

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

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

Editorial Council

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

Editorial Staff

Valentina Bureatinscaia	Redactor coordonator. Tel.: 222715
Ludmila Covalschi	Redactor literar
Steve Worful	English consultant, Louisville, KY, USA
Joshua Boissevain	English copy editor, Boulder, CO, USA



The Journal *Medical Courier*

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

Revista *Curierul medical*

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

Журнал *Медицинский курьер*

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

Address of Editorial Office

192, Blvd. Stefan cel Mare, 192
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova
Phone: (+37322) 222715, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md
Index for postal subscription - 32130



ISSN 1875-0666

Continuation of the Journal
Ocotirea Sanatatii (ISSN 0130-1535).
Issued bimonthly since 1958

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

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

D. A. Mamedov	3
Peculiarities of the Treatment of the Peripheral Nerves in the Gunshot Wounds Особенности лечения повреждений периферических нервов при огнестрельных ранениях	
V.-T. Dumbrava, Iu. Lupasco, S. Turcan, Gh. Harea	7
Chronic Viral Hepatitis C and Liver Steatosis Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică	
G. I. Nekula, I. V. Butorov, C. A. Mahmoud	10
Pharmacological Correction of Pulmonary and Intracardiac Hemodynamical Issues in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Фармакологическая коррекция нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных хроническим легочным сердцем	
E. Tofan, V. Gonciar, I. Butorov, G. Necula, I. Cosciug	15
Comparative Efficiency of Losartan and Lisinopril in the Treatment of Chronic Heart Failure Сравнительная эффективность лозартана и лизиноприла в терапии хронической сердечной недостаточности	
P. Croitor	19
Internal osteosynthesis in the treatment of acetabular fractures Osteosinteza internă în tratamentul fracturilor acetabulare	
S. Maev	27
Homeostatic Indexes of Iron in Patients with Chronic Form of Viral Hepatitis C Indicii homeostaziei fierului la pacienții cu hepatită cronică virală C	
V. Pantea, V. Ceboțarescu, V. Smesnoi	31
The Combined Treatment of Chronic Viral Hepatitis B, C and Mixed B and C with Cytomix+Guna liver+Interferon Gamma Комбинированное лечение Цитомиксом, Гуна ливером, Интерфероном гамма больных хроническим вирусным гепатитом В и С и микст гепатитом В+С	
C. Zubarev, I. Baidauz, C. Zota, C. Maxim, V. Sterpu, C. Gutu-Bahov, B. Scurtu	35
Citicoline Clinical Efficiency in Intensive Therapy of Postresuscitative Syndrome Клиническая эффективность цитиколина в комплексном лечении постреанимационного синдрома	
I. Iu. Oliinik, E. G. Kurik, R. I. Levitskii, O. M. Rudi	38
APUD-Cells in Genital and Extragenital Endometriosis Апудоциты в очагах аденомиоза и ретроцервикального эндометриоза	
A. V. Tsyhykalo	41
Dynamics of Somato-Visceral Correlations of the Sphincter Apparatus of the Extrahepatic Bile Ducts in Prenatal Period of Human Ontogenesis Динамика соматовисцеральных взаимоотношений сфинктерального аппарата внепеченочных желчных протоков в пренатальном периоде онтогенеза человека	
I. Ciutac	47
Methods of Laparoscopic Prognosis of Necrotic Pancreatitis Metoda laparoscopică de prognozare a pancreonecrozei	
Z. F. Abbasova	50
Pregnancy, Gestosis and Insulin Dependent Diabetes: the Modern Condition of the Question Беременность, гестоз и инсулинзависимый сахарный диабет: современное состояние вопроса	
U. K. Aslanova	53
Application of Neurotransmitter Actions Preparations in Girls-Adolescents with Oligomenorrhea Применение препаратов нейромедиаторного действия у девочек-подростков с олигоменореей	
E. M. Kasimov, M. M. Sultanova, N. M. Gadzhieva, L. M. Ahmedova, G. K. Gadzhieva	56
Features of Tear Composition in Children with Newborns Dacryocystitis Особенности состава слезы у детей с дакрициститом новорожденных	
K. S. Khappalaeva	59
Studying of a Patient Condition with Diabetes Mellitus Type 2 by Means of an Index of the Clinico-Metabolic Status Изучение состояния больных сахарным диабетом типа 2 с помощью индекса клинико-метаболического статуса	
Z. N. Mikailova	63
Characteristics of Psychomotor Development of the Newborns wich Born at Mothers with a Chlamydiosis Особенности психомоторного развития новорожденных, рожденных у матерей с хламидиозом	
N. Zaicova, V. David, P. Nigulianu, N. Cievdari, E. Nedbailo	65
Clinicopathomorphologic Changes in Rat Kidneys in Non-Infected Reflux-Nephropathy after Experimental Simulations of Urethral Stenosis Некоторые клинико-морфологические особенности абактериальной рефлюкс-нефропатии при моделированном стенозе уретры у крыс	
REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
D. Marcu	71
Some of Oral Candidiasis Treatment Peculiarities Unele aspecte ale tratamentului candidozei cavității bucale	
A. Bodiu, I. Gherman, I. Dacin, M. Jardan	74
Transoral Percutaneous Vertebroplasty in the Treatment of Metastatic Angiosarcoma of the Axis Vertebroplastia transorală în tratamentul chirurgical al angiosarcomului metastatic de corp vertebral C2.	
PAGES OF HISTORY • FILE DE ISTORIE • СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ	
M. V. Mnikhovich, S. V. Vernigorodsky, N. A. Kaminska, A. V. Pavlov	78
Heritage N. I. Pirogov and its Impact on Modern Medical Science (To 200 Anniversary of the Birth) Наследие Н. И. Пирогова и его влияние на развитие современной медицинской науки (к 200-летию со дня рождения)	
V. Valica	83
Boris Parii – Eminent Personality in the Medical and Pharmaceutical Community of Republic of Moldova Boris Parii – personalitate marcantă în comunitatea medicală și farmaceutică a Republicii Moldova	
ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ	
Vladimir Hotineanu la 60 de ani	87
Larisa Lupu la 70 de ani	88
Vasile Niguleanu la 70 de ani	89
Boris Curajos la 70 de ani	90
Sergiu Russu la 70 de ani	91
GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	92

