SD), индекс пульсации (PI), индекс периферического сопротивления (RI). Проводилась проба с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer, в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) на максимальном увеличении (режим ZOOM). Измерялся выходной диаметр плечевой артерии, её диаметр в первые 15 секунд после снятия манжеты сфигмоманометра.

В качестве контрольной группы были обследованы 40 здоровых детей, которым был выполнен весь спектр клинического, биохимического и инструментального исследования. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 20 (2013), с применением параметрических и непараметрических методов оценки полученных результатов.

Результаты и их обсуждение

У детей, больных БА, уровень специфического IgE составил $750,84 \pm 2,07$ МЕ/мл, что превышало показатель здоровых детей в 19,12 раз и подтверждало аллергический вариант БА. 55,69 \pm 5,59% детей, больных БА с неконтролируемым течением, имели уровень специфического IgE более 500 МЕ/мл, что в 3,9 раза больше, чем при контролируемом ее течении.

Наблюдались изменения уровня гомоцистеина и VEGF у детей, больных аллергической БА, а именно, повышение до $19,78 \pm 0,46$ мкмоль/л и $359,69 \pm 14,26$ пг/мл, соответственно, что в 2,54 и 16,45 раза выше по сравнению со здоровыми детьми. Анализ зависимости гомоцистеина и VEGF от уровня контроля показал, что при неконтролируемых формах БА их содержание составляет $21,13 \pm 0,75$ мкмоль/л и $407,48 \pm 27,19$ пг/мл соответственно, что в 1,37 и 1,22 раза выше, чем у детей, больных БА, с контролируемым течением (табл. 1).

ТКИМ у детей, больных БА ($1,07 \pm 0,02$ мм), была достоверно толще ($p \leq 0,001$) и составила на 13,22% больше по сравнению с показателем здоровых детей. Следует отметить, что проба с реактивной гиперемией показала у детей, больных БА, прирост диаметра сосуда ($7,42 \pm 0,06$ %) был на 53,43% меньше, чем у здоровых детей, что указывает на нарушение эндотелийзависимой вазодилатации.

Рассматривая зависимость показателей ультрасонографии сонных артерий от уровней контроля БА было установлено, что ТКИМ на 35,72% при контролируемом течении и на 42,73% при неконтролируемой БА превышает данный показатель здоровых детей (табл. 2).

Проведя сравнительный анализ между ТКИМ и из-

Таблица 1

Содержание специфических маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля

| Уровень контроля БА | Гомоцистеин, мкмоль/л | VEGF, пг/мл |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Контролируемая, n = 21 | 15,39 ± 1,31* | 334,82 ± 37,42* |
| Частично контролируемая, n = 56 | 19,43 ± 1,02* | 386,21 ± 30,79* |
| Неконтролируемая, n = 79 | 21,13 ± 0,75*,** | 407,48 ± 27,19*,** |
| Отсутствие базисной терапии, n = 68 | 19,84 ± 0,73* | 290,03 ± 18,34* |
| Здоровые дети, n = 40 | 7,79 ± 0,02 | 21,89 ± 1,28 |
| p_1 | 0,001 | 0,001 |
| p_2 | 0,008 | 0,05 |

Примечание: * p_1 - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; ** p_2 - разница достоверна между показателями в группах детей, больных БА, с контролируемым и неконтролируемым течением.

Таблица 2

Показатели ультразвукографии сонной артерии у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля заболевания

| Уровень контроля БА | Диаметр, мм | ТКИМ, мм |
|-------------------------------------|--------------|----------------|
| Контролируемая, n = 21 | 6,54 ± 0,13 | 0,98 ± 0,06* |
| Частично контролируемая, n = 56 | 6,4 ± 0,08 | 1,08 ± 0,001* |
| Неконтролируемая, n = 79 | 6,55 ± 0,07 | 1,1 ± 0,03* |
| Отсутствие базисной терапии, n = 68 | 6,54 ± 0,07 | 1,04 ± 0,03* |
| Здоровые дети, n = 40 | 6,59 ± 0,13 | 0,63 ± 0,04 |
| p | 0,439 | ≤ 0,001 |

Примечание: * - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей.

бранными нами маркерами эндотелиальной дисфункции, было отмечено, что содержание гомоцистеина и VEGF на 13,09% и 22,49% соответственно выше при утолщении КИМ более 1,3 мм, чем у детей, больных аллергической БА, с ТКИМ до 0,9 мм (табл. 3).

Таблица 3

Толщина комплекса интима-медиа у детей, больных бронхиальной астмой, в сравнении с маркерами дисфункции эндотелия

| Толщина комплекса интима-медиа | Маркеры эндотелиальной дисфункции | |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Гомоцистеин | VEGF |
| до 0,9 мм | 16,16 ± 0,55* | 441,14 ± 2,98* |
| 0,9-1,3 мм | 17,96 ± 0,21* | 452,36 ± 1,21* |
| Больше 1,3 мм | 18,59 ± 0,53*,** | 569,11 ± 3,56*,** |
| Здоровые дети | 7,79 ± 0,02 | 21,89 ± 1,28 |
| p_1 | ≤ 0,001 | ≤ 0,001 |
| p_2 | 0,0023 | < 0,001 |

Примечание: * p_1 - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; ** p_2 - разница достоверна относительно между показателями группы детей, больных БА, из ТКИМ до 0,9 мм и с ТКИМ более 1,3 мм.

При проведении ультразвукографии плечевой артерии

было установлено, что ТАМХ у пациентов с БА, составил $8,46 \pm 0,07$, а SD – $27,89 \pm 0,16$, что на 42,22% и 23,3% соответственно больше, чем у здоровых детей. Отмечены изменения данных показателей в зависимости от уровня контроля, а именно увеличение ТАМХ и SD на 7,03% и 6,98% у детей, больных БА с неконтролируемым течением по сравнению с детьми, больными БА, имели контролируемое течение заболевания (табл. 4). Изменения вычисленных индексов свидетельствуют о наличии структурных нарушений со стороны эндотелия сосудов, которые приводят к ускорению тока крови через сосуд и нарушения сопротивления и резистентности сосудистой стенки.

Проанализировав зависимость показателей ультразвукографии плечевой артерии от уровня гомоцистеина у детей, больных БА, мы установили, что TAV, SD и PI больше на 12,99-37,26% соответственно у детей со средней формой гипергомоцистеинемии (ГГц) от таковых у здоровых детей (табл. 5).

Нами проведено сопоставление содержания VEGF в сыворотке крови детей, больных БА, с показателями ультразвуковой плечевой артерии (табл. 6).

Результаты такого сопоставления показали, что индексы PI, SD и TAV отличались на (4,52-16,11)% у детей, больных БА при уровне VEGF 500-1000 пг/мл по сравнению с теми, которые имели нормальный его содержание.

Таблица 4

Показатели ультразвукографии плечевой артерии у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля заболевания

| Уровень контроля БА | TAMX | TAV | SD | RI | PI |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|------------------|
| Контролируемая, n = 21 | 8,59 ± 0,24* | 8,86 ± 0,32* | 27,01 ± 0,52* | 0,96 ± 0,02* | 9,79 ± 0,31* |
| Частично контролируемая, n = 56 | 8,05 ± 0,14* | 8,40 ± 0,19* | 28,05 ± 0,31* | 0,96 ± 0,01* | 10,09 ± 0,15* |
| Неконтролируемая, n = 79 | 8,57 ± 0,12* | 8,47 ± 0,17* | 29,02 ± 0,26*,** | 0,96 ± 0,01 | 10,78 ± 0,18*,** |
| Отсутствие базисной терапии, n = 68 | 8,61 ± 0,13*,** | 7,73 ± 0,18*,** | 26,73 ± 0,28* | 0,96 ± 0,01 | 9,79 ± 0,17* |
| Здоровые дети, n = 40 | 14,64 ± 0,53 | 6,66 ± 0,38 | 36,36 ± 0,83 | 0,94 ± 0,04 | 6,82 ± 0,48 |
| p₁ | 0,001 | 0,015 | 0,001 | 0,357 | 0,01 |
| p₂ | 0,023 | 0,014 | 0,063 | 0,428 | 0,011 |

Примечание: *p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; **p₂ - разница достоверна между показателями детей, больных БА неконтролируемым и теми детьми, которые не получали базисной терапии, по сравнению с контролируемым течением.

Таблица 5

Содержание гомоцистеина в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от показателей ультразвукографии плечевой артерии

| Уровень гомоцистеина, мкмоль/л | TAMX | TAV | SD | RI | PI |
|---------------------------------------|--------------|-----------------|------------------|-------------|------------------|
| Нормальный уровень (до 10), n = 40 | 8,24 ± 0,17* | 7,84 ± 0,21* | 26,72 ± 0,34* | 0,96 ± 0,01 | 9,78 ± 0,19* |
| Субнормальный уровень (10-15), n = 55 | 8,58 ± 0,14* | 8,02 ± 0,19* | 27,95 ± 0,32* | 0,96 ± 0,01 | 10,06 ± 0,17* |
| Легкая форма ГЦ (15-25), n = 80 | 8,42 ± 0,12* | 8,33 ± 0,17* | 26,07 ± 0,22* | 0,96 ± 0,01 | 10,06 ± 0,15* |
| Средняя форма ГЦ (25-50), n = 49 | 8,56 ± 0,16* | 9,00 ± 0,24*,** | 32,89 ± 0,41*,** | 0,96 ± 0,01 | 10,87 ± 0,22*,** |
| Здоровые дети, n = 40 | 14,64 ± 0,53 | 6,66 ± 0,38 | 36,36 ± 0,83 | 0,94 ± 0,04 | 6,82 ± 0,48 |
| p₁ | 0,001 | 0,014 | 0,001 | 0,387 | 0,01 |
| p₂ | 0,065 | 0,013 | < 0,001 | 0,489 | 0,014 |

Примечание: *p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; **p₂ - разница достоверна между показателями у детей, больных БА, которые имели нормальный уровень гомоцистеина и теми, у которых отмечалась средняя форма ГЦ.

Таблица 6

Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от показателей ультразвукографии плечевой артерии

| VEGF, пг/мл | TAMX | TAV | SD | RI | PI |
|-----------------------|--------------|----------------|------------------|--------------|------------------|
| До 100, n = 14 | 8,6 ± 0,29* | 7,97 ± 0,14* | 26,97 ± 0,23* | 0,96 ± 0,02 | 9,95 ± 0,14* |
| 100-500, n = 115 | 8,4 ± 0,1* | 8,45 ± 0,15* | 28,38 ± 0,22* | 0,96 ± 0,007 | 10,27 ± 0,13* |
| 500-1000, n = 95 | 8,5 ± 0,11* | 9,5 ± 0,39*,** | 30,18 ± 0,62*,** | 0,96 ± 0,008 | 10,42 ± 0,36*,** |
| Здоровые дети, n = 40 | 14,64 ± 0,53 | 6,66 ± 0,38 | 36,36 ± 0,83 | 0,94 ± 0,04 | 6,82 ± 0,48 |
| p₁ | ≤ 0,001 | 0,0012 | 0,001 | 0,261 | 0,001 |
| p₂ | 0,05 | 0,01 | 0,01 | 0,057 | 0,001 |

Примечание: *p₁ - разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей; **p₂ - разница достоверна между показателями детей, больных БА, которые имели нормальный уровень VEGF и теми, у которых он составлял 500-1000 пг/мл.

Выводы

1. Аллергический процесс у детей, больных БА, сопровождается увеличением содержания специфического IgE в сыворотке крови в 19,12 раз при сравнении со здоровыми детьми. Доказано изменение его содержания в зависимости от уровня контроля БА, а именно рост показателя при неконтролируемом течении в 3,9 раза в отличие от контролируемого варианта заболевания.

2. У детей, больных БА, имело место нарушение состояния и функции сосудистого эндотелия в виде высокого содержания гомоцистеина и VEGF, а именно увеличение приведенных маркеров в 2,54 и 16,45 в сравнении с группой здоровых детей. Также наблюдалась их изменение на 27,79% и 17,84%, соответственно у обследованных детей при отсутствии контроля над заболеванием по сравнению с пациентами, которые имели контролируемое течение.

3. При БА отмечается изменение структуры эндотелия сосудов, что проявляется утолщением КИМ на 13,22% и ростом индексов SD, PI и ТАМХ в 1,33-1,73 раза соответственно, в сравнение со здоровыми детьми. Со снижением возможности контроля над заболеванием, показатель ТКИМ возрастает от $0,98 \pm 0,06$ мм при контролируемом, до $1,1 \pm 0,03$ мм при неконтролируемом вариантах БА. ТАМХ и SD повышались на 7,03% и 6,98% соответственно, у детей, больных БА с неконтролируемым течением в сравнении с детьми, больными БА, которые имели контролируемое течение заболевания.

4. Существует четкое соответствие ультразвукографических индексов содержанию гомоцистеина и VEGF в развитие эндотелиальной дисфункции, что проявляется повышением их уровня на 13,09% и 22,49% соответственно при утолщении КИМ более 1,3 мм. Также отмечался рост индексов SD и TAV в 1,29-1,18 раза, у детей со средней формой ГЦ и в 1,2-1,11 раза соответственно, у детей больных аллергической БА с уровнем VEGF выше 500 пг/мл.

References

1. Reheda MS, Reheda MM, Furdychko LO, et al. Bronkhialna astma. Lviv, 2012;147.
2. Berezenko VS, Tarasiuk BA, Dynnyk OB, et al. Funktsionalnyi stan endoteliiu ta systemy L-arhinin – NO u ditei z khronichnymy khepatitamy. *Perynatolohiia*. 2004;3;12-15.
3. Wanner A, Mendes ES. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research. *Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.* 2010;182;1344-1351.
4. Antypkin IuH, Khoncharenko NI, Tarasiuk BA. Lazerna dopplerivska floumetriia u doslidzhenni endotelialnoy funktsii u ditei z bronkhialnoiu astmoiu. *Zhurnal AMN Ukrainy*. 2010;2(16);307-312.
5. Simpson A, Custovic A, Tepper R, et al. Genetic Variation in Vascular Endothelial Growth Factor-A and Lung Function. *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(11);1197-1204.
6. Sharma S, Murphy AJ, Soto-Quiros ME, et al. Association of VEGF polymorphisms with childhood asthma, lung function and airway responsiveness. *Eur. Respir. J.* 2009;33;1287-1294.
7. Daly S, Cotter A, Molloy AE, et al. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin. Vase. Med.* 2004;5;190-200.
8. Halcox J, Deanfield J. Childhood origins of endothelial dysfunction. *Heart*. 2005;91;1272-1274.

The association of serum osteocalcin level with lipid metabolism indices of infant with rickets amid obesity

N. I. Tokarchuk, *M. N. Pugach

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

*Corresponding author: m_a_r_i@mail.ru. Manuscript received October 02, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Osteocalcin is considered the specific marker of osteogenesis. However recently more and more researcher's attention is drawn to osteocalcin as a possible regulator of adipose tissue.

Material and methods: 56 children aged from 3 to 12 months with clinical signs of vitamin D-deficient rickets were under the supervision. The main group was formed of 28 children with physical development that exceeded the age limit. The comparison group consisted of 28 children with the normal physical development. The control group was formed of 20 apparently healthy children of similar age. According to the aim of the research we determined serum concentrations of osteocalcin and lipids for all of them.

Results: Statistically lower levels of osteocalcin were recorded in children of the main group ($p < 0.05$). There was a positive correlation between the concentration of serum osteocalcin with HDL ($r = 0.86$, $p < 0.001$) for children of the first year of life. A strong inverse correlation was found between the bone marker data and SC ($r = -0.93$, $p < 0.001$). A significant difference in the mean values of serum osteocalcin relative to the comparison group was observed in children with obesity and overweight.

Conclusions: The results of our research suggest a causal relationship between obesity and impaired bone metabolism in children during the first year of life.

Key words: infants, vitamin D-deficient rickets, obesity, osteocalcin, lipids.

Ассоциация уровня сывороточного остеокальцина с показателями липидного обмена у детей первого года жизни с рахитом на фоне ожирения

Введение

У детей раннего возраста витамин D-дефицитный рахит вызывает деформации скелета и нарушает все виды обмена веществ, что значительно ухудшает течение других заболеваний. Важным в настоящее время является понимание вышеуказанной нозологической единицы как обменного нарушения, а не только как D-дефицитного состояния. Согласно МКБ-10, рахит относится не к разделу гипо- и авитаминозов, а к разделу заболеваний эндокринной системы и обмена веществ.

В последние годы сведения о патогенезе рахита значительно дополнились новыми данными, для диагностики и оценки костного метаболизма, активно разрабатываются биохимические и иммунологические методы. Одним из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости ее ремоделирования является остеокальцин. Он считается специфическим маркером костеобразования [1]. Известно, что D-витамин дефицитный рахит у детей раннего возраста сопровождается снижением содержания остеокальцина в сыворотке крови, причем степень снижения зависит от выраженности рахитического процесса [2].

Классически в современной клинической практике остеокальцин рассматривается как маркер метаболизма костной ткани, с помощью которого можно оценить интенсивность костного обмена при различных заболеваниях и состояниях [3]. Однако большее внимание исследователей привлечено к остеокальцину, как к возможно новому посреднику или активному участнику поддержания гомеостаза глюкозы и регулятору жировой ткани [4]. Анализ литературных источников выявил множество научных трудов, посвященных поиску ассоциации ожирения с уровнем остеокальцина. Выводы современных исследований, которые проводились у детей и подростков, подтверждают, что уровень остеокальцина в сыворотке крови имеет обратную пропорциональную связь с маркерами ожирения (индексом массы тела (ИМТ), процентом жира в организме, окружностью талии) [5, 6]. К сожалению, не выявлено научных трудов, где изучалась вышеуказанная ассоциация в когорте детей первого года жизни с рахитом на фоне ожирения.

Без преувеличения можно сказать, что каждое заболевание, особенно у детей раннего возраста, сопровождается в большей или меньшей степени нарушениями показателей липидного обмена. Усиление перекисного окисления липидов, функциональные и структурные нарушения фосфолипидного спектра клеточных мембран рассматриваются как главный патохимический механизм многих патологических процессов в детском возрасте [7].

В связи с перечисленными данными возникает вопрос – существует ли причинно-следственная связь между ожирением и нарушением костного метаболизма у детей первого года жизни?

Цель работы – изучить концентрации сывороточного остеокальцина и показателей липидного обмена у детей первого года жизни с витамин D-дефицитным рахитом на фоне ожирения.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе инфекционно-боксированного отделения для детей раннего возраста областной детской клинической больницы г. Винницы. Под наблюдением находились 56 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, которые имели клинические признаки витамин D-дефицитного рахита.

Согласно оценке физического развития, дети были разделены на группы. Основную группу сформировали 28 детей с показателями физического развития (масса тела для данного возраста, соотношение массы тела к росту, ИМТ для данного возраста), которые превышали возрастную норму. Группу сравнения составили 28 детей, физическое развитие которых соответствовало норме. Группу контроля образовали 20 условно здоровых детей аналогичного возраста.

Для решения поставленной цели мы провели клинико-anamnestическое обследование детей первого года жизни и определение в сыворотке крови концентрации остеокальцина и показателей липидного обмена (общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициента атерогенности). Определение показателей липидного обмена проводилось энзиматическим колориметрическим методом (реагенты производства High Technology Inc., США, на аппарате BioChemSA). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$.

Для измерения концентрации остеокальцина в сыворотке крови использован количественный электрохемилюминесцентный метод с помощью аппарата Elecsys (Roche Diagnostics, Швейцария) тест-системами Cobas. В наборе используют два моноклональных антитела против антигенных детерминант N-Mid-фрагмента и N-концевого фрагмента. На результаты не влияет наличие непостоянного C-концевого фрагмента (43-49 аминокислот) остеокальцина. В методических рекомендациях, опубликованных компанией Roche, референсные значения представлены для женщин в период пре- и постменопаузы и мужчин. Разработке референсных значений концентрации данного костного маркера в детской популяции, до настоящего времени, уделялось совсем мало внимания. В литературе все чаще отмечаются трудности объективного подхода к анализу результатов, особенно у детей раннего возраста, поскольку особенности развития и адаптационные реакции, присущие растущему организму, могут существенно усложнять интерпретацию количественных показателей. Наше исследование, кото-

рое также включает и условно здоровых детей первого года жизни, позволит сделать вклад в разработку референтных значений концентрации сывороточного остеокальцина в данной возрастной группе.

Статистическую обработку полученных результатов выполнили с помощью методов вариационной статистики с использованием программы SPSS 17.0.

Результаты и дискуссии

Среди обследованных пациентов преобладали мальчики (64,4%). По возрасту доминировали дети от 3 до 6 месяцев (61,8%). Средний возраст детей основной группы составил $5,5 \pm 1,7$ месяцев, группы сравнения – $4,9 \pm 2,1$ месяцев, группы контроля – $6,2 \pm 1,5$ месяцев.

Известно, что витамин D стимулирует синтез остеокальцина (А. В. Плещева, Е. А. Пигарова, 2012 г.). С этой целью мы провели анализ состояния специфической профилактики рахита у обследованных детей, который продемонстрировал, что клинические проявления заболевания развивались даже в случае профилактического приема холекальциферола (500 МЕ). Средняя длительность приема профилактической дозы витамина D3 составила: в основной группе – $3,7 \pm 0,5$ месяцев, в группе сравнения – $3,1 \pm 0,7$ месяцев, в группе контроля – $4,3 \pm 0,8$ месяцев. Специфическая профилактика рахита не проводилась у 10,7% детей основной группы и у 17,8% детей группы сравнения. На момент поступления в стационар лечебную дозу холекальциферола (2000 МЕ) получали 28,5% детей основной группы и 21,4% пациентов группы сравнения. Таким образом, особых различий по поводу влияния холекальциферола на синтез остеокальцина у детей основной группы и группы сравнения не зафиксировано, что позволило более качественно исследовать концентрацию сывороточного остеокальцина у детей с рахитом в зависимости от состояния физического развития.

Нами были рассмотрены особенности клинического течения рахита у обследованных детей. На основе проведенного анализа установлено, что у большинства детей

основной группы 26 детей (92,8%) и группы сравнения 24 ребёнка (85,7%) течение рахита было подострым. В клинической картине заболевания преобладала легкая степень тяжести витамин D-дефицитного рахита 23 ребёнка (82,15%) основной группы и 24 ребёнка (85,7%) группы сравнения. Среднетяжелый рахит был диагностирован у 17,85% и 14,3% детей, соответственно, основной группы и группы сравнения. Необходимо отметить, что не было зафиксировано клинических форм тяжелой степени рахита среди обследованных больных. Оценивая ассоциацию клинического течения рахита с уровнем сывороточного остеокальцина, было установлено статистически значимое отличие уровня сывороточного остеокальцина при сопоставлении легкой и средней степеней тяжести витамин D-дефицитного рахита у детей основной группы ($p < 0,05$) и у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Нами установлено, что снижение уровня остеокальцина в сыворотке крови отмечалось у детей как основной группы, так и группы сравнения, сравнительно с показателями детей из группы контроля. Средние величины концентрации данного маркера соответственно группам отвечали значениям $44,56 \pm 12,85$ нг/мл, $56,77 \pm 21,17$ нг/мл и $86,92 \pm 22,52$ нг/мл, $p < 0,05$ (табл. 1).

Анализ показателей липидного обмена у детей первого года жизни с рахитом показал, что дислипидемия за счет снижения ЛПВП имеет место при данной патологии независимо от показателей физического развития и достоверно ниже, чем у детей группы контроля ($p < 0,05$). Как видно из таблицы, достоверные различия наблюдались между показателями у детей основной группы и заключаются в сравнительно более высоких значениях общего ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП и КА. Отмечена прямая корреляционная связь концентрации сывороточного остеокальцина с ЛПВП ($r = 0,86$, $p < 0,001$) у детей первого года жизни. Сильная обратная корреляционная связь выявлена между данным костным маркером и КА ($r = -0,93$, $p < 0,001$).

Согласно оценке физического развития обследованных детей выявлено, что у 35,8% детей основной группы

Таблица 1

Характеристика липидного спектра и остеокальцина сыворотки крови у детей первого года жизни с рахитом в зависимости от показателей физического развития

| Показатель | Основная группа (n = 28) | Группа сравнения (n = 28) | Группа контроля (n = 20) |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Остеокальцин (нг/мл) | $44,56 \pm 12,85^{\bullet}$ | $56,77 \pm 21,17$ | $86,92 \pm 22,52$ |
| Общий ХС (моль/л) | $3,99 \pm 0,68^*$ | $2,65 \pm 0,25$ | $2,9 \pm 0,26$ |
| ТГ (моль/л) | $1,45 \pm 0,3^*$ | $0,78 \pm 0,23$ | $0,74 \pm 0,28$ |
| ЛПВП (моль/л) | $0,75 \pm 0,22^{\bullet}$ | $0,77 \pm 0,17^{\bullet}$ | $1,63 \pm 0,2$ |
| ЛПНП (моль/л) | $2,53 \pm 0,48^{\bullet}$ | $1,57 \pm 0,44$ | $1,4 \pm 0,29$ |
| ЛПОНП (моль/л) | $0,62 \pm 0,16^{\bullet}$ | $0,35 \pm 0,1$ | $0,3 \pm 0,11$ |
| КА (ед.) | $3,8 \pm 0,65^{\bullet}$ | $2,5 \pm 0,24$ | $2,2 \pm 0,32$ |

Примечание: * – достоверность различий между показателями у детей основной группы и группы сравнения ($p < 0,05$);

• – достоверность различий между показателями у детей исследуемых групп и группы контроля ($p < 0,05$).

установлено ожирение, 32,1% детей имели избыточную массу тела и риск избыточной массы тела. При проведении анализа относительно значений остеокальцина в сыворотке крови, в зависимости от физического развития, у детей основной группы установлено, что более выраженная степень снижения его отмечается у детей с ожирением и избыточной массой тела сравнительно с детьми, которые имеют риск развития избыточной массы тела. Так, средние значения уровня данного показателя соответственно составляли $39,43 \pm 11,87$ нг/мл, $37,2 \pm 12,05$ нг/мл, и $57,43 \pm 16,22$ нг/мл. При сопоставлении полученных данных по уровню сывороточного остеокальцина в зависимости от физического развития выявлено, что достоверные различия в средних значениях относительно группы сравнения отмечено у детей, имеющих ожирение и избыточную массу тела, $p < 0,05$.

Выводы

Результаты нашего исследования позволяют предположить о причинно-следственной связи между ожирением и нарушением костного метаболизма у детей первого года жизни. Об этом свидетельствуют как выявленная связь дислипидемии с уровнем сывороточного остеокальцина, так и более низкие значения данного костного маркера у больных витамин D-дефицитным рахитом, которые имели ожирение и избыточную массу тела, сравнительно с детьми, физическое развитие которых соответствовало возрастной норме.

References

1. Sukalo AV, Solntseva AV, Mikhno AG. Osteopeniya i osteoporoz v detskom vozraste (prichiny, diagnostika, printsipy lecheniya i profilaktika). Obzor literatury [Osteopenia and osteoporosis in children (causes, diagnosis, principles of treatment and prevention). Review of the literature]. *Reproduktivnoe zdorove v Belarusi [Reproductive health in Belarus]*. 2011;1:60-70.
2. Kishkun AA. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: uchebnoe posobie [Clinical laboratory diagnostic study guide: study guide]. M: Geotar media, 2010;976.
3. Pankratova YuV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-zavisimye belki: osteokalcin, matriksnyy Gla-belok i ikh vnekostnye efekty [Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and not osseous effects]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]*. 2013;2(35):11-18.
4. Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(6):472-7.
5. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Rać M, et al. Association between serum osteocalcin, adiposity and metabolic risk in obese children and adolescents. *Endokrynol Pol*. 2013;64(5):346-352.
6. Wang JW, Tang QY, Ruan HJ, et al. Relation between serum osteocalcin levels and body composition in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):729-732.
7. Turkina TI, Scherbakova MYu. Osobennosti dislipidemiy u detey [Features of dyslipidemia in children]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2011;7(1):65-69.

Effect of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) propanoic acid and bemetyl on biochemical processes in rats organism in the conditions of the daily training with running in treadmill

*A. V. Saenko, N. V. Zaichko, G. I. Stepanyuk

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

*Corresponding author: savpharm@gmail.com. Manuscript received October 27, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: The limited arsenal of actoprotectors by almost one bemethyl has caused the necessity to search the substances with the above action, suitable for the creation of a new drug on their basis.

Material and methods: For the investigation the substances of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) propane acid with the laboratory ciphers MT-279 has been taken. The studies have been performed on 56 nonlinear male rats in the conditions of the 15-daily physical loading which promoted the normalization of energy processes in skeletal muscles (energy resources were increased, lactoacidosis was removed, the lipolysis was activated) and interaction within system «pro-and antioxidant».

Results: It has been established that the course (15 days) intraperitoneal injections in rats with sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) propane acid (MT-279, 2.5 mg/kg), as well as bemethyl (33 mg/kg) promoted the normalization of energy processes in skeletal muscles (energy resources were increased, lactoacidosis was removed, the lipolysis was activated) and interaction within system «pro-and antioxidant».

Conclusions: The compound MT-279 has the largest actoprotective effect virtually mapped to bemethyl. A complex of effects inherent of MT-279 compound indicates the advisability of the in-depth study of its pharmacological properties to find out its safety and suitability for creating a new drug on its basis.

Key words: propanoic acid, actoprotective action, MT-279, bemethyl, metabolic processes.

Влияние натриевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4]триазина[2,3-с] хиназолин-6-ил) пропановой кислоты и бемитила на биохимические процессы в организме крыс в условиях ежедневных тренировок в тредбане

Введение

В патогенезе физической усталости организма значительное место занимают нарушения метаболических процессов, среди которых наблюдаются сдвиги в углеводном обмене (активируются гликолиз и гликогенолиз, увеличивается продукция лактата), подавляется синтез макроэргических соединений, изменяется прооксидантно-антиоксидантное равновесие [2, 3]. Для коррекции этих нарушений используют различные фармакологические средства, в том числе и актопротекторы – лекарственные средства с неистошающимся типом действия [15]. Нормализующее влияние последних на течение метаболических процессов на фоне значительных физических нагрузок рассматривается как механизм их актопротекторного эффекта [7, 8]. В предыдущих исследованиях [13,14] нами было установлено, что натриевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4]триазина[2,3-с]хиназолин-6-ил) пропановой кислоты (соединение МТ-279) присуще актопротекторное действие, что проявилось повышением физической работоспособности животных в условиях гипокинезии и послужило предпосылкой для проведения данного исследования.

Цель. Охарактеризовать влияние натриевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4] триазина[2,3-с]хиназолин-6-ил) пропановой кислоты (соединения МТ-279) на состояние метаболических процессов в организме крыс в условиях дозированных физических нагрузок, как возможных механизмов её актопротекторного эффекта.

Материал и методы

Исследование проведено на 56 нелинейных крысах-самцах массой 160-200 г, которые были разделены на 4 группы по 14 животных в каждой: 1 – интактные крысы; 2 – крысы после нагрузки без коррекции (контроль); 3 и 4 – крысы, которым вводили внутривентриально (в/вр) соответственно соединение МТ-279 (2,5 мг/кг) и бемитил (33 мг/кг). Исследуемые вещества вводили животным ежедневно за 60 мин до тренировки в тредбане. Контрольная группа крыс получала в/вр эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Крыс 2-4 групп тренировали ежедневно в течение 14 дней в тредбане при скорости движения ленты 30 м/мин при угле наклона дорожки 10°. На 15 сутки эксперимента животным давали нагрузку бегом 10 мин при скорости беговой дорожки 42 м/мин. При этом у половины крыс каждой группы (n = 7) определяли продолжительность бега до полной усталости, которая проявлялась отказом животных от дальнейшего бега при стимуляции электротоком (36В переменного тока) на стартовой пластинке [9]. У остальных животных каждой группы через 3-5

мин после 10-ти минут бега в тредбане проводили исследования показателей метаболических процессов в скелетных мышцах, печени и крови. Перед этим животных декапитировали, скелетные мышцы в области бедра и печень выделяли в морозильной камере (t = -2°C) и замораживали в жидком азоте.

В гомогенатах мышц определяли содержание адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ), гликогена, глюкозы, малонового диальдегида (МДА) и восстановленного глутатиона (ВГ) [10, 11, 12]. Энергетический заряд скелетных мышц рассчитывали по формуле D.E. Atkinson [5]. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию конечного продукта липидперекисления малонового диальдегида (МДА) [12]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по уровню восстановленного глутатиона. В сыворотке крови определяли уровень лактата (Л), пирувата (П), их отношение (Л/П), содержание глюкозы и липидов [11]. Количество липидов в крови определяли с помощью наборов фирмы «Лахема». В гомогенатах печени определяли содержание РНК и ДНК и гликоген [4, 11].

Цифровые данные обрабатывали с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 [6]. Разницу между показателями считали достоверной при $p \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Результаты и их обсуждение

Из данных, представленных в таблице 1 видно, что ежедневная нагрузка контрольных крыс бегом в течение 15 дней эксперимента, вызывала значительные сдвиги метаболических процессов, в скелетных мышцах, сыворотке крови и печени.

Так, в данной группе животных имело место достоверное уменьшение в скелетных мышцах уровня АТФ (в среднем на 40%), при некотором повышении концентрации АДФ и АМФ относительно интактных животных соответственно на 32% и 80,2%. Отмеченные изменения адениловых нуклеотидов коррелировали со снижением энергетического заряда.

Сравнение изменений биохимических показателей у крыс контрольной и интактной групп выявило усиление такого звена обеспечения работоспособности как гликолиз. На это указывало достоверное повышение в крови контрольных крыс уровня лактата (Л) и пирувата (П) (основных метаболитов данного процесса) на 418% и 46,6% соответственно. Вместе с этим имело место увеличение в 9 раз соотношения Л/П в группе контроля относительно группы интактных крыс, что свидетельствует об активации анаэробного пути гликолиза, возникающего вследствие недостатка кислорода при интенсивной физической нагрузке и несостоятельности организма своевременно утилизировать лактат [16].

Таблица 1

Влияние МТ-279 (2,5 мг/кг, в/бр) и бемитила (33 мг/кг, в/бр) на течение метаболических процессов в скелетных мышцах, печени и крови крыс в условиях ежедневной тренировки бегом в третбане (M ± m, n = 7)

| Показатели | Интактные крысы | После физической нагрузки | | |
|---------------------------------|-----------------|---|---|---|
| | | Контроль | МТ-279 | Бемитил |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Гомогенат скелетных мышц | | | | |
| АТФ (мкмоль/г тк) | 3,88 ± 0,28 | 2,32 ± 0,18* (-40%) ⁱ | 3,36 ± 0,22# (+45%) ^к | 3,19 ± 0,21# (+37,5%) ^к |
| АДФ (мкмоль/г тк) | 0,736 ± 0,062 | 0,971 ± 0,082* (+32%) ⁱ | 0,789 ± 0,06# (-18,7) ^к | 0,798 ± 0,06# (-17,8%) ^к |
| АМФ (мкмоль/г тк) | 0,182 ± 0,016 | 0,328 ± 0,022* (+80,2%) ⁱ | 0,198 ± 0,012# (-39,6%) ^к | 0,196 ± 0,018# (-40,2%) ^к |
| Энергетический заряд | 0,885 | 0,775 | 0,864 | 0,858 |
| Гликоген (мг/г тк) | 22,8 ± 1,8 | 16,6 ± 1,4* (-26,9%) ⁱ | 20,2 ± 1,7# (+21,8%) ^к | 19,7 ± 1,6 (+18,7%) ^к |
| Глюкоза (мкмоль/г тк) | 4,46 ± 0,32 | 5,06 ± 0,34 (+12,9%) ⁱ | 5,97 ± 0,42* (+18%) ^к | 5,89 ± 0,46* (+16,4%) ^к |
| МДА (ммоль/г тк) | 13,2 ± 1,12 | 56,4 ± 4,4* (+327,3%) ⁱ | 22,3 ± 1,8** (-60,5%) ^к | 25,4 ± 2,1** (-55%) ^к |
| ВГ (мкмоль/г тк) | 1,54 ± 0,13 | 1,12 ± 0,11* (-27,3%) ⁱ | 1,42 ± 0,12 (+26,8%) ^к | 1,35 ± 0,12 (+20,5%) ^к |
| Сыворотка крови | | | | |
| Лактат (ммоль/л) | 1,83 ± 0,12 | 7,65 ± 0,58* (+418%) ⁱ | 2,62 ± 0,17** (-65,7%) ^к | 3,50 ± 0,23*# (-54,2%) ^к |
| Пируват (ммоль/л) | 0,427 ± 0,03 | 0,626 ± 0,05* (+46,6%) ⁱ | 0,457 ± 0,03# (-27%) ^к | 0,484 ± 0,03# (-22,7%) ^к |
| Л/П | 4,28 | 12,22 | 5,73 | 7,23 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 4,68 ± 0,38 | 6,32 ± 0,69 (+35%) ⁱ | 5,19 ± 0,32 (-17,9%) ^к | 5,29 ± 0,41 (-16,3%) ^к |
| Липиды (г/л) | 2,41 ± 0,18 | 4,14 ± 0,28* (+71,9%) ⁱ | 3,12 ± 0,22# (-24,6%) ^к | 3,08 ± 0,27# (-25,6%) ^к |
| Гомогенат печени | | | | |
| РНК (мкг/г тк) | 14,7 ± 0,9 | 16,8 ± 1,2 (+14,3%) ⁱ | 21,9 ± 1,2*# (+30,3%) ^к | 22,7 ± 1,5*# (+35,1%) ^к |
| ДНК (мкг/г тк) | 67,6 ± 4,1 | 75,2 ± 5,1 (+11,2%) ⁱ | 96,3 ± 6,2*# (+28,0%) ^к | 90,6 ± 4,8*# (+20,5%) ^к |
| Гликоген (мг/г тк) | 52,3 ± 3,4 | 59,2 ± 3,7 (+13,2%) ⁱ | 72,9 ± 4,1*# (+23,1%) ^к | 79,4 ± 5,8*# (+17,2%) ^к |

Примечание: 1) * - p < 0,05 относительно интактной группы животных;

2) # - p < 0,05 относительно контрольной группы животных;

3) цифры в скобках обозначают динамику показателей относительно интактной (i) или контрольной (к) группы исследования.

Анализ углеводного резерва организма крыс, которые подвергались физической нагрузке, свидетельствует о вероятном, относительно интакта, снижении на 26,9%

гликогена в работающих скелетных мышцах, при относительном сохранении в них уровня глюкозы, что может быть свидетельством более интенсивного использования

мышцами собственного гликогена для сохранения физической активности. Резервы гликогена в печени, у крыс с физической нагрузкой после тренировки имели тенденцию к увеличению относительно показателя у интактных животных ($p > 0,05$). Это можно расценить, как формирование некоторых адаптационных метаболических изменений в процессе тренировок [18].

Наряду с отмеченными изменениями у крыс на фоне интенсивных дозированных тренировок имело место возрастание уровня липидемии: количество липидов в крови достоверно увеличивалось относительно интактных животных на 71,9%, что при условии сохранения углеводного резерва может расцениваться как ранняя активизация дополнительного источника энергии путем β -окисления свободных жирных кислот [2, 7].

Характеризуя динамику процессов ПОЛ и антиоксидантной системы в указанных условиях эксперимента, следует отметить, что интенсивная физическая деятельность, как и любое стрессовое состояние, сопровождалось активацией ПОЛ и снижением активности антиоксидантной защиты. На это указывало увеличение в скелетных мышцах концентрации конечного продукта ПОЛ-МДА на 327,3% относительно интакта. На этом фоне уровень восстановленного глутатиона в работающих мышцах снижался на 27,3% ($p < 0,05$) относительно контроля.

Оценивая протеинсинтезирующую функцию печени, как одного из механизмов формирования адаптационных изменений, установлено, что у контрольных крыс на фоне тренировки бегом имела место тенденция ($p > 0,05$) к повышению содержания ДНК и РНК в печени. Это коррелировало с определенным увеличением в органе уровня гликогена, ($p > 0,05$), что может быть свидетельством формирования адаптивных процессов в организме в ответ на интенсивную физическую нагрузку.

Анализ данных курсового 15-дневного введения крысам соединения МТ-279 (2,5 мг/кг, в/бр), как и бемитила (33 мг/кг), на фоне дозированной физической нагрузки свидетельствует о нормализующем влиянии указанных веществ на изменения метаболических процессов. В первую очередь, под действием МТ-279 так же, как и бемитила, наблюдалось существенное ослабление дисбаланса в составе аденилнуклеотидов в скелетных мышцах животных. На это указывало повышение содержания АТФ (соответственно на 45% и 37,5% $p < 0,05$), при некотором снижении концентрации АДФ и АМФ, что сопровождалось ростом величины энергетического заряда.

Вместе с этим на фоне действия МТ-279, как и бемитила, у тренированных крыс имело место снижение в крови концентрации молочной кислоты (соответственно на 65,75% и 54,2% относительно контроля) при одновременном уменьшении уровня пирувата. Это сопровождалось снижением величины показателя соотношения Л/П, что, согласно данным литературы [8] можно расценить как свойство обоих изучаемых веществ активировать аэробные процессы и своевременно утилизировать лактат.

Интенсификация метаболических процессов под влиянием исследуемых соединений способствовала достаточно значительному, по сравнению с интактом и контролем, сохранению углеводного фонда гликогена в печени и мышцах животных ($p < 0,05$). Содержание глюкозы в скелетных мышцах животных, получавших МТ-279 и бемитил, было несколько выше, чем в контроле ($p > 0,05$). При этом уровень глюкозы в сыворотке крови у крыс на фоне действия указанных соединений был несколько ниже, чем в контроле ($p > 0,05$) и приближался к уровню интактных животных. По данным литературы [7, 8], такие изменения в метаболических процессах могут быть признаком повышения эффективности тренировочного процесса, для которого характерны рост углеводных запасов в органах и усиление эффектов, присущих процессу адаптационных изменений.

Содержание общих липидов в сыворотке крови животных, на фоне МТ-279, как и бемитила, достоверно снизилось относительно контроля на 24,6% и 25,6% соответственно, что может являться свидетельством способности изучаемых веществ использовать еще один источник энергии для обеспечения мышечной деятельности – активный липолиз. Известно [8], что в процессе физических тренировок происходит некоторая перестройка в энергообеспечении мышц: на фоне роста окисления свободных жирных кислот уменьшается окисление углеводов. Поэтому обнаруженные нами изменения в энергетическом обеспечении под влиянием МТ-279, как и бемитила, согласно данным литературы [17] могут быть расценены, как присущее им свойство экономизировать углеводные резервы, что отражает общие принципы адаптации организма в условиях повышенных физических нагрузок.