Особенности лечения повреждений периферических нервов при огнестрельных ранениях

Д. А. Мамедов

Азербайджанский Медицинский Университет
Бакинский Региональный Центр Главного Управления
Министерства по чрезвычайным ситуациям Азербайджанской Республики

D. A. Mamedov

Peculiarities of the Treatment of the Peripheral Nerves in the Gunshot Wounds

The study is based on the analysis of archival material consisting of 300 case reports and on the experience of 98 patients age 18 to 65 treated for gunshot wounds of the upper extremity. As a result, 123 operations were performed on 98 damaged peripheral nervous systems. Clinical observations have shown that knowledge of the typical reasons of the cause of damages to the peripheral nerves at fractures of long tubular bones and their correct classification facilitates diagnostics, correct treatment strategies and sometimes allows the prevention of these damages.

Key words: peripheral nerves, treatment, gunshot wounds.

Реферат

Работа основана на изучении архивного материала, состоящего из 300 историй болезни, и на собственном опыте лечения больных с огнестрельными ранениями верхней конечности в возрасте от 18 до 65 лет. Было произведено 123 операции у 98 пациентов с повреждениями периферических нервов. Клинические наблюдения показали, что знание типичных причин возникновения повреждений периферических нервов при переломах длинных трубчатых костей и правильная их классификация облегчает диагностику и выбор оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: периферические нервы, лечение, огнестрельные ранения.

Введение

Повреждение периферических нервов довольно часто не диагностируются хирургами и травматологами при первичной обработке раны. Особенно часто бывают такие ошибки при сочетанных повреждениях [1, 2].

В системе комплексного лечения больных с огнестрельными ранениями конечностей реконструктивно-восстановительные операции, обычно, выполняют во второй фазе раневого процесса [3, 4, 5].

В зависимости от того, какой нерв поврежден, соответственно наступает не только нарушение чувствительности и функции, но появляются и деформации [3]. Сначала они бывают динамическими, т. е. их можно пассивно исправить, но с течением времени они становятся стойкими и превращаются в контрактуры.

По мнению одних авторов, парализованные мышцы сохраняют свою способность сокращаться в течение нескольких лет. Однако бездействие постепенно приводит к исчезновению благородной мышечной ткани и замене ее фиброзной. Это происходит уже через 1-2 месяца после травмы периферических нервов [6] и, если в дальнейшем и наступает восстановление нервных волокон, двигательная функция не восстанавливается [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Оптимальным сроком для выполнения отсроченного шва является 3-6-я недели после повреждения нерва.

Вмешательства на нерве, предпринимаемые по истечении 1,5-2-х месяцев после ранения относят к категории поздних. Однако единого мнения относительно сроков оперативного вмешательства не существует [3]. Например, срок проведения корригирующих ортопедических операций вследствие повреждения локтевого и срединного нерва, по мнению некоторых авторов, устанавливается не позднее 3 месяцев после травмы [7, 10, 13].

Одни авторы производят одноэтапное восстановительное лечение поврежденных нервных стволов верхней конечности и ортопедическое исправление вторичных нейрогенных деформаций [3, 6, 7]. Другие авторы, с целью сокращения сроков лечения при застарелых повреждениях сухожилий сгибателей и локтевого нерва на уровне предплечья с когтеобразной деформацией кисти, используют способ одномоментного восстановления сухожилий поверхностных сгибателей и коррекцию указанной деформации. Путем пластики восстанавливают все поврежденные анатомические структуры, в том числе и сухожилия поверхностных сгибателей пальцев на уровне предплечья [13]. Затем из второго разреза на ладони осуществляют коррекцию когтеобразной деформации кисти за счет перемещения точки прикрепления тех же сухожилий поверхностных сгибателей со средних фаланг на основные фаланги через кольцевидные связки

пястно-фалангового сустава по методике Zancoli [14]. При этом глубокий сгибатель и сухожильные брыжейки не травмируются [13].

Цель исследования – определение особенностей восстановления периферических нервов в системе комплексного лечения больных с огнестрельными ранениями конечностей.

Материал и методы

Работа основана на изучении архивного материала, состоящего из 300 историй болезни и на собственном опыте лечения 98 больных с огнестрельными ранениями верхней конечности в возрасте от 18 до 65 лет. Из 98 наблюдений, пулевых ранений было 64, осколочных – 34. У 28 больных имели место сквозные, у 43 – слепые, у 27 – касательные ранения. Среди 21 полных переломов встречались: поперечные – 2, продольные – 3, косые – 2, крупно-оскольчатые – 7, мелкооскольчатые – 9, раздробленные – 5. К неполным переломам были отнесены дырчатые – 1 и краевые переломы – 4.

У некоторых больных перелом локализовался одновременно в верхней, средней и нижней трети конечностей. К сопутствующим поражениям отнесены повреждения мягких тканей – 143 больных. У 29 они были обширными, у 16 – незначительными. Повреждения крупных сосудов имели место в 3, и суставов в 4 наблюдениях. Было произведено 123 операции у 98 пациентов с повреждениями периферических нервов.

Большого внимания заслуживают сочетанные огнестрельные повреждения нервов и костей, нервов и суставов, нервов и сосудов. Наряду с повреждением костей и сосудов, ранения нервов в 5-7% комбинируются со значительным разрушением мышц, в 2-3% – с большими дефектами кожи, в 1-2% – с повреждением сухожилий. Все это настоятельно необходимо учитывать как при диагностировании повреждения нервов, так и при оценке клинических синдромов.

Использованные клинические методы диагностики основаны на выяснении топике локализаций, патологоанатомическом характере повреждения, патофизиологических механизмах повреждений периферических нервов и на собственной классификации.

В диагностике, кроме клинического исследования, использованы методы рентгенографии, лабораторные данные основных показателей гомеостаза, определение артериального давления (АД), наличие диуреза. В клиническом исследовании огнестрельных ранений периферической нервной системы кроме анатомического анализа мы использовали анализ морфо-физиологических механизмов.