Наряду с этим установлено, что МТ-279, подобно бемитилу, проявляло выраженное тормозящее влияние на интенсивность процессов ПОЛ, на что указывало достоверное снижение в скелетных мышцах уровня МДА на 60,5% и 55% соответственно. Уровень ВГ при этом вырос соответственно на 26,8% и 20,5% ($p > 0,05$). Указанные изменения показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, вызванные МТ-279 и бемитилом, на фоне физических нагрузок можно расценить, как их способность блокировать активированные процессы липопероксидации, как одного из лимитирующих факторов физической активности [8, 9].

Также в ходе исследования установлено, что курсовое введение в организм крыс МТ-279, как и бемитила, стимулирует синтез РНК и ДНК. Под влиянием указанных веществ уровень РНК в печени тренированных животных достоверно увеличился соответственно на 30,3% и 35,1%, а ДНК соответственно на 28,0% та 20,5% относительно контроля. При этом уровень обоих показателей протеинсинтеза на фоне исследуемых соединений достоверно превосходил показатели интактных животных (табл. 1).

Полученные данные позволяют предположить, что возможный механизм актопротекторного действия на-

триевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4] триазин[2,3-с] хиринолин-6-ил) пропановой кислоты (соединения МТ-279), аналогичный эталонному актопротектору и заключается в усилении синтеза белков-ферментов, которые обеспечивают положительные метаболические сдвиги при интенсивных физических нагрузках. Прежде всего, это касается ослабления дисбаланса адениловых нуклеотидов в скелетных мышцах, стабилизации в них процессов ПОЛ и усиления антиоксидантной защиты, экономного расходования энергетических ресурсов за счет увеличения уровня гликогена в печени и работающих скелетных мышцах, активизации липолиза и лучшей утилизации лактата.

Представление результаты исследований свидетельствуют, что положительная перестройка метаболических процессов в организме крыс на фоне действия МТ-279, как и бемитила, происходила за счет усиления аэробных процессов, активации липолиза, антиоксидантной защиты и протеинсинтеза. В конечном итоге это способствовало улучшению энергообеспечения скелетных мышц, что привело к повышению физической работоспособности крыс под влиянием указанных соединений на 15-ые сутки тренировок (табл. 2).

Таблица 2

Влияние МТ-279 и бемитила на продолжительность бега крыс в третбане до полной усталости на 15-е сутки эксперимента, М ± m, n = 7

| Условия исследования | Длительность бега, мин. | Динамика относительно контроля, % |
|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Бег без коррекции (контроль) | 18,4 ± 2,4 | - |
| МТ-279 + бег | 36,4 ± 3,3* | + 97,8 |
| Бемитил + бег | 30,2 ± 2,7* | + 64,1 |

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно контрольной группы животных.

В ходе проведенного исследования установлено, что курсовое 15-ти дневное введение крысам МТ-279 (2,5 мг/кг, в/бр) так же, как и бемитила (33,0 мг/кг), на фоне ежедневных тренировок способствовало повышению физической выносливости животных. Об этом свидетельствовало достоверное возрастание продолжительности бега крыс в третбане до полной усталости в конце эксперимента соответственно на 97,8% и 64,1% относительно контроля. Вызванная МТ-279, как и бемитилом, нормализация нарушенных метаболических процессов, прежде всего, в скелетных мышцах и печени, способствовала повышению физической выносливости животных.

Сравнивая величины показателей прироста физической выносливости крыс в данном эксперименте (табл. 2), можно отметить, что соединение МТ-279 по эффективности практически сопоставимо с эталонным актопротектором, превосходя его в активности, поскольку вызывало аналогичный эффект в 13 раз меньшей дозе.

Выводы

1. Курсовое (15 дней) внутрибрюшинное введение крысам натриевой соли 3 (2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4] триазина [2,3-с] хиринолин-6-ил) пропановой кислоты (МТ-279) в дозе 2,5 мг/кг, как и бемитила (33,0 мг/кг), на фоне ежедневной тренировки животных бегом в третбане, способствует нормализации метаболических процессов в скелетных мышцах и печени, что способствует повышению физической выносливости крыс в заданных условиях эксперимента.

2. Соединение МТ-279 представляет интерес для углубленного изучения его фармакологических свойств и безопасности на предмет пригодности для создания на его основе нового актопротектора конкурентоспособного с бемитилом.

References

- Koval IV. Sovremennyye podkhody k farmakologicheskoy korrektsii gipoksicheskikh sostoyaniy [Modern approaches to the pharmacological correction of hypoxic conditions]. *Sportivnaya medicina*. 2008;1:36-41.
- Adam-Vizi V. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends pharmacol. sci.* 2006;27(12):639-645.
- Andreyev AY. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen. *Biochemistry*. 2005;70(2):200-214.
- Prokhorova MI. Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen) [Methods for biochemical study researches (lipid and energy metabolism)]. L.: Izdatelstvo Leningradskogo Universiteta, 1982;272.
- Atkinson DE. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. In: *The metabolic roles of citrate*. London and New York, 1968;23-40.
- Lapach SN, Chiubenko AV, Babichi PN. Statistika v nauke i biznese: prakticheskoe rukovodstvo [Statistics in science and business: a practical guide]. K.: Morion, 2002;640.
- Mohan R. Biokhimiya myshechnoy deyatelnosti i fizicheskoy trenirovki [Biochemistry of muscle activity and physical exercise]. K.: Olimpiyskaya literatura, 2001;296.
- Voronina IN. Korrektsiya bioenergeticheskikh protsessov preparatom antioksidantnogo i antigipoksicheskogo deystviya - mildronatom v trenirovke grebtsov [Correction of bioenergetic processes drug antioxidant and antihypoxic action - in mildronate training of rowers]. *Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy: materialy 2-oy vsesoyuznoy konf. Chast 2*. Grodno, 1991;257-258.
- Mishchenko OY, Yakovleva LV. Eksperimentalne vivchennyya vplivu novogo adaptivnogo zasobu «polentar» na vitrivalist shhuriv [Experimental study of the impact of the new adaptive means «Polentar» endurance rats]. *Medichna khimiya*. 2002;4(4):48-51.
- Menshikov VV, Delektorskaya LN, Zolotnitskaya RP. Laboratornyye metody issledovaniya v klinike [Laboratory methods in clinic]. M.: Meditsina, 1987;253.
- Prokhorova MI. Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen). L.: Izdatelstvo Leningradskogo universiteta, 1982;272.
- Stalnaya ID. Metod opredeleniya malonovogodialdegida s pomoshchiyu tiobarbiturovoy kisloty [Method for determination of malondyaldehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimi*. M.: Meditsina, 1977;57-59.
- Saenko AV, Stepanyuk GI, Kovalenko SI. Porivnyalna ocinka kursovogo vvedennyya natrievoy soli 3-(2-okso-3-fenil-2h-[1,2,4]triazino[2,3-c]xinazolin-6-il) propanovoy kisloti ta bemitilu na povedinkovo-poshukovi reaktzii shhuriv v umovakh trivaloy gipokinezii [Comparative evaluation of a course administration of the sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) propanoic acid and bemitylu on behavioral and survey responses of rats under conditions of prolonged hypokinesia]. *Ukrainskiy medichniy almanakh*. 2014;17(2):138-142.
- Saenko AV, Stratijchuk AS, Stepanyuk GI, et al. Vpliv natrievoy soli 3-(2-okso-3-fenil-2h-[1,2,4]triazino[2,3-c]xinazolin-6-il) propanovoy

- kisloty na morfoloichnu kartinu sercyia shhuriv na tli gipokinezii [Effect of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H- [1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) propanoic acid on the morphological picture of the rat heart on the background of hypokinesia]. *Morfologiya*. 2014;8(2):45-49.
15. Bemtil (bemitylum) – antigipoksant, aktoprotektor: farmakologicheskie efekty i klinicheskoe primeneniye v meditsine [Bemtil (bemitylum) - antihypoxant, actoprotector: pharmacological effects and clinical application in medicine]. *Inform. bulletin. K.*, 2001;44.
16. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Molekulyarno-kletochnyye mekhanizmy tsitotoksicheskogo deystviya gipoksii. *Patogenez*

gipoksicheskogo nekrobioza [Molecular-cellular mechanisms of the cytotoxic effect of hypoxia. Pathogenesis of hypoxic necrobiosis]. *Sovremennyye naukoemkie tekhnologii*. 2006;7:32-37.

17. Smirnov AV. Bemtil: mekhanizm deystviya i svyazannyye s nim efekty [Bemtil: mechanism of action and related effects]. *Fiziologicheskiy aktivnyye veshchestva*. 1993;25:5-8.
18. Kaplan EL, Tsyrenzhanova OL, Shantanova LN. Optimizatsiya adaptivnykh protsessov organizma [Optimization of adaptive processes of the body]. – M.: Nauka, 1990;94.

Instrumental markers of myocardial dysfunction in children with congenital heart disease after surgical correction

V. M. Dudnyk, *O. O. Zborovskaya

Department of Pediatrics No 2, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: olga-zborovskaya@mail.ru. Manuscript received November 14, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Prolonged observation of children with congenital heart disease (CHD) after surgical correction indicates the development of the myocardial dysfunction. The aim of our study was to characterize markers of myocardial dysfunction in children with CHD after surgical correction.

Material and methods: We examined 184 children with CHD after radical correction (mean age 9.54 ± 0.36 years) and 40 healthy children. All children underwent echocardiography by tissue Doppler studied definition of myocardial velocities in systole (S') and during early and late diastole (E' and A'), determined by the ratio E/E'.

Results: We observed a significant reduction of systolic myocardial velocities in children with CHD in all myocardial segments, namely: S' mv 7.81 ± 0.10 cm/s; S' ivs 6.54 ± 0.07 cm/s; S' mv 9.70 ± 0.12 cm/s ($p < 0.01$), which distinguishes them from indicators of healthy children between 21.25% and 31.96%. The value of the ratio E/E' exceeds parameters in healthy children by 20.75% for the left ventricle and to 35.36% for the right ventricle and was 7.45 ± 0.21 and 6.42 ± 0.14 respectively ($p < 0.01$). The ratio E/E' for right ventricle exceeds indicators of healthy children by 25.2% in the pre-clinical stage of heart failure.

Conclusions: According to the tissue Doppler in children with CHD, radical correction results in reduction of longitudinal myocardial contractility and relaxation disorder.

Key words: congenital heart defects, children, myocardial dysfunction.

Инструментальные маркеры миокардиальной дисфункции у детей с врожденными пороками сердца после оперативной коррекции

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – одна из самых частых врожденных аномалий у детей, их частота в структуре пороков развития составляет от 25% до 30% [1, 2]. В различных странах мира, а именно в России, странах Европы, Соединенных Штатах Америки, Канаде, Японии, рождаемость детей с ВПС колеблется в пределах 8-10 на 1000 детей родившихся живыми [3].

Развитие детской кардиохирургии в последние два десятилетия способствует увеличению популяции детей, которые перенесли оперативную коррекцию ВПС. Длительное клиническое наблюдение за такими пациентами указывает на развитие у них симптомов сердечной недостаточности (СН) [1, 4, 5]. Так, если через год после оперативной коррекции первому функциональному классу по NYHA соответствует подавляющее большинство детей (около 90%), то через десять лет их количество уменьша-

ется на половину [1]. Традиционно, СН ассоциируют со сниженной систолической функцией левого желудочка что, как правило, оценивают по показателю фракции выброса (ФВ). Однако, у части больных признаки СН обнаруживают при незначительно измененной или даже нормальной систолической функции левого желудочка. Следует отметить, что сокращение миокарда обеспечивается как продольными, так и циркулярными волокнами. Существует гипотеза, которая подкреплена результатами исследований, что при патологических состояниях миокарда в первую очередь нарушается функция продольных миокардиальных волокон, работа которых не отображается показателем ФВ [6, 7]. Следовательно, оценка продольной сократимости миокарда наиболее информативна для ранней диагностики миокардиальной дисфункции [6].

Метод тканевой доплерографии дает возможность оценить продольное движение стенок левого и правого

желудочков. Пиковые систолические миокардиальные скорости фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов коррелируют с глобальной сократимостью миокарда. Диастолический профиль движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов позволяет оценить релаксационные свойства желудочков сердца. Как известно, диастолическая дисфункция может предшествовать клинической манифестации СН и, непосредственно, систолической дисфункции [6]. Метод тканевой доплерографии дает возможность выявлять диастолическую дисфункцию на ранних стадиях и проводить своевременную медикаментозную коррекцию.

Целью нашего исследования была характеристика маркеров миокардиальной дисфункции у детей с ВПС после оперативной коррекции.

Материал и методы

Нами было обследовано 184 ребенка с ВПС, которым была произведена радикальная коррекция анатомических дефектов в возрасте от 1 месяца до 18 лет, из них 93 мальчика ($50,54 \pm 3,68\%$) и 91 девочка ($49,46 \pm 3,68\%$). Средний возраст обследованных больных составил $9,54 \pm 0,36$ лет. Верификацию диагноза ВПС и СН проводили согласно приказу МЗ Украины № 362 от 19.07.2005 г. «Про утверждение Протоколов диагностики и лечения кардиоревматологических заболеваний у детей», приказа МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. «Протокол оказания помощи детям с врожденными пороками сердца» с учетом классификации СН для пациентов детского возраста Н. А. Белоконь (1987 г.) и данных руководства Европейской ассоциации кардиологов для лечения и диагностики хронической сердечной недостаточности (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure) (2008 р.). Материалы исследования соответствуют основным биоэтическим нормам Хельсинской декларации принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1977). В зависимости от гемодинамических особенностей в большом и малом круге кровообращения, дети были разделены на 3 группы: ВПС с обогащением малого круга кровообращения (МКК) – 119 детей ($64,67 \pm 3,52\%$); ВПС с гиповолемией МКК – 35 детей ($19,02 \pm 2,89\%$) и сердечные аномалии с обеднением большого круга кровообращения (БКК) – 30 детей ($16,00 \pm 2,72\%$). Группа сердечных аномалий с обогащением МКК представлена дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок (ДМПП, ДМЖП); группу ВПС с обеднением МКК формировали дети с тетрадой Фалло (ТФ) и двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка (тетрадный тип) (ДОМС ПЖ) и в последнюю группу вошли больные с коарктацией аорты (КА) и врожденным аортальным стенозом (СА).

Для оценки систолической и диастолической функции миокарда всем пациентам проводилась эхокардиография (Эхо-КГ) на аппарате Philips HD11 XE, датчиком от 3,5 до 7 МГц после 15-минутного периода адап-

тации при постоянной температуре в помещении. При проведении Эхо-КГ придерживались правил регламентированных Американской ассоциацией эхокардиографии 2006 г. (Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography). Ультразвуковое исследование проводилось с использованием В- и М-режимов, доплер-Эхо-КГ с цветным доплеровским картированием и тканевой доплерографией в импульсно-волновом режиме. Для оценки систолической функции левого желудочка определяли ФВ по формуле Teichholz L. и пиковую систолическую миокардиальную скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана ($S'_{\text{МК}}$, см/с) и на уровне базального отдела межжелудочковой перегородки ($S'_{\text{МЖП}}$, см/с). Сократительная способность правого желудочка оценивалась путем определения амплитуды движения плоскости фиброзного кольца трехстворчатого клапана (TAPSE, см), а также по пиковой систолической миокардиальной скорости движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана ($S'_{\text{ТК}}$, см/с). Диастолическая функция левого и правого желудочков анализировалась по соотношению скоростей раннедиастолического трансклапанного потока E и пиковой скорости движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов в первую фазу диастолы $E' - E/E'$.

В качестве контрольной группы были обследованы 40 здоровых детей, которым был выполнен весь спектр клинического и инструментального исследования. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 20 (2013), с применением параметрических и непараметрических методов оценки полученных результатов.

Результаты и их обсуждение

При анализе показателей систолической функции миокарда ЛЖ, у обследованных детей установлено, что при различных гемодинамических типах ВПС средние значения ФВ отличались от показателей здоровых детей от 4,46% до 8,00% и не выходили за границы референтного интервала [6]. Следует отметить, что снижение показателя ФВ отмечалось только у 20 детей (10,87%) (табл. 1).

Методом тканевой доплерографии выявлено снижение скоростных показателей продольной сократимости ЛЖ у 141 (76,63%) пациента, а правого желудочка у 133 (72,28%) детей.

При оценке систолической функции миокарда левого желудочка по данным тканевого доплера выявлено, что показатель $S'_{\text{МК}}$ в группе пациентов с ВПС был достоверно ниже (в 1,26 раза) в сравнении со здоровыми детьми – $7,81 \pm 0,10$ см/с и $9,85 \pm 0,28$ см/с, соответственно ($p < 0,01$). Рассматривая показатели пиковой систолической скорости в зависимости от гемодинамического типа ВПС установлено, что при пороках с обеднением БКК скорость $S'_{\text{МК}}$ была меньше показателя здоровых де-

Таблица 1

Показатели систолической функции миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии у обследованных детей

| Показатель | ВПС с обогащением МКК n = 119 | ВПС с обеднением МКК n = 35 | ВПС с обеднением системного кровотока n = 30 | Все дети с ВПС n = 184 | Здоровые дети n = 40 |
|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| ФВ, % | 65,97 ± 0,53* | 64,57 ± 0,97* | 61,03 ± 0,61* | 64,90 ± 0,42* | 69,03 ± 0,64 |
| S _{МК} ' см/с | 8,02 ± 0,10* | 8,21 ± 0,27* | 6,51 ± 0,23*,** | 7,81 ± 0,10* | 9,85 ± 0,28 |
| S _{МШП} ' см/с | 6,82 ± 0,07* | 5,96 ± 0,23* | 6,13 ± 0,10* | 6,54 ± 0,07* | 7,93 ± 0,13 |

Примечание: * - p < 0,01 – разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей;

** - p < 0,01 – разница достоверна относительно показателей детей с другими типами ВПС.

Таблица 2

Показатели систолической функции миокарда правого желудочка по данным эхокардиографии у обследованных детей

| Показатель | ВПС с обогащением МКК n = 119 | ВПС с обеднением МКК n = 35 | ВПС с обеднением системного кровотока n = 30 | Все дети с ВПС n = 184 | Здоровые дети n = 40 |
|------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| TAPSE, см | 1,42 ± 0,02* | 1,28 ± 0,03*,** | 1,91 ± 0,05* | 1,48 ± 0,02* | 2,14 ± 0,03 |
| S _{ТК} ' см/с | 9,62 ± 0,11*,** | 8,04 ± 0,19*,** | 11,94 ± 0,22 | 9,70 ± 0,12* | 12,8 ± 0,17 |

Примечание: * - p < 0,01 – разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей;

** - p < 0,01 – разница достоверна относительно показателей детей с другими типами ВПС.

тей практически на половину – на 51,3 % (p < 0,01) и достоверно отличалась от значений при других типах пороков (p < 0,01).

Показатели пиковой систолической миокардиальной скорости базального отдела межжелудочковой перегородки у детей с ВПС также достоверно отличались от уровня здоровых детей, а именно S_{МЖП}' снижалась до 7,93 ± 0,13 см/с, что на 21,25% меньше в сравнении с группой контроля (p < 0,01). При сравнении скоростных показателей движения миокарда перегородки при различных типах пороков, установлено, что при ВПС с обеднением МКК S_{МЖП}' снижалась относительно показателя здоровых детей в 1,33 раза (5,96 ± 0,23 см/с и 7,93 ± 0,13 см/с соответственно, p < 0,01). Данная тенденция вероятно обусловлена анатомическими особенностями пороков данной группы и особенностями оперативной коррекции.

От эллипсоидного по форме левого желудочка, правый отличается своей сложной геометрической формой, то есть структурно и функционально поделен на три части – приносящий, выносящий тракты и трабекулярная часть, которые расположены в разных плоскостях. Эти обстоятельства не позволяют количественно оценить функцию правого желудочка традиционными методами. Поэтому, эквивалентом ФВ для правого желудочка было определение амплитуды TAPSE. Для количественной оценки систолической функции миокарда правого желудочка, определяли пиковую миокардиальную систолическую скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (S_{ТК}') (табл. 2).

В целом, в группе детей с ВПС после оперативной

коррекции наблюдались изменения показателя S_{ТК}' и TAPSE, а именно, их снижение до 9,70 ± 0,12 см/с и 1,48 ± 0,02 см/с соответственно, что на 31,96% и 44,59% меньше, чем у здоровых детей. Анализ указанных показателей в зависимости от гемодинамического типа ВПС показал, что наибольшие различия наблюдались при пороках сердца, сопровождающихся нарушением кровообращения в малом круге. Так, при ВПС с обогащением МКК, TAPSE был достоверно меньше в 1,51 раза (1,42 ± 0,02 см, p < 0,01), а S_{ТК}' в 1,33 раза (9,62 ± 0,11 см/с, p < 0,01) в сравнении со здоровыми детьми. В свою очередь, пороки с обеднением МКК сопровождались уменьшением TAPSE в 1,67 раза (1,28 ± 0,03 см, p < 0,01), а S_{ТК}' в 1,59 раза (8,04 ± 0,19 см/с, p < 0,01) по сравнению с группой контроля и достоверно отличались от показателей при других типах пороков (p < 0,01).

Нами установлено, что в группе больных детей ЭХО-КГ показатели систолической функции миокарда левого и правого желудочков были достоверно ниже (p < 0,01) показателей здоровых детей при всех степенях СН, а также в тех случаях, когда клинически не отмечались признаки СН (табл. 3).

Следует отметить, что скоростные показатели для миокарда левого желудочка снижались по мере прогрессирования СН. Так, миокардиальные скорости S_{МК}' (7,66 ± 0,11 см/с) и S_{МШП}' (6,54 ± 0,16 см/с) у детей с ВПС и СН II ст. были на 9,7 и 9,8% сниженными по сравнению с подобными показателями у пациентов с ВПС, которые не имели клинических проявлений СН (8,40 ± 0,29 см/с и 7,18 ± 0,25 см/с, соответственно) (p < 0,05).

Таблица 3

Эхокардиографические показатели сократительной способности миокарда у обследованных детей в зависимости от клинических проявлений сердечной недостаточности

| Показатель | Дети с ВПС, n = 184 | | | Здоровые дети, n = 40 |
|-------------------------|---------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| | СН 0 ст, n = 20 | СН I ст, n = 138 | СН II ст, n = 26 | |
| ФВ, % | 64,40 ± 0,85* | 65,41 ± 0,50* | 62,62 ± 1,18* | 69,03 ± 0,64 |
| S _{МК} ' см/с | 8,40 ± 0,29* | 8,15 ± 0,32* | 7,66 ± 0,11*,** | 9,85 ± 0,28 |
| S _{МШП} ' см/с | 7,18 ± 0,25* | 6,45 ± 0,08*,** | 6,54 ± 0,16*,** | 7,93 ± 0,13 |
| TAPSE, см | 1,49 ± 0,07* | 1,46 ± 0,03* | 1,56 ± 0,07* | 2,14 ± 0,03 |
| S _{ТК} ' см/с | 10,71 ± 0,45* | 9,58 ± 0,13*,** | 9,55 ± 0,34*,** | 12,8 ± 0,17 |

Примечание: * - p < 0,05 – разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей;

** - p < 0,05 – разница достоверна относительно показателей детей с ВПС без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Рассматривая зависимость показателей контрактильной функции миокарда правого желудочка от степени клинических проявлений СН, было установлено, что амплитуда TAPSE при СН I степени уменьшалась в 1,47 раза (1,46 ± 0,03 см), а при СН II степени - в 1,37 раза (1,56 ± 0,07 см) по сравнению с показателем здоровых детей (2,14 ± 0,03 см). Следует отметить, что у детей, у которых клинически не диагностировали СН, TAPSE также был достоверно меньше показателя здоровых детей в 1,44 раза (1,49 ± 0,07 см, p < 0,01). Пиковая систолическая скорость S_{ТК}' была достоверно меньше показателя здоровых детей в 1,2 раза (10,71 ± 0,45 см/с и 12,8 ± 0,17 см/с соответственно, p < 0,01). В свою очередь, скорость S_{ТК}' при СН I (9,58 ± 0,13 см/с) и II степеней (9,55 ± 0,34 см/с) отличалась от результатов здоровых детей в 1,34 раза (p < 0,01), а также была достоверно меньше показателей детей с ВПС без клинически диагностированной СН (p < 0,05).

При оценке диастолической функции миокарда установлено, что у детей с ВПС после оперативной коррекции соотношение пиков раннедиастолического наполнения желудочков достоверно отличалось от показателей здоровых детей по всем миокардиальным сегментам. Так, значение E/E_{МК}' (7,45 ± 0,21 усл. ед) и E/E_{МШП}' (9,17 ± 0,22 усл. ед.) у больных детей увеличивалось на 20,75% и 21,62% соответственно, а E/E_{ТК}' на 38,36% (6,42 ± 0,14 усл. ед.) по сравнению с показателями здоровых детей (табл. 4).

Нами установлено, что наиболее выраженные изменения релаксационных свойств левого желудочка наблюдались при ВПС с обеднением системного кровообращения, где E/E_{МК}' превышал показатели здоровых детей в 1,74 раза (10,76 ± 0,67 усл. ед. и 6,17 ± 0,12 усл. ед. соответственно, p < 0,01), а E/E_{МШП}' в 1,26 раза (9,51 ± 0,34 усл. ед. и 7,54 ± 0,13 усл. ед., p < 0,01). Наиболее выраженные признаки недостаточного расслабления миокарда правого желудочка выявлено при ВПС с обеднением МКК, где соотношение E/E_{ТК}' превышало показатели здоровых детей в 1,63 раза (7,55 ± 0,45 усл. ед. и 4,64 ± 0,12 усл. ед. соответственно, p < 0,01). У детей с ВПС и анатомическими дефектами перегородки, а в нашем исследовании это ДМЖП, ТФ и ДОМС ПЖ, отмечалось увеличение показателя E/E_{МШП}' при пороках с обогащением МКК в 1,14 раза (8,63 ± 0,29 усл. ед.), а при обеднении МКК в 1,42 раза (10,72 ± 0,42 усл. ед.) по сравнению со значением здоровых детей (p < 0,01).

Поскольку проявления СН могут быть обусловлены развитием диастолической дисфункции, нами были проанализированы релаксационные свойства миокарда желудочков в зависимости от клинической выраженности гемодинамических нарушений. Нами установлено, что у детей с ВПС, еще до клинической манифестации СН отмечается достоверное повышение соотношения пиков раннедиастолического наполнения правого желудочка (E/E_{ТК}' - 5,81 ± 0,30 усл. ед.), что на 25,21% от-

Таблица 4

Показатели соотношения пиков раннедиастолического наполнения желудочков (E/E') в зависимости от гемодинамического типа врожденного порока сердца

| Показатель | ВПС с обогащением МКК n = 119 | ВПС с обеднением МКК n = 35 | ВПС с обеднением системного кровотока n = 30 | Все дети с ВПС n = 184 | Здоровые дети n = 40 |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--|------------------------|----------------------|
| E/E _{МК} ' усл. ед. | 6,81 ± 0,22* | 6,83 ± 0,21* | 10,76 ± 0,67*,** | 7,45 ± 0,21* | 6,17 ± 0,12 |
| E/E _{МШП} ' усл. ед. | 8,63 ± 0,29* | 10,72 ± 0,42*,** | 9,51 ± 0,34* | 9,17 ± 0,22* | 7,54 ± 0,13 |
| E/E _{ТК} ' усл. ед. | 6,22 ± 0,16* | 7,55 ± 0,45*,** | 5,90 ± 0,19* | 6,42 ± 0,14* | 4,64 ± 0,12 |

Примечание: * - p < 0,05 – разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей;

** - p < 0,05 – разница достоверна относительно показателей детей с другими типами ВПС.

Таблица 5

Показатели соотношения пиков раннедиастолического наполнения желудочков (E/E') в зависимости от клинических проявлений сердечной недостаточности

| Показатель | Дети с ВПС, n = 184 | | | Здоровые дети, n = 40 |
|-------------------------------|---------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| | СН 0 ст, n = 20 | СН I ст, n = 138 | СН II ст, n = 26 | |
| E/E' _{МК} , усл.ед. | 6,75 ± 0,59 | 7,19 ± 0,21* | 8,50 ± 0,67* | 6,17 ± 0,12 |
| E/E' _{МШП} , усл.ед. | 7,88 ± 0,36 | 9,25 ± 0,27* | 9,72 ± 0,56*,** | 7,54 ± 0,13 |
| E/E' _{ТК} , усл.ед. | 5,81 ± 0,30* | 6,45 ± 0,17* | 6,74 ± 0,40*,** | 4,64 ± 0,12 |

Примечание: * - p < 0,01 – разница достоверна относительно показателей группы здоровых детей;

** - p < 0,05 – разница достоверна относительно показателей детей с ВПС без клинических проявлений СН.

личает его от показателя здоровых детей (4,64 ± 0,12 усл. ед., p < 0,01) (табл. 5).

Клиническое прогрессирование СН сопровождалось достоверным нарастанием значения E/E' на всех миокардиальных сегментах. Так, соотношение E/E'_{МК} при СН I степени увеличивалось на 16,53% (7,19 ± 0,21 усл. ед.), а при СН II степени – на 37,76% (8,50 ± 0,67 усл. ед.) относительно показателя здоровых детей (p < 0,01). Аналогично менялось E/E'_{МШП} – на 22,68% (при СН I ст.) и на 28,91% (при СН II ст.), а также E/E'_{ТК} – на 39,00% (при СН I ст.) и на 45,26% (при СН II ст.) относительно показателей детей контрольной группы (p < 0,01). Данная тенденция отражает прогрессирование релаксационных нарушений обоих желудочков сердца при нарастании клинических проявлений СН.

Выводы

1. На этапе послеоперационного наблюдения у детей с ВПС методом тканевой доплерографии определяется снижение скоростных показателей продольной сократимости левого и правого желудочков у 76,63% и 72,28% детей (S'_{МК} 7,81 ± 0,10 см/с vs 9,85 ± 0,28 см/с, S'_{ТК} 9,70 ± 0,12 см/с vs 12,8 ± 0,17 см/с, p < 0,01)

2. Изменение спектра тканевой доплерограммы левого желудочка в систолу опережали другие показатели его глобальной сократимости, а именно снижение пиковой систолической миокардиальной скорости (S'_{МК}) регистрировалось в 7,05 раз чаще, чем падение ФВ. При оценке контрактильной функции правого желудочка наблюдались параллельные изменения показателей S'_{ТК} и TAPSE, а именно, их снижение на 31,96% и 44,59% соответственно в сравнении с группой здоровых детей.

3. Обструкция путей оттока левого и правого желудочка до операции и остаточные градиенты над анатомическими дефектами в послеоперационном катамнезе, имеют большее влияние на их систолическую функцию,

чем гемодинамическая перегрузка при шунтовых пороках. А именно S'_{МК} максимально изменялась при ВПС с обеднением БКК и была на 51,30% меньше показателя здоровых детей, а S'_{ТК} при пороках с гиповолемией МКК характеризовалась уменьшением данного показателя на 59,20% по сравнению с группой контроля.

4. У детей, с ВПС в отдаленном периоде после оперативной коррекции имело место изменение релаксационных характеристик миокарда, а именно диастолическая дисфункция левого желудочка отмечалась в 49,46% случаев, правого – у 42,93% детей, что указывает на необратимые структурные изменения в сердечной мышце.

5. Ранним маркером диастолических нарушений миокарда является соотношение E/E', а именно у детей с ВПС, еще до клинической манифестации СН отмечалось достоверное повышение соотношения пиков раннедиастолического наполнения правого желудочка (E/E'_{ТК} – 5,81 ± 0,30 усл.ед.), что на 25,21% отличает его от показателя здоровых детей (4,64 ± 0,12 усл.ед., p < 0,01).

References

- Zinkovskiy MF. Vrozhdennyye poroki serdtsa. Kyev, 2008;1168.
- Moiseenko RO. Chastota y struktura zakhvoriuvanosti ditei v Ukraini ta shliakhy yii znyzhennia. *Perinatolohiia ta pediatriia*. 2009;4(40):23-26.
- van der Linde Denise, Konings Elisabeth EM, Slager Maarten A. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *JACC*. 2011;58:2241-2247.
- Gonchar MA, Senatorova AS. Miokardialnaya disfunktsiya u detey s aritmiyami v otdalennom periode posle kardiokhirurgicheskoy korrektsii vrozhdennykh porokov serdtsa. *Mezhdunarodnyi meditsinskiy zhurnal*. 2010;2:27-29.
- Volosovets OP, Senatorova AS, Gonchar MA. Pediatrichni aspekty vedennia ditei z pryrodzhenymy vadamy sertsia. Ternopil, 2008;176.
- Nosenko NN, Potashev SV. Tkanevaya miokardialnaya Doppler-ekhogardiografia: vozmozhnosti i ogranicheniya metoda. *Vnutrennyaya meditsina*. 2007;6(6).
- Klitsie Liselotte M. Tissue Doppler imaging detects impaired biventricular performense shortly after congenital heart defects surgery. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:630-638.

The role of reproductive hormones' cyclical fluctuations in the development of premenstrual symptoms

I. Mazur

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

Corresponding author: mazur_ina@mail.ru. Manuscript received October 26, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: From the perspective of the role of cyclical fluctuations of reproductive hormones in the mechanism of premenstrual symptoms, the present study investigated the concentration of reproductive hormones in the serum.

Material and methods: 272 women (136 with moderate/severe premenstrual symptoms and 136 with mild symptoms, with age 18-43 years) have been examined. We have used Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) to determine premenstrual symptoms and their intensity. Determination of hormone levels was performed in the follicular phase (day 3-5) – FSH, LH, estradiol and progesterone and in the luteal phase (a 21 to 23 day) – FSH, LH, progesterone, estradiol and testosterone.

Results: The obtained outcomes indicated the score of MDQ markedly increased in patients with moderate/severe premenstrual symptoms. Evaluated serum concentration of reproductive hormones showed that it did not exceed normal limits, but were determined certain peculiarities and differences in the study groups. In the luteal phase, estradiol level differed from the research group – 174.73 ± 7.73 pg/ml compared with the control group 140.72 ± 3.96 pg/ml ($p < 0.001$), as a result there is marked estradiol withdrawal in the luteal phase.

Conclusions: During premenstrual phase occurs hormonal (estrogen/progesterone) imbalance with high level of estrogen. In patients with PMS level of estrogen in the luteal phase is higher ($p < 0.001$) compared with controls. High value of estradiol in the luteal phase causes marked estradiol withdrawal, thus triggering neuroendocrine mechanisms manifested by clinical symptoms.

Key words: premenstrual symptom, estradiol, progesterone.

Rolul fluctuațiilor ciclice ale hormonilor reproductivi în apariția simptomelor premenstruale

Introducere

Ciclul menstrual normal este compus din două perioade: faza foliculară și faza luteală. Ciclul menstrual începe pe fundal minimal al concentrației hormonilor gonadotropi și steroizilor sexuali [11], faza foliculară este caracterizată printr-o creștere a nivelului de hormoni, atingând *peak*-ul preovulator și ovulator [26]. Perioada postovulatorie este caracterizată prin concentrație înaltă de steroizi sexuali și scăderea bruscă a nivelului de steroizi ovarieni în perioada premenstruală (22-26 zi) [1].

Fluctuațiile hormonale fiziologice și anume scăderea nivelului hormonal în faza luteală produc un șir de fenomene "normale" în organele-țintă, sau simptome (premenstruale), care sunt menționate de majoritatea femeilor, acestea indicând prezența ovulației [10, 13]. Dar, în caz când aceste simptome sunt destul de pronunțate încât manifestă un efect negativ asupra stării generale, psihologice și sociale a femeii și reduc calitatea vieții, este vorba despre un sindrom premenstrual (SPM) [2].

SPM este un sindrom patologic complex, care se manifestă prin dereglări neuro-psihice, vegeto-vasculare și endocrinometabolice în lipsa patologiei organice (SNC, sistem reproductiv), iar simptomele fizice, psihice și de comportament apar în faza luteală a ciclului menstrual și dispar complet și spontan odată cu apariția menstruației [4, 11].

Inițial R. Frank, a presupus că, factorul principal în dezvoltarea simptomelor premenstruale este hiperestrogenia absolută sau relativă. Mai târziu alți cercetători au demonstrat

că fluctuațiile hormonale ciclice declanșează dezvoltarea SPM [8, 14].

Estrogenii – steroizi sexuali, produși preponderent de către ovare, concentrația lor în plasmă fiind alta în diferite perioade de vârstă ale femeii și faze ale ciclului menstrual. Activitatea estrogenilor depinde de afinitatea de legătură cu receptorii estrogenici (ER α și ER β). Receptorii estrogenici sunt prezenți în diferite organe: ER α – endometru, glande mamare, hipofiză, ovare, testicule și glande suprarenale; ER β – creier (concentrația cea mai mare), endoteliu, oase, mucoasă intestinală, rinichi, parenchim pulmonar, măduvă osoasă [6, 14].

Estrogenii nu sunt doar hormoni reproductivi feminini, ci, în cadrul multiplelor influențe sistemice, exercită efecte extragenitale și la nivel de SNC.

Efecte extragenitale ale estrogenilor [3, 6, 7, 8]:

- Sunt implicați în reglarea barierei hemato-encefalice, acționează selectiv circulația cerebrală.
- Influențează comportamentul (starea psihică și emoțiile), memoria și capacitatea de învățare prin acțiunea lor asupra neurotransmițătorilor.
- Manifestă activitate de „excitare”.
- Influențează transmisia durerii, având acțiune de analgezic central.
- Induc efecte sedative și anticonvulsivante.

Progesterona manifestă proprietăți anxiolitice, sedative, analgezice și anestetice datorită acțiunii metabolizilor lui (alopregnanolon și pregnanolon sulfat); aceștia se acumulează în creier și acționează ca agoniști puternici ai receptorilor GABA,

influențând dispoziția, funcția cognitivă și comportamentul. Se consideră că alopregnanolonul asigură un răspuns adaptiv la stres [12].

Există mai multe opinii, care explică mecanismul de acțiune a steroizilor sexuali în geneza simptomelor premenstruale. Datele din literatura de specialitate referitor la statutul hormonal și investigațiile hormonale la paciente cu SPM, prezintă opinii diferite. În ultimii 30 de ani, au fost efectuate numeroase studii în ceea ce privește nivelul hormonal (estrogenii, progesterona, FSH și LH). Rezultatele acestor studii n-au demonstrat diferențe la pacientele cu SPM și femeile sănătoase [4]. Ipoteza contemporană a etiopatogeniei SPM presupune că patologia apare pe un fundal de funcție normală a ovarelor, ovulația fiind fenomenul de declanșare a lanțului de evenimente hormonale și neurovegetative [6]. Declanșarea simptomelor premenstruale este cauzată de prăbușirea nivelului hormonal, în mod special, a estrogenilor în faza luteală, astfel, fluctuațiile hormonale ciclice ale hormonilor ovarieni influențează direct sau indirect sistemul serotonergic și alți neurotransmițători.

Sub aspectul acestor considerații, studiul dat a avut drept scop evaluarea nivelului hormonilor reproductivi (FHS, LH, estradiol, progesteron și testosteron) în serul sanguin la pacientele cu ciclu menstrual simptomatic și la femeile care nu manifestă simptome premenstruale pronunțate.

Material și metode

Studiul prezent s-a desfășurat în perioada 2010-2012, în cadrul Serviciului ginecologic de ambulator. Au participat 272 de femei: 136 de femei cu SPM moderat/sever, care corespunde criteriilor de diagnostic, constituind lotul de cercetare și 136 de femei cu simptome unice premenstruale, care nu corespund criteriilor de diagnostic de SPM – lotul de control. În studiu au fost incluse femei cu vârsta cuprinsă între 18-43 de ani, cu ciclu menstrual regulat (23-35 de zile), fără leziuni organice genitale sau cerebrale, care nu folosesc COC, nu sunt gravide sau după naștere (< 6 luni).

Caracteristicile medico-sociale ale participantelor au fost stabilite în baza fișelor medicale de ambulator și chestionarului individual complex și multidirecțional, care a inclus: vârsta, statutul social, funcția menstruală (menarha, ritmul și durata ciclului menstrual) și reproductivă. Profilul clinic premenstrual a fost evaluat în baza Chestionarului Distresei Menstruale (MDQ), care include 47 de simptome caracteristice pentru SPM, unite în 8 grupuri și apreciate în puncte de la 0 la 3 (de la lipsa de simptom – 0 puncte, până la intensitate severă – 3 puncte), completarea s-a efectuat în perioada premenstruală cu manifestare maximă a simptomelor (a 24-26-ea zi a ciclului) [9].

Determinarea nivelului hormonal s-a efectuat în faza foliculară (a 3-5-a zi) – FSH, LH, estradiol și progesteron și în faza luteală (a 21-23-a zi) FSH, LH, progesteron, estradiol și testosteron.

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată prin utilizarea programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc), care a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Cu scopul determinării diferenței dintre valorile

medii, s-a utilizat testul t și testele neparametrice. Statistic semnificative erau considerate diferențele când $p > 0,05$.

Rezultate și discuții

Femeile implicate în studiu au fost comparabile după criteriul de vârstă și caracteristica funcției menstruale, a funcției reproductive etc. Vârsta medie a pacientelor din lotul de cercetare a fost de $30,33 \pm 5,68$ ani, cu limitele cuprinse între 18 și 43 de ani, în lotul de control – $28,94 \pm 5,73$ ani ($p > 0,05$).

Analizând rezultatele obținute, este evident faptul că caracteristicile funcției menstruale la pacientele din lotul de cercetare și lotul de control nu se deosebesc statistic semnificativ (tab. 1).

Tabelul 1

Caracteristica funcției menstruale la pacientele incluse în studiu

| Indicator | Lotul de cercetare n - 136 | Lotul de control n - 136 | p |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------|
| Menarha, ani | 12,62 ± 1,04 | 13,11 ± 1,2 | > 0,05 |
| Durata ciclului menstrual, zile | 28,66 ± 1,32 | 28,79 ± 1,44 | > 0,05 |
| Durata menstruației, zile | 4,12 ± 0,92 | 4,06 ± 0,95 | > 0,05 |

Studiind rezultatele obținute pe criteriul de paritate, prin comparația datelor dintre loturi nu s-au stabilit diferențe statistice semnificative. Evaluarea funcției reproductive a pacientelor, incluse în studiu, a stabilit că locul întâi le revine pacientelor cu 1-2 nașteri – $59,56 \pm 4,2\%$ cazuri în lotul de cercetare și $63,97 \pm 4,11\%$ în lotul de control ($> 0,05$). Locul doi le revine pacientelor cu ≥ 3 nașteri și constituie $7,35 \pm 2,23\%$ cazuri în lotul de cercetare și $5,88 \pm 2,01\%$ cazuri în lotul de control ($> 0,05$).

Funcția menstruală este indicatorul stării sistemului reproductiv. Reiesind din cele menționate, la pacientele din lotul de cercetare, funcția menstruală corespunde parametrilor ciclului menstrual normal și funcția reproductivă nu este afectată, acest fapt presupune prezența ciclului menstrual ovulator cu schimbări ciclice specifice ale hormonilor reproductivi. Literatura de specialitate susține opinia că SPM se dezvoltă în ciclul menstrual ovulator, iar dereglările de ciclu menstrual și patologiiile, care provoacă disfuncția ovariană, reduc riscul de apariție a SPM [13, 14].

Diagnosticul de SPM este stabilit în baza interviului minuțios privind simptomele premenstruale și completării Chestionarului Distresei Menstruale (Menstrual Distress Questionnaire, R. Moos) [9], compus din 8 componente, care includ 47 de simptome. Simptomele menționate în chestionarul dat elucidează date concrete privind profilul clinic premenstrual și simptomele dominante (emoțional afective, neurovegetative și endocrine). Analizând rezultatele obținute, a fost stabilit că indicatorii pacientelor din lotul de cercetare au fost semnificativ mai mari, comparativ cu indicatorii pacientelor din lotul de control (tab. 2).

Tabelul 2

Indicatorii scorurilor chestionarului distresei menstruale (MDQ)

| Indicatorii chestionarului | Lotul de cercetare n - 136 | Lotul de control n - 136 | p |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------|
| Manifestări dolore | 8,66 ± 1,43 | 2,12 ± 1,08 | < 0,001 |
| Deregări de concentrare | 6,25 ± 1,17 | 1,03 ± 0,65 | < 0,001 |
| Schimbări de comportament | 5,6 ± 1,32 | 0,78 ± 0,47 | < 0,001 |
| Reacții vegetative | 4,39 ± 1,47 | 0,83 ± 0,48 | < 0,05 |
| Retenție de lichid | 4,14 ± 1,11 | 0,96 ± 0,48 | < 0,01 |
| Reacții afective | 9,11 ± 1,71 | 1,59 ± 1,03 | < 0,001 |
| Excitare | 3,87 ± 1,13 | 2,22 ± 0,98 | > 0,05 |
| Capacități de control | 6,08 ± 1,64 | 1,0 ± 0,64 | < 0,01 |
| Scor total | 47,14 ± 3,67 | 10,28 ± 1,94 | < 0,001 |

Simptomele menționate apar doar în perioada premenstruală cu durata de exprimare de $7,14 \pm 1,0$ zile la pacientele din lotul de cercetare și $2,3 \pm 1,28$ zile – în lotul de control ($p < 0,01$).

În scopul precizării corelațiilor clinico-hormonale, am examinat nivelul hormonilor reproductivi (FHS, LH, estradiol, progesteron și testosteron) în serul sanguin la pacientele cu ciclu menstrual simptomatic și la femeile, care nu manifestă simptome premenstruale. Analizând datele evaluării nivelului hormonal, s-a stabilit că concentrația serică a hormonilor evaluați nu a depășit limitele normei, însă au fost determinate anumite particularități și diferențe în loturile de studiu (tab. 3).

Dozarea serică a hormonilor FSH, LH și testosteron testată nu a determinat diferențe statistic semnificative în lotul de cercetare comparativ cu lotul de control.

Concentrația serică a estradiolului la pacientele din lotul de cercetare nu a depășit limitele normei. În faza foliculară, nivelul estradiolului în lotul de cercetare a fost de $67,15 \pm 4,6$ pg/ml, comparativ cu lotul de control $70,3 \pm 2,68$ pg/ml ($p > 0,05$). În faza luteală, spre deosebire de cea foliculară, nivelul

estradiolului s-a deosebit statistic semnificativ în lotul de cercetare – $174,73 \pm 7,73$ pg/ml, comparativ cu lotul de control $140,72 \pm 3,96$ pg/ml ($p < 0,001$).

Analizând rezultatele examinării concentrației serice a hormonilor, s-a stabilit că la pacientele cu simptome premenstruale pronunțate este mai mare diferența între valorile estradiolului în fazele foliculară și cea luteală a ciclului menstrual, mai bine zis este mai pronunțată scăderea sau prăbușirea nivelului estrogenilor în faza luteală, iar la pacientele din lotul de control s-a observat o scădere mai lentă a nivelului estrogenilor în faza luteală, cu o diferență mai mică (fig. 1).

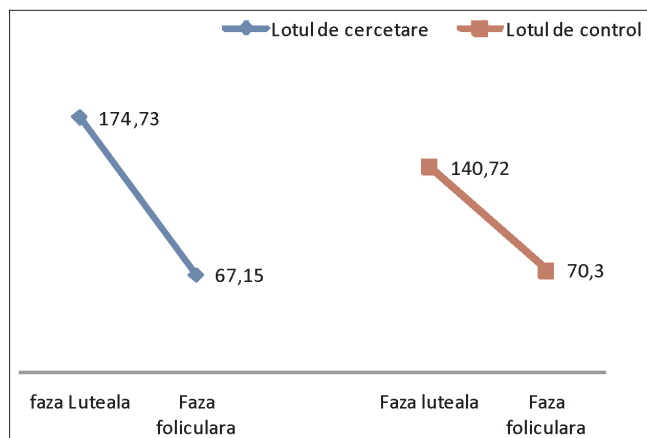


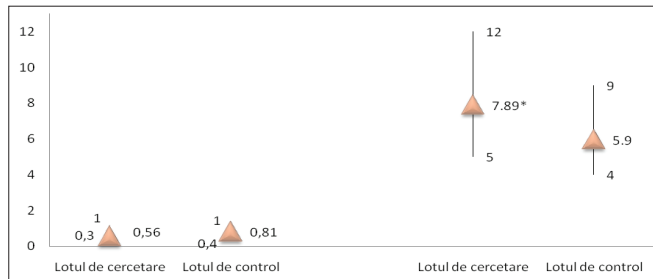
Fig. 1. Schimbările nivelului estradiolului în perioada premenstruală, pg/ml.

Estimarea valorilor concentrației serice a progesteronului, de asemenea, a evidențiat anumite particularități, însă mai puțin pronunțate în comparație cu valorile serice ale estradiolului (tab. 3, fig. 2). În faza foliculară a ciclului menstrual, concentrația serică a progesteronului în lotul de cercetare a fost de $0,6 \pm 0,15$ pg/ml, în lotul de control, $0,81 \pm 0,11$ pg/ml ($p > 0,05$). Cu toate că, valorile concentrației serice ale progesteronului în lotul de cercetare nu depășesc limitele normei nici în faza foliculară, nici în cea luteală. În faza luteală se constată diferențe statistic semnificative în raport cu lotul de control: lotul de cercetare $7,89 \pm 0,87$, iar în lotul de control – $5,9 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

Tabelul 3

Concentrația serică a hormonilor gonadotropi și steroizilor sexuali

| Hormon | | Lotul de bază n - 136 | Lotul de control n - 136 | p | Limitele normei |
|--------------------|----------|-----------------------|--------------------------|---------|-----------------|
| FSH, Ui/l | Faza fol | 5,0 ± 1,08 | 4,67 ± 0,88 | > 0,05 | 2,2-15,0 |
| | Faza lut | 3,11 ± 1,27 | 2,95 ± 0,82 | > 0,05 | 1,3-10,0 |
| LH, Ui/l | Faza fol | 4,83 ± 1,05 | 4,81 ± 0,72 | > 0,05 | 0,8-27,1 |
| | Faza lut | 4,61 ± 1,46 | 4,46 ± 0,97 | > 0,05 | 0,7-24,5 |
| Estradiol, pg/ml | Faza fol | 67,15 ± 4,6 | 70,3 ± 2,68 | > 0,05 | 57-227 |
| | Faza lut | 174,73 ± 7,73 | 140,72 ± 3,96 | < 0,001 | 77-277 |
| Progesteron, pg/ml | Faza fol | 0,6 ± 0,15 | 0,81 ± 0,11 | > 0,05 | 0,06-1,26 |
| | Faza lut | 7,89 ± 0,87 | 5,9 ± 0,31 | < 0,05 | 2,5-25,0 |
| Testosteron, ng/ml | Faza lut | 0,6 ± 0,04 | 0,49 ± 0,08 | > 0,05 | 0,07-0,65 |



* < 0,05

Fig. 2. Concentrația serică a progesteronului, pg/ml.

Ciclul menstrual ovulator este consecința interacțiunii endocrine între hipotalamus, hipofiză și ovar. Pe un fundal de valori scăzute ale hormonilor steroizi, la începutul fazei foliculare, sub influența nivelului superior de reglare a ciclului menstrual are loc declanșarea proceselor ciclice neurovegetative și endocrine. La mijlocul ciclului are loc *pick*-ul hormonal ovulator. După ovulație are loc secreția estradiolului și progesteronului, menținându-se la un nivel înalt, la 12-14 zile după ovulație (dacă nu a survenit sarcina) nivelul estradiolului și a progesteronului scade, scăderea nivelului hormonilor sexuali, în special, al estrogenilor induce apariția sângerărilor menstruale [5]. Literatura de specialitate raportează despre sensibilitatea sistemului neuroendocrin față de scăderea bruscă a nivelului hormonal, care se manifestă prin simptome neurovegetative și dureri de cap [6]. Se presupune că acest factor declanșează o cascadă de mecanisme neurochimice de dezvoltare a simptomelor durere și neurovegetative [7].

Rezultatele studiului dat au demonstrat că nivelul hormonilor sexuali la pacientele cu SPM corespunde indicatorilor hormonal pentru ciclul menstrual ovulator și nu depășește limitele normei. Totodată, la pacientele cu simptome premenstruale moderate, nivelul estrogenilor este ridicat în faza luteală cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$), comparativ cu femeile care nu manifestă simptome premenstruale, diferența concentrației progesteronului în faza luteală este mai puțin pronunțată ($p < 0,05$). Astfel, s-ar putea presupune că în perioada premenstruală are loc un dezechilibru hormonal estrogen/progesteron cu valori ridicate de estrogen.

Este cunoscut faptul că estrogenii și progesterona influențează starea emoțională, funcția cognitivă și comportamentul, de asemenea, asigură răspunsul adaptiv la stres, intensitatea simptomelor premenstruale depinde de nivelul estradiolului și progesteronului [12]. Deficitul de progesteronă este implicat în dezvoltarea simptomelor premenstruale [13].

Concluzii

Rezultatele studiului dat au demonstrat că simptomele premenstruale pronunțate au loc la femeile cu ciclu menstrual ovulator.

Nivelul hormonilor sexuali la pacientele cu SPM corespunde indicatorilor hormonal pentru ciclul menstrual ovulator și nu depășește limitele normei.

În perioada premenstruală are loc dezechilibrul hormonal estrogen/progesteron cu valori ridicate de estrogen. La pacientele cu SPM, nivelul de estrogeni în faza luteală este mai mare cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$), comparativ cu femeile care nu manifestă simptome premenstruale, diferența concentrației progesteronului în faza luteală este mai puțin pronunțată ($p < 0,05$). Valorile înalte de estradiol în faza luteală condiționează scăderea mai pronunțată sau prăbușirea nivelului estrogenilor în faza luteală, prin urmare are loc declanșarea mecanismelor neuroendocrine manifestate prin simptome clinice premenstruale.

References

1. Aloisi Anna Maria. Gonadal Hormones and Sex Differences in Pain Reactivity. *The Clinical Journal of Pain*. 2003;19:168-174.
2. American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG) 2000. ACOG Practice Bulletin 15. Premenstrual Syndrome: Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Washington, DC; ACOG.
3. Backstrom T, Andreen L, Birzniece V, et al. The Role of Hormones and Hormonal Treatments in Premenstrual Syndrome. *CNS Drugs*. 2003;17(5):325-342.
4. Genazzani A. Pathogenic theories of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynaecological Forum*. 2008;13(3).
5. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas*. 2009;63:51-55.
6. Malyala Anna, Martin J Kelly. Estrogen modulation of hypothalamic neurons: Activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids*. 2005;70:397-406.
7. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 1. *Headache*. 2006;46(3):3-23.
8. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache*. 2006;46(3):365-386.
9. Moos RH. The development of the menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med*. 1968;30:853-867.
10. Somerville BV. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22:355-365.
11. Vırtej Petrache. Ginecologie Endocrinologică. București, 2003.
12. Yonkers Kimberly Ann, PM Shaughn O'Brien. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008;371:1200-1210.
13. Basova ON, Volkov VG. Mediko-sotsialnaya kharakteristika devushek-podrostkov s predmenstrualnym sindromom. [Medical and social characteristics of adolescent girls with premenstrual syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;8.
14. Ismailov S, Khaidarova F, Khodzhaeva N, et al. Gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovaya os v patogeneze predmenstrualnogo sindroma [Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of premenstrual syndrome]. *Endocr ginekologiya*. 2010;29(5).

Evaluation of clinical manifestations in patients with secondary gonarthrosis and their influence on quality of life

A. Moraru, *A. Tabirta, V. Chihai, A. Vizdoaga

Department of Medical Rehabilitation, Physical Medicine and Manual Therapy
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: tbalisa@gmail.com. Manuscript received September 26, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Secondary gonarthrosis continues to be an urgent problem for the adult and elderly population adversely affecting the functional, social, economic status, and in particular the quality of life. As part of rheumatologic disorders of the motor system, it usually occurs in one of two clinical situations: young men after injury and meniscectomy and obese postmenopausal women.

Material and methods: The study has involved 60 patients with a diagnosis of secondary gonarthrosis. Treatment of patients was individualized and comprehensive, in basic principles of medical rehabilitation. The clinical diagnosis of each patient was confirmed by goniometric test, definition of muscle strength was confirmed by a scale from 0 to 5 points. Degree of influence on the quality of life of gonarthrosis was performed by WOMAC scale. It must be mentioned that paraclinical examination included an X-ray of the knee in two projections describing morphological and structural changes at the stage of disease. Assessment of pain was carried out by a visual analogic scale (VAS) from 1 to 10 points.

Results: After the treatment almost all patients reported a decrease in pain and 46% (28) of the patients reported disappearance of pain, in 36% (22) cases the pain was minimal and only 18% (10) of the patients reported an average degree of pain. Determination of the quality of life produced by WOMAC scale and the results of the questionnaire in 26% of cases the quality of life improved after treatment.

Conclusions: Integrated and individualized treatment of secondary gonarthrosis, based on the physical and functional methods in a specialized department of medical rehabilitation is effective in reducing pain and recovering of motor skills and walking, and also improves the quality of life for patients.

Key words: secondary gonarthrosis, rehabilitation, functional treatment of gonarthrosis.

Evaluarea manifestărilor clinice la pacienții cu gonartroză secundară și influența lor asupra calității vieții

Introducere

Gonartroza secundară continuă să prezinte o problemă actuală pentru populația adultă și vârstnică cu impact nefast asupra statusului funcțional, social, economic și, în special, a calității vieții. Gonartroza secundară este o patologie reumatică frecventă a aparatului locomotor și se întâlnește de obicei în două situații clinice: la tineri, mai ales bărbați după traumatisme și meniscectomie, și femei după menopauză, obeze [1]. Cercetările epidemiologice menționează depistarea gonartrozei la milioane de oameni. În lume, sunt înregistrați 10 mln de bolnavi, dintre care 6 mln poartă proteze articulare, iar 10-20% din populația globului prezintă simptome clinice ale gonartrozei secundare cauzele fiind variate, în special, traumatismele și microtraumatismele [2]. Incidența este foarte înaltă: după vârsta de 35 de ani, circa 50% din populație prezintă leziuni artrozice, iar după vârsta de 50 de ani – circa 80% din populație [3, 4, 5]. Analiza surselor studiate privind factorii etiologici extrinseci arată, că gonartroza secundară nu este exclusiv o boală a vârstei înaintate, iar din factorii extrinseci cei mai frecvenți sunt gonartroza secundară, traumatismele, microtraumatismele, factorii mecanici, care în asociere cu cei metabolici, endocrini și infecțioși joacă un rol hotărâtor în declanșarea proceselor deteriorante în structurile articulare, instalând gonartroza secundară în vârstele cele mai apte de muncă. Actualmente, mai mult de 80% dintre persoanele în vârstă de peste 60 de ani au modificări artrozice în una sau mai multe articulații și circa 60% dintre bolnavii

reumatici sunt artrozici, care suferă și au capacitate de muncă limitată, fapt care subliniază importanța social-economică a artrozilor. Este recunoscut faptul că ereditatea joacă un rol important în determinarea artrozilor datorită defectelor calitative ale cartilajului articular. În acest concept, este vorba de o artroză generalizată, caracterizată prin degenerarea prematură a cartilajului în articulații, precum și al genunchului [6, 7, 8]. În cazurile avansate de deteriorare morfostructurală a cartilajului, prezintă un mare risc de deconținere fizico-funcțională, determinând invalidizarea și deteriorarea calității vieții. Deci, gonartroza secundară reprezintă o problemă importantă socială.

Scopul lucrării: evaluarea eficacității tratamentului de reabilitare complexă cu metode fizio-balneoterapeutice și kinetoterapice asupra unor parametri clinici și impactul disfuncțiilor, generate de gonartroza secundară asupra calității vieții pacientului.

Material și metode

Au fost examinate 352 de fișe medicale ale pacienților internați și tratați în secția nr. 3 de reabilitare medicală a Centrului Republican Experimental de Ortezare, Protezare și Reabilitare în perioada 2012-2013. Din numărul total al pacienților diagnosticați cu gonartroză secundară, pentru studiu, au fost selectate 60 de persoane. Toți pacienții au fost supuși examinării clinico-funcționale și paraclinice.

Criterii de includere în lotul de studiu:

1. Vârsta mai mare de 35 de ani, dar până la 80 de ani.
2. Gonartroza de etiologie secundară care întrunește criteriile clasificării *American College of Rheumatology* (1991).

Criterii de excludere:

1. Vârsta mai mică de 30 de ani și mai mare de 80 de ani.
2. Gonartroză de etiologie primară sau idiopatică.
3. Gonartroza care nu întrunește criteriile clasificării *American College of Rheumatology* (1991).

Evaluarea pacienților cu gonartroză s-a realizat în mai multe direcții: clinică, paraclinică, imagistică și funcțională. Diagnosticul clinic a fost confirmat prin evaluarea clinică clasică, aprobată în ortopedie, reumatologie, iar cel funcțional – prin metodologia propusă de T. S Benghe (2007) pentru evaluarea bilanțului muscular și osteoarticular. Baza evaluării funcționale și a alcătuirii programelor de kinetoterapie este reprezentată de testarea articulară prin goniometrie, unghiurile fiziologice de mișcare fiind pentru flexia activă de 120-140°, pasivă 160°, apreciindu-se și un deficit de extensie, precum și un testing muscular cu aprecierea forței cvadriicepsului și ischiogambierilor prin cotare cu valori de la 0 la 5. Examenul paraclinic obligatoriu a inclus Rg-grafia genunchilor în două proiecții, prin care s-au relevat schimbări morfostructurale în stadiile de evoluție a procesului patologic. În cazurile mai severe, s-a recurs la TC sau RMN, artroscopie sau investigații ultrasonografice. Distribuția bolnavilor conform vârstei, sexelor și evoluției s-a determinat prin utilizarea indicilor extensivi. Pentru studiul impactului gonartrozei asupra diverselor aspecte ale calității vieții, s-a utilizat scorul WOMAC (*Western Ontario MacMaster University*). Scorul cuprinde elemente pentru aprecierea durerii și a redorii matinală – două dintre simptomele definitorii ale bolii artrozice și, totodată, este alcătuit ca un instrument deosebit de util pentru aprecierea calității vieții la populația adultă cu suferință reumatismală degenerativă. Scorul cuprinde 24 de întrebări: A) – 5 corelate cu parametrul durerii; 2 – cu redoarea și B) – 17 cu funcția fizică, parametri care caracterizează calitatea vieții. Cotația fiecărui element se face numeric de la 0 la 4, semnificația fiind: 0 = fără durere/fără redoare, 1 = durere minimă/puțină/minimă redoare articulară, 2 = durere de intensitate moderată/redoare articulară moderată, 3 = durere de intensitate severă/redoare articulară semnificativă, 4 = durere extremă/de intensitate extremă, extrem de severă redoare matinală. Pentru fiecare simptom, scorul final se obține prin sumarea cotațiilor elementelor definitorii, iar rezultatul final al scorului se obține prin sumarea scorurilor componente. 0 – bine, foarte bine, 96 – rău, foarte rău. Evaluarea durerii s-a efectuat cu ajutorul scorului numeric VAS (scorul vizual analogic), care reprezintă o treaptă cu cifre de la 0 până la 10 ce relevă intensitatea durerii și pacientul alege nivelul corespunzător intensității durerii pe care o suportă.

Rezultate si discuții

În perioada studiului, au fost tratați în secție 352 de bolnavi cu afecțiuni degenerative ale sistemului musculo-scheletal, dintre care 182 (51% cazuri), cu vârsta medie cuprinsă

între 56,3 ani și 68,2 ani, cu localizare în regiunea genunchilor. Pentru studiu au fost selectați 60 de pacienți, care au întrunit criteriile clasificării *American College of Rheumatology* (1991) (fig. 1).

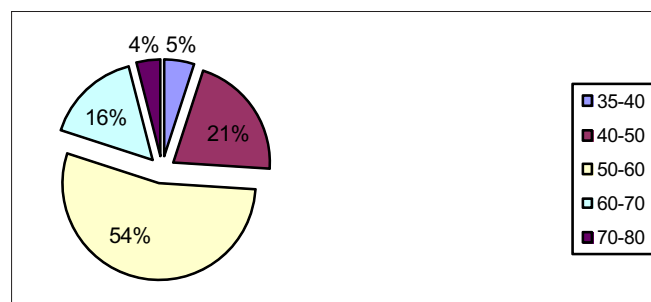


Fig. 1. Distribuția bolnavilor cu gonartroză secundară conform vârstei.

În lotul de studiu, au prevalat pacienții de sex feminin 66% (40 de cazuri) și cei de sex masculin 34% (20 de cazuri) (fig. 2), majoritatea dintre cei tratați fiind din zona rurală 78% (47 de cazuri) și doar 22% (13 cazuri) – din cea urbană. Datele noastre se corelează cu cele din literatura de specialitate [9, 10].

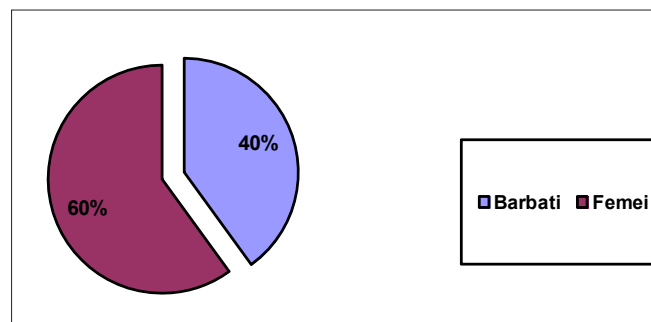


Fig. 2. Repartizarea bolnavilor cu gonartroză secundară conform sexelor.

Prin investigație anamnezică s-a constatat că, în perioada aptă de muncă, activitățile profesionale la majoritatea bolnavilor au fost legate predominant de efortul fizic ortostatic sau în poziții forțate de lungă durată, incomode și de șezut. În timpul examinării, s-a constatat că la 60% (37 de cazuri) femei, vechimea bolii depășea peste 20 de ani, iar la bărbați, în medie, vechimea bolii a variat între 10-15 ani. Important este de menționat că gonartroza la peste 35% (11 cazuri) dintre femei era semnalată pe fundal de obezitate gr. II și III, și în 12% (5 cazuri) – asociată cu diabet de tip II. La bărbați, gonartroza a fost la 7% (5 cazuri) asociată cu diabet tip II și în 15% (12 cazuri) – cu obezitate. Analiza bolnavilor conform stadiului de boală a arătat că majoritatea bolnavilor internați sufereau de gonartroză deformantă de gradul III – 67% cazuri, urmați de gr. IV – 28% bolnavi și doar 5% cazuri de gr. II. (conform ACR 1991) (fig. 3).

Datele din figura 3 demonstrează că majoritatea bolnavilor cu gonartroză secundară se adresau pentru tratament specializat recuperator în fazele avansate ale bolii, gr. III și IV. Rezultatul studiului respectiv se acordează cu alte studii similare din literatura de specialitate [8, 10, 13].

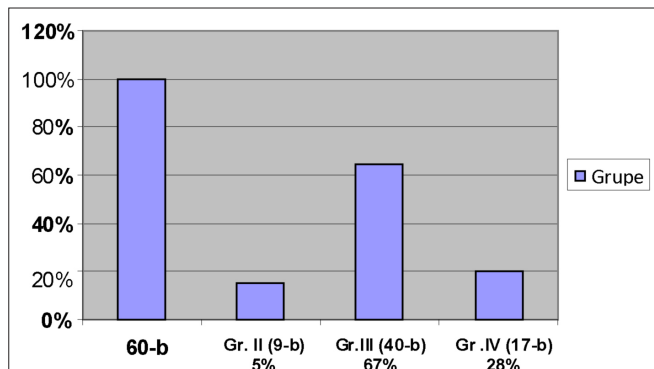


Fig. 3. Distribuția bolnavilor în dependență de stadiul de evoluție a gonartrozei.

Tratamentul bolnavilor incluși în lotul de studiu a fost organizat corespunzător principiilor de bază ale reabilitării medicale, individualizat și complex.

Obiectivele tratamentului:

1. Reducerea durerii articulare.
2. Îmbunătățirea mobilității articulare afectate și funcției articulațiilor adiacente. Asigurarea amplitudinii de mișcare și combaterea redorii și instalării atitudinilor vicioase (*genu valg, var, recurvatum*).
3. Menținerea tonusului și forței musculare a membrilor inferioare.
4. Refacerea mersului și asigurarea stabilității indolore în mers.
5. Adaptarea și antrenarea mersului corect cu dispozitive ortezice.
6. Stimularea moralului psihic și reducerea sentimentului de inutilitate prin activități ocupaționale/vocaționale.

Conținutul programelor fizicokinetoterapeutice au inclus metode specifice fizicale și kinetice de tratament pentru ameliorarea și combaterea simptomatologiei algo-funcționale și îmbunătățirea calității vieții bolnavilor cu gonartroză.

a) Pentru combaterea durerii – electroterapie antalgică: sub formă de ionogalvanizare, 15-20 de minute, curenți de frecvență joasă și medie.

b) Pentru un mai bun efect antalgic, majoritatea acestor proceduri au fost asociate cu magnetoterapie, 15-20 min.

c) Pentru acțiunea asupra structurilor profunde s-a aplicat fizioterapie specifică cu ultrasunet, metodă labilă, 10-15 min.

d) Masajul curativ cu manevre diferențiate s-a indicat cu scop antalgic, miorelaxant în cazurile de redoare/contractură articulară sau tonifiant pentru musculatura hipotonă/hipotrofiată.

e) Ameliorarea durerii cronice suportabilă, complicată cu redoare, miospasm al țesuturilor periarticulare și contracturi miogene. Aplicații cu parafină, ozocherită, temperatura de 48°, timp de 30-35 min.

f) Programul de kinetoterapie a indicat refacerea maximal posibilă a amplitudinii de mișcare, forței musculare, care stabilizează genunchiul și asigură performarea mișcărilor în amplitudine completă. Programul de kinetoterapie

a fost axat pe tehnici kinetice active și pasive, posturări, tehnici de facilitare proprioceptive, mecanoterapie, ergoterapie, terapie ocupațională.

d) Posturile s-au inițiat din poziția de amplitudine maximă, permisă de redoare/contractură și cu ajutorul unor forțe exterioare cu acțiune prelungită în timp pentru creșterea amplitudinii unghiurilor de mișcare.

e) Ergoterapia – sarcina metodei constă în refacerea forței musculare și a echilibrului dintre mușchii agoniști și antagoniști, în special a mușchilor stabilizatori ai genunchiului. Ergoterapia s-a efectuat prin antrenamente la bicicleta ergometrică, individualizat, pentru fiecare bolnav în parte, ținând cont de capacitatea funcțională cardiorespiratorie și vârsta bolnavului. Antrenamentele au fost monitorizate și progresive. Rezultatul final al kinetoterapiei pasive, active, izometrice, izodinamice, funcționale, ergoterapeutice corelate între ele, au constituit platforma de redobândire a mersului, cât mai normal, în toate condițiile apropiate celor, pe care le oferă viața de zi cu zi.

f) Ortezarea. Utilizarea cârjelor, bastonului sau a cadrului pe parcursul programelor de refacere a mersului, în funcție de gradul durerii și de caracteristicile lezionale ale structurilor genunchiului.

Durata programului complex pe zi, a variat între 2 și 3,5 ore, 8 ședințe pentru o cură de tratament, ceea ce corespunde și cu cerințele tratamentului specializat de reabilitare medicală funcțională [12, 14, 15].

O dinamică pozitivă a sindromului de durere s-a înregistrat la toți pacienții tratați în secția specializată de reabilitare, care a fost evaluată cu scorul numeric VAS (fig. 4). Conform testului inițial, 50% (30) dintre pacienți au indicat durere de intensitate medie, 45% (27) bolnavi – intensitate minimă și 5% (3) bolnavi – intensitate severă.

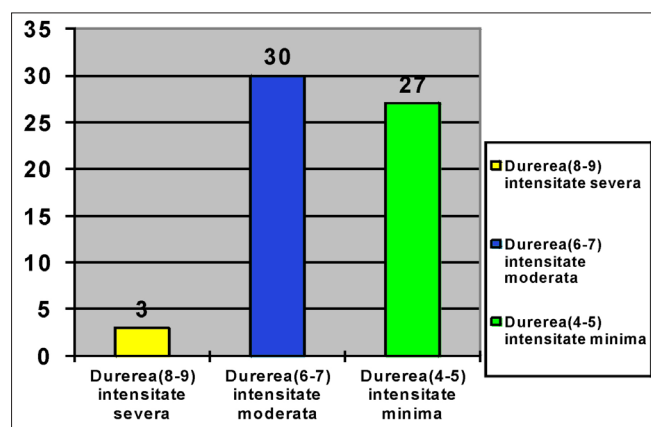


Fig. 4. Repartizarea bolnavilor conform intensității durerii conform scorului VAS până la tratament.

După tratament, practic toți bolnavii au semnalat scăderi importante ale intensității durerii articulare, iar 46% (28) bolnavi au notat lipsa durerii, la 36% (22) cazuri durerea a devenit minimală după intensitate, și doar la 18% (10) bolnavi durerea a rămas de intensitate moderată. La ultimul grup de bolnavi, afectarea genunchiului a fost de gr. IV. Im-

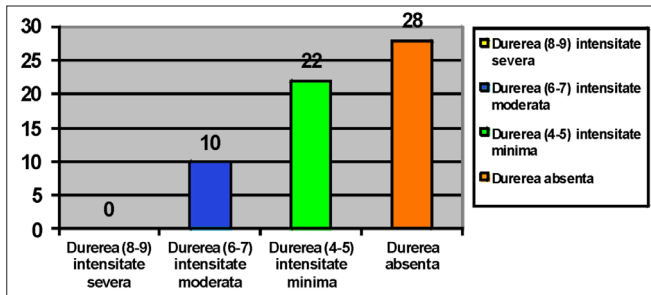


Fig. 5. Repartizarea bolnavilor conform intensității durerii conform scorului VAS după tratament.

portant este că la sfârșitul programului de reabilitare, niciun pacient nu a acuzat dureri de intensitate maximă (fig. 5).

Testarea calității vieții prin parametrii activității funcționale a bolnavilor cu indexul WOMAC, până la tratament a arătat o corelație semnificativă ($tst > 0,05$) dintre gradul manifestărilor clinico-funcționale și aprecierile făcute de aceștia privind capacitățile lor funcționale (fig. 6). Astfel, până la tratament, o stare funcțională bună au arătat doar 3% (2) bolnavi, 26% (15) au notat un grad mare de incapacitate funcțională, cumulând un scor de 81 de puncte, majoritatea bolnavilor nefiind capabili să îndeplinească mai multe activități cotidiene, apreciind capacitățile lor cu un scor de la 47 până la 72 de puncte.

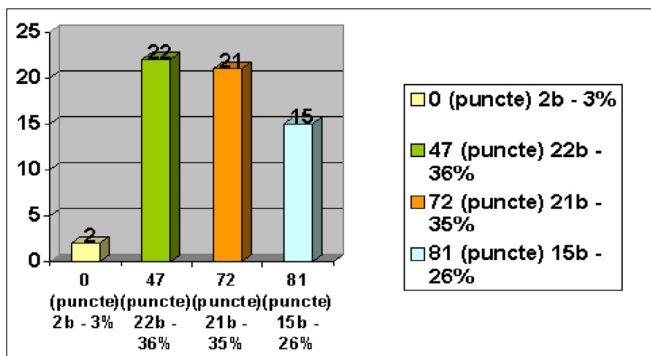


Fig. 6. Distribuția pacienților conform testului WOMAC până la tratament.

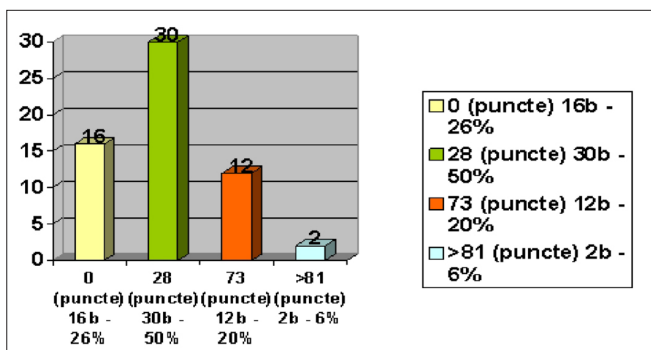


Fig. 7. Distribuția pacienților conform testului WOMAC după tratament.

Conform rezultatelor obținute, se poate constata creșterea până la 26% a numărului pacienților, care nu au dificultăți în

activitatea cotidiană, mai mult de 20% pacienți acuză mici dificultăți, iar 50% întâmpină multă dificultate în activitățile uzuale cotidiene, deci au o calitate nesatisfăcătoare de viață și necesită tratament de reabilitare de durată (fig. 7).

Concluzii

1. Gonartroza secundară reprezintă o problemă importantă de sănătate prin frecvența mare, pe care o are în populația de peste 40 de ani și, în special, la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani, iar deteriorările structurilor articulare duc la dezvoltarea dizabilității permanente și diminuarea importantă a calității vieții.

2. Programele de tratament complex, în cazul gonartrozei secundare, axate pe metode fizico-funcționale, realizate în condițiile secției specializate de reabilitare medicală, desfășurate supravegheat, au o eficacitate semnificativă în combaterea sindroamelor algo-funcționale și recuperarea capacităților de mișcare în limitele schemelor mersului normal și ameliorează calitatea vieții bolnavilor.

3. Eficacitatea tratamentului fizico-funcțional în menținerea calității vieții bolnavilor cu gonartroză secundară a fost demonstrată cu ajutorul scorului WOMAC, aplicat înainte și după tratamentul de reabilitare medicală. În 26% cazuri, bolnavii testați după tratament și-au reluat stilul normal de viață, ceea ce a dovedit importanța reabilitării fizico-funcționale pentru asigurarea unui mod de viață decent persoanelor cu gonartroză secundară.

References

- Popescu R. Esențial de reumatologie [Essential rheumatology]. București: Editura medicală, 2007;669.
- Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350:503-508.
- Popescu ED, Ionescu R. Compendiu de reumatologie [Compendium of rheumatology]. Ed. a III. București, 1999;97-140.
- Bădulescu F, Bulucea D, Crăițoiu S. *Craiova Medicală*. [Medical Craiova]. 2006.
- Babiuc C. Reumatologie clinică [Clinical Rheumatology]. Chișinău: Tipografia Centrală, 2010;275-230.
- Brusseau L, Pelland L, Wells G, et al. Efficacy of aerobic for osteoarthritis: a meta-analysis. *Physical Therapy*. 2004.
- Ancuța C. Esențialul în medicina fizică și recuperare medicală [The essential of physical medicine and rehabilitation]. Iași: Gr. T. Popa, 2010;329-333.
- Hochberg MC, Alman RD, Brandt KD. Guidelines for the medical management of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1995;35:1537.
- Păun R. *Tratat de Medicină internă. Reumatologie* [Treaty of Internal Medicine and Rheumatology]. Vol II. București: Editura medicală, 1999;300-320.
- Christel P, Witwoet J, Jusserand J. Reeducation des endorses du genou. *Encyclopedie. Kinesitherapie*. Paris, 1990.
- Ledingham J, Dawson S, Preston B. Radiographic progression of hospital referend osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(4):263-7.
- Fransen M, McConnell S, Bell M. Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Journal of Rheumatology*. 2002;1735-1738.
- Ries MD, Philibin EF, Groff GD. Relationship between severity of gonarthrosis and cardiovascular fitness. *Clin Orthop Relat Res*. 1995;313:169-76.
- Tache G. Ghid de medicină fizică și recuperare medicală [Guide of physical medicine and rehabilitation]. București: Scripta, 2001.
- Warsi A, LaValley MP, Wang PS, et al. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheumatology*. 2003;48(8):2207-2213.

REVIEW ARTICLES

Automated information system as quality management providing human tissue banks

*V. Nacu^{1,3,4}, A. Ispas², E. Rudenco², I. Codreanu³, T. Timbalari³, B. M. Topor³, V. Soltan¹

¹School of Management, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

²Info World Company, ³Laboratory of Tissue Engineering and Cell Cultures, ⁴Bank of Human Tissues

*Corresponding author: viorel.nacu@usmf.md. Manuscript received November 04, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Modern tissue bank should have management autonomy, to be equipped with modern equipment for tissue grafts procurement, processing, preservation and storage that met the requirements of the profile structures of the EU Directives and Authorized National Health Services.

Material and methods: Article represents the analysis of the needs to create and use in human tissues and cells bank an automated information system (AIS) to provide qualitative and safe tissue and cells grafts for transplantation in the Republic of Moldova. Automated Information System components are analyzed and characterized, elucidated the functions they have to fulfill, their role in ensuring the effective management of human tissue bank (HTB) in providing secure grafts for health system in the Republic of Moldova.

Results: Basic functions of the HTB AIS include: management of the life cycle of donated products; information about products recording and storing; grafts records and relevant information about them; monitoring of the stored products; indexing exactly the products location in storage devices; a comprehensive view of patient information products; listing information in real and historical time by textual and graphical means; generating and scanning labels for each product; evidence of testing and validation samples; view reports using aggregate data; restricting access rights per each group of users.

Conclusions: Thus it appears that AIS is an important element in ensuring a strict accounting of human allergic graft throughout their movement from the procurement, processing, validation, storage, distribution and transplantation. AIS also permits easier integration into the European network for tissue, because it allows encoding of grafts according to European unique codes way enabling the identification of tissue grafts as Bank products and follow their path. The computerized record of practical grafts excludes human errors in grafts distribution.

Key words: automated information system, human tissue bank, tissue grafts, cellular grafts.

Sistemul informațional automatizat în asigurarea managementului calității în Banca de Țesuturi Umane

În contextul Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția țesuturilor și a celulelor umane, un „centru de țesuturi” înseamnă o bancă de țesuturi sau o unitate a unui spital sau un alt organism, care desfășoară activități de prelucrare, conservare, stocare sau distribuție de țesuturi și celule umane. Centrul de țesuturi răspunde, de asemenea, de obținerea sau de controlul țesuturilor sau al celulelor.

O bancă de țesuturi este o unitate care colectează și recuperează țesuturi de la cadavre umane sau persoane vii, și în care țesuturile biomedicale sunt depozitate în condiții criogenice, fiind utilizate cu scop de tratament, producere de țesuturi prin intermediul ingineriei tisulare, cercetare medicală și educație [15, 29, 22].

Transplantul de țesuturi și organe, în ultimele decenii, a devenit tot mai frecvent, astfel pentru anul 2012, în țările Uniunii Europene, cu o populație de peste 500 mln de locuitori, au fost transplantați 18 854 de rinichi, 6845 de ficăți, 1960 de inimi, 1756 de pulmoni, 825 de pancreasuri, 34 de intestine, în total - 30 274 de pacienți [25]. Referitor la transplantul de țesuturi umane, de exemplu, în Franța, care

are o populație de 65,3 milioane de oameni, în 2012, au fost transplantate - 4372 de cornee, 295 905 grefe de piele, 207 țesuturi cardiace (valve), 1341 de vase sangvine, 31 540 de țesuturi musculo-scheletale, 2398 de grefe din membrane amniotice [25]. În Republica Moldova, pe parcursul anului 2013, au fost prelevate 40 de grefe de cornee alogenă, peste 200 de grefe osoase, piele și tendoane.

Statele membre garantează trasabilitatea de la donator la receptor și invers a tuturor țesuturilor și celulelor obținute, prelucrate, stocate sau distribuite pe teritoriul lor. Această cerință de trasabilitate se aplică și produselor și materialelor, care intră în contact cu țesuturi și celule. În acest scop, statele membre asigură instituirea unui sistem de identificare a donatorilor în cadrul căruia fiecărei donări și fiecăruia dintre produsele asociate acesteia, îi este atribuit un cod unic, bazat pe depersonalizarea datelor cu caracter personal ale donatorului pentru respectarea regimului de confidențialitate. Toate țesuturile și celulele trebuie identificate printr-o etichetă, care să conțină informații referitoare la procedurile de obținere și recepționare, transformare, stocare și distribuție a acestora [7, 9, 13, 14]. Banca de țesuturi și celule păstrează înregistrări privind activitatea sa, inclusiv privind tipurile și cantitățile de țesuturi sau de celule obținute, controlate, con-

servate, prelucrate, stocate și distribuite sau utilizate în orice alt mod, precum și privind originea și destinația țesuturilor și a celulelor, destinate utilizării la oameni, pentru a asigura trasabilitatea acestora la toate etapele. Datele necesare pentru asigurarea unei trasabilități totale trebuie păstrate timp de cel puțin treizeci de ani, începând cu data utilizării lor [10, 11].

Biobankingul țesutului uman cuprinde o gamă largă de activități și modele de studiu și este esențial pentru aplicarea unei game largi de tehnologii la descoperirea unor modele moleculare ale bolii și pentru punerea în aplicare a noi biomarkeri în studiile clinice. Patologia poate furniza nu numai informații esențiale de identificare a modelului, dar necesită, de asemenea, decizii cu privire la ceea ce ar trebui să fie stocat în banca de țesuturi, asigurându-vă că momentul tuturor operațiunilor este în concordanță atât cu cerințele de diagnostic clinic și conservarea optimă a produselor biologice [4]. Totodată, concentrarea grefelor într-un număr restrâns de structuri, va facilita și supravegherea lor, facilitând combaterea posibilului trafic de țesuturi și celule umane [3, 14].