Результаты исследования

При поступлении больных установлено, что 42,9% раненым первая медицинская помощь была оказана в порядке само- и взаимопомощи (23,0%) или санинструктором, и в 24,1% – врачами. Первая помощь раненым заключалась в наложении повязки (97,4%), введение

аналгетиков (96,6%), иммобилизации и наложении жгута. В ряде случаев отмечалась ненадежная транспортная иммобилизация поврежденной конечности. Причем у 24,5% пациентов, нуждающихся в иммобилизации конечности, она не была выполнена. В 30,2% случаев на конечность необоснованно накладывали жгут, который вполне мог быть заменен тугой давящей повязкой.

Степень тяжести состояния 11% пострадавших была средней и тяжелой. Это обуславливалось тем, что на предыдущих этапах не были диагностированы повреждения крупных сосудов и нервных стволов или переломы костей. Основными причинами просмотра ряда повреждений были отсутствие опыта, ошибки в диагностике, неправильное рентгеновское исследование.

Утяжеляли общее состояние пострадавших переохлаждение, обезвоживание, сопутствующая терапевтическая патология. Раненные поступали, как правило, непосредственно из боевого района в хирургическое и реанимационное отделения, минуя Медицинские Отряды Специального Назначения.

При этом на этапе квалифицированной хирургической помощи первичная хирургическая обработка (ПХО) ран была выполнена у 84,4% пострадавших. Однако нами установлено, что по всем правилам она была сделана лишь у 55,3% раненых.

Строгая топика при поражениях периферических нервов в большинстве случаев отсутствует, а поражение только нервов почти не наблюдается или составляет исключение. Между тяжестью и характером патологоанатомических изменений, с одной стороны, и клинической симптоматикой, с другой – существует явное несоответствие, что и приводит часто к ошибкам в диагностике и в тактике врача.

Обращает на себя внимание большой удельный вес повреждений нервов, возникших при проведении лечебных мероприятий по поводу переломов (31,5%). Эти повреждения могут быть предупреждены в результате тщательного соблюдения всех правил выполнения различных лечебных мероприятий (репозиция, остеосинтез, иммобилизация и т. п.) при переломах. Нарушения проводимости нервов, связанные с изменением тканей в области перелома, составившие 13,4%, возникают постепенно. Своевременное их комплексное лечение дает вполне удовлетворительные результаты.

Обсуждение

Наши клинические наблюдения показали, что знание типичных причин возникновения повреждений периферических нервов при переломах длинных трубчатых костей и правильная их классификация облегчает диагностику, выбор правильной тактики лечения, а иногда позволяет предупредить эти повреждения.

Клиническая картина сочетанных повреждений конечностей очень сложна. Отдельные симптомы, зависящие от повреждения нерва, сухожилия, сосуда или кости, нередко маскируют друг друга, а общая картина, как правило, значительно тяжелее, чем при изолированных

повреждениях этих образований. Поэтому, ревизия раны должна производиться очень тщательно и не ограничиваться обнаружением изолированного повреждения нерва, сосуда или сухожилия. Всегда следует оценивать в совокупности состояние нервов, кровеносных сосудов, мышц, сухожилий, костей, суставов и связок, учитывая топографическую анатомию раны и результаты рентгеновского исследования. Только такое отношение может обеспечить успех первичной хирургической обработки раны при сочетанном повреждении конечности. В большинстве случаев при современных огнестрельных ранениях первичная хирургическая обработка необходима, причем она должна быть как можно более ранней. Тактика и объем ее являются решающими для последующего лечения раневого процесса. Элементами техники ПХО являются:

- Рассечение раны, обеспечивающее доступ к раневому каналу.
- Иссечение нежизнеспособных тканей, удаление инородных тел, свободных мелких костных фрагментов.
- Фасциотомия и дренирование раны повязками с растворами антибиотиков.

При наличии гнойных процессов, наряду с различными мероприятиями при проведении первичной хирургической обработке раны, производим дополнительное местное воздействие на течение раневого процесса путем промывания раневого канала обширных ран по переднезадней и наружной поверхности растворами перекиси водорода и фурацилина, а затем используем "Материал для обработки ран" (Патент I 990167 от 29.10.1999). В зависимости от площади и формы ран "Материал" накладываем в виде повязок или вводим в раневые отверстия с помощью турунд. Перевязки производим через каждые 48 часов до полного заживания ран.