Banca de țesuturi modernă trebuie să dispună de autonomie în gestiune, să fie dotată cu utilaj modern de prelevare, conservare și depozitare a grefelor osoase, care să corespundă cerințelor înaintate de structurile de profil ale Uniunii Europene și serviciile sanitare naționale autorizate [11, 12].

Din momentul prelevării și până la transplantarea grefei, se parcurge o serie de etape sistematizate după un anumit protocol, structurat în funcție de sursa folosită pentru prepararea ei. Fiecare greafă este înregistrată în banca de date informatizată, specificându-se data recoltării, proveniența (specia, circumstanțele recoltării, regiunea anatomică), forma, lungimea, lățimea, diametrul, greutatea și alte teste de laborator conform procedurilor standarde de operare, elaborate în cadrul băncii de țesuturi pentru fiecare tip de greafă [2, 13, 26].

Sistemul Informațional Automatizat (SIA) de evidență și gestiune a activității medicale a Băncii de Țesuturi și Celule Umane urmărește următoarele oportunități:

- Înregistrarea și evidența produselor și proceselor care descriu activitatea medicală a personalului medical.
- Generarea de rapoarte statistice asupra activității medicale.
- Gestionarea ciclului de viață a produselor donate.
- Înregistrarea și stocarea informației despre produse.
- Evidența grefelor și a informației relevante despre acestea.
- Monitorizarea stocării produselor.
- Indexarea amplasamentului exact al produselor în dispozitivele de stocare.
- Vizualizarea unei imagini cuprinzătoare a informațiilor despre pacienți, produse.
- Afișarea de informații atât în timp real, cât și istorice, prin mijloace textuale și grafice.
- Gestiunea informatizată și securizată a informațiilor.
- Utilizarea standardelor din domeniul medical.

Sistemul trebuie să asigure confidențialitatea, integrita-

tea, protecția și auditul datelor stocate în sistem și se bazează pe o serie de standarde internaționale (SAML, WS-Security, WS-Trust, X.509, XACML, SSL etc.). Totodată, să asigure un nucleu central de administrare a Băncii de țesuturi și celule umane, monitorizarea activităților în compartimentele implicate, gestionând fluxurile de informații existente în relația cu grefele (donator, procesare, stocare, validare, distribuție) și emițând avertizări.

Arhitectura soluției

Aplicația reprezintă componente, care înglobează logic mai multe subcomponente, încadrate de două niveluri de filtrare:

- Primul nivel de filtrare îl constituie *filtrul de securitate*, care se aplică oricărei operații, care vine dinspre stratul de prezentare și autorizează utilizatorul pentru operația pe care o efectuează.
- Cel de-al doilea nivel de filtrare este cel de *jurnalizare*. Prin acesta se va jurnaliza orice modificare a datelor, deoarece orice operație, care are ca scop modificarea datelor, trece prin acest filtru.

Întreaga aplicație se bazează pe un framework de tip MVC (*Model-View-Controller*), astfel separându-se datele și logica de business de interfața cu utilizatorul. Obiectele de business, implementate în aplicație, nu accesează direct baza de date, ci implementează un nivel de persistență care asigură extragerea/stocarea obiectelor din/in baza de date.

La acest nivel se derulează toate procesele de business, validări de date și algoritmi de implementare (*business logic*). Acest nivel servește transportului datelor dintre nivelul bazei de date și nivelul interfeței utilizatorilor, și are la bază un server de aplicație ce oferă servicii standard de autorizare, autentificare, execuție etc.

Componentele constitutive

Componenta Medici/Personal permite gestiunea informațiilor despre persoanele, care au drepturi de utilizare a aplicației.

Componenta Înregistrare Produs favorizează gestiunea produselor, astfel încât acestea să fie disponibile în diverse liste (meniuri) și permite înregistrarea, evidența etapelor și monitorizarea distribuirii produselor băncii de țesut.

Componenta Procesare permite vizualizarea listei produselor, aflate în procesare, durata procesării, ora/data finalizării procesării.

În urma procesării, dintr-un produs se poate obține un număr finit de produse derivate. Datele despre aceste produse urmează a fi introduse în urma procesării și memorizate într-un sistem de coduri, pentru a putea identifica cărui produs îi aparține codul obținut. Astfel, legătura este: *donator > greafă > produs*. Aplicația va gestiona eficient pachetul de stickere, transmis de la etapa precedentă pentru a putea identifica cărui produs îi aparține greafa finală.

Astfel este posibilă monitorizarea datelor cum ar fi: carantina anteprocure, data/ora procesării, rezultatele investigațiilor, stocarea în congelator, timpul de conservare, data validării, stoc carantină, timp de depozitare, metodă de sterilizare, soluții folosite în prepararea grefelor, probe pentru

analize bacteriologice și fungice, kituri de ambalare etc. În dependență de produsele procesate, sunt disponibile pentru completare fișe specifice cu destinația excluderii erorii umane prin câmpurile obligatorii pentru completare, specifice fiecărui tip de produs. Formularul fișei solicită datele necesare și generează fișa care se tipărește.

Componenta Validare reprezintă un formular, care conține informații despre rezultatele probelor din produsele derivate primite, testate și realizează: confirmarea rezultatelor negative a probelor sanguine și observațiile aferente, confirmarea rezultatelor negative a probelor bacteriologice și observațiile aferente, confirmarea rezultatelor negative a probelor morfologice și observațiile aferente, confirmarea integrității ambalajului grefelor și observațiile aferente.

În urma analizei *automate* a datelor introduse, devin disponibile următoarele funcționalități:

Generarea raport de testare (dacă produsul a trecut validarea) sau;

Generarea raportului de anulare a produsului (în caz de depistare a rezultatului pozitiv la infecții, sau alte maladii, depistate în urma testului).

Componenta Cerere de Țesuturi Umane asigură gestionarea informatizată a fluxurilor de cereri de țesuturi umane. După completarea formularului, cererea este generată și poate fi tipărită sau memorizată.

Componenta Trasabilitate permite gestionarea fișei de trasabilitate. În urma unei cereri, un produs poate fi transmis către unitatea care va face transplantul. Dacă produsul nu a fost utilizat, se pot completa și memora datele referitoare la returul produsului în Banca de țesuturi și celule umane. În cazul transplantării, aplicația salvează detaliile transplantului și toate detaliile corespunzătoare pentru a asigura o trasabilitate detaliată a unui produs procesat.

Managementul utilizatorilor și accesul la sistem

Pentru a asigura securitatea datelor și a controlului eficient al informațiilor, aplicația gestionează toți angajații, care folosesc SIA, și asigură accesul acestora în sistem pe bază de parolă (nume de utilizator și parole unice).

Pentru asigurarea consistentă a datelor și informațiilor, se folosesc diverse niveluri de securitate, în concordanță cu activitățile medicale curente. De asemenea, se aplică drepturi de vizibilitate, funcționalități și operațiuni, bazate pe grupuri de utilizatori/competențe.

Sistemul este împotriva încercărilor deliberate sau accidentale de acces neautorizat la datele, pe care acesta le înmagazinează. Sistemul implementează un subsistem de securitate cu următoarele caracteristici:

- Controlul complet al accesului utilizatorilor la aplicații și la date prin controlul accesului pe baza necesității de autentificare în sistem.
- Controlul asupra funcțiilor sistemului printr-un model de roluri asociate cu drepturi.
- Ierarhizarea în clase a utilizatorilor finali, conform unei politici de drepturi de acces, adaptate și coerente, gestionate prin crearea de grupuri de acces și stabilirea drepturilor la nivel de grup sau la nivel individual (re-

zultatul este dat de reuniunea drepturilor de grup cu cele individuale).

- Închiderea automată a sesiunilor de lucru ale utilizatorilor în caz de inactivitate, pe o anumită durată predefinită de timp.
- Jurnalizarea tranzacțiilor zilnice/periodice, individual pentru fiecare utilizator cu drept de acces, la modificarea înregistrărilor.
- Audit complet prin înregistrarea orei și datei la care a fost executată fiecare tranzacție, precum și a identității utilizatorului care a inițiat-o, în istoric.
- Blocarea accesului direct la baza de date – toate operațiile se fac prin conectare la baza de date, utilizând serverul de aplicație, și nu prin utilizatori cu drepturi de acces direct la baza de date, autentificați sau nu de controler-ul de domeniu sau de baza de date.
- Autentificarea utilizatorilor în aplicație este permisă de la orice punct de lucru din cadrul instituției.
- De asemenea, beneficiarii externi ai soluției (cetățenii) pot accesa secțiunea special dedicată acestora în condiții de securitate și fără a avea restricții de ordin geografic.

Natura specială a informațiilor gestionate în cadrul SIA, aduce cu sine necesitatea ca acesta să aibă implementat un sistem eficient de securitate, care să permită numai accesul autorizat asupra resurselor și funcțiilor oferite: autentificarea utilizatorilor pentru verificarea identității celor care solicită acces la datele sau la funcțiile sistemului. Sistemul dispune de mecanisme prin care se poate confirma identitatea entităților, care încearcă să acceseze resursele private ale sistemului.

Autorizarea utilizatorilor pentru a permite accesul la date, se asigură facilități de stabilire și impunere a anumitor politici de securitate, care determină accesul anumitor utilizatori la anumite resurse în funcție de rolul în cadrul structurii ierarhice de securitate.

Confidențialitatea datelor transmise pe rețeaua de comunicare se realizează prin securizarea comunicării pe canalele de transport ale informațiilor pentru prevenirea dezvăluirii către terți a datelor sensibile ce privesc datele medicale personale ale pacienților sau date confidențiale ale spitalului.

Accesul la date și funcționalități specifice în cadrul fiecărui modul este definit și administrat, utilizând modelul de securitate, bazat pe identificarea, autentificarea și autorizarea personalului în funcție de posturile, pe care aceștia le dețin și de atribuțiile acestora.

Sistemul de securitate este ierarhic, garantând accesul la informațiile și funcționalitățile dorite, utilizând un model pe bază de roluri; acest model de securitate se potrivește cel mai bine, având în vedere organizarea internă a instituțiilor, permițând o mapare facilă a utilizatorilor cu rolurile din aplicație.

Confidențialitatea datelor se obține prin mijloace moderne de securizare. De asemenea, sunt luate în calcul următoarele:

- Utilizatorii sunt găzduiți într-un sistem de date central și autentificarea lor în sistem se face pe baza credențialelor de utilizator.

- Autorizarea utilizatorilor se face pe bază de rol definit și maparea acestuia către utilizator.
- Datele sunt stocate în sisteme specializate de baze de date, care au mecanisme de protecție adecvate.

Acțiunile efectuate (citire, scriere, modificare, ștergere etc.) asupra datelor utilizatorilor sunt logate în sistemul de audit; accesul în sistemul de audit se face strict pe bază formală.

Standardizare

Într-un sistem informatic medical, actul medical este documentat într-un mod structurat și codificat conform standardelor de codificare în vigoare, drept urmare, se permite codificarea documentelor medicale conform standardului HL7 v3 CDA 2.0, uzitând sisteme de codificare naționale și internaționale.

Structurile de date medicale, folosite în sistemul intern (atât cele folosite pentru stocare, cât și cele folosite pentru comunicare) respectă standardele specifice (HL7v3, CDA 2.0, HSP, standarde de codificare etc.), ceea ce permite interschimbarea datelor medicale cu alte aplicații (sisteme informatice din spitale, centre medicale etc.), oferind astfel funcționalitățile necesare mobilității pacienților chiar la nivel național, în vederea asigurării interoperabilității necesare liberei circulații a persoanelor.

Sistemul propus pornește de la conceptul de standardizare a sistemelor de tip *eSănătate* și de la profilele de integrare, definite de organizația IHE. Mai exact, sistemul poate să implementeze intern profilurile de integrare IHE XDSA și XDSB, PIX, PDQ, PCC, QED și să expună spre exterior o interfață funcțională simplificată.

De asemenea, sistemul ține cont de specificațiile, definite de organizația de standardizare HL7 în versiunea 3, mai exact HL7 EIS, HL7 CTS, HL7 RLUS, sau echivalentul. Toate tipurile de date, utilizate în comunicarea cu soluții externe și comunicații inter-componente, trebuie să fie tipuri de date HL7 v3.

Documentele medicale sunt reprezentate în formatul HL7 v3, CDA 2.0, ținându-se cont de constrângerile semantice identificate, pornind de la profilul de integrare IHE PCC, adaptate la specificul național.

Interoperabilitate sintacti

Health Level Seven (HL7 v3) trebuie să acopere toate fluxurile informaționale din cadrul sistemului de sănătate prin definirea conținutului datelor necesare într-un context clinic sau administrativ specific și prin reprezentarea în mod explicit a conexiunilor semantice și lexicale ce există între informațiile transmise în mesaje HL7.

Clinical Document Architecture (CDA 2.0) este un format standard de document electronic, propus de organizația HL7 și adoptat la nivel internațional de către ISO, care specifică structura și semantica documentelor clinice. Un document clinic reprezintă o înregistrare a observațiilor clinice și a serviciilor care are următoarele caracteristici: Persistență, Responsabilitate, Autentificare, Context, Integritate și Liziabilitate. Acesta poate să includă text, imagini, sunet și orice alt conținut multimedia. Documentele CDA sunt codificate

în format XML. Structura de date, pe care sunt construite în derivă din *HL7 Reference Information Model (RIM)* și folosește tipurile de date HL7, versiunea 3.

HL7 CTS *Common Terminology Service* furnizează o interfață comună standard pentru serverele/serviciile de vocabulare, izolând celelalte sisteme, care accesează serviciile lor de vocabulare de structură internă. Aplicațiile client pot accesa serviciul de vocabulare fără să cunoască structura internă a bazei sau a modelului de date. Permite de asemenea furnizorului de servicii de vocabulare să modifice vocabularele fără să întrerupă conexiunea aplicațiilor, care interoghează serviciul.

Entity Identification Service (HL7 EIS) furnizează numitorul comun pentru indexarea datelor despre entități (pacienți, medici, unități medicale etc.). Identificatorul unic și modul standard de căutare, extragere și gestiune a datelor despre entitate permite aplicațiilor medicale să găsească, să schimbe reciproc și să refere date despre entități, păstrând contextul datelor și al asocierilor dintre acestea.

Retrieve, Locate and Update Service (HL7 RLUS) furnizează un set de interfețe prin care sistemele informatice pot accesa și gestiona informații medicale. RLUS permite ca datele medicale să fie localizate, accesate și actualizate, indiferent de structura datelor aflate pe nivelurile inferioare, de problemele de securitate sau de mecanismele de livrare.

Audit Trail and Node Authentication (ATNA) descrie modul de securizare a comunicației dintre sistemele medicale prin intermediul certificatelor X.509, precum și modul de transmisie a evenimentelor de audit, legate de accesarea informațiilor medicale ale pacientului și este destinat implementării politicilor de confidențialitate.

Cross-Enterprise User Assertion Profile (XUA) oferă metode de comunicare a identității utilizatorului autentificat într-un sistem, în contextul efectuării tranzacțiilor, care depășesc granițele organizaționale. Pentru a asigura autorizarea și auditul acestor tranzacții este necesară identificarea precisă a utilizatorilor prin intermediul profilului XUA.

Interoperabilitate semanti

HL7 Vocabulary asigură gestionarea centralizată a nomenclatoarelor și distribuirea lor la nivelul furnizorilor de servicii, ceea ce dă un sens comun documentelor medicale structurate prin folosirea aceluiași seturi de valori, asigurând totodată corectitudinea raportărilor către forurile superioare.

ICD-10 este un sistem de codificare a maladiilor și a semnelor, simptomelor, circumstanțelor sociale, și a cauzelor externe de accident și de îmbolnăviri, dezvoltat de Organizația Mondială a Sănătății. ICD a devenit standardul internațional de clasificare pentru toate bolile generale și practicile medicale.

LOINC furnizează un sistem de codificare universal pentru rapoartele de laborator și alte observații medicale pentru a identifica observațiile medicale în mesajele electronice, cum ar fi cele de tip HL7 astfel încât, atunci când spitalele, producătorii de medicamente, cercetătorii și/sau instituțiile de sănătate publică primesc astfel de mesaje din surse multiple, să le poată înregistra și integra corect.

SNOMED este un dicționar complet de termeni clinici, cuprinzând diagnostice și proceduri medicale, care asigură

suport pentru indexare, arhivare, regăsire și agregare de date clinice pentru diferite specialități și organizații de sănătate, și ajută la structurarea și digitizarea înregistrărilor medicale, reducând modurile în care datele sunt capturate, codificate și folosite în interes medical sau în cercetare.

Interoperabilitatea profilurilor de integrare

IHE XDSA IHE XDSB facilitează înregistrarea și partajarea documentelor medicale între organizațiile medicale, XDS are la bază standardul ebXML de management al documentelor medicale prin intermediul unui registru central de indexare.

IHE PCC tratează problemele de integrare care leagă furnizorii, precum și cele legate de pacienți sau de timp, acoperă aspectele clinice generale, cum ar fi schimburile de documente și coordonarea cu alte domenii de specialitate, abordează totodată și fluxurile de activități comune mai multor domenii de specialitate și nevoile de integrare ale domeniilor speciale care nu sunt tratate separat în IHE.

IHE XPHR descrie conținutul și formatul sumarului informațiilor extrase dintr-un sistem PHR, care trebuie importat într-un sistem EHR și invers. Profilul este pentru a sprijini interoperabilitatea dintre sistemele PHR, utilizate de către pacienți și sistemele EHR, utilizate de către furnizorii de servicii medicale.

IHE QED oferă un punct central pentru interogarea dinamică a informațiilor clinice ale pacienților, cum ar fi semne vitale, probleme, medicație, imunizări, diagnostice, proceduri, vizite medicale etc.

Interoperabilitate funcțională

Standardul **HL7** intenționează să acopere toate fluxurile informaționale din cadrul sistemului de sănătate prin definirea conținutului datelor necesare într-un context clinic sau administrativ specific și prin reprezentarea în mod explicit a conexiunilor semantice și lexicale, care există între informațiile transmise în mesaje HL7.

EHR-S este dezvoltat de către HL7, un model funcțional și are ca scop creșterea calității actului medical, reducerea costurilor din sistemul de sănătate și asigurarea accesului la date clinice relevante și detaliate. Modelul propus este bazat pe două axe: cea funcțională și cea a nivelului de asistență medicală. Axa *funcțională* este o ierarhie de funcții esențiale și opționale, organizate într-o serie de categorii. Fiecare *nivel de asistență medicală* (ex. ambulatoriu, spitalicesc) are definit un profil normativ, care determină modul în care sunt folosite funcționalitățile identificate în cadrul primei axe.

Scopul **CEN/TC 251, ENV-13606: 2007** este de a defini o structură riguroasă și stabilă pentru schimbul de date complete sau parțiale din dosarul electronic al unui pacient și de a permite interoperabilitatea între sistemele și componentele, care trebuie să comunice date din dosarul electronic al pacientului prin intermediul mesajelor electronice sau al unor obiecte distribuite. Această comunicație ar trebui să asigure menținerea semnificativității clinice originale, precum și să reflecte nivelul de confidențialitate al datelor cum ar fi cel cerut de autor sau pacient.

Interoperabilitatea de securitate este asigurată de următoarele componente

WS-Security este un protocol de comunicare, care prezintă metodele de securizare a serviciilor Web. Protocolul conține specificații de asigurare a integrității și confidențialității mesajelor transmise de către serviciile Web. WS-Security include detalii în legătură cu folosirea standardelor SAML, Kerberos și a formatelor de certificate (X.509), precum și modul, în care sunt reprezentate semnăturile electronice și informațiile criptate în interiorul mesajelor SOAP.

WS-Trust, un standard OASIS care extinde WS-Security și generează, reinnoiește și validează token-urile de securitate, precum și modurile, prin care se stabilesc și se negociază relațiile de încredere între participanții unui schimb de mesaje securizate.

WS-Policy – o specificație care permite serviciilor Web să folosească limbajul XML pentru a-și face cunoscute *policy*-urile (legate de securitate, calitatea serviciilor etc.), în timp ce consumatorilor serviciilor Web le permite să-și specifice propriile necesități.

SAML este un standard bazat pe formatul XML, care reglementează schimbul de date de autentificare și autorizare între domenii diferite de securitate și încearcă să rezolve problemele legate de autentificarea prin Internet și în mod special de *Single Sign-On* (SSO).

XACML reprezintă atât un limbaj declarativ, folosit pentru exprimarea politicilor de control al accesului la resurse protejate, cât și un model de procesare care descrie modul, în care vor fi interpretate aceste politici. Ratificat de către organizația de standardizare OASIS, XACML este folosit pentru definirea și punerea în aplicare a politicilor de autorizare.

Secure Sockets Layer (SSL) și succesorul său *Transport Layer Security* (TLS) sunt protocoale criptografice, care permit comunicația securizată prin Internet. Ele asigură autentificarea *endpoint*-urilor, precum și criptarea și semnarea mesajelor schimbate între acestea. SSL folosește certificate X.509 și permite atât autentificarea serverului cât și autentificarea mutuală server-client. Protocolul implică mai multe faze precum negocierea algoritmilor de criptare, schimbarea cheilor de sesiune, criptare asimetric cu ajutorul certificatelor (algoritmi RSA, Diffie-Hellman etc.), criptarea mesajelor folosind chei simetrice (AES, 3DES, RC4 etc.), semnarea mesajelor prin algoritmi de *hash* (SHA, MD5).

Backup - toate datele create/gestionate în cadrul soluției propuse sunt protejate împotriva pierderii sau degradării, folosind tehnologii de backup standard.

Discuții

Implementarea Sistemului Informațional Automatizat va permite crearea unui sistem sigur de colectare, procesare, păstrare, distribuire a grefelor de țesuturi și celule la nivelul cerințelor contemporane ale Uniunii Europene și legilor Republicii Moldova [1, 8, 9, 24, 27].

Sistemul Informațional Automatizat este un produs soft-

ware, creat pentru a automatiza procesele din cadrul instituțiilor medicale a căror activitate se rezumă la administrarea, gestionarea și controlul datelor Băncii de Țesuturi și Celule Umane (BTCU). SIA este construit pentru a realiza evidența produselor și donatorilor. Accesul se realizează prin intermediul interfeței WEB [28, 29].

Funcțiile de bază ale SIA sunt:

- Gestionarea ciclului de viață a produselor donate.
- Înregistrarea și stocarea informației despre produse.
- Evidența grefelor și a informației relevante despre acestea.
- Monitorizarea stocării produselor.
- Indexarea amplasamentului exact al produselor în dispozitivele de stocare.
- Vizualizarea unei imagini cuprinzătoare a informațiilor despre pacienți, produse.
- Afișarea de informații atât în timp real, cât și istorice, prin mijloace textuale și grafice.
- Generarea și scanarea etichetelor pentru produse.
- Evidența testării și validării probelor.
- Vizualizarea de rapoarte folosind date agregate.
- Integrare cu SIA. Transplant pentru preluarea automată a donatorilor.
- Restricționarea drepturilor de acces la fiecare grup de utilizatori.

Integrarea lui în SIA transplant va facilita schimbul de date, care le va completa reciproc. Nivelul de performanță al aplicației furnizate trebuie să fie optim și să ofere timpi de răspuns foarte mici. Aplicația trebuie să aibă o arhitectură concepută pe o infrastructură de ultimă generație, din gama profesională și să corespundă exigențelor contemporane [5, 10, 21].

Astfel, implementarea SIA în banca de țesuturi umane, la fel și dotarea cu tehnică medicală de performanță, echipament medical modern, conform cerințelor UE și OMS de evidență și control al Băncii de țesuturi și celule, va oferi medicinei din țara noastră acces la utilizarea unor grefe conservate prin metode moderne (congelare, criocongelare programată) și lărgirea spectrului acestora: piele, cornee, vase sangvine, valve cardiace, capuri de os femural, os alogenic, amnion (pentru oftalmologie), grefe celulare autologice din măduvă osoasă, grefe celulare din sânge ombilico-placental, pancreas, ficat etc. [6, 7, 16, 19, 23]. Introducerea unor tehnologii moderne în domeniul transplantului de țesuturi și celule umane vor optimiza rezultatele tratamentului unor maladii actualmente greu de vindecat prin metode tradiționale în scopul sporirii speranței de viață și micșorarea mortalității, invalidității și morbidității populației Republicii Moldova, totodată neafectând drepturile și libertățile fundamentale ale omului [17, 18, 20].

Concluzii

1. SIA este un element important în asigurarea unei evidențe stricte a grefelor alogene umane pe tot parcursul mișcării lor, de la prelevare, procesare, validare, stocare, distribuție și transplantare.

2. De asemenea, SIA va permite integrarea mai ușoară în rețeaua Europeană a Băncilor de Țesuturi, deoarece va permite codificarea grefelor conform codurilor europene unice, astfel facilitând identificarea grefelor produse în Banca de Țesuturi și urmărirea parcursului lor.

3. Sistemul computerizat de evidență a grefelor practice exclude erorile umane în distribuirea grefelor.

Actuala publicație a fost realizată în cadrul școlii de Sănătate publică, cu suport financiar din cadrul Programului de Stat "Regenerare prin terapie celulară".

References

1. Ababii I, Cibanu P, Ghidirim Gh, Nacu V, Șroit I. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. 2011, Chisinau;336.
2. Ababii I, Ciobanu P, Nacu V, Topor B, Gornea F. Transplantarea celulară: actualități și perspective. *Akademios*. 2013;30(3):72-76.
3. Acord de colaborare privind combaterea traficului de ființe umane în scop de prelevare a organelor sau țesuturilor între Ministerul Afacerilor Interne al Republicii Moldova și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
4. Bevilacqua G, Bosman F, Thibaut DTh. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Arch*.(2010;456:449-454.
5. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks». *European Respiratory Journal*. 2007;30(2):373-382.
6. Council of Europe. Treaty Office. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine Cet s No164.
7. Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol*. 2000;28:875-884.
8. Directivă de punere în aplicare 2012/25/UE a comisiei din 9 octombrie 2012 de stabilire a procedurilor de informare pentru schimbul, între statele membre, de organe umane destinate transplantului.
9. Directiva 2010/45/ue a parlamentului european și a consiliului din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranța referitoare la organele umane destinate transplantului.
10. Directiva 2006/86/ce a comisiei din 24 octombrie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția țesuturilor și a celulelor umane.
11. Directiva 2004/23/ce a parlamentului european și a consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția țesuturilor și a celulelor umane.
12. Herbert G Petersen AR. Biobanks: governance in comparative perspective. Taylor & Francis;92. ISBN 978-0-415-42737-1. Retrieved 1 February 2012.
13. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. European Directorate for the quality of Medicines & Health Care Council of Europe. First edition. 2013;371.
14. Guide to the Safety and Quality Assurance for the Transplantation of Organs, Tissues and cells. Directorate for the quality of Medicines & Health Care Council of Europe. *European Committee of Experts on Organ Transplantation*. 2011;313.
15. Haga S, Beskow L. Ethical, Legal, and Social Implications of Biobanks for Genetics Research. Genetic Dissection of Complex Traits. *Advances in Genetics*. 2008;60:505-544.
16. Hoeyer K. Trading in Cold Blood? *Trust in Biobanking*. 2012;21-41.
17. Hotărîrea Guvernului Nr. 1120 din 15 octombrie 2007 cu privire la aprobarea proiectului de lege pentru ratificarea Protocolului adițional la Convenția privind drepturile omului și biomedicina vizând transplantul de

- organe și țesuturi de origine umană, încheiat la Strasbourg la 24 ianuarie 2002 *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2007;165-167, art. 1163.
18. Hewitt RE. Biobanking: The foundation of personalized medicine. *Current Opinion in Oncology*. 2011;23(1):112-119.
19. Legea nr. 42-XVI din 06.03.2008 privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane *Monitorul Oficial*, 81/273 din 25.04.2008, modificată LP103 din 12.06.14, MO 185-199/18.07.14 art.438.
20. Legea nr.552 din 18.10.2001 „Privind evaluarea și acreditarea în sănătate”.
21. Legea Republicii Moldova Nr. 261 din 06 decembrie 2007 pentru ratificarea Protocolului adițional la Convenția privind drepturile omului și biomedicina vizând transplantul de organe și țesuturi de origine umană. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2007;198-2002, art. 763.
22. Lewis G. Tissue collection and the pharmaceutical industry: investigating corporate biobanks. In: Tutton R, Corrigan O, editors. Genetic databases: Socio-ethical issues in the collection and use of DNA. *Routledge; London and New York*, 2004;181-201.
23. Nacu V. Optimizarea regenerării osoase posttraumatice dereglate. Chișinău: Tipografia Sirius, 2010;188.
24. Notify Exploring Vigilance Notification for Organs, Tissues and cells. *Bologna*, 2011;133.
25. Newsletter transplant 2013;18(1).
26. Ordinul MS nr. 234, din 24.03.2011 „Privind organizarea și desfășurarea activității de prelevare și transplant de țesuturi, organe și celule de origine umană”.
27. Ordin MS al RM Nr. 118 din 08.02.2013 «Cu privire la lansarea sistemului informațional automatizat transplant».
28. Riegman PH, Morente MM, Betsou F, et al. Marble Arch International Working Group on Biobanking for Biomedical Research «Biobanking for better healthcare». *Molecular Oncology*. 2008;2(3):213-222.
29. European Union. Eur - Lex. Access to European Union law. Directive 2010/53/EU of the European Parl. and of the Council of 7 Jul 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transpl. Eur-lex32010L0053, <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32010L0053:EN:NOT>.

The role of stress echocardiography in the evaluation of myocardial viability

*E. Sedaia, V. Revenco

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

*Corresponding author: ecatarina.sedaia@gmail.com. Manuscript received June 25, 2014; accepted October 01, 2014

Abstract

Background: Stress echocardiography represents the combination of 2D echocardiography with a physical, pharmacological or electrical stress. The diagnostic end point for the detection of myocardial ischemia is the induction of transient worsening in regional function during stress. The presence (or absence) of inducible wall motion abnormalities specifies patients with different prognosis. This article represents an analysis and a short synthesis of recent information about stress echocardiography and its role in clinical practice for the determination of myocardial viability and the assessment of prognosis of patients with coronary artery disease. The data were structured in several aspects: the features of viable myocardium, the importance of the identification of hibernating myocardium for the management of patients with coronary artery disease and the role of stress echocardiography in this management. Dobutamine stress echocardiography is by far the most widely used method for assessing viable myocardium. This is mandatory in patients with left ventricle dysfunction who may benefit from coronary revascularization.

Conclusions: Stress echocardiography plays one of the main roles in management of patients with coronary artery disease, especially in the assessment of prognosis before revascularization and the long-term prognosis. The decision is based on the identification of viable myocardium that is hibernating. By far, the widest experience is available with dobutamine stress echocardiography, the preferred stressor for assessing myocardial viability.

Key words: stress echocardiography, hibernating myocardium, myocardial viability.

Rolul ecocardiografiei de stres în evaluarea viabilității miocardului

Ecocardiografia a schimbat semnificativ medicina cardiovasculară, îmbunătățind prevenția, diagnosticul și managementul bolilor cardiovasculare (BCV). Ecocardiografia este modalitatea imagistică cel mai frecvent utilizată în cardiologia clinică, deoarece permite o evaluare extensivă și imediată a anatomiei și funcției cardiace și vasculare [1, 2].

Ecocardiografia de stres este o combinație de ecocardiografie și stres fizic, farmacologic sau electric, care a fost elaborată în anii '70 și până în prezent și-a câștigat un loc aparte în utilizarea clinică. Criteriul de diagnostic pentru depistarea ischemiei miocardului este apariția modificărilor tranzitorii de cinetică regională ventriculară în timpul stresului [2]. Din punct de vedere al raportului cost-eficiență și risc-beneficiu, ecocardiografia de stres reprezintă cea mai bună metodă

imagistică de evaluare neinvazivă a ischemiei sau viabilității miocardice, furnizând date diagnostice și prognostice cu o acuratețe similară tehnicilor imagistice alternative (tehnicile de perfuzie cu radionuclizi sau rezonanță magnetică cardiacă) [1].

Abilitatea miocardului afectat de a-și restabili funcția fie spontan, fie după revascularizare este cunoscută sub numele de viabilitate miocardică. Aceasta presupune o potențială îmbunătățire funcțională a miocardului și implică o stare de hibernare și siderare [3, 4, 6]. Destinderea miocardului viabil prin ecocardiografie de stres (îndeosebi cu utilizarea dobutaminei) se bazează pe determinarea schimbărilor de cinetică parietală care apar în timpul testului [2].

Studiul dat își propune ca scop trecerea în revistă a datelor

Tabelul 1

Anomalii de cinetică parietală a miocardului

| În repaus | În timpul stresului |
|--|---|
| Infarct miocardic | Ischemie |
| Cardiomiopatie | Creștere semnificativă a tensiunii arteriale |
| Miocardită | Cardiomiopatie |
| Bloc de ram stâng al fasciculului Hiss | Bloc de ram stâng dependent de frecvența contracțiilor cardiace |
| Hipertensiune/creșterea postsarcinii | Hipertensiune pulmonară |
| Siderare miocardică | Mișcare de translație a cordului |
| Hibernare miocardică | |
| Toxine (ex.: alcool) | |
| Stare postoperatorie | |
| Activitatea cardiostimulatorului | |
| Suprasolicitare prin volum/presiune a VD | |

bibliografice recente ce vizează problema ecocardiografiei de stres și rolul ei în determinarea miocardului viabil în cadrul patologiei coronariene.

S-au evaluat publicațiile în cadrul bazelor de date HINARI și UpToDate cu ajutorul cuvintelor-cheie: „stress echocardiography”, „myocardial viability”, „hibernation”, „dobutamine stress echocardiography”. Concomitent s-a efectuat și evaluarea altor publicații relevante la acest subiect.

Ecocardiografia de stres se bazează pe raportul causal fundamental dintre ischemia miocardică indusă și anomaliile de cinetică parietală la nivelul segmentelor miocardice [2].

Există mai multe cauze care provoacă dereglări de cinetică a miocardului în repaus și în timpul stresului (tab. 1) [2].

Pentru un clinician este foarte importantă determinarea ischemiei miocardului în cadrul unei patologii coronariene și evaluarea prognosticului de lungă și scurtă durată la astfel de pacienți.

Actualmente, atunci când tratamentul cardiac intervențional ocupă un loc deosebit de important în managementul pacienților cu boală coronariană, avem nevoie de un „asistent” de încredere pentru luarea deciziilor clinice, cum ar fi ecocardiografia de stres.

Deseori, funcția sistolică afectată a miocardului ventriculului stâng (VS) la pacienții cu boală coronariană este parțial reversibilă. De exemplu, funcția de contracție a miocardului VS poate să se îmbunătățească simțitor în urma unei revascularizări reușite. Reieșind din faptul că prognosticul unui pacient cu BCV depinde mult de funcția sistolică a miocardului VS, trebuie să menționăm faptul că îmbunătățirea funcției sistolice a VS, în urma unei revascularizări, va fi asociată cu un efect favorabil asupra vieții pacientului. Avantajele tratamentului prin revascularizare, în comparație cu cel medicamentos, la pacienții selectați cu boală coronariană și disfuncție sistolică a VS, confirmă faptele expuse mai sus [4, 5].

În general, recuperarea funcției miocardice după un episod ischemic depinde de durata acestuia, iar în zona dependentă de artera ocluzionată, există atât arii de miocard necrozat, cât și zone de ischemie potențial reversibilă. Astfel, o ischemie de până la 5 minute este urmată de revenirea promptă și completă

a contractilității, în timp ce o ischemie de peste o oră produce de regulă necroză miocardică și absența recuperării funcției contractile. Miocardul reperfuzat după o perioadă ischemică de 15-30 de minute, manifestă o disfuncție postischemică reversibilă spontan într-un interval de zile sau săptămâni, condiție numită siderare miocardică. Miocardul siderat se caracterizează prin persistența disfuncției regionale ventriculare după dispariția durerii, a supradenivelării de segment ST, în condițiile unei perfuzii regionale normale [3].

Disfuncția miocardică datorată unei reduceri cronice a fluxului coronarian, reversibilă prin revascularizare, este cunoscută sub numele de hibernare miocardică. Fenomenul de hibernare miocardică a fost explicat prin coordonarea la un nivel mai jos al funcției contractile, corespunzător unui debit coronarian redus în scopul prezervării viabilității celulare. Miocardul hibernant este prezent la o treime din pacienții cu boală cardiacă ischemică și disfuncție ventriculară stângă [3]. Posibilitatea clinică de evaluare a viabilității segmentare a miocardului în regiunea afectată anterior, înainte de revascularizare, devine un component extrem de important în conduita acestor pacienți.

Ecocardiografia de stres, și anume ecocardiografia de stres cu dobutamină (ESD), joacă un rol semnificativ în de-

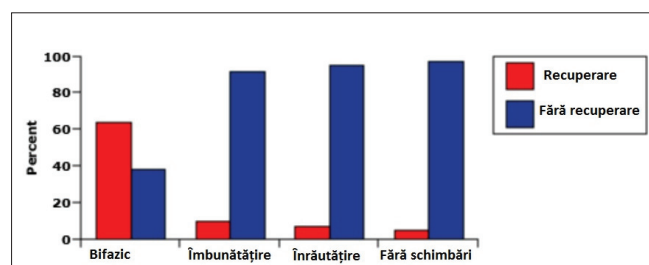


Fig. 1. Răspunsul la dobutamină determină recuperarea funcției ventriculare regionale după *by-pass* aortocoronarian. Segmentele VS cu răspunsul bifazic la dobutamină au cel mai înalt grad de recuperare funcțională peste 3 luni după intervenție. Segmentele care au arătat numai îmbunătățirea funcției sau înrautățirea, sau au rămas fără schimbare au o probabilitate joasă de recuperare [10].

terminarea miocardului hibernant. ESD reprezintă un test farmacologic de stres care evaluează „rezerva inotropă” a miocardului disfuncțional dar viabil, în condiții de repaus prin administrarea agentului inotrop, dobutamina fiind cel mai des folosită. Miocardul viabil indică îmbunătățirea funcției contractile segmentare sau globale (rezervă inotropă), faptul fiind confirmat prin evaluarea ecocardiografică concomitentă [6]. Prevalența rezervei contractile la pacienții cu boală coronariană și disfuncția VS este independentă de severitatea și gradul afectării coronariene depistate prin angiografie și îmbunătățirea contractilității miocardului hipoperfuzat dar viabil, nu necesită îmbunătățirea perfuziei regionale a miocardului [7, 8].

Răspunsul contractil la dobutamină necesită prezența a cel puțin 50% de miocite viabile într-un segment respectiv; răspunsul contractil, de asemenea, corelează invers cu gradul de fibrozare interstițială la biopsie miocardică [9].

Valoarea predictivă a ESD pare să fie mai mare în caz dacă apare răspunsul bifazic (fig. 1): îmbunătățirea funcției contractile la administrarea dozelor mici de dobutamină cu înrăutățirea ulterioară la doze mari [10, 11]. Îmbunătățirea inițială a cineticii parietale reflectă restabilirea rezervei contractile în timpul administrării dozelor mici de dobutamină și, așadar, reflectă viabilitatea [12]. În comparație, dozele mari duc la ischemie subendocardială și înrăutățirea cineticii parietale, identificând ischemia indusă de stres. Astfel, testarea cu utilizarea diferitor doze de dobutamină pare a fi importantă pentru o evaluare optimală a miocardului hibernant prin metoda respectivă.

Utilizarea concomitentă a β -blocantelor în timpul ESD poate să afecteze răspunsul la dobutamină și să reducă numărul de segmente viabile detectate [13].

ESD poate fi folosită înainte de revascularizarea chirurgicală prin *by-pass* aortocoronarian (CABG) pentru identificarea miocardului hibernant. Câteva studii au arătat că ESD poate fi folosită pentru aprecierea prognosticului de restabilire post-CABG. Astfel, într-un studiu efectuat pe un lot de 18 pacienți cu boală coronariană și disfuncție VS, care au fost evaluate prin ecocardiografia 2D transtoracică și ESD, 61% de segmente disfuncționale cu rezervă inotropă au arătat îmbunătățirea funcției sistolice regionale după CABG. Acuratețea predictivă pozitivă și negativă a ESD pentru prezicerea îmbunătățirii funcționale a segmentelor afectate după CABG a fost de 91% și 82%, respectiv [14]. Într-un alt studiu, efectuat pe 61 de pacienți care au făcut ESD și ventriculografie radionuclidă înainte de CABG, un răspuns bifazic la ESD (îmbunătățirea funcției la doze mici și înrăutățirea la doze mari de dobutamină) a fost foarte predictiv pentru restabilirea funcției contractile, în special în segmentele cu cele mai mari schimbări de cinetică la început [10]. În plus, a fost demonstrat că pacienții, care au mai multe segmente miocardice disfuncționale dar viabile, definite ca ≥ 6 segmente care îmbunătățesc funcția la doze mici de dobutamină, au îmbunătățire mai mare a fracției de ejeție (FE) a VS după revascularizare chirurgicală și mai puține evenimente cardiace într-o perioadă de 20 de luni de urmărire [15].

În timp ce răspunsul bifazic la dobutamină este predictiv

pentru restabilirea mecanică după CABG, cantitatea miocardului disfuncțional sau viabil poate să fie un predictor pentru prognostic de lungă durată. Acesta a fost presupus în baza unui studiu efectuat pe 95 de pacienți, la care au fost detectate segmente viabile multiple prin ESD [16]. După urmărirea pacienților timp de 5 ani, cantitatea miocardului disfuncțional dar viabil, evaluat prin scorul de cinetică parietală la doze mici de dobutamină, a fost un predictor important, independent de supraviețuire.

De asemenea, a fost evaluată utilitatea ESD pentru determinarea prognosticului la pacienți înainte de revascularizare percutanată. Într-un studiu pe 20 de pacienți, care au fost supuși ESD, s-a determinat dependență înaltă de restabilirea contractilă în dependență de tipul de anomalie de cinetică parietală determinat prin ESD [11]. O îmbunătățire mai semnificativă a funcției VS a fost constatată la pacienții cu răspuns bifazic la administrarea dobutaminei.

Pacienții cu disfuncție sistolică a VS, care demonstrează prezența miocardului viabil prin ESD, au un pronostic mai favorabil în urma revascularizării chirurgicale decât pe fundal de tratament medicamentos. Într-un studiu care a inclus 318 pacienți cu boală coronariană și FE a VS $\leq 35\%$, cei care au avut miocard viabil depistat prin ESD, au avut rata de mortalitate la 18 luni mai joasă după CABG, în comparație cu pacienții cu miocard viabil tratați medicamentos, sau cei fără miocard viabil post CABG (6% versus 20% și 17%, respectiv) [17]. Rezultatele ESD, de asemenea, pot aprecia un pronostic de lungă durată [12, 18]. Într-un studiu care a inclus 87 de pacienți cu insuficiență cardiacă pe fundal de cardiomiopatie ischemică, care au fost urmăriți timp de 40 de luni, mortalitatea cardiacă la pacienții cu cel puțin 5 (din 12) segmente, care au arătat prezența miocardului viabil și la care li s-a efectuat CABG, a fost de 3%, cu îmbunătățirea concomitentă a clasei funcționale și FE a VS [18]. Dimpotrivă, mortalitatea cardiacă a fost de 31%, 50% și 44%, respectiv, la pacienții cu miocard viabil în cel puțin 5 segmente, care au fost tratați medicamentos și la cei cu prezența miocardului viabil în mai puțin de 5 segmente, supuși unui CABG sau tratament medicamentos.

Concluzii

Ecocardiografia de stres ocupă un rol important în managementul pacienților cu patologie coronariană, îndeosebi, pentru evaluarea prognosticului înainte de revascularizare (prin CABG sau intervenție percutanată) și prognosticului de lungă durată. Decizia se bazează pe identificarea miocardului viabil în stare de hibernare. Pentru scopul respectiv, cel mai des se folosește ESD, care permite evaluarea rezervei inotrope a miocardului afectat. De asemenea, prin identificarea miocardului viabil la pacienții cu patologie coronariană și FE a VS scăzută se recomandă tratament chirurgical (nu medicamentos), având un impact favorabil asupra supraviețuirii pacienților.

References

1. Sicari Rosa, Nihoyannopoulos Petros, Evangelista Arturo, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement. European Association of Echocardiography (EAE): (a registered branch of the ESC). *European Heart Journal*. 2008;9:415-437.

2. Armstrong William F, Ryan Thomas. Feigenbaum's Echocardiography, 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010;chapter 17:474.
3. Ghingina Carmen, Beladan Carmen, Popescu Bogdan A, et al. Textbook of Cardiology. București, 2010;289.
4. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68:785.
5. Pigott JD, Kouchoukos NT, Oberman A, et al. Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1036.
6. Rocchi G, Poldermans D, Bax JJ, et al. Usefulness of the ejection fraction response to dobutamine infusion in predicting functional recovery after coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2000;85:1440.
7. Main ML, Grayburn PA, Landau C, et al. Relation of contractile reserve during low-dose dobutamine echocardiography and angiographic extent and severity of coronary artery disease in the presence of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1997;79:1309.
8. Barillà F, De Vincentis G, Mangieri E, et al. Recovery of contractility of viable myocardium during inotropic stimulation is not dependent on an increase of myocardial blood flow in the absence of collateral filling. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:697.
9. Nagueh SF, Mikati I, Weilbaecher D, et al. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation*. 1999;100:490.

Hepatopulmonary syndrome

E. Tcaciuc

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

Corresponding author: eugentcaciuc@yahoo.com. Manuscript received September 01, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Hepatopulmonary syndrome (HPS) is an important complication of liver cirrhosis. It is due to vasodilation and angiogenesis in the pulmonary vascular bed, which lead to ventilation-perfusion mismatching, diffusion limitation to oxygen exchange, and arteriovenous shunting. Pulmonary vasodilation in experimental HPS is mediated by a number of endogenous vasoactive molecules, including endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO). Liver injury stimulates release of ET-1, which increases expression of ET_B receptors in pulmonary endothelial cells. Activation of these receptors results in the upregulation of endothelial NO synthesis (eNOS) and subsequent increased production of NO, which diffuses into vascular smooth muscle, causing vasodilation. In addition, increased phagocytosis of bacterial endotoxin in the lung promotes activation of inducible NO synthase (iNOS), which also contributes toward increased NO production. Bacterial translocation and subsequent monocyte accumulation may also stimulate pulmonary angiogenesis in HPS, which may be partly controlled by genetic factors.

Conclusion: However, there remains a need for more human experimental data to support the development of new therapies targeting these proposed mechanisms. Despite promising outcomes from treatment of HPS with several drugs, results can not be generalized to all patients due to the lack of randomized trials. Promising drugs are considered Pentoxifylline, Methylene blue and Mycophenolate mofetil. Currently the most effective treatment is liver transplantation.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome.

Sindromul hepatopulmonar

Introducere

Tulburările hemodinamicii pulmonare în ciroza hepatică sunt exprimate prin două tipuri de dereglări vasculare contrar opuse, atât după mecanismele patofiziologice de apariție, precum și după modificările anatomice: sindromul hepatopulmonar (SHP) și hipertensiunea portopulmonară (HTPP).

HTPP reprezintă asocierea între hipertensiunea arterială pulmonară și hipertensiunea portală, cu sau fără afectare hepatică.

SHP este cea mai frecvent întâlnită dereglare hemodinamică pulmonară în ciroza hepatică și se definește printr-o triadă, care cuprinde afecțiunea hepatică, dereglarea schimburilor gazoase cu hipoxemie și prezența dilatărilor vasculare intrapulmonare.

SHP este atribuit, de regulă, cirozei hepatice, dar se întâlnește și în hipertensiunea portală necirogenă [1, 2, 3]. A fost descrisă existența SHP în sindromul Budd-Chiari, în hepatitele acute virale fulminante și în HTP prehepatică [4, 5]. Timp de mai mulți ani a fost dificil de a se pronunța referitor

la prevalența SHP din cauza lipsei unor criterii definite de diagnosticare. Rezultatele cercetărilor efectuate în ultimii ani indică o prevalență a SHP în ciroza hepatică de la 4% la 32% la adulți [6] și de la 9% la 20% la copii [7]. În același timp, cercetările efectuate la pacienții cu ciroze hepatice avansate, care se aflau în curs de evaluare pentru transplant de ficat, prevalența SHP variază de la 16% la 33% [8, 9, 10]. Datele statistice ale unor studii au constatat că prevalența SHP la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice este de cel puțin 10-17% [11]. Deci, SHP reprezintă o complicație pulmonară importantă și destul de frecventă a cirozei hepatice și a hipertensiunii portale.

Patofiziologie

Prima observație de patologie pulmonară în boala hepatică a fost publicată de M. Flückiger în 1884, conform datelor preluate de la o pacientă cu ciroză hepatică, cianoză și degete în "bă de tobă" [12]. Ulterior, mai mulți cercetători descriu modificări vasculare în pulmoni la pacienții cu ciroză

hepatică, iar P. Berthelot, în 1966, documentează morfologic existența dilatărilor vasculare pulmonare răspândite, care cuprinde patul precapilarelor pulmonare și ale capilarelor alveolare [13]. Vasodilatația intrapulmonară este responsabilă pentru mecanismele patofiziologice principale, care contribuie la dereglarea schimbului de gaze în SHP la pacienții cu ciroză hepatică. Hipoxemia arterială în SHP este cauzată de apariția șunturilor funcționale arteriovenoase intrapulmonare, de dezechilibrul în procesul de ventilație-perfuzie și de limitarea difuziunii oxigenului. Elementul principal al hipoxemiei severe este considerat formarea de șunturi funcționale arteriovenoase intrapulmonare. Dezechilibrul funcției ventilație-perfuzie apare ca urmare a supraprefuziei patului capilar alveolar, în special, în ariile pulmonare inferioare bine ventilate și este agravat de răspunsul vasoconstrictor anormal la hipoxie. Dilatarea vaselor pulmonare de calibr mic duce la mărirea distanței care trebuie să fie parcursă de oxigen de la suprafața de contact a alveolei până la eritrocitele din centrul capilarelor alveolare, creând o barieră de difuzie funcțională pentru schimbul de oxigen. Această barieră de difuzie este agravată de tranzitul sanguin rapid, care este cauzat de circulația hiperdinamică [14]. Pacienții cu ciroză hepatică pot avea, de asemenea, șunturi anatomice cu comunicări directe arteriovenoase, care permit sângelui să ocolească alveolele și, în rezultat, în venele pulmonare pătrunde sânge venos mixt.

Mecanismele responsabile pentru schimbările vasculare din SHP nu sunt pe deplin înțelese. Cu toate acestea, există unii indici clinici importanți, care tind să explice geneza modificărilor vasculare. S-a observat că, deși majoritatea cazurilor de SHP apar la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu insuficiența funcției de sinteză a ficatului și cu hipertensiune portală, paralel au fost, de asemenea, raportate cazuri de SHP la pacienții fără modificările sus-numite, de exemplu, în hepatita cronică virală fără hipertensiune portală sau în hipertensiune portală fără ciroză [15]. Această observație indică asupra faptului că nici dereglările de sinteză ale ficatului și nici prezența hipertensiunii portale nu sunt suficiente pentru dezvoltarea acestui sindrom.

Cercetările experimentale care vizau apariția SHP, în cea mai mare măsură, au fost efectuate pe modele de șobolani, la care pentru inducerea cirozei hepatice se ligatura ductul biliar comun. Aceste animale experimentale dezvoltau ciroză, hipertensiune portală și SHP la a 4-5 săptămână după intervenția chirurgicală. Majoritatea cercetărilor, efectuate cu scop de a elucidă mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării SHP, au fost concentrate pe rolul substanțelor vasoactive cum ar fi oxidul nitric (NO), monoxidul de carbon (CO), endotelina-1 (ET-1) și factorul de necroză tumorală- α (TNF- α).

Rolul principal în patofiziologia vasodilatației sistemice și splanhnice este deținut de NO, care este sintetizat din L-arginină sub acțiunea NO-sintetazei (NOS). Sunt cunoscute trei forme isomerică ale acestei enzime: NOS inductibilă (iNOS), NOS endotelială (eNOS) și NOS neuronală (nNOS). Fiind eliberat de celulele endoteliale, NO prin difuzie pătrunde în musculatura netedă a vaselor sanguine, unde stimulează producerea de guanilil monofosfat ciclic (cGMP) solubil care, la rândul său, activează kinazele dependente de cGMP și,

ulterior, are loc activarea catenelor scurte de miozină. Prin cascada acestor mecanisme complexe se obține vasodilatația.

Există mai multe dovezi care sugerează că NO joacă un rol important în patogeniza SHP. Nivelurile de NO expirat sunt crescute la pacienții cu ciroză hepatică și SHP, comparativ cu lotul martor de pacienți cu ciroză hepatică fără prezența SHP și aceste niveluri corelează cu PaO₂ [16]. S-a constatat că sinteza și metabolizarea în plămâni, atât a iNOS, cât și a eNOS sunt perturbate la animalele cu ciroză hepatică și SHP. Mai mult decât atât, inhibarea NOS cu metilester de NG-nitro-L-arginină (L-NAME) îmbunătățește oxigenarea la animalele cu ciroză [17,18].

iNos, endotoxemia și TNF- α . Cercetările experimentale au constatat că iNOS este detectată, în cea mai mare parte, în musculatura netedă a circulației sistemice și, probabil, că ea nu participă într-o măsură importantă în vasodilatația regională în ciroza hepatică. Cu toate acestea, H. Nunes, D. Lebrech și coaut. au demonstrat că la șobolanii experimentali cu ciroză hepatică și SHP, iNOS este localizată în macrofagele intravasculare din plămâni [17]. Sub acțiunea endotoxinelor are loc activizarea acestor macrofage, care produc citokine proinflamatorii, una din cea mai importantă fiind TNF- α . Iar TNF- α , la rândul lui, influențează sinteza iNOS. Rolul TNF- α în SHP a fost dovedit experimental. L. Liu și coaut. au observat că administrarea anticorpilor monoclonali TNF- α îmbunătățește oxigenarea în ciroza hepatică [19], iar pentoxifilina care este un inhibitor al fosfodiesterazei nespecifice, și care blochează sinteza de TNF- α , previne dezvoltarea SHP la animalele experimentale cu ciroză hepatică, obținută în urma ligaturării ductului biliar [20]. H.R. Kianifar și coaut. au administrat pentoxifilină în doză de 20 mg/kg/zi la copiii cu ciroză hepatică, pe o durată de 3 luni. Ei au cercetat presiunea parțială a oxigenului, saturația cu oxigen și gradientul alveolar-arterial al oxigenului inițial și la finele tratamentului, ajungând la concluzia că administrarea pentoxifilinei ameliorează acești indici, îndeosebi, în stadiile precoce ale SHP [21].

Prin urmare, s-a presupus că endotoxemia pulmonară, cauzată de translocarea bacteriană din intestine, este responsabilă de creșterea nivelurilor de TNF- α . Translocarea bacteriană este un fenomen caracteristic pentru ciroza hepatică, care are loc la 70% dintre animalele cercetate experimental și aproximativ la 30% pacienți cu ciroză hepatică Child-Pugh clasa C [22]. Fagocitoza intravasculară pulmonară în ciroze hepatice este crescută, iar absorbția lipopolizaharidelor este de 5 ori mai mare, comparativ cu grupul de control [23]. Aceste rezultate susțin ideea precum că endotoxemia pulmonară joacă un rol central în evoluția SHP, iar decontaminarea intestinală cu norfloxacină normalizează expresia iNOS și ameliorează evoluția SHP în ciroza hepatică.

eNOS și ET-1. ET-1 este eliberată de celulele endoteliale și poate cauza atât vasoconstricție, cât și vasodilatație. Se știe că receptorii ET_A și ET_B de pe celulele musculaturii netede ale vaselor sanguine mediază vasoconstricția, însă activarea receptorilor ET_B de pe celulele endoteliale cauzează vasodilatație mediată de NO [24, 25]. Activarea receptorilor endoteliali ET_B în circulația pulmonară, probabil, joacă un rol important în patogeniza SHP. Rezultatele studiilor

mai multor cercetători au dovedit că în cirozele hepatice, nivelurile plasmatiche ale ET-1 sunt elevate, iar la pacienții la care se depistează vasodilatări intrapulmonare ele sunt și mai înalte [26, 27, 28]. De asemenea, s-a constatat faptul că după efectuarea ligaturării ductului biliar, dar până la etapa de dezvoltare a cirozei, celulele hepatice stelate și colangiocitele devin surse importante de ET-1 [29, 30]. Mai mult decât atât, perfuzarea ET-1 în circulația periferică la subiecții sănătoși provoacă vasoconstricție, iar la pacienții cu ciroză avansată dimpotrivă - vasodilatație [31]. De asemenea, s-a constatat că în ciroza hepatică și în hipertensiunea portală expresia receptorilor ET_B în vasele pulmonare este crescută, ceea ce nu are loc și în circulația sistemică [32]. Astfel, ET-1 care este produsă pe fundalul unui ficat afectat, provoacă activarea receptorilor ET_B din plămâni, rezultând vasodilatație mediată de NO prin intermediul eNOS pulmonare [33]. În acord cu această constatare, blocarea selectivă a receptorilor ET_B inhibă activarea eNOS pulmonare și ameliorează evoluția SHP la șobolanii experimentali cu ligaturarea ductului biliar [34, 35]. Cu toate acestea, majoritatea cercetătorilor care activează în acest domeniu, sunt de acord cu părerea că sunt necesare studii clinice suplimentare, în care ar fi utilizată administrarea medicamentelor cu scop de a bloca receptorii ET_B la bolnavii cu SHP cirogen.

Monooxidul de carbon. CO mediază vasodilatația într-un mod similar cu NO prin stimularea producției de GMPc în celulele musculare netede ale vaselor. Nivelurile arteriale de carboxihemoglobină sunt ridicate la pacienții cu SHP, sugerând că CO ar putea contribui la dezvoltarea vasodilatației la această categorie de pacienți [36]. CO este produs, mai ales din degradarea hemului din hem-oxigenază (HO), care reprezintă o enzimă existentă în două forme: inductibilă (HO-1) și constitutivă (HO-2). La persoanele sănătoase, valorile enzimei HO-1 au fost depistate scăzute în plămâni atât în celulele endoteliale pulmonare, cât și în macrofagele intravasculare, pe când în ciroza hepatică experimentală expresia HO-1 în plămâni este crescută [37]. Mai mult decât atât, inhibarea HO poate îmbunătăți schimbul de gaze și gradul vasodilatației intrapulmonare în SHP obținut experimental.

Angiogeneza pulmonară. Există suficiente dovezi care indică asupra faptului că dilatarea vasculară pulmonară nu este singurul mecanism, care cauzează tulburări gazoase în SHP. Angiogeneza splanhnică și cea pulmonară au fost documentate în ciroza hepatică experimentală și în hipertensiunea portală [38, 39]. Hipoxia și capacitatea de difuziune nu se îmbunătățesc semnificativ la pacienții după transplant de ficat, iar acest lucru poate fi atribuit prezenței proliferării capilare pulmonare, care a fost documentată în studii post-mortem la pacienții cu SHP [40, 41]. Mai multe studii recente au sugerat ideea precum că angiogeneza pulmonară în SHP experimental poate fi rezultatul acumulării monocitelor pulmonare intravasculare, ceea ce duce la activarea factorului endotelial vascular dependent de creștere, iar inhibarea acestui mecanism îmbunătățește schimbul gazos [42, 43]. Acumularea sporită de monocite poate fi cauzată de nivelul crescut de TNF- α datorită translocăției bacteriene și/sau modificărilor expresiei genetice ale citokinelor. Deși nu există nicio dovadă directă că aceste anomalii se răsfrâng asupra declanșării și evoluției SHP, un

studiu recent care a inclus pacienți cu SHP a identificat implicarea mai multor gene în reglarea angiogenezei, sprijinind ideea că pacienții cu risc genetic crescut al angiogenezei ar putea dezvolta SHP [44].

Diagnosticarea SHP

Se suspectează SHP atunci, când la un pacient cu patologie hepatică avansată apare dispnee, care este prezentă la 50% de bolnavi cu SHP. Când PaO_2 are valori peste 70 mm Hg, pacienții cu SHP nu prezintă dispnee marcată, iar în formele manifeste severe se evidențiază stigmatele hipoxemiei cronice: dispnee, cianoză de tip central, degete hipocratice. Pentru SHP sunt caracteristice două semne patognomonice: platipneea și ortodeoxia. Platipneea reprezintă dispneea apărută sau agravată la trecerea pacientului din clinostatism în ortostatism, iar ortodeoxia se definește prin desaturarea în oxigen cu minim 10% din inițial în aceleași condiții. Modificările respiratorii sunt determinate la 80% dintre pacienții cu SHP. Platipneea și ortodeoxia se explică prin faptul că dilatățile vasculare pulmonare sunt localizate preponderent la bazele pulmonare, unde, sub efectul presiunii hidrostatice, tind să se dilate suplimentar în ortostatism, determinând creșterea și încetinirea circulației sângelui la acest nivel - astfel se agravează hipoxemia. [45]. Degetele hipocratice sunt frecvent întâlnite în SHP. Într-un studiu s-a arătat că circa 50% dintre bolnavii cu SHP au degete hipocratice, în timp ce pacienții cu ciroză hepatică fără SHP se întâlnesc numai în 2% cazuri [46]. Această diferență uimitoare indică asupra faptului că SHP trebuie suspectat de fiecare dată, când la un pacient cu ciroză hepatică se depistează degete hipocratice. Teleangioectaziile hepatice sunt frecvent întâlnite în SHP, dar nu a fost constatată o diferență semnificativă între pacienții cu ciroză hepatică cu sau fără SHP [8]. Diagnosticul de SHP poate fi confirmat în cazul, în care s-a demonstrat că afectarea schimbului de gaze la un pacient cu boală hepatică se datorează dilatării vasculare pulmonare. În cele mai multe cazuri, rezultatele afectării schimbului de gaze sangvine și utilizarea unei metode instrumentale de detectare a șunturilor intrapulmonare sunt suficiente pentru a confirma diagnosticul, în lipsa altei boli cardio-respiratorii primare.

Determinarea hipoxemiei. Pulsoximetria poate fi un instrument util de monitorizare a SHP în condiții de ambulator ca o metodă de screening pentru SHP la pacienții cu ciroză hepatică, cu o valoare normală de peste 97%, oferind o sensibilitate mare și specificitate moderată pentru o presiune parțială arterială a oxigenului (PaO_2) mai mică de 70 mm Hg, dar este mai puțin sensibilă în formele ușoare de SHP [47, 48]. Cu toate acestea, în scopul de a confirma diagnosticul, este necesar de a efectua manevre statice speciale pentru a aprecia prezența ortodeoxiei. Nu s-a clarificat până la sfârșit care este nivelul modificărilor schimbului de gaze de la care poate fi considerat SHP. Cel mai sensibil marker este considerat creșterea gradientului de presiune alveolo-arterial ($PA-aO_2$). Valorile de referință recomandate pentru diagnosticul de SHP sunt următoarele: pentru $PaO_2 \leq 80$ mmHg, iar pentru $PA-aO_2 \geq 15$ mm Hg [10]. Conform criteriilor *ERS Task Force*, gradul afectării schimburilor gazoase la nivel pulmonar prin determinarea PaO_2 este cuantificat astfel [2]:

- grad ușor: $\text{PaO}_2 > 80$ mm Hg;
- grad mediu: $\text{PaO}_2 < 80$ până la ≥ 60 mm Hg;
- grad sever: $\text{PaO}_2 < 60$ până la ≥ 50 mm Hg;
- grad foarte sever: $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg.

Pentru a evita calculele complexe de corectare a PA-aO_2 , care trebuie efectuată odată cu vârsta, la pacienții care au împlinit vârsta de 64 de ani, trebuie luate în considerație următoarele valori de referință: pentru $\text{PaO}_2 \leq 70$ mm Hg, iar pentru $\text{PA-aO}_2 \geq 20$ mm Hg [2].

Metode de diagnosticare a vasodilatației pulmonare

Cele mai valoroase metode de detectare a dilatațiilor vasculare intrapulmonare sunt ecocardiografia cu contrast (EcoCGC), scintigrafia pulmonară de perfuzie cu albumină marcată cu Tc^{99} și arteriografia pulmonară.

EcoCGC este cea mai utilizată metodă de diagnosticare a SHP și constă în injectarea în vena cubitală a unei substanțe de contrast care, anterior, este bine agitată pentru a obține microbule, în timp ce camerele cardiace sunt vizualizate printr-o abordare ecocardiografică transtoracică. În mod normal, aceste bule care au în diametru > 25 μm , sunt prinse în patul capilar al alveolelor, atunci când vasele pulmonare au un diametru de 5-8 μm . Prin urmare, apariția lor în atriu stâng după administrarea intravenoasă sugerează că vasodilatația pulmonară le-a permis acestor microbule să traverseze patul capilar, ajungând în partea stângă a inimii. În cazul în care există șunturi dreapta-stânga opacifierea părții stângi a cordului apare precoce, adică în primele 3 cicluri, iar în cazul șunturilor intrapulmonare - tardiv [9, 49].

Trebuie de menționat faptul că calitatea imaginii cordului este mai bună și sensibilitatea este mai mare la utilizarea ecocardiografiei transesofagiene cu contrast. Însă aplicarea acestei metode nu poate fi efectuată la pacienții cu varice esofagiene din cauza riscului de hemoragie.

EcoCGC are și unele dezavantaje: imposibilitatea evaluării severității modificărilor vasculare pulmonare, rezultatele fals pozitive, lipsa posibilității de diferențiere între vasodilatație și șunturile intrapulmonare.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie se realizează prin injectarea intravenoasă a macroagregatelor de albumină marcate cu Tc^{99} cu diametrul de 10-90 μm pentru a fi reținute la nivelul capilarelor pulmonare normale. Astfel, detectarea unei cantități semnificative de radioactivități în creier sau rinichi sugerează o vasodilatație intrapulmonară sau șunturi intracardiace. Scintigrafia pulmonară de perfuzie pare a fi o metodă foarte specifică, dar mai puțin sensibilă decât EcoCGC pentru a detecta dilatarea intrapulmonară în cadrul SHP [50].

Radiografia toracelui poate fi normală sau poate prezenta desen vascular intensificat în ariile pulmonare inferioare. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție este utilă pentru excluderea bolilor pulmonare infiltrative, însă lipsa de anomalii vasculare nu exclude definitiv diagnosticul de SHP. Angiografia pulmonară poate fi normală în SHP și rareori este necesară. Ea este, totuși, utilă la pacienții, la care se suspectează un șunt arterio-venos larg, de exemplu, la pacienții care nu răspund bine la terapia cu oxigen ($\text{PaO}_2 < 300$ mm Hg la inhalarea a 100% de O_2). Acești pacienți, uneori, beneficiază de embolizarea radiologică a șuntului [51].

Tratamentul SHP

În prezent, nu există metode eficiente de tratament medicamentos pentru SHP [6]. Mai mult ca atât, anterior SHP a fost considerat ca o contraindicație pentru transplantul hepatic din cauza complicațiilor grave intraoperatorii și postoperatorii. Însă, actualmente transplantul hepatic este recunoscut ca singura opțiune eficientă de tratament pentru pacienții cu această afecțiune, cauzată de ciroza hepatică.

Deși s-au efectuat mai multe investigații, niciun tratament medical nu s-a dovedit a fi pe deplin eficient. Terapia medicamentoasă a fost direcționată spre blocarea producerii sau eliberării de endotelină la nivel hepatic, modularea producției de oxid nitric, în special la nivel pulmonar și contracararea producției excesive și a efectelor nedorite ale TNF- α . Au fost făcute mai multe încercări pentru a inhiba dezvoltarea SHP prin administrarea metilesterului de NG-nitro-L-arginină, care este un inhibitor al sintezei de oxid nitric, utilizarea albastrului de metilen, care este un inhibitor al guanilatciclazei [52], aspirinei [53], somatostatinei [54, 55], almitrinei [56], N-acetilcisteinei [57], indometacinei [58], usturoiului (*Allium sativum*) [59, 60], micofenolatului mofetil (un inhibitor al angiogenezei și a producției de oxid nitric) [61], pentoxifilinei [62], utilizarea TIPS-ului pentru descreșterea presiunii portale [63, 64, 65] și administrarea antibioterapiei pentru a reduce translocarea bacteriană din intestin [66].

Pentoxifilina este un inhibitor al fosfodiesterazei nespecifice, care inhibă nespecific TNF- α [67, 21]. Ea posedă, de asemenea, și alte proprietăți antiinflamatorii, cum ar fi inhibarea proteinei-1 monocitare chemoattractive (MCP-1), proteinei-1 macrofagane inhibitoare (MIP-1), interleukinei-6 și interleukinei-8, scăderea expresiei moleculelor de adeziune și scăderea activității și proliferării neutrofililor [68, 69, 70, 71]. Pentoxifilina a fost utilizată pe scară largă în bolile vasculare periferice cum ar fi claudicația intermitentă [72] și în demența vasculară [73]. Actualmente, se consideră că în ultimul deceniu a avut loc renașterea pentoxifilinei în tratamentul bolilor interne și, îndeosebi, în patologia hepatică: se administrează în asociere cu corticosteroizi în hepatita alcoolică grație acțiunii ei asupra TNF- α [74], iar în ciroza hepatică se utilizează pentru tratamentul SHP. Administrarea pentoxifilinei în SHP este justificată datorită acțiunii ei asupra TNF- α și este realizat efectul inhibitor asupra iNOS, care duce la scăderea ulterioară a sintezei NO. Pe de altă parte, s-a constatat că pentoxifilina participă la reglarea angiogenezei, iar administrarea ei împiedică dezvoltarea SHP [75]. B. Sztrymf și coaut. au efectuat un studiu experimental pe șobolanii cu ciroze hepatice, induse de ligaturarea ductului biliar comun [20]. În acest studiu, șobolanii tratați cu pentoxifilină au fost protejați de dezvoltarea SHP. S-a constatat că la șobolanii tratați cu pentoxifilină, concentrația în sânge a TNF- α și exprimarea iNOS au fost semnificativ reduse, comparativ cu șobolanii cirofici, care nu au administrat pentoxifilină. Un alt studiu experimental a demonstrat că administrarea pentoxifilinei timp de 2 săptămâni la șobolanii cu ciroză hepatică după ligaturarea ductului biliar comun a îmbunătățit SHP și schimbul de gaze [76]. La șobolanii tratați cu pentoxifilină a diminuat activitatea NOS, a scăzut expresia receptorilor

ET_B în pulmoni și, parțial, a descrescut concentrația serică a TNF- α . J. Zhang și coaut. au demonstrat rolul esențial al angiogenezei microvasculare pulmonare în patogeneza SHP prin activarea factorului de creștere endotelial-vascular (VEGF-A). Tratamentul cu pentoxifilină a redus microvascularizarea pulmonară sporită în SHP, a diminuat infiltrația monocitară și a contribuit la ameliorarea reglării activității VEGF-A [76].

În pofida cercetărilor care arată că administrarea pentoxifilinei are efect benefic asupra evoluției SHP la animalele experimentale, câteva studii efectuate la pacienții cu ciroză hepatică și SHP au dat dovadă de rezultate contradictorii. Într-un studiu clinic nerandomizat de administrare a pentoxifilinei timp de 3 luni (400 mg de 3 ori pe zi) la 9 pacienți cu ciroză hepatică și SHP, s-a obținut un efect benefic al acestui medicament în ameliorarea dispneei, eritemului palmar și a cianozei. Terapia cu pentoxifilină, de asemenea, s-a asociat cu o ameliorare semnificativă a PaO₂ și a scăzut nivelul median al TNF- α , fără reacții adverse semnificative [77]. Aceste rezultate au fost confirmate într-un alt studiu care a arătat că terapia de 3 luni cu pentoxifilină (20 mg/kg pe zi) duce la creșterea PaO₂, îmbunătățirea saturației cu oxigen și gradientului de presiune alveolo-arterial la copii și adolescenți cu ciroză hepatică, deși administrarea pentoxifilinei nu a reușit să amelioreze simptomele clinice cum ar fi dispneea și cianoza [21]. După întreruperea terapiei cu pentoxifilină a scăzut PaO₂, iar gradientul de presiune alveolo-arterial a crescut semnificativ. Cu toate acestea, R. Tanikella și coaut. nu au putut găsi nicio ameliorare clinică a pacienților cu ciroză hepatică și SHP după terapia cu pentoxifilină (400 mg o dată pe zi, pe cale orală, timp de 7 zile, urmată de 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile și apoi 400 mg de trei ori pe zi, timp de 42 de zile). Nivelul sanguin al TNF- α nu a fost modificat semnificativ nici înainte, nici după tratamentul cu pentoxifilină. Nu s-au obținut rezultatele dorite, probabil, din cauza toleranței scăzute a pentoxifilinei și apariției efectelor adverse, care au impus scăderea dozei de administrare a medicamentului [62].

În pofida acestor rezultate relativ favorabile, la ora actuală nu există studii randomizate, placebo-controlate cu referire la utilizarea pentoxifilinei la pacienții cu SHP.

Albastru de metilen a fost folosit în medicină în calitate de agent de contrast cu scop de diagnostic, cum ar fi cromendoscopia [78], pentru tratamentul methemoglobinemiei și, recent, pentru tratamentul șocului septic, datorită efectului său inhibitor asupra vasodilatației induse de NO [79]. Efectul vasoconstrictor al albastrului de metilen rezultă din inhibarea activării de către NO a guanilatciclazei. Un studiu efectuat pe animale a arătat că albastru de metilen îmbunătățește PaO₂ și gradientul de presiune alveolo-arterial la șobolanii cu ductul biliar comun ligaturat. Acest studiu a demonstrat că terapia cu albastru de metilen reduce proliferarea capilarelor alveolare și angiogeneza în patologia hepatică avansată [80]. Prima comunicare de aplicare clinică cu succes a albastrului de metilen în tratamentul SHP la un pacient cu ciroză alcoolică a fost prezentată în 1994 [81]. PaO₂ și SaO₂ s-a îmbunătățit în mod semnificativ după administrarea în bolus intravenos a albastrului de metilen (3 mg/kg). Ulterior, Schenk și coaut. au administrat i/v albastru de metilen

(de asemenea 3 mg/kg) la 7 pacienți cu SHP și a fost raportat un efect benefic asupra schimbului de gaze [52]. Cercetările lor au arătat că sub acțiunea albastrului de metilen s-a redus debitul cardiac, a descrescut presiunea în artera pulmonară și a crescut atât rezistența vasculară sistemică, cât și rezistența vasculară pulmonară.

Este interesant studiul, în care autorii au utilizat albastru de metilen la un pacient cu ciroză hepatică și SHP și în perioada de după transplant de ficat pentru îmbunătățirea schimbului de gaze pulmonare și sistarea ventilației mecanice. Ei au concluzionat că albastru de metilen poate fi utilizat pentru a îmbunătăți hipoxemia și pentru a reduce complicațiile post-transplant [82]. Ameliorarea SHP pe fundalul administrării albastrului de metilen în aceste studii pot fi atribuite efectului său inhibitor asupra activității NOS și reducerii ulterioare a NO, care este un vasodilatator puternic al vascularizației pulmonare. Mai mult ca atât, administrarea albastrului de metilen ameliorează angiogeneza, care reprezintă un alt mecanism principal în dezvoltarea SHP, eventual, acționând prin inhibarea VEGF și factorului trombocitar de creștere (PDGF) [80]. Ca și în cazul administrării pentoxifilinei, nu a fost efectuat niciun studiu placebo-controlat pentru a investiga utilizarea albastrului de metilen la pacienții cu SHP.

Norfloxacină. Translocarea bacteriană din intestin în organismul uman este un fenomen bine cunoscut în ciroza hepatică, care are loc ca urmare a perturbării barierelor mucoasei intestinale în asociere cu dereglările de apărare ale gazdei. S-a presupus că translocarea bacteriană poate afecta plămânii și poate influența dezvoltarea de SHP. În condițiile unui ficat normal endotoxinele bacteriene sunt filtrate și detoxificate de celulele Kupffer din ficat, pe când în cazul ficatului compromis, de exemplu în ciroza hepatică, ele pot pătrunde în plămâni. Macrofagele activate ale sistemului pulmonar încearcă să compenseze activitatea insuficientă a celulelor hepatice și încep să secrete mai multe citokine și NO. De fapt, s-a dovedit că sinteza NO este crescută în teritoriul vascular pulmonar la șobolanii cu ciroză hepatică, care apare secundar supraexpresiei de NOS în macrofagele pulmonare. De aici a apărut ideea precum că tratamentul administrat împotriva suprapopulării bacteriene din intestin ar preveni translocarea bacteriană și ar diminua exprimarea SHP prin supresia sintezei de NO. Norfloxacină, fiind un medicament antibacterian din grupul chinolonelor, este activă împotriva bacteriilor gramnegative și a fost recomandată pentru prevenirea translocăției bacteriene. S-a constatat că administrarea norfloxacină la șobolanii cu ciroză hepatică dobândită în urma ligaturării ductului biliar comun reduce translocarea bacteriană spre plămâni, scade activitatea macrofagelor pulmonare, diminuând activitatea NOS [22]. Mai mulți cercetători au ajuns la concluzia că terapia cu norfloxacină poate ameliora severitatea SHP. Añel și Sheagren au raportat o îmbunătățire a SHP la bolnavii cu ciroză hepatică după administrarea orală de norfloxacină (400 mg de 2 ori pe zi) [83]. Un studiu clinic pilot randomizat încrucișat, în care a fost administrată norfloxacină în doză de 400 mg, de patru ori pe zi, timp de 1 lună nu a demonstrat nicio îmbunătățire a SHP la pacienții cu ciroză hepatică. Autorii acestui studiu au ajuns la concluzia că modificările patofiziologice în SHP

pot fi prevenite prin administrarea norfloxacinii, după cum s-a demonstrat pe modelele animalelor experimentale, dar în studiile umane efectuate la pacienții cu ciroză hepatică reversibilitatea SHP deocamdată nu este încă dovedită [84].

Usturoiul (*Allium sativum*) este un remediu naturistic, folosit încă din antichitate care este, de asemenea, frecvent utilizat în produsele alimentare de zi cu zi în toată lumea. Indiferent de mecanismul de bază, usturoiul a fost utilizat la pacienții cu SHP. S-a constatat o îmbunătățire a SHP la 15 pacienți cu ciroză hepatică în urma utilizării cu scop terapeutic a usturoiului timp de 6 luni. La finele curei de tratament s-a ameliorat semnificativ oxigenarea arterială și a fost constatată o scădere subiectivă a simptomelor clinice [59]. G.A. Abrams și M.B. Fallon au ajuns la concluzia că terapia cu usturoi duce la redistribuirea fluxului sanguin pulmonar în porțiunile medii și apicale ale plămânilor și, ca urmare, apare o vasodilatație intrapulmonară uniformă [59]. Un alt studiu clinic randomizat, efectuat de B.K. De și coaut. au confirmat efectele benefice ale capsulelor de usturoi în ameliorarea evoluției SHP [85]. Conform rezultatelor acestei cercetări, utilizarea usturoiului timp de 18 luni la pacienții cu ciroză hepatică și SHP a dus la o ameliorare a PaO₂, a gradientului de presiune alveolar-arterială și a regresiei SHP la două treimi de pacienți.

Inhibarea sintezei NO. După cum s-a menționat mai sus, nivelul crescut de NO joacă un rol important în patogeneza vasodilatației pulmonare în SHP. Prin urmare, s-a presupus că acțiunea asupra sintezei de NO ar fi o opțiune terapeutică de perspectivă în tratamentul SHP. H. Nunes, D. Lebrech și coaut., pentru prevenirea SHP la șobolanii cu ciroză hepatică au administrat NG-nitro-L-arginină metil ester (L-NAME), care este un inhibitor al activității NOS și au obținut o reducere a sintezei NO, urmată de prevenirea dezvoltării SHP [17]. T.J. Diao, X. Chen, L.H. Deng și coaut., administrând L-NAME la șobolanii cu ciroză hepatică, au obținut o ameliorare a SHP [86].

Quercetin (3,5,7,3-4-flavone) este unul din cei mai importanți flavonoizi și are mai multe efecte benefice asupra sănătății umane. Flavonoizii se găsesc în fructe, legume, ceai, vin și ei posedă efecte antioxidante. Conform mai multor cercetări, factorul nuclear-kB (NF-kB) este implicat în patogeneza SHP, la baza mecanismului căruia stă migrarea NF-kB către nucleu și, ca urmare, are loc modificarea ulterioară a expresiei NOS și a hemoxigenazei-1. Quercetin a fost administrat șobolanilor cu ciroză hepatică și a fost determinată o eficacitate sporită în ameliorarea stresului oxidativ, translocării nucleare a NF-kB, expresiei NOS, a hemoxigenazei-1 și ai receptorilor ET_B care, în cele din urmă, duce la ameliorarea SHP [87]. Quercetin, de asemenea, a redus expresia ET-1, care ulterior a contribuit la ameliorarea NOS și a SHP.

Micofenolat mofetil este un agent imunosupresor care este frecvent utilizat în perioada posttransplant și în alte boli la baza patogeniei cărora stă un mecanism autoimun. Micofenolatul mofetil inhibă producția de NO prin blocarea TNF- α și a interferonului- γ în celulele endoteliale, prin acest mecanism contribuind la ameliorarea SHP. Mai mult decât atât, micofenolatul mofetil ameliorează evoluția SHP prin

reducerea ET-1 care, la rândul ei, inhibă activitatea NOS. Trebuie să remarcăm faptul că micofenolatul mofetil poate inhiba angiogeneza prin efectul său inhibitor marcat asupra celulelor endoteliale și asupra proliferării fibroblastilor. În literatura de specialitate, există un studiu în care este menționată ameliorarea SHP după utilizarea micofenolatului mofetil în doza de 500 mg, de două ori pe zi [88]. Micofenolatul mofetil ameliorează semnificativ semnele clinice, inclusiv cianoza și teleangiectaziile hepatice. Se consideră că cercetările micofenolatului mofetil în SHP sunt de perspectivă, însă nu este binevenit efectul imunosupresor al acestui medicament în patologia hepatică de etiologie virală.

Sorafenibul este un inhibitor kinazic cu țintă multiplă, demonstrând proprietăți atât antiproliferative, cât și antiangiogenice *in vitro* și *in vivo*. Sorafenib inhibă creșterea tumorală la un spectru larg de tumori umane, urmată de o scădere a angiogenezei tumorale. Sorafenib inhibă activitatea țintelor tumorale intracelulare (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT și FLT-3) și a celor prezente în vascularizarea tumorală, cum ar fi factorul de creștere endotelial vascular (VEGF, VEGFR-2, VEGFR-3) și factorul de creștere derivat din plachete (PDGFR- β). Kinazele RAF sunt serin/treonin kinaze, iar c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 și PDGFR- β sunt receptori tirozin kinazici [89]. În prezent, el este utilizat ca medicament antiangiogenic la pacienții cu carcinom hepatocelular și alte tumori solide. Sorafenibul a fost folosit cu succes la șobolanii cu ciroză hepatică pentru prevenirea SHP și a fost demonstrată o reducere a gradientului de presiune alveolar-arterială și o reducere a gradului de șuntare intrapulmonară. Aceste modificări benefice au fost, de asemenea, însoțite de reducerea angiogenezei intrapulmonare prin reducerea nivelului plasmatic de VEGF și atenuarea expresiei mRNA VEGF și a receptorilor-2 a VEGF [90]. J.M. Theysohn, J.F. Schlaak, S. Müller, și coaut. au evaluat pacienții cu carcinom hepatocelular avansat, complicat cu SHP și au confirmat efectele benefice ale sorafenibului în reducerea șuntării intrapulmonare [91].

Iloprost este un analog sintetic al prostacilinei (PGI₂), care este folosit frecvent în tratamentul hipertensiunii pulmonare, fiind administrat intravenos. PGI₂ este sintetizată și eliberată de celulele endoteliale pulmonare și contribuie la creșterea concentrației intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), cauzând o vasodilatație în circulația pulmonară și sistemică prin relaxarea musculaturii netede și prevenirea agregării plachetare. În tratamentul HTP este aprobată utilizarea iloprostului pe cale inhalatorie. S. Krug, H.-J. Seyfarth, A. Hagendorff și H. Wirtz au administrat iloprost pe cale inhalatorie în tratamentul SHP în perioada post-transplant și a fost constatată ameliorarea simptomelor clinice și a hipoxemiei [92].

Vercelino R. și coaut. au utilizat **N-acetilcisteina** la șobolanii cu ciroză hepatică și SHP și au observat că administrarea acestui preparat ameliorează hipoxemia și reduce vasodilatația pulmonară [57]. Acest studiu a constatat că administrarea intraperitoneală a N-acetilcisteinei la șobolanii cu ciroză hepatică, cauzată de ligaturarea ductului biliar, a fost însoțită de inhibarea producției de nitrați, comparativ cu grupul de control. Mai mult ca atât, activitatea superoxid-dismutazei, care reprezintă un marker al stresului oxidativ, a fost redusă

la șobolanii cu ciroză hepatică, iar administrarea N-acetilcisteinei restabilește activitatea acestui ferment.

Esterul fenetil al acidului cafeinic este un antioxidant cu efect antiinflamator, care reduce sinteza de NO și inhibă fibroza pulmonară. A. Tekin și coaut. au demonstrat efectul benefic al esterului fenetil al acidului cafeinic în administrare intraperitoneală: s-a redus nivelul plasmatic al NO, s-a ameliorat simptomatologia SHP și mortalitatea șobolanilor cu ciroză hepatică incluși în studiu [93].

Concluzii

Vasodilatația pulmonară în SHP este mediată de câteva substanțe endogene vasoactive, cele mai valoroase fiind ET-1 și NO. Ficatul lezat contribuie la stimularea eliberării ET-1, care la rândul ei crește expresia receptorilor ET_B în celulele endoteliale pulmonare. Activarea receptorilor ET_B implică enzima eNOS, după care producția de NO sporește. Ulterior, are loc difuzia NO în mușchii netezi ai vaselor sanguine, care cauzează vasodilatația. În plus, intensificarea fagocitozei endotoxinelor bacteriene intensifică activitatea iNOS, ceea ce contribuie, de asemenea, la creșterea producției de NO. Pe de altă parte, translocarea bacteriană și acumularea ulterioară de monocite poate stimula, de asemenea, angiogeneza pulmonară în SHP, care poate fi controlată, în parte, de factori genetici. Cele expuse mai sus indică asupra faptului că la etapa actuală este necesară efectuarea unor studii noi, cu utilizarea medicamentelor, care ar acționa asupra mecanismelor dezvoltării SHP.

În pofida rezultatelor promițătoare ale tratamentului SHP cu mai multe medicamente, nu s-au reușit unele generalizări din cauza lipsei unor studii clinice randomizate. Medicamente de perspectivă sunt considerate pentoxifilina, albastru de metilen și micofenolatul mofetil. Este necesar ca în studiile ulterioare, care vor viza tratamentul medicamentos al SHP, să fie luate în considerație modificările fiziopatologice care stau la baza acestui sindrom. În prezent, cea mai eficientă metodă de tratament este transplantul hepatic.

References

1. Pham DM, Subramanian R, Parekh S. Coexisting hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44:e136-40.
2. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur. Respir. J.* 2004;24:861-80.
3. Feng G, Rong H. The role of hemodynamic and vasoactive substances on hepatopulmonary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2014;18:380-386.
4. Maganty K, Ghanta R, Bejarano P, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome due to noncirrhotic portal hypertension. *Transplant. Proc.* 2011;43:2814-16.
5. De BK, Sen S, Biswas PK, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002;122:897-903.
6. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2586-2594.
7. Sari S, Oguz D, Sucak T, et al. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57:175-181.
8. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008;135:1168-75.
9. Lenci I, Alviro A, Manzia TM, et al. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting Liver transplantation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009;22:89-94.
10. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013;28:213-219.
11. Möller S, Krag A, Madsen JL, et al. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2009;29:1528-37.
12. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlegelförmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr.* 1884;49:1457-8.
13. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver - lung spider nevi. *N. Engl. J. Med.* 1966;274:291-8.
14. Katsuta Y, Honma H, Zhang XJ, et al. Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J. Gastroenterol.* 2005;40:57-63.
15. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut.* 1988;29:129-31.
16. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1997;26:842-7.
17. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:879-85.
18. Zhang X.-J, Katsuta Y, Akimoto T, et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J. Hepatol.* 2003;39:724-30.
19. Liu L, Liu N, Zhao Z, et al. TNF-alpha neutralisation improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats. *Liver Int.* 2012;32:1018-26.
20. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur. Respir. J.* 2004;23:752-8.
21. Kianifar HR, Khalesi M, Mahmoodi E, et al. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(35):4912-4916.
22. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:514-17.
23. Cirera I, Martin Bauer T, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2001;34:32-7.
24. Chang SW, Ohara N. Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. *J. Clin. Invest.* 1994;94:2009-19.
25. Sato K, Oka M, Hasunuma K, et al. Effects of separate and combined ET(A) and ET(B) blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1995;269:L668-72.
26. Davenport AP, O'Reilly G, Molenaar P, et al. Human endothelin receptors characterized using reverse transcriptase-polymerase chain reaction, in situ hybridization, and subtype selective ligands BQ123 and BQ3020: evidence for expression of ETB receptors in human vascular smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993;22(Suppl. 8):S22-5.
27. Asbert M, Gines A, Gines P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1993;104:1485-91.
28. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J. Hepatol.* 1998;29:571-8.
29. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, et al. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57:516-23.
30. Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, et al. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology.* 1998;27:472-80.
31. Luo B, Tang L, Wang Z, et al. Cholangiocyte endothelin 1 and transforming growth factor-1 production in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2005;129: 682-95.
32. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut.* 2003;52:1505-10.
33. Luo B, Liu L, Tang L, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2003;38:556-63.

34. Zhang M, Luo B, Chen SJ, et al. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999;277:944-52.
35. Ling Y, Zhang J, Luo B, et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology.* 2004;39:1593-602.
36. Zhang J, Ling Y, Tang L, et al. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G704-8.
37. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, et al. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2005;128:328-33.
38. Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002;283:346-53.
39. Sumanovski LT, Battegay E, Stumm M, et al. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology.* 1999;29:1044-9.
40. Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary Angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2009;136:1070-80.
41. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, et al. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology.* 1997;25:1228-32.
42. Martinez-Palli G, Gomez FP, Barbera JA, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:5878-83.
43. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome: reversal by macrophage depletion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:1080-91.
44. Zhang J, Yang W, Luo B, et al. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2012;57:752-8.
45. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2010;139:130-9.e24.
46. Carol Stanciu. Esențialul în hipertensiunea portală. Iași: Editura Junimea, 2007;302.
47. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology.* 2000;32:859-65.
48. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002;8:391-6.
49. Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56:1862-8.
50. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109:1283-8.
51. Krowka MJ, Wiseman GA. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest.* 2000;118:615.
52. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut.* 2000;46:1-4.
53. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;133:701-706.
54. Song JY, Choi JY, Ko JT, et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics.* 1996;97:917-920.
55. Mohammad Alizadeh AH, Fatemi SR, Mirzaee V, et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1954-1956.
56. Salem O, Dindzans VJ, Freeman J, et al. Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunts. *J Okla State Med Assoc.* 1994;87:53-55.
57. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:164-173.
58. Vercelino R, Tieppo J, Dias AS, et al. N-acetylcysteine effects on genotoxic and oxidative stress parameters in cirrhotic rats with hepatopulmonary syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:370-376.
59. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:11-16.
60. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27:232-235.
61. Najafi Sani M, Kianifar HR, Kianee A, et al. Effect of oral garlic on arterial oxygen pressure in children with hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2427-2431.
62. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol.* 2013;58:630-633.
63. Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, et al. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2008;14:1199-1203.
64. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2001;7:147-149.
65. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant.* 2003;7:157-162.
66. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6858-6862.
67. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:514-517.
68. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology.* 1993;187(3-5):447-463.
69. Chen Y-M, Lin S-L, Chiang W-C, et al. Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. *Kidney International.* 2006;69(8):1410-1415.
70. Poulakis N, Androutsos G, Kazi D, et al. The differential effect of pentoxifylline on cytokine production by alveolar macrophages and its clinical implications. *Respiratory Medicine.* 1999;93(1):52-57.
71. Neuner P, Klosner G, Pourmojib M, et al. Pentoxifylline in vivo and in vitro down-regulates the expression of the intercellular adhesion molecule-1 in monocytes. *Immunology.* 1997;90(3):435-439.
72. Toda K, Kumagai N, Kaneko F, et al. Pentoxifylline prevents pig serum-induced rat liver fibrosis by inhibiting interleukin-6 production. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009;24(5):860-865.
73. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, et al. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;1CD005262.
74. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders.* 2003;17(1):46-54.
75. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;(4)CD007339.
76. Trajković V, Badovinac V, Popadić D, et al. Cell-specific effects of pentoxifylline on nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase mRNA expression. *Immunology.* 1997;92(3):402-406.
77. Zhang J, Ling Y, Tang L, et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. *Journal of Applied Physiology.* 2007;102(3):949-955.
78. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: A Pilot Study. *Archives of Internal Medicine.* 2008;168(16):1820-1823.
79. Taghavi SA, Membari ME, Eshraghian A, et al. Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions. *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2009;23(2):105-108.
80. Paciullo CA, Horner DM, Hatton KW, et al. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy.* 2010;30(7):702-715.
81. Miyamoto A, Katsuta Y, Zhang X-J, et al. Effect of chronic methylene blue administration on hypoxemia in rats with common bile duct ligation. *Hepatology Research.* 2010;40(6):622-632.
82. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 1994;331(16):1098.
83. Roma J, Balbi E, Pacheco-Moreira L, et al. Methylene blue used as a bridge to liver transplantation postoperative recovery: a case report. *Transplantation Proceedings.* 2010;42(2):601-604.

84. Añel RM, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(10):E131-E136.
85. Gupta S, Faughnan ME, Lilly L, et al. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(12):1095-1098.
86. De BK, Dutta D, Pal SK, et al. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2010;24(3):183-188.
87. Diao TJ, Chen X, Deng LH, et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(25):3310-3316.
88. Tieppo J, Cuevas MJ, Verdelino R, et al. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *Journal of Nutrition*. 2009;139(7):1339-1346.
89. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *Journal of Hepatology*. 2013;58(3):630-633.
90. Iyer R, Fetterly G, Lugade A, et al. Sorafenib: a clinical and pharmacologic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(11):1945-1955.
91. Chang CC, Chuang CL, Lee FY, et al. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis. *Clinical Science*. 2013;124(7):457-466.
92. Theysohn JM, Schlaak JF, Müller S, et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma: potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2012;23(7):949-952.
93. Krug S, Seyfarth H-J, Hagedorff A, et al. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;19(12):1140-1143.
94. Tekin A, Türkyılmaz S, Küçükartallar T, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on hepatopulmonary syndrome. *Inflammation*. 2011;34(6):614-619.

Biliopancreatic complex in functional aspect

*S. Suman, B. M. Topor

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 October 10, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: For centuries the public health services as well as private institutions service everywhere have had the purpose of solving of biliopancreatic pathologies problems, particularly those that require operator intervention. At the same time, has been accumulated a number of interpretations, working hypotheses which elucidate different, even more, controvesial structural-functional peculiarities of the constituents of duodenobilio-pancreatic complex. Thus, obtaining information as ample and perfect about coledoco-duodenal junction presents an imperative in fundamental aspect, as well as clinical. It gives to the interested reader a dynamic vision in knowing the installation mechanisms of pathologies in the very area, to improve the methods of diagnosis and treatment of the concerned anatomical formation diseases. So it would be incorrect to claim that up to present insufficient attention was paid to the morphology, function and clinical significance of constituent in anatomical formations of the coledoco-duodenal junction. Yet, for the moment, some structural-function and topographic aspects including those with the reference to duodenal papilla, hide some enigmas. In such cases involving morphologies clarifying some controversial moments is more than necessary, especially when solving problems and they are a true support in terms of quantity – a sufficient number of investigated cases to make authentic conclusions and quality - a meticulous analysis, complex, multi-planned of the obtained results, confronted the information on the already known topic.

Conclusions: Thus, carrying out a comprehensive study had as an impulse the frequency in continuous growing of coledoco-pancreatico-duodenal area pathologies, especially at the ends of common bile duct and pancreatic duct. Moreover, the bilio-pancreatico-duodenal intersection is a vital part of hepatology and pancreatology.

Key words: biliopancreatic complex, bilio-pancreatico-duodenal carrefour.

Complexul biliopancreaticoduodenal în aspect funcțional

În aspect clinic, organele zonei hepatopancreaticoduodenale (HPD) (ficatul, pancreasul, duodenul, căile eliminatorii biliare și pancreatice), prezintă o unitate anatomo-funcțională, deci structura și funcțiile componentelor vizate se află în relații reciproce [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Unul dintre jaloanele de legătură importante dintre organele zonei HPD îl constituie joncțiunea coledocopancreaticoduodenală (JCPD). Acest principiu de bază este recunoscut demult, ceea ce poate fi confirmat și prin numărul impunător de publicații la tema dată [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Particularitățile structurale și topografice ale JCPD, în mare măsură, predetermină interpretarea fiziologiei organe-

lor zonei HPD. Deși fiziologii dau aprecieri diferite rolului aparatului sfincterian al JCPD, totuși el este determinant în pătrunderea secreției celor două glande mari în duoden [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

În eliminarea bilei, sistemul funcțional este reprezentat de trei etaje care se succedea în sens vertical:

- etajul superior, reprezentat de ficat;
- etajul mijlociu – căile biliare;
- etajul inferior – duodenul.

Etajul mijlociu, la rândul său, realizează următoarele funcții:

- funcția sfincteriană a joncțiunii coledocoduodenale (JCD);

- tensorul extensiei canalelor biliare;
- capacitatea colecistului de acumulare și concentrație a bilei.

Tranzitul bilei prin componentele etajului mijlociu, din punct de vedere fiziologic, corespunde circulației lichidelor printr-un tub elastic.

Funcția sfincteriană a JCD se realizează prin participarea a patru componente:

- stratul muscular duodenal;
- canalul îngust al papilei duodenale mari (PDM);
- pliurile transversale ale coledocului;
- bușonul gelatinos al canalului PDM [19].

După cum se relatează în mai multe surse literare [23, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35], există două sectoare biliare interdependente: cel veziculo-coledocian și cel al canalului hepatic comun. Ele dispun de capacitate contractilă separată. Sfincterul Mirizzi-Lang obstacolează ascensiunea bilei în căile superioare în timpul contracției colecistului în scop de propulsare a bilei în coledoc. În perioadele de timp interprandiale, prin contracția sfincterului Oddi, are loc umplerea veziculei biliare pentru a se realiza rolul ei de rezervor biliar.

Asupra regiunii oddiene se reflectă în permanență jocul presiunilor duodenale, deși valorile presiunilor canale rămân nemodificate în aceste condiții. De exemplu, pătrunderea bilei în duoden are loc (în normalitate) la presiune de 25-30 cm coloană H₂O. În canalul Wirsung, în acest moment, presiunea echivalează cu 35-40 cm H₂O. O altă componentă a jocului presiunilor în această zonă o reprezintă rezistența sfincterului Oddi, egală în medie cu 10-15 cm coloană H₂O. Asemenea condiții pot preveni refluxul duodeno-bilio-pancreatic cu asigurarea pasajului normal al bilei în duoden. Deci, jocul presiunilor este condiționat de gradientele presionale – un element-cheie care favorizează pătrunderea secrețiilor biliopancreatice în duoden [36, 37, 38].

În intervalele de timp dintre contracțiile duodenului, fie ele mai mari sau mici (numite și salve), în duoden presiunea nu depășește 6 cm coloană H₂O. Însă în aspect fiziologic, duodenului îi sunt caracteristice și alte tipuri de contracții. Este vorba despre așa-numite marele salve duodenale; ele au o medie de durată egală cu cca 5 min în decursul cărora au loc cca 50 de contracții. Salvele mari se repetă la intervale de cca 45 min. Pentru salvele mici sunt caracteristice contracții ale peretelui duodenal cu o durată de cca 35-40 sec; ele au loc în serie de 4 – 6 contracții care se repetă după fiecare 3-4 min. Deși ele duc la ridicarea evidentă a presiunii în duoden, ele nu induc modificări din partea presiunii în coledoc. În perioadele de repaus duodenal, se manifestă activitatea contractilă din partea ampulei Vater. Ea are la bază ritmul autonom de contracție al componentelor sfincterului Oddi; contracțiile respective au un caracter bifazic. Contracțiile în număr de cca 4/min, se repetă la fiecare 7-10 sec. Este vorba despre faza hipertonică pentru care sunt caracteristice valori de presiune în duoden, care ating 25 mm Hg, în intervalele de repaus aceste valori descresc până la 10 mm Hg [39].

Valoarea clinică a celor menționate poate fi reliefată prin constatări că sfincterotomia oddiană suprimă funcția anti-

reflux duodeno-biliar însă pasajul bilei în duoden nu are de suferit, deoarece componenta superioară a sfincterului Oddi în asemenea cazuri se păstrează intactă [40].

Sinergismul a patru zone anatomice asigură circulația bilei, inclusiv stocajul ei în vezicula biliară în perioadele interprandiale. Este vorba despre zona cervicocistică, locul de amplasare a sfincterului Mirizzi, zona oddiană și însuși duodenul privit în ansamblu. Unii autori opinau că, referitor la sfincterul Oddi, informația morfologică este contradictorie rezultatelor experiențelor fiziologice. Deci, pasajul bilei în duoden este asigurat de sinergismul funcțional al câtorva zone anatomice, ele asigură excreția ritmică a bilei, precum și stocajul vezicular în intervalele interprandiale [12]. Este vorba despre următoarele zone: 1 – zona cervicocistică; 2 – zona sfincterului canalului hepatic comun (*sfincterul Mirizzi*); 3 – zona oddiană; 4 – zona duodenală.

Zonele oddiană și duodenală, în plus, influențează direcționarea fluxului biliar către duoden sau colecist. Aspectul funcțional al aparatului sfincterian al JCPD, în literatura de domeniu, este interpretat foarte diferit și chiar controversat. Conform studiilor la nivel microscopic, sfincterul Oddi poate fi subdivizat în câteva etaje. Ele sunt prevăzute pentru ambele ducte – biliar și pancreatic. Însă numai aparatul sfincterian în ansamblu este capabil să îndeplinească funcția unei ecluze în circulația bilei și a sucului pancreatic, inclusiv stocarea bilei în rezervor. Cele menționate au loc numai cu participarea elementelor musculare cu geneză din duoden, deși contracția sfincterului Oddi poate să se producă și fără participarea fibrelor musculare duodenale. Astfel, se poate vorbi despre un joc papilar propriu, însă cu participarea fibrelor musculare duodenale forța de contracție a sfincterului crește [39].

La cca 10 cm distal de pilor, coledocul împreună cu ductul Wirsung, se deschid în ampula Vater pe peretele medial al porțiunii descendente a duodenului [41]. În aceste cazuri, ampula Vater proemină în lumenul duodenului, devenind parte constituientă a PDM. Prin orificiul PDM, nictimeral, în duoden se varsă bila (700-1000 ml/24 ore). În majoritatea cazurilor (cca 70 la sută) canalele coledoc și Wirsung sunt separate între ele în „țeavă de pușcă” [25, 26, 42, 43, 44].

L. Barray și coaut. (1971), grație unui studiu meticolos historadiologic, au ajuns la concluzia că porțiunile terminale ale coledocului și *Wirsung*-ului sunt dotate cu trei etaje sfincteriene – etajele: superior, mijlociu și inferior [8]. Sfincterul superior este ancorat extraduodenal, iar referitor la sfincterul canalului pancreatic principal (CPP), el preponderent are sediu intramural, având o lungime de 36 mm [11]. Frecvența mai înaltă a oscilațiilor undelor electrice bidirecționale de relaxare demonstrează, că etajul superior este principalul oscilator funcțional al sfincterului Oddi, deși acesta este influențat și de sfincterele coledocian inferior și papilar.

Rezultatele cercetărilor proprii i-au permis lui M. Vlad (1999) să afirme că sfincterul coledocian superior este amplasat în plin țesut pancreatic, unde include în componența sa fibre musculare bine dezvoltate, având probabil rol ocluziv pentru hidrodinamica biliară.

Structura și întinderea sfincterelor coledociene mijlociu și inferior au produs mai multe discuții. În acest context, M. Vlad (1999) opinează că aici nu se ține cont de lungimea segmentului intramural al coledocului, care este în raport cu unghiul sub care coledocul abordează duodenul: cu cât unghiul este mai ascuțit, cu atât lungimea segmentului intramural al coledocului, prin urmare, și lungimea sfincterului coledocian, este mai mare. Așadar, același M. Vlad confirmă opinia conform căreia sfincterul Oddi poate fi subdivizat în sfincterul coledocian superior, sfincterul coledocian inferior, continuat de sfincterul papilar. Stratul duodenal circular intern, mult mai bine reprezentat decât musculatura duodenală longitudinală, pare a avea un rol activ în dinamica oddiană prin rolul său constrictor.

Sfincterul papilar, numit și sfincter ampular [10], este comun pentru coledoc și *Wirsung* pe segmentul, în care ele formează o cale comună; el fiind bine dezvoltat. Stratul lui superficial are geneza în *lamina muscularis mucosae duodeni*, el înconjoară porul papilar. Fibrele profunde ale sfincterului papilei sunt bine dezvoltate. El se formează cu participarea fibrelor musculare de la straturile intern (circular) și extern (longitudinal) ale peretelui duodenal. Sfincterul în cauză se află în stare de contracție în perioadele interprandiale și are menirea de a preveni refluxul biliar și pancreatic.

Print-un studiu electronmicroscopic al sfincterului papilei, M. Vlad (1999) a stabilit o dispoziție plexiformă a fibrelor musculare. Prin urmare, el dispune de o reactivitate cu totul particulară în funcție de predominarea funcțională a uneia sau alteia din categoriile de fibre. Rezultatele studiilor demonstrează electromiografic și radiocinematografic că sfincterul papilar se poate contracta concomitent, dar și independent de musculatura duodenului exercitând un joc papilar propriu. De menționat că motilitatea anormală a sfincterului se manifestă clinic ca un sindrom dureros.

Deci, funcțiile de bază ale PDM sunt următoarele:

- de reglare a pasajului secrețiilor biliare și pancreatice în duoden, alias, funcția valvulo-sfincteriană;
- secretorie – prezența glandelor mucoase umectează în permanență canalele excretorii biliopancreatice;
- de barieră între două medii – intern și extern, cu participarea epitelului ductelor eliminatorii.

Funcțiile sus-numite determină raporturile interrelaționale ale componentelor sistemului biliopancreatic, inclusiv în caz de apariție a afecțiunilor primare sau secundare în zona HPD [45, 46]. Funcția de reglare a PDM, de rând cu prezența aparatului sfincterian, este asigurată și de pliurile mucoasei care se comportă ca valvele [13, 47]. Prezența acestor componente, foarte diferite după structura lor histologică, a dus la apariția termenului „dispozitiv valvulo-sfincterian”, responsabil de reglarea pasajului secrețiilor biliare și pancreatice în duoden și de prevenirea refluxului duodenobiliar, duodenopancreatic, cât și celui reciproc – biliopancreatic. Studiile fiziologice demonstrează un grad înalt de autonomie al activității contractile a segmentului terminal al coledocului și a PDM [16, 14, 48]. O activitate motilică este caracteristică PDM și porțiunii terminale a coledocului cu

o lungime de 20-25 mm de la porul papilar. Acest segment include sfincterele PDM și porțiunea supraduodenală (extraduodenală) a sfincterului coledocului [40].

Motricitatea PDM constă din fazele „sistolă” și „diastolă” care, în majoritatea cazurilor, sunt coordonate cu activitatea musculaturii peretelui duodenal. În mod normal, ciclul „sistolă” (contractie și relaxare) are o durată de 6-17 sec [48, 49, 50]. Th. Nicolet et al. (1993) au demonstrat că tonusul bazal al PDM și contracțiile ei sunt în concordanță cu contracțiile colecistului. Hipertonusul sfincterului și contracțiile discordante provoacă accese de durere [51, 52, 53]. C. Ю. Орлов (1994), prin intermediul manometriei endoscopice, a demonstrat autonomia funcțională a sfincterului PDM. La baza autonomiei se află sistemul nervos al pereților PDM, reprezentat de plexuri nervoase și neurocite, inclusiv sub formă de ganglioni [54, 55, 56].

Stimulii α - și β -adrenergici au efecte contrare asupra tonusului și contractilității sfincterului PDM. Acetilcolina și remediile α -adrenergice amplifică tonusul CMN [51, 57].

Unele relatări disparate se referă la mecanismele hormonale de reglare a contracțiilor PDM. Colecistochinina, de exemplu, produce relaxarea sfincterelor, în timp ce gastrina intensifică tonusul lor [1, 47, 58, 59, 60].

Funcția valvulară a PDM a fost descrisă de H. Giermann et al. (1961), А. Д. Мясников și coaut. (1967, 1972, 1983) și mulți alții [61, 62, 63, 64]. Prin studii stereomicroscopice, autorii au stabilit că microrelieful mucoasei PDM este reprezentat de multiple pliuri circulare și oblice, care mențin legătura între ele prin intermediul bridelor longitudinale. Forma pliurilor diferă: semilunare – în canalul comun, iar mai aproape pe porul papilar, ele capătă formă de petale. Astfel a fost presupus rolul valvular al acestor pliuri. А. Д. Мясников (1972) a stabilit legitatea dispoziției pliurilor mucoasei în funcție de lungimea canalului comun: cu cât canalul este mai lung, cu atât este mai mare distanța dintre pliuri. În cazurile canalelor scurte, pliurile se suprapun în formă de țigla. Astfel, totalitatea pliurilor-valvule și a sfincterelor a fost descrisă ca un aparat valvulo-sfincterian al PDM cu scop de prevenire a refluxului duodenopancreatic [63]. В. Д. Березов și coaut. (1983), А. И. Едемский (1987) au studiat detaliat structura și legitățile amplasării pliurilor-valve ale PDM. А. И. Едемский (1986, 1987), în premieră a studiat relieful mucoasei PDM prin intermediul scanării ultramicroscopice, constatând că forma, numărul și amplasarea pliurilor sunt în raport direct cu lungimea canalului comun. Când canalul comun este lung, pe circumferința lui la același nivel, de regulă, se depistează trei pliuri semilunare care formează o valvă tricuspidă. În cazul în care canalul respectiv este scurt, se observă prezența a 4-5 pliuri înguste care amintesc forma unor petale. În caz de deschidere separată a canalelor coledoc și *Wirsung*, mucoasa coledocului dispune de pliuri longitudinale, joase, în timp ce mucoasa CPP este lisă. Deci, s-a observat că aparatul valvular dispune de o structură mai perfectă când persistă un canal comun pentru ambele ducte – biliar și *Wirsung* [66, 67].

La nou-născuți, deși sfincterele JCPD sunt slab dezvolta-

te, PDM este dotată cu pliuri-valve pronunțate. Ele compensează funcția conectantă a elementelor mucoasei [56]. Funcția de barieră a mucoasei PDM completează aceeași funcție, caracteristică întregului tub digestiv. Totodată, PDM reflectă și starea structural-funcțională a ficatului și pancreasului. Funcția de protecție a PDM rezultă din interacțiunea epitelocitelor, structurilor musculare, nervoase și conjunctive cu sediul în zona BPD. După cum s-a menționat, capacități de protecție mai pronunțate au celulele epiteliale de tip duodenal în raport cu cele de tip ductal sau mixt. Funcția secretorie a PDM este asigurată de celulele caliciforme sau ale epitelului mucoid, însă, totodată, și cu participarea glandelor proprii ale PDM care secretă intens GAG acide [67].

Informații despre funcția secretorie a PDM s-au acumulat treptat [17, 68, 69]. În trecut, atenția investigatorilor era concentrată preponderent asupra funcției antireflux a PDM.

Practicarea sfincterotomiei (ST) pe scară tot mai largă a impus studierea mai detaliată a aparatului muscular al PDM [11, 70, 71, 72]. Funcția de reglare a PDM a evidențiat rolul valvular al pliurilor mucoasei PDM [13, 47, 63]. Au urmat apoi încercări de a concretiza raporturile sfincterelor PDM cu musculatura peretelui duodenal [73, 74, 75, 76, 77].

Studiile fiziologice au demonstrat un grad înalt de autonomie a activității contractile a segmentului terminal al coledocului și a PDM [14, 16, 48]. O activitate motilică înaltă este caracteristică porțiunii terminale a canalului coledoc cu o lungime de 2,0-2,5 cm. Acest segment include și sfincterele PDM. Presiunea colecistică, în arborele biliar, caracterizează nivelul de umplere al ductelor cu bilă. În caz de presiune joasă, durata perioadei latente crește. Deci, vezicula biliară este un dispozitiv de reglare a presiunii biliare. În caz de majorare a presiunii biliare în mod reflex, cu participarea colecistului, se reglează secreția bilei [78, 79].

S-a demonstrat că colecistectomia la animalele experimentale duce la creșterea evidentă a presiunii colestactice și, ca urmare, la scăderea secreției bilei în ficat. Se opinează că vezicula biliară reprezintă structura principală receptorică, ea dispunând de motricitate de sine stătătoare indusă de colecistochinină, deși clinicienii au o atitudine critică față de această ipoteză [22, 80, 81, 82, 83]. Peristaltismul coledocului este asigurat de prezența celulelor musculare netede în componența peretelui coledocian, grație lor are loc eliminarea bilei în duoden [25, 82, 84].

JCD este dotată cu un aparat sfincterian căruia îi revine rolul funcțional principal ce se referă la ambele ducte eliminatorii – biliar și pancreatic. Particularitățile structurale și topografice ale JCD, în mare măsură, predetermină interpretarea fiziologiei organelor zonei HPD, deși fiziologii evaluează diferit rolul aparatului sfincterian al JCD legat de tranzitul bilei în duoden [22, 23, 24, 26, 86].

Vorbind despre bilă, trebuie menționat că însăși excreția ei este un proces complex, realizat prin mecanisme umorale, nervoase, el fiind condiționat de compoziția chimică a alimentelor, de cantitatea lor consumată, de presiunea colestatică, de patologiiile asociate, cât și de un șir de alți factori. Scopul final al acestui proces este ca bila să pătrundă în duoden [15, 23, 26, 82, 86, 87].

Așadar, secreția și pătrunderea bilei în duoden are loc în felul următor: chimul digestiv, pătrunzând în duoden, duce la formarea colecistochininei secretate de mucoasa duodenală; aceasta induce contractia veziculei biliare. Nervul vag, la fel, influențează motilitatea colecistului [15, 22, 25, 26, 82, 86]. Secreția bilei este un proces continuu, chiar și în timpul digestiei o parte din bilă este stocată în colecist, unde ea se concentrează reducându-și esențial volumul [15, 22, 26]. Excitanții celulelor care secretă bilă pot fi diferiți: chimici, fizici, mecanici sau biologici. Parametrii principali care reflectă funcția contractilă a căilor biliare sunt perioada latentă și debitometria [23, 26, 27, 28, 80, 88, 89, 90]. Totodată, trebuie de ținut cont că afecțiunile sistemului hepatobiliar, de regulă, se asociază cu diverse dischinezii ale căilor biliare. De exemplu, procesele inflamatorii, afecțiunile parazitare ale căilor biliare în 87% din cazuri se manifestă și prin dischinezii din partea aparatului sfincterian. De remarcat că tipul dischineziei influențează selectarea remediilor terapeutice [91, 92, 93].

B. T. Бородулин și coaut. (1984) au constatat insuficiența sfincterului Oddi în 55% din cazuri; la pacienții cu alcoolism cronic, în 37% din cazuri, a fost stabilit spasmul sfincterului Oddi de scurtă durată după consumul de alcool; cofeină, la fel, produce un spasm al sfincterului Oddi [94]. Același consum de alcool, în 36 la sută din cazuri, provoacă reflux duodenogastric [95]. Pe fundalul gastritei, frecvența refluxului crește, în special în gastrita hipoacidă [96]. Sindromul dispeptic, la fel, poate fi o consecință a dischineziilor sistemului biliar, el se poate asocia cu sindromul algic, cu disritmia sfincterului Oddi, cu distonia (urmată de dilatare) a căilor biliare extrahepatice, cu duodenostază funcțională (sindromul Golțcneht), cu dehiscenta sfincterului Oddi, ceea ce duce la eliminare accelerată a conținutului canalelor biliar și pancreatic [40, 97, 98].

Deregări de motricitate ale canalelor eliminatorii ale zonei HPD (cu geneză nemecanică), sunt inițiate atât de patologia aparatului nervos, cât și de nivelul scăzut al aminelor biogene [39, 99].

Așadar, informația acumulată, coroborată cu imagini fotografice și date cifrice, despre structura și funcțiile JCPD reprezintă o direcție actuală, logică și proporționată care trebuie practică și în continuare.

Concluzii

Complexul coledocopancreaticoduodenal se caracterizează printr-o gamă largă de stări structural-funcționale. Numărul lor sporește evident cu avansarea în vârstă a subiecților, acocierea proceselor patologice, care 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 laparoscopice și endoscopice în practica medicală, de la chirurgi și endoscopiști se cere o cunoaștere cât mai exactă a fiziologiei, 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 care prestează servicii pacienților 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 la tema cercetată se conțin informații foarte diferite, 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. Becker JM. Physiology of motor function of the sphincter of Oddi. *Surgical Clinics of North America*. 1993;73(6):1291-1309.
2. Автандилов ГГ. Основы патологической практики. Руководство. М.: РМАПО, 1994;512.
3. Бородачъ АВ. Морфофункциональные особенности большого дуоденального сосочка и сфинктера Одди. *Анналы хирургической гепатологии*. 2001;6(1):146-151.
4. Напалков ПН, Артемьева НН, Качурин ВС. Пластика терминальных отделов желчного и поджелудочного протоков. Л.: Медицина, 1980;184.
5. Нестеренко ЮА, Шаповальянц СГ, Андрейцева ОИ, и др. Роль изменений большого дуоденального сосочка при заболеваниях органов панкреатобилиарной области. *Хирургия*. 1993;3:49-55.
6. Пронин ОВ, Гвоздев МП. К хирургической анатомии желчного протока в норме и патологии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1964;92(1):14-20.
7. Angelescu MT, Ionița D, Maslier B, et al. Sfincterotomia endoscopică în prevenirea recidivei pancreatitei acute de cauză biliară la pacienții cu colecist *in situ*. *Chirurgia (București)*. Ediție specială. 2008;103(supl. 1):S36.
8. Barraya L, Soler K, Yvergneaux J. La region oddiene. *Anatomie millimetricque. Press. med.* 1971;79(55):2527-2534.
9. Caroli SE. Anatomical studies of the ampulla of Vater. *Canada J. Surg.* 1963;6(4):149-154.
10. Duca S. Sfincterul lui Oddi. Patologie și terapie chirurgicală. București: Litera, 1983;183.
11. Papamiltiades M, Rettori R. Architecture musculare de la jonction choledoco-pancreaticoduodenale. *Acta Anat.* 1957;30:575-600.
12. Șerbina R. Hidrodinamica biliară în perioada postoperatorie precoce și modalitățile de corecție ale hipertensiunii biliare. Teză de doctorat. Iași, România, 2003;245.
13. Tansy MF, Salkin L, Innes D. The mucosal lining of the intramural common bile duct as a determinant of ductal opening pressure. *Am. J. Dig. Dis.* 1975;2(7):613-625.
14. Worthley CS, Baker RA, Iannos I, et al. Human Fastig and postprandial sphincter of Oddi motility. *Br. J. Surg.* 1989;76:709-714.
15. Горшкова СМ. О нервно-гуморальных механизмах регуляции моторики желчного пузыря. Физиология и патология желчеобразования и желчевыделения: Материалы симпозиума, 29 сентября – 2 октября 1965 г. Львов – Ленинград, 1965;22-34.
16. Клименко ГА, Левендюк АМ, Воробьев ФТ, и др. Кинохолангиография и некоторые функции фатерова сосочка. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 1972;108(4):35-39.
17. Никонов АА, Вереш И. Эндокринные клетки в раке фатерова соска. *Архив патол.* 1978;40(5):15-19.
18. Орлов СЮ. Функциональное состояние сфинктера Одди по данным эндоскопической манометрии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1994;4(4):28-34.
19. Эктов ПВ. Анатомо-функциональное обоснование хирургического лечения доброкачественных заболеваний холедоходуоденального соединения. Автореф. докт. дис. М., 2004;36.
20. Эттингер АП, Сотников АА, Сакс ФФ. Изменение электрической активности сфинктера Одди при полном и частичном нарушении его кровоснабжения. Часть II. Сосудистая система. Томск, 1980;98-100.
21. Erlinger S. Mecanism ef hepatic transport and bile secretion. *Acta Gastroenterol.* 1996;59(2):159-162.
22. Hakamada K, Sasaki M, Endoh M, et al. Late developmen of bile duct cancer after sfincteroplasty: A ten-to twenty-two year follow-up study. *Surgery*. 1997;121:488-492.
23. Mättig H. Papilla Vateri. Normale und patologische Function. Leipzig: Barth, 1977;216.
24. Toouli JI. Evaluation of sphincter of Oddi Function. *Aust. N. 7. J. Surg.* 1989;59:445-448.
25. Горшкова СМ, Курцин ИТ. Механизмы желчевыделения. Л.: Наука, 1967;288.
26. Климов ПК, Котельникова ВИ, Устинов ВН. Выход желчи и биоэлектрическая активность органов пищеварительного тракта. *Физиол. журнал СССР им. И.М. Сеченова*. 1974;3:1249-1260.
27. Климов ПК. Внепеченочные желчные пути и их функции. В кн.: Физиология пищеварения. Л.: Наука, 1974;419-440.
28. Физиология человека. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. Перев. с англ., 2^е изд. доп. и перераб. М.: Мир, 1996;1-3.
29. Dardinski VJ. The anatomy of the major duodenal papilla of man, with special reference ist musculature. *J. Anat.* 1935;69(4):469-478.
30. Grădinaru V, Șeicaru T, Dumitrescu Gh, ș. a. Particularități de diagnostic și tratament chirurgical in angiocolitele acute litiазice. *Chirurgia (București)*. 1986;35(4):263-274.
31. Vlad M. *Carrefour-ul biliopancreatic*. București: Ed. Modelism, 1999;173.
32. Балалыкин АС, Жандаров АВ, Смигирев ЮВ, и др. Эндоскопическая папиллотомия при холангиолитиазе: доступы, принципы, эффективность. *Эндоскопическая хирургия*. 2004;2:16-22.
33. Егиев ВН, Валетов АИ, Рудакова МН, и др. К выбору тактики лечения холедохолитиаза. *Эндоскопическая хирургия*. 2000;6:13-15.
34. Истомин НП, Султанов СА, Архипов АА. Двухэтапная тактика лечения желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом. *Хирургия*. 2005;1:48-50.
35. Луцевич ЭВ, Уханов АП, Мешков ВМ, и др. Эндоскопическая хирургия желчнокаменной болезни. *Эндоскопическая хирургия*. 1999;4:3-9.
36. Abell TP, Wercman RF, Familoni BO. Biliare, pancreatic and sphincter of Oddi electrical and mechanical signals recorded during ERCP. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998;43(3):540-546.
37. Burlui D, Constantinescu C, Brătucu E. *Chirurgia regiunii oddiene*. București: Ed. Academiei R.S.R., 1987.
38. Evans PR, Bak IT, Dowsett JF, et al. Shall bowel dysmotility in patients with postcholecystectomi sphincter of Oddi disfunction. *Digestive diseases and science*. 1997;42(7):1507-1512.
39. Сотников АА. Морфологические предпосылки функциональной автономности сфинктера общего желчного протока. X Всес. съезд анатомов, гистологов и эмбриологов (17 – 19 сентября 1986 г.). Тезисы докладов. Винница: «Полтава», 1986;322.
40. Савельев ВС, Исаков ЮФ, Лопаткин НА, и др. Руководство по клинической эндоскопии. М.: Медицина, 1985;544.
41. Suman S. Small duodenal papilla. Literature Review. În: The XIV National Congress of the Romanian Society of Anatomy with international participation. Abstract book. Timișoara, Romania, 2013;93.
42. Shafik A. Cholecysto-sphincter inhibitory reflex: indentification of a reflexand its role in bile flow in a canine model. *J. Invest. Surg.* 1998;11(3):199-205.
43. Șuteu Iu, Bucur A. *Chirurgia generală. Elemente de fiziopatologie clinică și terapeutică. Curs universitar și postuniversitar*. București, 1983, v. 1, fascicula 2.
44. Takikawa H, Wakao Y, Sano N, et al. Changes in biliary excretory mechanisms in biliduct-ligatedrat. *Digestive Diseases and sciences*. 1996;41(2):256-262.
45. Аруин ЛИ, Васильев ЮВ, Городинская ВС, и др. Строение и гистохимические особенности слизистой оболочки фатерова сосочка человека: (по материалам прицельных биопсий). *Архив анат., гистол. и эмбриол.* 1975;68(3):18-22.
46. Кириллова ИА, Новикова ИВ, Брагина ЗН, и др. Исследование пороков развития двенадцатиперстной кишки у зародышей человека: значение для теории и практики. Материалы II съезда анатомов, гистологов и эмбриологов Белорусии. Минск, 1991;80.
47. Holle G. Die Vaterische Papille bei chronischer cholezystitis und cholelithiasis. *Deutsch. Z. Verdau Stoffwechselker*. 1965;25(4):148-150.
48. Чудаков ИМ. Рентгеноанатомия большого дуоденального сосочка.

- Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. Курск, 1981;134-136.
49. Багдасаров ВВ. Тактика лечения билиарного панкреатита (патогенетическое обоснование). Автореф. докт. дис. М., 1995;40.
 50. Малкерова НН. Возможности дуоденоскопии и эндоскопической панкреато- и холангиографии в выявлении заболеваний большого дуоденального соска, желчных и панкреатических протоков. Автореф. канд. дис. М., 1977;21.
 51. Cestari R, Missale G, Braga M, et al. Sphincter of Oddi manometry: usefulness for diagnosis and therapeutic approach. 26th International Colledge of Surgens, 1988.
 52. Speranza V. Papillary stenosis: fact or fiction? *Ital. J. Surg. Sci.* 1988;8(4): 401-406.
 53. Stariz M, Porola T, Mannus MM, et al. Effect of modern analgetic drugs on the bile duct sphincter. *Gut.* 1986;27:567-569.
 54. Майборода ЮН. Развитие желчных и панкреатических протоков и их нервного аппарата в эмбриогенезе человека. Автореф. канд. дис. Ярославль, 1979;23.
 55. Первушин ВЮ, Майборода ЮН, Ставрова НП. Нервные связи органов гепато-панкреато-дуоденальной системы. Тр. II-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Т.77. Вып. 3. Современные проблемы нервных связей. М., 1976;16-20.
 56. Сотников АА. Морфология сфинктера Одди. В кн.: Сфинктеры пищеварительного тракта. Томск, 1994;132-151.
 57. Dixon MF, O'Connor HJ, et al. Reflux gastritis: distinct histopathological entity. *Clin. Pathol.* 1986;39:524.
 58. Becker JM, Moody FG. Effect of gastrointestinal hormones on the biliary sphincter of the opossum. *Gastroenterology.* 1982;82(6):1300-1307.
 59. Carr-Locke DL. Effect of gut peptides on human sphincter of Oddi function. *Ital. J. Gastroenterology.* 1986;18:43-45.
 60. Sarles JC, Bidart JM, Devaux MA. Action of gastrointestinal hormones on the myoelectric activity of the sphincter of Oddi in living rabbit. *Regul. Pept.* 1981;2(2):113-124.
 61. Gierman H, Holle G. Stereoskopische und mikroskopische Untersuchungen zur Pathologie der Schleimhautereliefe und Klappenapparat der Papilla Vateri. *Acta Hepatosplen.* 1961;8(4):189-205.
 62. Мясников АД, Сахаров ЕК. Анатомо-топографические особенности клапанного аппарата протока поджелудочной железы кошки, собаки и человека. Научная конференция анатомов, гистологов и топографо-анатомов г. Курска. Курск, 1967;102-106.
 63. Мясников АД. К патогенезу панкреатитов (анатомо-топографическое и экспериментальное исследование). Автореф. докт. дис. М., 1972;30.
 64. Мясников АД, Едемский АИ. Редкие топографо-анатомические варианты строения большого дуоденального сосочка. Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. Курск, 1983;97-99.
 65. Березов ВД, Шимкевич ЛЛ. Внутренний рельеф большого дуоденального соска при холециститах и панкреатитах. *Архив патологии.* 1983;45(10):52-55.
 66. Едемский АИ. Патологическая анатомия заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки (вопросы этиологии, морфо- и патогенеза, классификации). Автореф. докт. дис. М., 1987;39.
 67. Едемский АИ, Свищев АВ. Анатомо-стереологическая характеристика слизистой оболочки большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Архив анат., гистол. и эмбриол.* 1986;90(3):61-66.
 68. Аруин ЛИ, Городинская ВС, Ильченко АА. Хронический активный гастрит и *Helicobacter pylori*. *Архив патол.* 1994;56(1):29-33.
 69. Моралев ЛН. Материалы к вопросу о реактивности тканей поджелудочной железы. Автореф. дис. канд. Курск, 1957;18.
 70. Delmont J. Le sphincter d'Oddi: anatomie traditionnelle et anatomie fonctionnelle. *J. Gastroenterol. Clin. Biol.* 1979;3(2):157-165.
 71. Kunath U, Hommerding H. Ist die papilla duodeni ein autonomer sphincter? Ein Beitrag zur funktionellen morphologie. *Res. Exp. Med. (Berlin).* 1981;172(2):103-116.
 72. Singh I. The musculature of the duodenal part of the bile and pancreatic ducts and the role sphincter of Oddi in the aetiology of acute pancreatitis. *J. Anat. Soc. India.* 1957;6(1):1-11.
 73. Boyden EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surgery. Gynecology and Obstetrics.* 1957;104(6):641-652.
 74. Fernandes-Crus L, Pujol-Soler R, Pera C. Dinamic morphology of the distal end of the common bile duct. *Chir. Gastroenterol.* 1975;9(3):374-384.
 75. Fernandes-Crus L, Pera C. A Histological study of the sphincter of Oddi. In: The sphincter Oddi. Basel, 1977;13-20.
 76. Fernandes-Crus L, Pujol-Soler R. Etude comparative de la cholangiographic selective et de l'examen anatomopathologique du sphincter d'Oddi. *Rev. Med. Suisse Romande.* 1978;98(10):545-552.
 77. Gross E. Histologische, endoskopische – radiologische und laborchemische Untersuchungen nach eingriffen an sphincter Oddi. *Therapiewoche.* 1980;30(11):1811-1815.
 78. Herman F, Delforge M, Lilat H, et al. La disfunction du sfincter d'Oddi chir les patients cholecystectomyses. *Revue medicale de Belgium.* 1998;53(4):193-198.
 79. Kicilk C, Ok E, Yilmaz Z, et al. Effects of DMSO on experimental joundice. Tenth anniversary of Euro surgery and Turkish surgical Congress. Abstract book, 2000;91.
 80. Hess W. Nachoperationen an den Gallenwegen. Stuttgart: Enke, 1977;133.
 81. Toouli JJ, Roberts-Thomson JJ, Dent J, et al. Manometric disorders in patiens with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology.* 1995;88:12-43.
 82. Комаров ФИ, Галкин ВА, Иванов АИ, и др. Сочетанные заболевания органов дуоденохоледохопанкреатической зоны. М.: Медицина, 1983;256.
 83. Петрова АВ, Поздняков АМ. Формы и морфологические механизмы адаптации. X Всес. съезд анатомов, гистологов и эмбриологов (17 – 19 сентября 1986 г.). Тезисы докладов. Винница: «Полтава», 1986;269.
 84. Blumgart LH. Surgery of the liver and biliary tract, second edit. 1994;1-2.
 85. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, et al. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sfincter of Oddi Dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 1989;320(2):82-87.
 86. Коротько ГФ. Секрция поджелудочной железы. М.: Триада-Х, 2002;224.
 87. Школьник БИ. Некоторые особенности хирургической анатомии общего желчного протока. *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова.* 1959;2:46-50.
 88. Гальперин ЭИ, Лазарев ПИ. Пищеварение и гомеостаз. М.: Наука, 1986;303.
 89. Гребнев АЛ, Мягкова ЛП. Болезни кишечника. М.: Медицина, 1994;400.
 90. Улумбекова ЭГ, Чельшева ЮА. Пищеварительная система: В кн.: Гистология. М.: ГЭОТАР, 1997;557-630.
 91. Coelho JCU, Wiederkehr JC. Motility of Oddi's sphincter. Recent developments and clinical applications. *Am. J. Surgery.* 1996;172(1):48-51.
 92. Wehrmann T, Wiermer K, Lembcke B, et al. Do patients with sphincter of Oddi Dysfunction benefit from endoscopic sphincterotomy? A 5 year prospective trial. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996;8(3):251-256.
 93. Землякова ЗМ, Худякова НВ. Дискинезии сфинктерных аппаратов желчевыводящей системы при холецистопатиях у детей. В сб.: Физиология и патология сфинктерных аппаратов пищеварительной системы. Томск, 1984;116-117.
 94. Бородулин ВТ, Кузнецов НБ, Ильичев НФ, и др. Функция сфинктера общего желчного протока. Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума. Томск, 1984;4-6.
 95. Terney S, Quian Z, Lipsett PA, et al. Ethanol inhibits sphincter of Oddi motility. *J. Gastroenter. Surg.* 1998;2(4):356-362.
 96. Букей ТИ, Дегловская ВЛ, Порохова ЛВ. Зависимость частоты дуоденогастральных рефлюксов от состава желудочного содержимого в норме и при патологии. В сб.: Физиология и патология сфинктерных аппаратов пищеварительной системы. Томск, 1984;106-108.
 97. Варгарян Ж.С., Шендеров Б.А., Иванченкова Р.А. и др. Микрофлора желчи при kalkulёзном холецистите в постхолецистэктомическом синдроме. *Сов. Медицина,* 1987; 12:12.
 98. Витенес АМ, Тамулевичюте ДЮ, Витанас ВМ. Диагностика функциональной недостаточности сфинктера Одди. В сб.: Физиология и патология сфинктерных аппаратов пищеварительной системы. Томск, 1984;108-109.
 99. Должиков АА. Структура большого сосочка двенадцатиперстной кишки (сравнительно-морфологическое и экспериментальное исследование). Автореф. докт. дис. М., 1997;41.

The role of systemic inflammation in cardiovascular disorders evolution

E. Panfile

Department of Acquired Cardiac Malformations, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: p.a.n.f.i.l.e@rambler.ru. Manuscript received September 22, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Growing clinic-experimental evidences suggest notable systemic inflammation implication in the pathogenesis of multiple cardiovascular diseases. This article is aimed at underlying the most important referred to inflammation mechanisms causing circulatory disorders and proven predictors of their diagnosis and prognosis. It has been established that crucial triggering factor of inflammatory response is the nuclear transcription factor-*kappaB* whose activation leads to increased quantity and expression of a lot of inflammation mediators, like C reactive protein, cytokines (TNF-alpha, interleukins), chemokines (MCP-1) and intercellular adhesion molecules (selectins, integrins) which basically guide the sequestration of circulatory leukocytes. These mediators are responsible for inflammation sustaining and dissemination. On the other hand IL-10 is defined as a cytokine having anti-inflammatory action. The common effects of inflammation are endothelial dysfunction associated with NO synthesis impairment, oxidative stress boosting, extracellular matrix reorganization resulted from metalloproteinase activation, cell migration proliferation and apoptosis, neointima hyperplasia and plaque destabilization.

Conclusions: Recent studies indicate the inflammation pathogenic value in the major adverse cardiovascular events development in patients undergone primary coronary revascularization by angioplasty, inclusive in-stent restenosis. Diabetes mellitus, smoking, dislipidemia, metabolic syndrome, hyperhomocysteinemia, arterial hypertension are main cardiovascular risk factors leading to inflammatory response augmentation.

Key words: systemic inflammation, cardiovascular disorders.

Rolul inflamației sistemice în evoluția afecțiunilor cardiovasculare

Cercetările fundamentale și clinice asupra studiului aportului inflamației sistemice (IS) în patogenia afecțiunilor cardiovasculare au în plan cantitativ, o ascensiune notabilă în ultimii 8-10 ani. Substratul conceptual al acestei abordări este determinat de relațiile care, tot mai frecvent, aduc la apel corelarea gradului manifestărilor clinico-funcționale cu devierile nivelurilor circulante ale markerilor specifici ai IS.

În mod general, inflamația sistemică este definită drept un complex de modificări celulare și moleculare, care se desfășoară în peretele vascular (artere și vene) și țesuturile organelor vitale, rezultând în acumularea celulelor sanguine proinflamatoare, activarea enzimelor matricei extracelulare și stresului oxidativ, apoptoza celulară și reorganizarea spațiului interstițial. Spre deosebire de inflamația clasică care evoluează, de regulă, local și este declanșată de flogogenul bacterian, IS este indusă și susținută, în fond, de citokinele proinflamatoare, care asigură diseminarea și evoluția persistentă a răspunsului inflamator iar, pe de altă parte, servesc drept markeri specifici și, totodată, predictorii ai pronosticului disfuncției organice [1, 2, 3].

Cu referire la sistemul cardiovascular, este important de menționat validarea de către Asociația Americană a Inimii a utilizării markerilor IS în evaluarea afecțiunilor coronariene și miocardului, îndeosebi a sindromului coronarian acut [4]. Cei mai pertinenti markeri afișați în panoul de diagnostic și pronostic sunt proteina C reactivă (PCR), interleukinele (IL), cum ar fi IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 etc, precum și chemokinele (*i.e.* interleukinele cu efect chemoattractant asupra celulelor proinflamatoare circulante) și moleculele de adeziune intercelulară. În acest context, s-a evidențiat și valoarea informativă a PCR privind aprecierea riscului evoluției infarctului miocardic acut cu elevarea segmentului ST și a restenozei intra-stent după corecția stenozei coronariene prin angioplastie cu implantare de stent.

Mai mult decât atât, în baza unei meta-analize a 11 tria-luri clinice (studii caz control), Asociația Americană a Inimii a tranșat PCR drept predictor al evoluției afecțiunilor cardi-ovasculare la pacienții asimptomatici [5]. Valoarea serică a PCR din tertila superioară a cohorței generale de persoane investigate are o rată a probabilității privind evoluția afecți-unilor coronariene egală în medie cu 2,0 (intervalul confi-dențial 1,6-2,5). Rezultatele studiului MONICA, de aseme-nea, au demonstrat valoarea predictivă a PCR, estimată prin tehnică înalt senzitivă (hsCRP) asupra evoluției afecțiunilor cardiovasculare la bărbații aparent sănătoși de vârstă medie (n = 936) pe o perioadă de supraveghere de circa 8 ani [6].

Stimulii naturali care posedă acțiune trigger și sustenabi-lă asupra răspunsului inflamator, care compromite sistemul cardiovascular nu sunt încă pe deplin elucidati. Totuși, se evidențiază însemnătatea activării neuroendocrine, disfunc-ției endoteliale, stresului oxidativ, diabetului zaharat, sin-dromului metabolic și obezității, dislipidemie, tabagismului etc. Fiind una din componentele de bază ale patogeniei ater-osclerozei, dovedită pe un material probatoriu vast, infla-mația este tratată actualmente și drept o repercusiune a le-ziunilor aterosclerotice ale vaselor periferice și coronariene.

Relatarea de sinteză a lui D. Mann este una din primele publicații, care trece în apanajul conceptual al insuficienței cardiace, influența congruentă a activării neuroendocrine și a răspunsului inflamator sistemic, asociată de activarea sistemului imun celular [7]. Elevarea nivelurilor circulante ale mediatorilor proinflamatori se corelează autentic cu gra-dul de majorare a norepinefrinei, endotelinei-1 și Ang II în sânge, cât și cu severitatea clinică și modificările funcționale ale cordului. Catecolaminele sunt în plan conceptual vizate drept potențiali factori neuroendocrini de stimulare a sin-tezei în miocard a citokinelor proinflamatoare, în special în stările de hipoperfuzie și injurie cardiacă [8].

Hipoxia, ischemia miocardului, carența energetică, repercusiunile de bază ale excesului de catecolamine, induc creșterea notabilă a expresiei TNF-alpha și IL-6 în miocard și perețele coronarian, rezultând într-o serie de modificări patologice (e.g. disfuncție endotelială, apoptoză, reorganizare a matricei extracelulare vasculare și interstițiului miocardic etc.).

Acțiunea de stimulare a expresiei enzimei de conversie a TNF-alpha (TACE) în formă solubilă este atribuită atât catecolaminelor, cât și altor factori neuroendocrini, cum ar fi angiotensina II (Ang II), endotelina-1 (ET-1), vasopresina [9]. Pe de altă parte, este importantă și acțiunea de stimulare a TNF-alpha asupra sistemului neuroendocrin [10].

Blocarea receptorilor centrali TLR4 (Toll-like) cu care se cuplează TNF-alpha, a determinat reducerea expresiei citokinelor proinflamatoare în modelarea hipertensiunii arteriale prin acțiunea excesului de Ang II, ameliorarea remodelării vasculare cerebrale și coronariene, precum și hipertrofiei miocardului [11].

Se consideră că blocarea receptorilor TLR4 din creier exercită o reglare „în jos” a expresiei citokinelor proinflamatoare în miocard.

Conexiunea dintre disfuncția endotelială și inflamație este, în mare parte, datorată carenței de oxid nitric, care potențează expresia moleculelor de adeziune intercelulară (în primul rând a selectinelor și integrinelor) și, respectiv, pasajul celulelor circulante proinflamatoare (e.g. neutrofile, limfocite și chiar monocite) în spațiul subendotelial și extravazarea lor în țesut.

Moleculele de adeziune intercelulară din familia selectinelor influențează predominant rostogolirea celulelor proinflamatoare circulante pe suprafața endotelului, iar integrinele, ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară) și PECAM-1 (molecula de adeziune celulară derivată de plachete), asigură prin intermediul receptorilor specifici, adeziunea leucocitelor la endotelioцит și migrarea lor ulterioară prin spațiul dintre 2 celule endoteliale vecine. Infiltrarea celulelor proinflamatoare și augmentarea răspunsului inflamator exacerbează leziunile endoteliale și accentuează deficitul de NO, rezultând în creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară. Acest fenomen se datorează în parte majorării expresiei și activității NF- κ B (factorul nuclear *kappa*B) în disfuncția endotelială, care determină elevarea expresiei practic tuturor citokinelor proinflamatoare [12]. Remodelarea vasculară, odată cu vârsta, agravarea injuriilor aterosclerotice și prezența deranjamentelor metabolice (e.g. sindromul metabolic, diabetul zaharat) este asociată de creșterea activității transcripționale a factorului nuclear κ B, necesară în controlul sintezei diferitor citokine și molecule de adeziune intercelulară. Mai mult ca atât, NF-*kappa*B crește activitatea și expresia NOSi (nitricoxidsintetaza inductibilă), iar excesul de oxid nitric (NO) potențează stresul nitrozativ.

Deja în publicația lui B. Levin și colab. (1990), considerată ca o primă relatare a corelației dintre nivelul circulant al TNF-alpha și severitatea insuficienței cardiace cronice, s-a sugerat semnificația patogenetică a inflamației în remodelarea miocardului, precum și rolul-cheie al NF- κ B [13]. Ulterior, au fost estimate și nivelurile circulante ale recepto-

rilor solubili (TNF-alpha-R1 și -R2) care, de asemenea, s-au corelat concludent cu statusul funcțional și clinic al insuficienței cardiace, valoarea lor predictivă privind pronosticul la distanță a IS fiind similară TNF-alpha. Dislipidemia, hipertensiunea arterială și tabagismul periclitează în plan funcțional și structural endotelium vascular, rezultând în potențarea răspunsului inflamator.

O altă cauză a activării răspunsului inflamator în afecțiunile cardiovasculare este stresul oxidativ. Radicalii liberi de oxigen sunt unii din factorii principali, care lezează și degradează centrul inhibitor nuclear al NF- κ B citozolic, fapt ce impune translocarea acestuia din urmă în nucleu, activarea genelor proinflamatoare și sinteza sporită a citokinelor. Rata dominantă de formare a radicalilor liberi de oxigen se datorează aparatului mitocondrial, în special, sistemului respirator de transport al electronilor, iar în urma pierderii unui electron, molecula de oxigen devine activă (e.g. anionul superoxid, radicalul hidroxil), care preluând electronul pereche de la structurile organice (lipide, proteine, acizii nucleici etc.) alterează celulele și organelle ei.

Hiperglicemia inerentă diabetului zaharat, precum și hiperglicemia postprandială intensifică procesul de eliberare a speciilor agresive de oxigen. F. Paneni și colab. (2013), aduc la apel în acest context, mai multe căi de formare a radicalilor liberi de oxigen (RLO), prin intermediul protienkinazei C, care angrenează NADPH oxidaza și proteina adaptor p66, reducerea expresiei NOS constitutivă, excesul de endotelina-1 și inhibiția proceselor de fosforilare [14]. Hiperglicemia, totodată, conduce la glicarea neenzimatică a proteinelor, produsele finale ale căreia prin intermediul receptorilor RAGE, augmentează eliberarea RLO de către diferite celule (endotelioцит, mioцит neted vascular, cardiomiocit etc).

Mai multe studii au demonstrat, că gradul de afectare a sensibilității receptorilor la insulină se corelează cu gradul de expresie a markerilor inflamației și al leziunilor vasculare, fenomen asociat de creșterea expresiei NF- κ B [15, 16].

Evidențele acumulate sugerează prezența unei interdependențe dintre insulinorezistență și răspunsul inflamator. Y. Hasegawa și colab. (2012) au stabilit, că atenuarea expresiei NF- κ B se manifestă prin ameliorarea sensibilității receptorilor la insulină, precum și a funcționalității celulelor endoteliale [17].

Fluctuațiile glicemiei iminente prediabetului au impact negativ asupra răspunsului inflamator, similar celui atestat în hiperglicemia bazală. Datele obținute de către M. Rizzo și colab. (2012), indică augmentarea răspunsului inflamator la pacienții cu diabet zaharat de tip II și fluctuații diurne de glicemie, iar atenuarea acestora se manifestă prin reducerea marcată a markerilor proinflamatori, PCR, IL-1, IL-6 și IL-8 [18]. În paralel cu ameliorarea răspunsului inflamator, autorii au urmărit și reducerea activității stresului în baza deprecierii concentrației plasmatică a nitrotirozinei (produsul interacțiunii NO și anionului superoxid).

Este important în plan conceptual și rolul inflamației în formarea memoriei metabolice a celulei expuse acțiunii hiperglicemiei, punctul de tangență în cadrul acestui fenomen vizavi de acțiunea RLO fiind metilarea diminuată a proteinei

66, care persistă pe o anumită perioadă chiar și în condiția de normalizare a glicemiei [19]. Activarea și expresia factorului nuclear *kappaB* indusă de hiperglicemie se decelează la cote neschimbate și după corecția nivelului de glucoză, fapt ce a determinat și niveluri majorate ale markerilor inflamației.

Creșterea activității factorului tisular în diabet, care conduce la un status protrombotic este, de asemenea, vizat drept un mecanism al augmentării răspunsului inflamator [20, 21].

M. White și colab. (2006) au estimat dinamica markerilor inflamației și stresului oxidativ, precum și nivelului hiperglicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă de origine ischemică, consemnând modificări similare ale acestora în funcție de ameliorarea sau agravarea IC [22]. Autorii au stabilit, îndeosebi, o corelare concludentă între nivelul circulant al TNF-alpha și moleculele de adeziune solubile, ICAM-1 și selectina-E, precum și gradul de infiltrare a celulelor proinflamatoare (neutrofile și monocite) în miocard. Rezultatele studiului realizat au arătat în premieră elevarea IL-18 la pacienții cu insuficiență cardiacă, incrementul căreia față de valoarea normală a indicelui s-a dovedit a fi mai mare, comparativ cu sporul altor citokine (e.g. TNF-alpha, IL-1 și IL-6). Autorii consideră că sursa principală a markerilor inflamației sunt miocardul și arterele coronariene.

Valoarea patogenetică a sindromului metabolic și obezității, ca factori importanți de risc cardiovascular, este fondat tratată și prin prisma inflamației sistemice.

Elevarea nivelului circulant al leptinei, hormon polipeptid (1,6 kD), secretat de celulele adipoase, este în raport direct cu creșterea dimensiunii adipocitului, gradului de afectare a sensibilității receptorilor la insulină, riscului cardiovascular, dar și a conținutului plasmatic al markerilor inflamației. Privind adiponectina, un alt hormon secretat de țesutul adipos, este de subliniat declinul ei în sânge odată cu agravarea manifestărilor cardiovasculare, fapt care sugerează acțiunea ei preventivă asupra dishomeostaziei circulatorii în special la pacienții cu sindrom metabolic și obezitate.

Leptina și adiponectina au acțiuni diferite asupra răspunsului inflamator: stimulative și, respectiv, inhibitoare [23].

Efectul proinflamator al leptinei este confirmat prin corelarea strânsă între nivelul ei circulant și al markerilor principali ai inflamației (TNF-alpha, IL-1, IL-6, ICAM-1 etc.). Administrarea la animalele de laborator a leptinei conduce la un răspuns inflamator în miocard și peretele vascular, atestat biochimic și histologic.

C. Procaccini și colab. (2012) consideră că acțiunea proinflamatoare a leptinei este determinată în fond de stimularea sistemului imun, în primul rând, a limfocitelor T-helper prin intermediul activării receptorilor specifici, JAK-STAT, PI3K și ERK 1/2 [24].

Deci, leptina este o moleculă pleiotropă, care reglează nu numai apetitul, dar conectează procesul imun la inflamația nespecifică și angrenează *per* ansamblu sistemul neuroendocrin, fiind un predictor cardiovascular și al pronosticului pacienților cu sindrom metabolic și diabet zaharat [25].

Țesutul adipos subepicardic conține un număr mare de limfocite ce contactează cu adipocitele și care stimulează expresia receptorilor celulari specifici către leptină.

Efectul antiinflamator al adiponectinei (monomer, 30 kD) se estimează prin prezența raportului indirect între nivelul adipokinei (citokina adipocitelor) și al markerilor IS, îndeosebi, la pacienții cu afecțiuni coronariene, diabet zaharat și hipertensiune arterială [26].

Deja relatarea lui A. Berg și P. Scherer (2005) semnaleză fenomenul reducerii sintezei adiponectinei odată cu mărirea dimensiunii lor (deci odată cu creșterea gradului de obezitate), asociind creșterea markerilor răspunsului inflamator și ai riscului cardiovascular [27]. Adiponectina inhibă expresia TNF-alpha și IL-6 în țesutul adipos, iar citokinele proinflamatoare reduc capacitatea adipocitelor de sinteză a acesteia. Radicalii liberi de oxigen, de asemenea, micșorează rata de sinteză a adiponectinei, stimulând, totodată, formarea rezistinei, o citokină cu acțiune proinflamatoare [28]. Diminuarea adiponectinei potențează efectul citokinelor proinflamatoare asupra remodelării miocardului și vasculare [29].

Un factor cu acțiune stimulative asupra inflamației sistemice și care angrenează atât dereglările metabolice, cât și disfuncția endotelială, este hiperhomocisteinemia, datorată, în fond, carenței vitaminelor B2, B6, B9 (acid folic) și B12, necesare în procesul de convertire a metioninei în cisteină. Prezența vitaminelor, magneziului și zincului, este importantă în convertirea biochimică a aminoacidului în *C-adenozyl*-metionină și glutation.

Mai multe studii clinice au dovedit rolul nivelurilor elevate de homocisteină (peste 15 μmol/L) în periclitarea formării oxidului nitric, activarea stresului oxidativ, accentuarea răspunsului imun-inflamator și exacerbarea evoluției afecțiunilor cardiace, vaselor periferice, coronariene și cerebrale [30, 31, 32].

Datele obținute *in vitro* de Z. Chang și colab. (2014) indică acțiunea hiperhomocisteinemiei de periclitare a relaxării vasculare, mediate de factorul hiperpolarizant derivat de endotelium, iar vasorelaxarea dependentă de NO este compromisă, în special, pe fundalul impactului diabetogen [33].

Cu referire la inflamație, este de menționat acțiunea homocisteinei asupra expresiei moleculelor de adeziune intercelulară pe endotelocit, care rezultă în recrutarea exagerată a neutrofilelor, monocitelor, limfocitelor și acumularea lor în spațiul subendotelial și interstițiul miocardic. În plus, hiperhomocisteinemia stimulează sinteza matricei extracelulare și proliferarea miocitelor netede vasculare, prin care se aduc sufragii în privința validării ei drept un factor de risc metabolic asupra evoluției leziunilor vasculare aterosclerotice. Alte repercusiuni cardiovasculare ale hiperhomocisteinemiei sunt datorate consolidării unui status protrombotic și eliberării în surplus a mediatorilor vasotropi și inflamatori derivați de acidul arahidonic (e.g. prostaglandina E2, leucotrienele etc.).

Implicarea hiperhomocisteinemiei în remodelarea coronariană negativă după angioplastie este confirmată de mai mulți autori, care au relatat reducerea incidenței restenozei intra-stent pe fundalul micșorării sau normalizării nivelului circulant al markerului [34, 35]. În acest context, sunt evidențiate 3 mecanisme prin care homocisteina promovează riscul restenozei intra-stent: 1) recrutarea leucocitelor grație

creșterii expresiei IL-8 și MMP-1 (proteinei chemoattractante a monocitelor); 2) intensificarea *turnover*-ului colagenului fibrilar de tip I și III; 3) acumularea marcantă a plachetelor datorită efectului proagregant *per se* al aminoacidului sau compromiterii sistemului endotelial de inhibiție a adeziunii trombocitare.

Ațiunea detrimentală a inflamației asupra vasului se realizează în consonanță cu impactul dislipidemiilor, un factor de risc potent al aterosclerozei. Viziunea conceptuală remarcă, în primul rând, efectul mediatorilor inflamației de stimulare a lipolizei, ceea ce duce la majorarea nivelurilor circulante ale acizilor grași liberi, trigliceridelor și colesterolului LDL. Totodată, citokinele proinflamatoare modifică compoziția și funcția carierului HDL al colesterolului, determinând nu numai reducerea cantitativă, dar și a capacității antioxidante iminente lipoproteinelor cu densitate înaltă. Prin urmare, inflamația potențează efectul aterogenic al dislipidemie și cel de remodelare vasculară.

În comunicarea recentă a lui U. Tietge (2014), se menționează rolul inflamației subendoteliale, asociate de activarea fosfolipazei A2 (FLA2) în promovarea pasajului transendotelial al moleculelor LDL oxidate, determinat în parte de creșterea conținutului de superoxid anion) și expresiei receptorilor LDL [36]. Autorul subliniază, de asemenea, rolul proteinkinazei activate de adenozinmonofosfat în medierea acestor procese.

M. Mancini și colab. (2011), coroborează semnificația predictivă a fosfolipazei A2, asociate de lipoproteinele circulante (LDL) în vederea destabilizării plăcii aterogene și evoluției accidentelor vasculare, drept consecvență a interacțiunii inflamației și deranjamentelor lipidice [37].

Markerii principali ai inflamației și semnificația lor fiziopatologică. În baza evidențelor acumulate privind aportul inflamației sistemice în evoluția afecțiunilor vaselor și cordului și complicațiilor acestora, grupul de lucru al Asociației Americane a Inimii și Centrelor de control al bolilor a desemnat în 2002 panoul de utilizare a markerilor IS drept predictor ai diagnosticului și pronosticului cardiovascular [38]. Acesta a inclus PCR, citokinele, moleculele de adeziune intercelulară, fibrinogenul și amiloidul C.

O serie de markeri ai IS care, de regulă, fac parte din familia citokinelor, precum și fosfolipaza A2 au fost acceptați ulterior ca predictor ai afecțiunilor cardiovasculare, dată fiind legătura lor pertinentă cu răspunsul inflamator și dinamica evoluției clinice și funcționale a bolilor.

Proteina C reactivă, un pentamer polipeptidic, vizată drept un factor important al fazei acute a inflamației, rămâne cel mai bine studiat și fidel predictor al afecțiunilor cardiovasculare. Ultimele studii au demonstrat, că PCR este sintetizată nu numai în ficat sub acțiunea diferitor citokine proinflamatoare, dar și de alte celule, cum ar fi endoteliocele, cardiomicocele, miocitele netede coronariene. Deși rata sintezei extrahepatice a PCR este relativ joasă, semnificația fiziopatologică a acesteia devine inteligibilă în contextul decelării capacității ei de realizare a mai multor funcții propice remodelării vasculare și cardiace: diminuarea expresiei NOS constitutive din endotelium și creșterea expresiei NOS inductibile,

stimularea sintezei factorului nuclear-*kappa*B, TNF- α și proliferării celulelor musculare netede vasculare, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare etc. Ultima rezultă în degradarea colagenului fibrilar de tip I, producând o creștere a cantității de colagen și, respectiv, acumularea monocitelor, macrofagilor și miocitelor netede migratoare în spațiul subendotelial. Prin intermediul receptorilor FC γ RI, FC γ RIIa și Fc α RIIb, proteina C reactivă activează neutrofilele și induce formarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen. Totodată, PCR acționează și ca modulator al procesului inflamator datorită stimulării prin intermediul receptorilor FC γ RI ai sintezei de către macrofage a citokinei cu proprietăți antiinflamatoare, IL-10.

N. Jenny și M. Cushman (2014), consideră în acest context, PCR nu numai un produs al inflamației, dar și un factor cu abilitatea de accentuare și diseminare a procesului inflamator, fiind un predictor de valoare în estimarea aterosclerozei subclinice [39].

Mai multe studii populaționale (MONICA, ARIC, HANES, Honolulu Heart Study), au evidențiat valoarea predictivă a PCRhs în stratificarea riscului cardiovascular. După ajustarea la factorii de risc utilizați în scorul Framingham, PCRhs se anunță un predictor al evenimentelor coronariene.

Potrivit AHA (Clasa IIa de recomandări practice, nivelul B de evidențe), sunt evidențiate 3 paliere de valori ale PCRhs privind riscul cardiovascular la persoanele asimptomatice cu diferiți factori de risc:

- < 1,0 mg/L – risc minor;
- 1-3 mg/L – risc mediu;
- > 3,0 mg/L – risc majorat.

Este conceptual importantă relatarea recentă a lui K. Sung și colab. (2014), care trece în evidență rezultatele trialului Sud Korean, efectuat pe un lot de 268803 de persoane, antrenate în programul național de estimare a sănătății și a relației între PCRhs și mortalitatea generală și cardiovasculară [40]. Nivelul bazal (inițial) al PCRhs s-a dovedit a fi mai mare la bărbați (0,3-1,3 vs 0,1-1,1 mg/L). De remarcat, că nivelurile decelate ale markerului sunt mai joase, comparativ cu cele atestate în studiile efectuate în populația europeană. La 8,6% din cohorta bărbaților și 6,2% a femeilor s-au constatat valori inițiale ale PCR la hotarul dintre riscul mediu și riscul înalt (\approx 3,0 mg/L). La sfârșitul perioadei de supraveghere (4,49 ani), s-au decelat 1487 de cazuri de deces general și 187 - de deces cardiovascular. Oportună este evidența, potrivit căreia numai la bărbați s-a urmărit asocierea liniară între nivelul circulant al PCRhs și decesul general sau cardiovascular.

Sub acest aspect, K. Satoh și H. Shimokawa (2014), susțin opinia, care tranșează utilitatea markerului PCRhs în evaluarea riscului cardiovascular, în special, a evenimentelor coronariene [41].

Rata probabilității de evoluție a afecțiunilor coronariene este mai mare în terțila superioară a valorii PCRhs față de terțila inferioară aproximativ de 2 ori. Totodată, trebuie de menționat, că valoarea predictivă a PCR privind riscul evoluției sindromului coronarian acut este mai pertinentă vizavi

de valoarea markerului > 10,0 mg/L, iar valoarea markerului > 3,0 mg/L se anunță cu o predicție fiabilă pentru pacienții cu angor pectoral stabil [38].

Relatările lui D. Chew și D. Walter (2001) au dat curs utilizării PCRhs în evaluarea riscului dezvoltării restenozei intra-stent după o angioplastie coronariană [42, 43].

Studiul factorilor care influențează variațiile nivelurilor circulante ale PCRhs, inclusiv devierile sezoniere și diurne, a demarcat hipertensiunea arterială, supraponderabilitatea, sindromul metabolic, diabetul zaharat, fumatul, creșterea raportului LDL/HDL, artrita reumatoidă, sedentarismul drept factori care duc la elevarea markerului. Activitatea fizică, micșorarea greutateii corpului, administrarea statinelor și fibratelor, consumul moderat de alcool (în special vinul roșu) au efect opus [38].

Conform recomandărilor practice ale AHA, pacienții cu o elevare persistentă și inexplicabilă a PCRhs peste 10,0 mg/L după repetarea testului biochimic (ELISA), cel mult pentru o perioadă de 2 săptămâni, trebuie să fie evaluați în vederea depistării etiologiei extracardiovasculare, în special infecțioase și inflamatorii (Clasa IIa, nivelul B de evidențe).

Factorul nuclear-*kappaB*, descoperit în 1986 de David Baltimore, impune efecte versatile în homeostazia circulatorie și, fiind un factor important de transcripție reglează multiple procese vitale: răspunsul imun și inflamator, diferențiere și proliferație celulară, reactivitatea celulară la acțiunea hipoxiei, ischemiei, impact neuroendocrin [44]. Expresia FN-*kB* are repercusiuni benefice asupra sindromului ischemie-reperfuzie, îndeosebi, în faza precoce, determinând supraviețuirea cardiomiocitului în paradoxul de calciu și oxigen. În faza tardivă, dimpotrivă, expresia sporită a factorului nuclear-*kappaB* periclitează capacitatea de protecție a miocardului, efect atribuit creșterii sintezei mediatorilor inflamației: TNF-alpha, IL-1 și IL-6 [45].

Angiotensina II este un potent factor neuroendocrin care stimulează expresia FN-*kB*.

Deși, implicarea decisivă a factorului nuclear-*kappaB* în inflamația sistemică cronică, care asociază și potențează evoluția afecțiunilor cardiovasculare, este dovedită cu certitudine, acest marker nu și-a găsit locul în afișa panoului markerilor circulanți ai IS, anume din considerentele dihotomice expuse *ut supra*.

Cu toate acestea, trebuie de menționat relevanța mai multor studii, care au demonstrat majorarea concludentă a FN-*kappaB* în monocitele circulante, îndeosebi, la pacienții cu angor pectoral instabil. Aceasta se corelează veritabil cu activitatea și cantitatea markerului identificat în macrofagii miocardului, celulele cardiace și endoteliale.

Factorul de necroză a tumorii reprezintă unul din mediatorii-cheie ai inflamației și un predictor notabil al afecțiunilor cardiovasculare. Descris pentru prima dată în 1975 sub denumirea de cachectin (tetramer) de E. Carswell, TNF-alpha a trădat asocierea sa cu sistemul cardiovascular în 1990, când B. Levin și colab. [46] au comunicat elevarea concludentă a nivelului lui circulant la pacienții cu insuficiență cardiacă (115 ± 25 vs 9 ± 11 U/ml, $p < 0,001$). Cele două 2 tipuri de receptori periferici (TNFR1 și TNFR2) sunt expresați, în

fond, pe endoteliocite, miocite netede vasculare, cardiomiocite și fibroblaști. Se sugerează că între receptori și ligandul TNF-alpha există un „*feed back*” negativ. Sinteza TNF-alpha se produce în citoplasma celulelor sub acțiunea stimulatorilor a factorului nuclear-*kappaB* și translocat pe membrana celulară. Ulterior, enzima de conversie, TACE, asigură desprinderea markerului de membrană și, respectiv, creșterea nivelului circulant. Receptorii TNF-alpha, de asemenea, pot exista în formă solubilă, iar concentrația lor serică reprezintă un marker veritabil al răspunsului inflamator. Sursa principală de sinteză a TNF-alpha este macrofagul, deși alte celule (*e.g.* cardiomiocitele, miocitele netede coronariene, endoteliocitele, fibroblaștii), de asemenea, expresează acest factor, în special, în urma activării neuroendocrine.

Efectele cardiovasculare mai importante ale TNF-alpha sunt: inducerea apoptozei celulare, activarea proliferației miocitelor netede coronariene și migrarea lor în condițiile de preluare a fenotipului secretor, reducerea sintezei de NO prin mecanismul de inhibiție a expresiei tetrabiopterinei, cofactorul NOsec, micșorarea sensibilității receptorului la insulină, activarea degradării colagenului fibrilar de tip al matricei extracelulare, creșterea sintezei radicalilor liberi de oxigen, decuplarea receptorului adrenergic beta de la complexul adenilatciclază etc.

La pacienții cu insuficiență cardiacă TNF-alpha se estimează drept un factor de micșorare a contractilității miocardului și afectării răspunsului inotrop la solicitări neuroendocrine și hemodinamice. Conținutul seric al markerului se corelează direct cu clasa funcțională a insuficienței cardiace și severitatea disfuncției ventriculului stâng, efect plauzibil determinat și de factorii care declanșează creșterea TNF-alpha, întrucât terapia prin blocantele receptorilor acestuia nu a atins țintele scontate [47].

Depresia contractilă a miocardului sub acțiunea TNF-alpha este un rezultat al diminuării activității și expresiei pompei de calciu a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a) și periclitării funcției receptorului beta-adrenergic. Studiile fundamentale au adus în evidență posibilitatea inducerii hipertrofiei miocardului și dezvoltării ulterioare a cardiomiopatiei dilatative în condițiile administrării la șobolani a TNF-alpha.

W. Dinh și colab. (2009), au stabilit prezența unei corelări de intensitate înaltă între nivelul circulant al TNF-alpha și gradul disfuncției diastolice la pacienții cu dereglări ale metabolismului glucidic [48].

Factorul de necroză a tumorii posedă și un potent efect chemotactic pronunțat față de neutrofile și monocite, determinat în fond de stimularea expresiei mai multor familii de molecule de adeziune intercelulară pe suprafața celulelor endoteliale.

Ca și proteina C reactivă, TNF-alpha de asemenea influențează reorganizarea matricei extracelulare, efect determinat predilect de reducerea expresiei inhibitorului activatorului metaloproteinazelor matricei extracelulare.

Printre variatele efecte pleiotrope ale TNF-alpha, efectul de inducere a apoptozei celulelor cardiace se consideră oportun (fig. 1.3).

Evidențele acumulate indică rolul activării caspazei 8 și ulterior a caspazei 3 la acțiunea TNF-alpha, mediată prin receptorii TNFR1 și MORT-1. De menționat în acest context, că la animalele transgenice private de receptorul MORT-1 nu se decelează apoptoza cardiomiocitelor în cadrul activării TNFR1 (calea extrinsecă a apoptozei). Prin acțiunea nemijlocită asupra mitocondriilor, TNF-alpha declanșează eliberarea citocromului c și proteinei bax, care rezultă în activarea caspazelor 9 și 3 (calea clasică a apoptozei), asociată de creșterea cantitativă a radicalilor liberi de oxigen [49, 50].

Un alt aspect de tangență a acțiunii TNF-alpha asupra apoptozei celulare este determinat de sinteza sfingosinei și creșterea conținutului de sfingolipide (în primul rând a ceramidei, un mesager intracelular ce promovează activarea receptorului TNDR1), care sunt implicate și în reducerea afinității receptorilor față de insulină [51]. Nivelul plasmatic al sfingolipidelor este consemnat drept un marker al sindromului de insulinorezistență și obezității viscerale, iar la pacienții cu diabet zaharat de tip II poate indica și severitatea răspunsului inflamator.

Cercetările *in vitro* au demonstrat că în concentrații mari (dublu reduse *vs* conținutul seric al markerului inerent șocului septic), TNF-alpha induce apoptoza cardiomiocitelor murine prin activarea NOS inductibile. Acest efect nu se decelază la animalele transgenice private de expresia NOS inductibile, fapt ce dovedește rolul excesului de NO în medierea apoptozei cardiomiocitelor, induse prin acțiunea TNF-alpha. Pe de altă parte, sunt conceptual importante datele ce arată capacitatea NO exogen să inducă apoptoza celulară prin intermediul mesagerului intracelular cGMP.

Totodată, acțiunea proapoptotică a TNF-alpha are la bază și reducerea expresiei proteinei antiapoptotice, Bcl-2.

Acțiunea vasotropă a TNF-alpha se impune prin stimularea sintezei de către endoteliul vascular al factorilor vasoconstrictori, iar la pacienții cu hipertensiune arterială, afecțiuni coronariene și accident vascular cerebral sunt decelate niveluri circulante elevate ale markerului [52, 53].

Interleukinele și chemokinele. Sunt citokine care au referire concludentă la sistemul imunitar, fiind în mare parte sintetizate de celulele albe proinflamatoare: limfocitele T (în special CD4, celulele T-helper), monocitele și macrofagele. Rata sintezei interleukinelor de alte tipuri de celule (*e.g.* endoteliocit, monocit, fibroblast) este sub 10%. Din totalitatea interleukinelor cunoscute în prezent (peste 40), majoritatea au acțiune proinflamatoare, care în manieră directă sau intermediat conduc la diferențierea, creșterea, migrarea și stocarea leucocitelor [54]. Chemokinele sunt citokinele cu efect de recrutare a neutrofilelor și monocitelor circulante, fiind expresate activ pe suprafața endoteliocitului.

În contextul inflamației sistemice ce asociază evoluția maladiilor cardiovasculare, cele mai implicate interleukine sunt IL-1, IL-6, IL-8 și IL-18, iar rolul IL-10 este vizat prin prisma acțiunii ei antiinflamatoare.

Sursa principală de sinteză a celor 2 tipuri de IL-1 (IL-1 α și IL-1 β , codate de gene diferite) sunt monocitele. Grupul altor celule capabile, de asemenea, să elibereze IL-1 este format din: limfocite T și B, neutrofile, endoteliocite, fibro-

blaști, miocite netede vasculare, keratinocite etc. În creier este decelată numai expresia IL-1 β . Pentru acest marker se anunță caracteristice cele mai incipiente elevări ale expresiei și cantității ca răspuns la injuriile mecanice și impactul biologic (1,5-3,5 ore). Posedă efect chemoatractant puternic față de leucocite (în primul rând neutrofile), determinând activarea acestora în cadrul stocării în țesut și spațiul subendotelial. Stimularea limfocitelor T de către IL-1 este asociată și de stimularea expresiei altor citokine proinflamatoare, în special, TNF-alpha, în condițiile acțiunii agenților biologici. De remarcat, că un segment al receptorului Toll-like (antrenat în răspunsul antimicrobian și antivirotic) este de fapt și receptorul citozolic către IL-1 [55]. Ieșirea în sânge a IL-1 din monocite este controlată de caspaza-1, enzima intracelulară ce conține cisteină și clivează telomerul N-terminal și transformă IL-1 într-o citokină activă.

Elevarea nivelurilor circulante ale IL-1 se decelează mai importantă în afecțiunile cardiovasculare asociate sau induse de patologii autoimune și agravate prin ateroscleroză. În placa aterosclerotică, s-a stabilit o creștere concludentă a expresiei IL-1, asociată de acumularea macrofagelor.

Blocarea receptorilor IL-1 β comportă beneficii notabile în inflamațiile acute și cronice și, totodată, reprezintă un obiectiv de studiu al eficienței diferitor antagoniști la pacienții cu diabet zaharat tip I [56].

Trialul Britanic CANTOS se derulează actualmente în vederea aprecierii efectului anticorpului către IL-1 β la pacienții cu infarct miocardic acut.

Sunt relatate mai multe evidențe privind relația dintre IL-6 și afecțiunile cardiovasculare. Nivelurile circulante ale markerului sunt elevate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, miocardită și infarct miocardic acut [57]. Efectele de bază ale IL-6 sunt: stimularea hipertrofiei, activarea macrofagelor, fibroblaștilor și metaloproteinazelor matricei, exacerbarea disfuncției diastolice a ventriculului stâng și promovarea infiltrației interstițiale în miocardita virotică.

Într-un studiu efectuat pe un lot de 620 de femei cu vârsta peste 65 de ani, s-a constatat că riscul mortalității pe o perioadă de supraveghere de 3 ani este de 4 ori mai mare (riscul relativ = 4,4) la persoanele, la care afecțiunile cardiovasculare sunt asociate de valori serice crescute ale IL-6 [58].

O meta-analiză a 82 de studii clinico-experimentale, inclusiv genetice, demonstrează rolul receptorului IL-6 în evoluția afecțiunilor coronariene [59]. Utilizarea în unele din acestea a blocării semnalului de la receptorul IL-6 prin tocilizumab s-a impus prin reducerea riscului evenimentelor coronariene.

Rezultatele studiului Rancho Bernardo, efectuat pe un lot de 1843 de persoane cu vârsta medie de 698 de ani, au adus la apel asocierea dintre rata mortalității generale și valoarea serică a IL-6 [60]. Rata hazardului, calculată prin modelul multivariat Cox pentru maladiile cardiovasculare, a fost în medie de 1,48 (intervalul confidențial: 1,33-1,64).

Două studii populaționale prospective (Reykjavik Study și British Regional Heart Study), care au înrolat peste 24230 de persoane cu vârsta medie au identificat relația nivelului circulant al IL-6 cu diabetul, fumatul și dislipidemiile [61].

Acești factori de risc cardiovascular pot induce *per se* majorarea conținutului de IL-6 în detrimentul evoluției patologiei cardiovasculare.

T. Cesari (2004), aduce în publicația sa mai multe dovezi, potrivit cărora valoarea predictivă a IL-6 privind pronosticul evoluției accidentului vascular cerebral și infarctului miocardic acut este notabilă, iar în populația bătrână, chair mai mare comparativ cu proteina C reactivă și TNF-alpha [62]. Mai târziu apare comunicarea lui H. Scharnagl (2010), bazată pe datele LURIC Study, care confirmă valoarea predictivă a IL-6 asupra mortalității generale și cardiovasculare mai mare decât PCR și fibrinogenul [63].

În relatarea recentă a lui D. Su și colab. (2013), se indică legătura pertinentă între nivelul seric al IL-6 și mortalitatea generală și cardiovasculară intraspitalicească la pacienții cu cardiopatie ischemică [64].

Mecanismele plauzibile principale atribuite acțiunii deprimente a IL-6 asupra homeostaziei circulatorii sunt: (1) stimularea sintezei PCR, fibrinogenului și TNF-alpha; (2) activarea plachetelor, statusului protrombotic și depunerii vasculare a fibrinogenului; (3) stimularea formării radicalilor liberi de oxigen; (4) expresia moleculelor de adeziune intercelulară, ce rezultă în creșterea pasajului transendotelial al celulelor circulante proinflamatoare.

Un stimulator relevant al eliberării IL-6 este IL-1. Astfel, dacă o injurie vasculară cu componentă imună se impune prin elevarea valorii serice a IL-1 peste 3,5 ore, atunci IL-6 este estimată notabil majorată peste 5-6 ore. După 6-8 ore se conată și începutul creșterii PCR.

Similar IL-1, sursa principală de eliberare a IL-6 este reprezentată de macrofage și limfocite T. Celula musculară nedată vasculară, de asemenea, sub acțiunea diferitor citokine proinflamatoare (e.g. PCR) poate să inițieze o sinteză a IL-6.

Persoanele supraponderale și obeze au, de regulă, niveluri circulante crescute ale IL-6, dată fiind sinteza markerului de adipocite.

Activitatea fizică sporește conținutul seric al IL-6, întrucât și celulele musculaturii scheletice are capacitatea de a sintetiza markerul definit și miokină.

În urma trecerii barierei hematoencefalice, IL-6 induce sinteza prostaglandinei E2 în celulele hipotalamusului și variații de temperatură iminente febrei din impactul bacterian.

Chemokinele (molecule mici de glicoproteine) sunt markeri importanți ai inflamației și fac parte din familia citokinelor, care au menirea să asigure prin intermediul mecanismului de chemoatrăcție recrutarea celulelor din sânge și pasajul lor în diferite zone ale țesutului. Unele interleukine, cum ar fi IL-8 (sau factorul CXCL8), de asemenea, posedă efect chemoatrăctant asupra neutrofilelor și a fost inițial identificată în miocard, în cadrul sindromului ischemie-reperfuzie.

Una din chemokinele-cheie în procesul de diapedeză a monocitelor este MCP-1 (sau CCL2), receptorul căreia este CCR2, localizat pe suprafața diferitor celule, inclusiv cardiomiocit. Receptorul CCR2 funcționează în angrenaj cu receptorul citokinei MIP-2 (proteina inflamatoare a macrofagelor), CXCR2. Expresia acestor 2 receptori, cât și a re-

ceptorului factorului derivat de celulele stromale, CXCR2, se realizează în manieră constitutivă, dar excesul de radicali liberi de oxigen poate induce creșterea expresiei lor [65].

Pasajul monocitelor și acumularea lor în spațiul subendotelial conduce la formarea celulelor „foam” și creșterea populației de macrofage, care au un rol oportun în destabilizarea plăcii aterogene și hiperplazia neointimei. Ultimul fenomen este vizat drept un mecanism al restenozei intra-stent după angioplastie. Sistemul CCL2/LLR2 este consemnat și drept un factor însemnat în evoluția evenimentelor coronariene acute și afecțiunilor cardiovasculare diabetogene [66].

În cultura de celule s-a demonstrat că sub acțiunea citokinelor proinflamatoare (TNF-alpha, IL-1 și IL-6) determină creșterea expresiei MCP-1 pe suprafața cardiocitelor umane.

Nivelul de expresie a MCP-1 se corelează cu conținutul MMP-9 (gelatinaza B), fapt care demonstrează rolul celulelor mononucleare în activarea metaloproteinazelor matricei și, deci, în reorganizarea matricei extracelulare iminentă fenomenului de hiperplazie a neointimei. De remarcat că citotoxicitatea macrofagelor, care este în raport direct cu nivelul mieloperoxidazei secretată de acestea, depinde de acțiunea MCP-1 mediată prin receptorul FasL și se află în conexiune directă cu activarea stresului oxidativ.

Studiul recent efectuat MONICA/KORA Augsburg a demonstrat valoarea predictivă a mieloperoxidazei privind afecțiunile coronariene, independent de alți factori de risc cardiovascular [67], prin care s-au confirmat, de fapt, datele unui studiu analogic realizat anterior EPIC-Norfolk pe persoane aparent sănătoase [68].

Expresia MCP-1 se află în raport direct și cu nivelul amiloidului seric A3, un marker proinflamator (factor al fazei acute a inflamației) eliberat de mai multe celule, inclusiv adipocite, relația dată fiind, îndeosebi, pertinentă la pacienții cu obezitate și sindrom metabolic. Sunt dovezi ce arată acțiunea coerentă a MCP-1 și amiloidul seric A3 în procesul de depunere a lipidelor în placa ateromatoasă și exacerbarea patologiei vasculare. Amiloidul A3 posedă un efect chemoatrăctant notabil asupra limfocitelor, induce stimularea acestora, precum și a metaloproteinazelor matricei extracelulare.

Un studiu de cohortă norvegian a trecut în evidență relația dintre nivelul circulant al MCP-1 și PCR la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST și toleranța alterată la glucoză (atestată în testul oral de efort cu glucoză) anterior necunoscută, fapt ce extinde posibilitățile predictive ale MCP-1 și opțiunile patogenetice ale inflamației [69].

Din familia citokinelor care influențează răspunsul inflamator, IL-10 este considerată drept o citokină proinflamatoare.

Sinteza IL-10 este atribuită limfocitelor B, T (Th1-CD4, Th2-CD4, T-CD8) și macrofagelor. Acțiunea antiinflamatoare a IL-10 se datorează inhibiției eliberării citokinelor proinflamatoare de către neutrofile, monocite, macrofage și limfocite Th1.

Expresia IL-10 este dovedită în arterele coronariene și placa aterogenă.

Efectul de creștere a expresiei inhibitorului activatorului metaloproteinazelor matricei extracelulare inherent adipo-

nectinei este mediat prin IL-10, fapt care impune micșorarea activității acestor enzime și, deci, a *turnover*-ului colagenului fibrilar de tip I și III [70].

Proteina C reactivă reduce expresia IL-10 în macrofage, sugerând prin aceasta un mecanism plauzibil al acțiunii pro-inflamatoare a PCR.

De menționat în acest context, rezultatele trialului CAOTURE efectuat pe un lot de 547 de pacienți cu angor pectoral instabil, care aduc la apel o prognoză mai bună a persoanelor cu niveluri circulante ale IL-10 mai ridicate [71].

Cu toate acestea, trialul PROSPER (*PRO*spective Study of *Pravastatin* in the *Elderly* at Risk) a identificat concentrații serice majorate ale IL-10 la pacienții vârstnici cu risc cardiovascular (perioada de supraveghere 3,2 ani), dar fără evenimente cardiovasculare în antecedentă, valoarea predictivă a markerului fiind mai concludentă la pacienții cu istoric cardiovascular [72].

Așadar, răspunsul inflamator sistemic reprezintă un proces polivalent cu impact notabil asupra evoluției afecțiunilor cardiovasculare, iar markerii specifici sunt estimați atât în plan diagnostic, cât și cu scop de predicție a pronosticului.

Concluzii

1. Activarea inflamației sistemice în afecțiunile cardiovasculare este determinată de creșterea expresiei factorului de transcripție NF- κ B, care conduce la creșterea sintezei citokinelor proinflamatoare și moleculelor de adeziune intercelulară, consecința oportună fiind sechestrarea celulelor proinflamatoare circulante (neutrofile, monocite) în zona subendotelială și extravazarea lor în miocard.

2. Impactul patogenetic al inflamației sistemice asupra homeostaziei circulatorii se datorează acțiunii ei de declanșare și exacerbare a disfuncției endoteliale, activare a stresului oxidativ și statusului protrombotic, reorganizare a matricei extracelulare, stimulare a migrării, hiperplaziei și hipertrofiei celulare.

3. Diabetul zaharat, dislipidemiile, fumatul, sindromul metabolic, hiperhomicisteinemia sunt factori de risc cardiovascular, care prin multiple mecanisme activează răspunsul inflamator.

4. Proteina C reactivă și citokinele proinflamatoare (TNF- α , IL-1, IL-6) sunt mediatorii principali ai diseminării procesului inflamator și se consemnează drept predictorii importanți ai diagnosticului și pronosticului afecțiunilor cardiovasculare.

References

- Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2012;110:658-662.
- Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, et al. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke. A Population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130:837-844.
- Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary disease. *Journal of Cardiology*. 2009;53(3):317-333.
- Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation*. 2004;110(25):e560-e567.

- Wilson PW. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. *Circulation*. 2004;110(25):e568-e571.
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-242.
- Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ. Res*. 2002;91(11):988-998.
- Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90(4):464-470.
- Charakida M, Halcox JPJ. Tumor necrosis factor- α in heart failure: more questions than answers. *Rev. Esp. Cardiol*. 2005;58:470-472.
- Kreiner FF, Galbo H. Activity of the neuroendocrine axes in patients with polymyalgia rheumatica before and after TNF- α blocking etanercept treatment. *Arthritis Research and Therapy*. 2012;14:R186. doi:10.1186/ar4017.
- Dange RB, Agarwal D, Masson GS, et al. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc. Res*. 2014;103(1):17-27.
- Csiszar A, Wang M, Lakatta EG. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF- κ B. *Journal. of Applied. Physiology*. 2008;105(4):1333-1341.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 1990;323:236-241.
- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur. Heart. Journal*. 2013;34:2436-2446.
- Rask-Madsen C, Li Q, Freund B, et al. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis. *Cell. Metab*. 2010;11:379-389.
- Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol*. 2010;72:219-246.
- Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, et al. Blockade of the nuclear factor κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation*. 2012;125:1122-1133.
- Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes. Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35:2076-2082.
- Zheng Z, Chen H, Li J, et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the I κ B/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin. *Diabetes*. 2012;61:217-228.
- Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2011;38:888-896.
- Taube A, Schlich R. Inflammation and metabolic dysfunction: link to cardiovascular disease. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2012;302:H2148-H2165.
- White M, Ducharme A, Ibrahim R, et al. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support. *Clinical. Science*. 2006;110:483-489.
- Tang J, Yan H, Zhuang S. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy. *International Journal of Nephrology*. 2012. DOI:dx.org/10.1155/2012/608397.
- Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol. Aspects. Med*. 2012;33(1):35-45.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Disease. Models and Mechanisms*. 2012;5(5):588-594.
- Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. *International J. of Inflammation*. 2011. http://dx.doi.org/10.4061/2011/376909.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2005;96(9):939-949.
- Mangge H, Almer G, Schmidt A, et al. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Current Medicinal Chemistry*. 2010;17(31):24-33.

29. Highes-Austin JM, Wassel CL, Jimenez J, et al. The relationship between adiposity-associated inflammation and coronary artery and abdominal aortic calcium differs by strata of central adiposity: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Vasc. Med.* 2014;19:264-271.
30. Cheng Z, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Curr. Hypertens. Rev.* 2009;5(2):158-165.
31. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine, excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Annals. Clin. Lab. Sci.* 2009;39:219-232.
32. Yoon JH, Lee JS, Yong SW. Endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease: flow-mediated dilation study. *EPDA.* 2014. DOI: 10.1002/mds.26005.
33. Cheng Z, Jiang X, Fang P, et al. Hyperhomocysteinemia aggravates endothelial dysfunction via EDHF impairment in resistant arteries of db/db mice. *FASEB Journal.* 2014;28(1):1053 (Suppl.).
34. Schnyder G, Flammer M, Pin Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:973-979.
35. De Luca G, Suryapranata H, Gregorio G, et al. Homocysteine and its effects on in-stent restenosis. *Circulation.* 2005;112:e307-e311.
36. Tietge U. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Current Opinion in. Lipidology.* 2014;25(1):94-95.
37. Mancini M, Ordovas JM, Riccardi G, et al. The Relationship between dyslipidemia and Inflammation. *In: Nutritional and metabolic bases of cardiovascular disease.* Blackwell Publishing Ltd, 2011. DOI: 10.1002/9781444318456.ch26.
38. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. AHA/CDC scientific statement markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
39. Jenny NC, Cushman M. C-reactive protein: initiation or product of inflammation. *Circ. Res.* 2014;114:596-597.
40. Sung KC, Ryu S, Chang Y, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular and all-cause mortality in 268 803 East Asians. *Eur. Heart. J.* 2014;35(27):1809-1816.
41. Satoh K, Shimokawa H. High-sensitivity C-reactive protein: still need for next-generation biomarkers for remote future cardiovascular events. *Eur. Heart. J.* 2014;35(27):1776-1778.
42. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2001;104:992-997.
43. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38:2006-2012.
44. Van der Heiden K, Cuhlmann S, Luong A, et al. Role of nuclear factor κ B in cardiovascular health and disease. *Clin. Sci.* 2010;118(10):593-605.
45. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF- κ B in the heart: to be or not to be NF- κ B. *Circ. Res.* 2011;108(9):1122-1132.
46. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 1990;323:236-41.
47. Javed Q, Murtaza I. Therapeutic potential of tumor necrosis factor-alpha antagonist in patients with chronic heart failure. *Heart. Lung. Circ.* 2013;22(5):323-327.
48. Dinh W, Futh R, Nickl W, et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and Interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovascular Diabetology.* 2009;8:58-65.
49. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its super family: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 2012;119(3):103-114.
50. Morgan MJ, Liu ZG. Reactive oxygen species in TNFalpha-induced signaling and cell death. *Mol. Cells.* 2010;30(1):1-12.
51. Russo SB, Ross JS, Cowart LA. Sphingolipids in Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Disease. *Handbook. Exp. Pharmacol.* 2013;216:373-401.
52. Cui G, Wang H, Li R, et al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. *Journal Neuroinflammation.* 2012;9:235-245.
53. Asifa GZ, Liaquat A, Murtaza I, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter region polymorphism and the risk of coronary heart disease. *Scientific World Journal.* 2013. DOI: 10.1155/2013/203492.
54. Akdis M, Burgler S, Cramier R. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(3):701-721.
55. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117(14):139-153.
56. Mandrup-Poulsen T, Pickersgill L, Donath MY. Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010;6(3):158-166.
57. Kanda T, Takanashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn. Heart. J.* 2004;45(2):183-193.
58. Volpato S, Guralnic JM, Ferrucci L, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation.* 2001;103(7):947-953.
59. Sarwar N. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379(9822):1205-1213.
60. Bettencourt R, Brenner D, Le TA, et al. Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *PLOS. One.* 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0034218.
61. Danesh J, Kaptode S, Mann A, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systemic review. *PLOS. Med.* 2008. DOI: 10.1371/journal.pmed.005078.
62. Cesari TM. Interleukin-6 as a marker for heart disease, stroke in elderly. *Emergency Medicine News.* 2004;26(13):13-18.
63. Schrnagl H, Stojakovic T, Weihrauch B, et al. Interleukin-6 is stronger associated with all-cause and cardiovascular mortality than c-reactive protein, serum amyloid A and fibrinogen (the LURIC Study). *Atherosclerosis.* 2010;Supplements, 11:42.
64. SuD, Li Z, Li X, et al. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. *Mediators of Inflammation.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/726178>.
65. Tarzami S. Chemokines and inflammation in heart disease: adaptive or maladaptive? Review article. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2011;4(1):74-80.
66. Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin. Sci. (Lond).* 2009;117(3):95-109.
67. Karakas M. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: Results from the MONICA/KORA Augsburg study. *J. Intern. Med.* 2012;271:43-50.
68. Meuwese MC. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: The EPIC-Norfolk prospective population study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:159-165.
69. Knudsen EC, Seljeflot I, Eristland J, et al. Increased levels of CRP and MCP-1 are associated with previously unknown abnormal glucose regulation in patients with acute STEMI: a cohort study. *Cardiovascular Diabetology.* 2010;9:47. DOI: 10.1186/1475-2840-9-47.
70. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109(17):2046-2049.
71. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. (CAPTURE study investigators). Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;107(16):2109-2114.
72. Welsh P, Murray HM, Ford I, et al. (PROSPER Study Group). Circulating interleukin-10 and risk of cardiovascular events: a prospective study in the elderly at risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(10):2338-2344.

Monografia „Amigdalita cronică la copii”

Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, Tipografia AȘM, 2014, 212 p.

Autor: Lucian Danilov, dr. șt. med., conferențiar, catedra Otorinolaringologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Monografia este dedicată studierii aspectelor etiopatogenetice și eficacității tratamentului contemporan al amigdalitei cronice la copii. Amigdalita cronică reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale otorinolaringologiei moderne, deoarece incidența inflamației cronice a țesutului limfoepitelial amigdalian faringian la copii nu are tendință să se reducă numeric și rămâne în atenția sistemului specializat medical otorinolaringologic pediatric.

Focarul de infecție amigdalian favorizează dezvoltarea complicațiilor sistemice în organism și înrăutățesc patogenia lor. Din această cauză, aspectele etiopatogenetice ale dezvoltării diferitor patologii autoimune în organismul copilului în caz de amigdalită cronică, se studiază nu numai de către medicii otorinolaringologi ci și de reprezentanții medicinei teoretice și clinice de diferite specialități cum ar fi pediatria, reumatologia, nefrologia, imunologia, alergologia etc.

Autorul a efectuat cercetări profunde clinico-imunologice ale copiilor cu diferite forme de amigdalită cronică și a elaborat criterii de diagnostic și prognostic al acestei patologii cu scop de a ajuta clinicistul în argumentarea tacticii de terapie, deoarece există opinii diferite ale specialiștilor medicali în privința efectuării amigdalectomiei la copii.

Capitolul întâi „Particularitățile morfofuncționale ale amigdalelor palatine” este dedicat rolului amigdalelor palatine în menținerea homeostazei imune a organismului, fiind cele mai influente amigdale din inelul limfoepitelial faringian Waldeyer. S-a specificat componența celulelor imunocompetente în amigdalele palatine, care participă la formarea imunității generale a organismului în creștere – sinteza anticorpilor, formarea complexelor imune, producerea citokinelor reglatorii, interleukinelor, mediatorilor de alergie și inflamație.

Capitolul doi „Aspecte epidemiologice ale amigdalitei cronice la copii” este consacrat studierii particularităților epidemiologice ale amigdalitei cronice la copii în Republica Moldova și în diferite regiuni socio-geografice. Studiul demonstrează necesitatea cercetării stării epidemiologice a patologiilor cronice în fiecare zonă studiată, deoarece varietatea parametrilor imunologici ai organismului uman în normă și în caz de patologii, în funcție de factorii geografici și etnici este un fapt deja confirmat. Datele obținute sunt utile pentru medicii de familie, pediatri și otorinolaringologi. Minimalizarea factorilor, care favorizează dezvoltarea proceselor inflamatorii în amigdalele palatine, va contribui la îmbunătățirea calității evidenței acestei categorii de pacienți cu depistarea cauzelor etiopatogenetice, ereditare, sociale.

Managementul tratamentului, diagnosticul, clinica, clasificarea și evidența amigdalitei cronice sunt descrise în capitolul trei „Diagnosticul, clinica, clasificarea și evidența amigdalitei la copii”. Autorul atrage atenția la varietatea clasificărilor proprii acestei patologii, raportate în literatura de specialitate mondială și complexitatea efectuării unei sinteze clinico – imunologice a amigdalitei cronice la copii și maturi. A fost definită diversitatea gravelor complicații locale și la distanță, care pot apărea în acest focar de infecție faringian. Datorită examenului obiectiv și depistării semnelor caracteristice unui proces cronic în amigdalele palatine, putem stabili ușor diagnosticul diferențial al patologiei discutate

cu alte boli inflamatorii și neinflamatorii faringiene. Se descriu clar indicațiile pentru tratamentul conservator și cel chirurgical, contraindicațiile pentru amigdalectomie.

Un compartiment important în monografie îl constituie capitolul patru „Actualități în studierea etiopatogeniei amigdalitei cronice și complicațiilor ei”. În primele patru subcapitole, se face o analiză amplă a rolului factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice, bazate pe datele studiului literaturii de specialitate mondiale și studiului propriu. Se compară particularitățile florei microbiene în procesele inflamatorii cronice orofaringiene la copii și maturi. În baza datelor obținute, s-a demonstrat că forma amigdalitei cronice la copii depinde mult de flora depistată și de particularitățile ei – sensibilitatea la antibiotice, gradul de activitate. În subcapitolul cinci „Rolul amigdalitei cronice în etiopatogenia bolilor reumatismale”, autorul demonstrează rolul focarului de infecție local în dezvoltarea patologiilor sistemice în organismul copilului prin analiza florei microbiene amigdalene și cercetări imunologice.

Un aspect nou și important, abordat în monografie, îl constituie cercetările imunologice proprii pe copiii cu amigdalită cronică, descrise în subcapitolul „Parametrii cantitativi și funcționali ai sistemului imunitar general la copii cu diferite forme de amigdalită cronică”, în care datorită aspectelor etiopatogenetice nou depistate, se confirmă că amigdalita cronică la copii este nu doar o afectare locală, dar și o patologie sistemică, care se manifestă cu dereglări ale imunității locale și sistemice, caracteristice pentru o formă sau alta a amigdalitei cronice la diferite vârste ale copilului. S-au elaborat criterii noi în diagnosticul diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică, care permit depistarea precoce la acești bolnavi, dezvoltarea unui risc înalt de agravare a proceselor autoimune sistemice și corijarea la timp a programului terapeutic.

Datele prezentate în capitolul cinci „Tratamentul etiopatogenetic al amigdalitei cronice la copii” deschid unele aspecte noi clinico-imunologice ce țin de optimizarea tratamentului amigdalitei cronice. În premieră, au fost obținute date convingătoare, care au demonstrat eficacitatea imunostimulării locale cu autocelule mononucleate activate în tratamentul complex conservator al amigdalitei cronice compensate la copii, la un nivel mai înalt în comparație cu metodele tradiționale folosite. În același timp, amigdalectomia, în caz de amigdalită cronică decompensată, efectuată la timp și conform recomandărilor medicale, are un efect clinico-imunologic pozitiv în urma înlăturării focarului de infecție și prevenirii complicațiilor.

În baza celor expuse, consider că monografia „Amigdalita cronică la copii” este o lucrare științifică clinico-imunologică și prezintă un interes deosebit pentru cercetătorii și clinicienii din diferite domenii ale medicinei prin prisma unor noi aspecte etiopatogenetice ale amigdalitei cronice la copii și optimizarea tratamentului pacienților cu această patologie.

Ghinda Serghei, dr. hab. șt. med., profesor cercetător
Șef Laborator Imunologie și Alergologie
Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc”
Chișinău, Republica Moldova

Monografia „Aspecte morfofuncționale și semnificații clinice ale complexului coledocopancreaticoduodenal”

Tipografia „Ericon”, Chișinău, 2014, 272 p.

Autor: Serghei Suman, dr. șt. med, conferențiar
Catedra Anatomie topografică și Chirurgie operatorie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

În literatura de domeniu s-a acumulat un număr impunător de relatări referitor la căile biliare, pancreatice și raporturile lor cu duodenul. Informația acumulată referitor la corelațiile structurale ale componentelor joncțiunii coledocopancreaticoduodenale, în special la papilele duodenale, nu poate satisface pe deplin solicitările chirurgiei practice, precum și ale altor specialiști care participă nemijlocit la tratamentul afecțiunilor formațiunilor anatomice vizate. O parte dintre cercetările efectuate prin disecție anatomică sau prin intermediul altor metode macro- și/sau macromicroscopice, nu și-au pierdut valoarea până în prezent. Altele tratează direcții noi în cunoașterea mai profundă a particularităților structurale și funcționale ale componentelor zonei hepatopancreaticoduodenale, ele constituind un punct de pornire în interpretarea remanierilor morfo-fiziopatologice și a manifestărilor clinice, paraclinice și instrumentale ale patologiilor zonei vizate. Un studiu morfologic complex, inițiat de autorul monografiei, bazat inclusiv pe informația morfometrică, obținută atât la nivel macro-, cât și macromicroscopic, cu analiza eventualelor patologii ale joncțiunii coledocopancreaticoduodenale, în prezent, este oportun. În acest context, lucrarea de acest gen, sistematizată și argumentată, prezintă un interes științific și metodic-didactic.

Monografia dlui dr. Suman S. „Aspecte morfofuncționale și semnificații clinice ale complexului coledocopancreaticoduodenal” constituie un studiu complex, aprofundat al raporturilor structural-funcționale și topografice ale componentelor complexului coledocopancreaticoduodenal la om în aspect aplicativ.

Introducerea argumentează actualitatea problemei patologiilor biliopancreatice, în special ale celor care necesită intervenții operatorii, la rezolvarea cărora își pot aduce contribuția și reprezentanții disciplinelor fundamentale, inclusiv ale celor de profil morfologic.

În capitolul 1 este prezentată starea problemei în baza a 465 de surse bibliografice, care permite studierea meticuloasă a particularităților structural-funcționale ale componentelor complexului biliopancreaticoduodenal, el fiind deseori afectat de multiple maladii.

Capitolului 2 este consacrat detaliilor de structură ale duodenului și raporturilor stereometrice ale segmentelor duodenale. Referitor la duoden, în aspectul variabilității individuale, autorul relatează despre formă, volum, dimensiunile liniare (lungimea, diametrul) ale duodenului, inclusiv ale segmentelor lui – DI, DII, DIII, DIV. Se descriu variațiile individuale ale bulbului duodenal (sferică cu variațiile sale și cilindrică). A fost analizat diametrul intern (calibrul) al segmentelor duodenului. Deci, mulajele gipsate ale duodenului uman, de rând cu alte avantaje, au oferit un prilej pentru a studia detaliat sediul, numărul și dimensiunile liniare ale diverticulelor duodenale.

Capitolul 3 elucidează aspectele morfometrice, inclusiv pe material clinic (clisee radiografice) ale complexului vizat, care include în componența sa elementele-cheie: duodenul și joncțiunile lui – coledocoduodenală și pancreaticoduodenală. La caracteristica generală a complexului respectiv, au fost luate în calcul nemijlocit segmentele distale ale arborilor biliar și pancreatic (principal și accesoriu) deoarece la etapa actuală, necesitățile medicinei practice mențin permanent în actualitate studiile fundamentale referitoare la zona hepatopancreaticoduodenală, inclusiv la raporturile duodenului cu porțiunile distale ale căilor eliminatorii biliară și pancreatică. Deci,

organele respective au fost supuse disecției anatomice, apoi examinate riguros pluriaspectual, în special morfometric și stereometric.

În capitolul 4 s-a abordat semnificația atât teoretică, cât și practică, a particularităților fizico-mecanice ale organelor, care în medicină și fiziologie demult nu se discută. Revenind la practica medicală, în capitol se remarcă faptul că materialele pentru grefare până la implementarea lor în practică, în mod obligatoriu, sunt supuse studiilor tensometrice, deoarece în decursul păstrării lor, ele își modifică valorile parametrilor fizico-mecanici, modificări cu care trebuie familiarizat fiecare specialist în domeniul său. Parametrii obiectivi care condiționează particularitățile biomecanice ale formațiunilor anatomice, sunt valorile indicatorilor tensometrici, care reflectă obiectiv proprietățile rezistenționale-deformative ale substratului tisular, în special starea țesutului conjunctiv. Parametrii de bază care caracterizează proprietățile fizico-mecanice ale unor componente ale complexului BPD, au fost studiate pe 150 de obiecte. În contextul dat, fiecare obiect este reprezentat de duoden, coledoc și segmentul distal al canalului pancreatic principal. Așadar, unul dintre parametrii de bază care caracterizează proprietățile rezistenționale-deformative ale materialelor biologice, este forța de distrucție a lor. Astfel, pe material cadaveric nefixat, studiului au fost supuse probe, decupate de la cadavru sub formă de inele (180 de probe), bandetele (390 de probe) și 60 de probe tubulare. În plus, pe 25 de obiecte, au fost stabilite zonele pereților duodenului și coledocului cu rezistență scăzută la baropresiune crescută experimental prin pomparea aerului în lumenele organelor respective.

Capitolul 5 reflectă evaluarea vascularizației complexului CBPD. Cercetările vascularizației complexului duodenobiliopancreatic au la bază un material de studiu reprezentat de 90 de organe constituite ale complexului CBPD. Ele au fost supuse disecției anatomice fine, injectării cu masă plastică ușor autosolidificabilă de diferite culori, cu stabilirea surselor arteriale de irigație, traiectului vascular extra- și intraorganic, raporturilor lor spațiale, modalităților ramificării. Datele obținute demonstrează că vascularizația regiunii coledocopancreaticoduodenale se evidențiază printr-o bogată variabilitate (individuală și de vârstă) a sistemelor arterial și venos, atât extra-, cât și intraorganic.

Sinteza rezultatelor obținute în actualele cercetări are scop de a reliefa variabilitatea particularităților morfofuncționale ale complexului duodenobiliopancreatic care, fiind cunoscute și luate în calcul, pot facilita tehnica și evaluarea corectă a rezultatelor diagnostic-curative în afecțiunile zonei biliopancreaticoduodenale.

În baza celor expuse, consider că monografia „Aspecte morfofuncționale și semnificații clinice ale complexului coledocopancreaticoduodenal” este o lucrare științifică, care conține date originale proprii și o analiză minuțioasă amplă a literaturii de specialitate și care prezintă un interes deosebit în aspect fundamental cât și în medicina practică.

Mihail Ștefăneț, dr. hab. șt. med., profesor
Catedra Anatomia omului
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, Republica Moldova

Vasile Anestiadi (1928-2014)



La 13 noiembrie curent, la vârsta de 86 de ani, într-o luptă pierdută cu moartea, s-a stins din viață, luând calea eternității, unul dintre cei mai fideli slujitori ai Universității noastre și ai medicinei autohtone Vasile Anestiadi, fost rector al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, care a condus instituția timp de 23 de ani.

Vasile Anestiadi s-a născut la 4 mai 1928, în satul Sărătenii Vechi, județul Orhei.

Din anul 1946 și-a legat destinul de Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde a evoluat în ascensiune pe toate treptele firești ale unei cariere universitare.

A absolvit cu mențiune institutul (1951), susține teza de doctor în medicină (1954), teza de doctor habilitat (1963), a făcut studii specializate în cadrul Organizației Mondiale a Sănătății (1978, Londra). A desfășurat o prodigioasă activitate didactică și științifică, exercitând funcțiile de: asistent universitar (1955-1959), conferențiar universitar (1960-1964), profesor universitar (din 1964), șef catedră Anatomie patologică (1958-1986), prorector (1961-1963), rector (1963-1986), membru-corespondent (din 1965) și membru titular al Academiei de Științe din Moldova (din 1972). Ulterior, în cadrul Academiei de Științe și-a desfășurat activitatea în calitate de șef al Laboratorului de Patobiologie (1986-1991) și director al Centrului Științific de Patobiologie și Patologie (din 1999), membru al Prezidiului AȘM (1990-1995), președinte al Consiliului pentru Etică în Cercetare al AȘM (din 2006).

Academicianul Vasile Anestiadi a fost unul dintre reprezentanții promoției de aur a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Anume exponenții acestei generații au pus temelia învățământului superior medical și a sistemului de sănătate din țară; a fondat școli științifice în cele mai diverse domenii ale medicinei autohtone și condiții favorabile pentru dezvoltarea asistenței medicale specializate; a construit și consolidat baza tehnico-materială a medicinei în acest spațiu. Această pleiadă de personalități notorii constituie mândria noastră națională, cărora le datorăm bunul nume al Universității.

A efectuat cercetări fundamentale în domeniul patologiei, patobiologiei, biogerontologiei. A elaborat teoria aterosclerozei incipiente și a introdus noțiuni fundamentale noi în geneza acestui fenomen, a depistat fazele precoce ale aterogenezei, ceea ce constituie o descoperire fundamentală originală. Rezultatele activității științifice sunt expuse în circa 700 de publicații, inclusiv 10 monografii, fiind proliferate în circuitul mondial prin evoluțiile sale la diversele foruri științifice naționale și internaționale.

Academicianul Anestiadi a fondat școala științifică a patologiștilor din Republica Moldova. Discipolii săi (peste 100 de doctori și doctori habilitați în științe medicale) au devenit profesori, doctori în științe, conducători de laboratoare. Distinsul savant a reprezentat Republica Moldova la foruri științifice internaționale, contribuind substanțial la îmbunătățirea imaginii țării noastre pe mapamond.

Fire inteligentă, energică, perseverentă și creativă, Vasile Anesti-

adi, în 1955, la numai 4 ani de la absolvirea cu mențiune a Institutului de Medicină, a susținut teza de doctor, iar peste 8 ani – cea de doctor habilitat în științe medicale.

Vasile Anestiadi a fost membru și membru de onoare a numeroase organizații și societăți științifice internaționale.

Timp de aproape un sfert de secol, exercitând responsabilă funcție de rector, a organizat instruirea a circa 20 de mii de medici și farmaciști. A continuat cu înțelepciune proiectele de dezvoltare ale Institutului de Stat de Medicină, inițiate de profesorul Nicolae Testemițanu. A fondat noi facultăți și catedre, a întreprins măsuri de optimizare a procesului didactic și de cercetare, a contribuit la formarea și perfecționarea corpului profesoral-didactic, a dezvoltat considerabil baza tehnico-materială a instituției. Profesor de vocație, competent și erudit, Vasile Anestiadi a cultivat studenților și discipolilor săi spiritul muncii, dragostea de carte și de cercetare științifică.

Fiind președinte al Consiliului Rectorilor Universităților din Moldova (1977-1986), a implementat metodologia didacticii universitare moderne, a argumentat necesitatea construcției sanatoriilor-profilatorii, a centrelor – model de odihnă și de sport, a cluburilor de estetică pentru studenți și profesori etc.

În calitate de deputat și președinte al Comisiei pentru ocrotirea sănătății, cultură fizică și asistență socială a Sovietului Suprem al RSSM, și-a adus aportul la dezvoltarea medicinei, științei și educației în republică. A pledat și a oficializat fondarea Institutului de Cardiologie, contribuind astfel la pregătirea specialiștilor cardiologi.

Vasile Anestiadi a fost o personalitate de înaltă ținută civică și verticalitate, un militant activ pentru cauza comună și idealurile neamului nostru. În vremuri de restriște, a salvat de la devastare Biserica „Sf. Ierarh Nicolae” (Chișinău) și de la ruinare totală – mănăstirea Hâncu, restaurând și reconstruind ansamblul arhitectural.

Meritele deosebite în activitatea didactică și în cea științifică ale academicianului Anestiadi au fost apreciate cu numeroase distincții: Premiul de Stat al Republicii Moldova (1977), ordinele Insigna de Onoare (1971), Prietenia popoarelor (1981), Gloria Muncii (1996), Drapelul Roșu de Muncă (1961, 1976), Ordinul Republicii (2005), Golden Fortune of International Academic Rating of Popularity, Георгиевская медаль Честь. Слава. Труд. IV степень (2003), medalia 50 de ani de la Victorie (Ierusalim, 1999), medalia S. I. Vavilov (1976), medalia Dimitrie Cantemir (2003) și 60 de ani ai AȘM (2006).

Cu trecerea în neființă a academicianului Vasile Anestiadi, țara noastră a pierdut o personalitate notorie, un mare patriot al neamului, un reprezentant al elitei intelectualității republicii, iar comunitatea medicală și științifică va duce lipsa unui talentat savant, experimentat pedagog și iscusit manager, un mare profesionist din faimoasa generație de aur de savanți-medici autohtoni, un bun familist, coleg și mentor.

Noi, cei care rămânem, suntem obligați să continuăm ceea ce n-a reușit Domnia Sa, să păstrăm cu sfințenie tradițiile medicinei autohtone, să educăm tânăra generație în spiritul acelor valori umane, de care s-a condus întreaga sa viață profesorul Vasile Anestiadi. Acesta ar fi cel mai frumos omagiu adus unei asemenea personalități marcante.

Ion Ababii, dr. hab. șt. med., profesor, academician
Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"

GUIDE FOR AUTHORS

The authors are strongly requested to visit our web site www.curierulmedical.org, and follow the directions of the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement.

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

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

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

All papers must be executed in the following manner:

1. **The manuscripts should be typed** in format A4, 1.5-spaced, with 2.0 cm margins, printing type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

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

3. **The abstract** should be written on the title page in English and be limited from 220 to 240 words. The abstract should end with 3 to 6 key words.

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

5. **The tables and figures** must be typed, consecutively numbered and followed by an explanatory text. The figures that have to emphasize a comparison or details are published in colour. If coloured figures are to be placed, the author must pay an additional fee of €100 per page (1-8 figures on a page).

6. **The references** are to be listed in order of their appearance in the text, and the appropriate numbers are to be inserted in the text [in square brackets] in proper places. The references must comply with the general format outlined in the Uniform Requirements for the Manuscripts Submitted to Biomedical Journals developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.9. The references in the Cyrillic script should be transliterated into Latin script as follows: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-Ж, З-З, И-И, Й-Й, К-К, Л-Л, М-М, Н-Н, О-О, П-П, Р-Р, С-С, Т-Т, У-У, Ф-Ф, Х-Х, Ц-Ц, Ч-Ч, Ш-Ш, Щ-Щ, Ы-Ы, Э-Э, Ю-Ю, Я-Я, Ъ and Ы are omitted. Immediately after the transliteration the translation of the title in English [in the square brackets] should follow. For example: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office

192, Stefan cel Mare Avenue
Chisinau, 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, capitolul IV.A.9), se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-se în paranteze pătrate. Referințele bibliografice prezentate în grafie chirilică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-Ж, З-З, И-И, Й-Й, К-К, Л-Л, М-М, Н-Н, О-О, П-П, Р-Р, С-С, Т-Т, У-У, Ф-Ф, Х-Х, Ц-Ц, Ч-Ч, Ш-Ш, Щ-Щ, Ы-Ы, Э-Э, Ю-Ю, Я-Я; Ъ și Ы se omit. Imediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

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.

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

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

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

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

2. **Титульный лист** включает в себя фамилию, имя и отчество авторов, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого поступает работа, а также номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за переписку.

3. **Реферат** (220-240 слов) на английском языке должен быть напечатан на титульном листе. За рефератом приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен содержать обобщение 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, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-Ж, З-З, И-И, Й-Й, К-К, Л-Л, М-М, Н-Н, О-О, П-П, Р-Р, С-С, Т-Т, У-У, Ф-Ф, Х-Х, Ц-Ц, Ч-Ч, Ш-Ш, Щ-Щ, Ы-Ы, Э-Э, Ю-Ю, Я-Я, Ъ и Ы опускают. Сразу же после транслитерации приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Адрес редакции

Пр. Ștefan cel Mare, 192
Кишинев, MD-2004
Республика Молдова

Телефон: +37322244751
Факс: +37322295384

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