При переломах длинных трубчатых костей придерживаемся тактики первичного отсроченного внеочагового остеосинтеза аппаратами Илизарова и спицестержневыми аппаратами на 2-3 суток со времени поступления (5-7 сутки после ранения) после стабилизации состояния.

В случаях поступления раненых непосредственно в лечебное учреждение, как показал анализ собственного материала, активные хирургические вмешательства (ПХО с последующей фиксацией аппаратами внеочагового остеосинтеза), выполненные в течение первых 2-3 суток с момента ранения, приводят к наиболее благоприятным результатам лечения.

Однако при этом следует помнить, что, как правило, наименее прочным оказывается соединение концов нерва. Поэтому при выборе положения конечности следует отдать предпочтение такому положению, при котором будут созданы благоприятные условия прежде всего для шитого нерва. Это же обстоятельство определяет минимальный срок иммобилизации. Сшитый нерв требует более продолжительной иммобилизации, чем сосуд или сухожилие, что дает возможность достижения

хороших анатомических функциональных результатов лечения в оптимальные сроки. Методы лечения, в частности оперативные, зависят от внимательного изучения болевых синдромов, трофических расстройств, реакции симпатической нервной системы.

Выбор метода хирургического лечения поражения периферических нервов предопределяется патологоанатомической сущностью повреждения и содержанием клинической симптоматики, т. е. полным и четко сформулированным диагнозом. Такой подход к диагностике более всего гарантирует успех после применения рационального комплексного лечения. Методика хирургической операции зависит от патологоанатомических изменений в нервах и в окружающих тканях.

Вопрос о сроках оперативного вмешательства по поводу огнестрельных повреждений периферических нервов уже теряет своё значение. И все же считаем, что без предварительного применения консервативного, безупречного комплексного лечения ранних синдромов повреждений периферических нервов в течение 1-1,5 месяцев применять операцию, за исключением особых обстоятельств, не следует.

Несомненно, что в случае наличия источника раздражения (краевой невриномы или глубокого рубца) периферического нерва, также требуется оперативное вмешательство, т. к. методы физио- или механотерапии не могут устранить указанный локальный источник раздражения. В сомнительных случаях не исключается ревизия раны с целью обследования нервов.

Показатели частоты огнестрельных повреждений периферических нервов колеблются в широких пределах. Определить достоверно повреждение нерва очень трудно, прежде всего, потому, что ранение нерва часто сочетается с повреждениями костей, крупных сосудов, а также со значительным разрушением мышечных массивов. Будучи даже распознанными, они отодвигаются подчас на второе место, и раненые этой категории фигурируют в других рубриках отчетов. Ранение нервов довольно часто не распознается в войсковом районе. Показатели частоты ранения нервов становятся более или менее достоверными, начиная лишь с госпитальной базы армии.

Весьма существенное значение имеют вторичные патологические процессы в тканях, инфекционного и асептического характера, т. к. они значительно влияют на эволюцию патологических процессов в стволе нерва, как такового и при развитии синдромов повреждения нервов. Наконец, боли и болевые синдромы имеют тенденцию к генерализации и превращению в синдромы малой и большой каузалгии, которая наблюдается в 15-20% случаев. Если учесть также контрактуры механического, дистрофического и рефлекторного происхождения, трофические язвы, необратимые дегенеративные изменения в мышцах, то становятся понятными все трудности, возникающие при лечении огнестрельных повреждений периферических нервов и их последствий.

При этом во всех случаях необходимо стремиться выяснить природу контрактуры при повреждениях нерв-

ных стволов, т. к. в связи с первичными повреждениями тканей конечности и вторичными изменениями в них, причины контрактур могут быть весьма разнообразными. Так, функцию кисти, утраченную в результате стойкого паралича мышц кисти при повреждении ее нервов, в короткие сроки позволяют восстановить сухожильно-мышечные транспозиции, технически несложные, но высокоэффективные оперативные вмешательства. Особенно они необходимы в поздние сроки после травмы.

Проведенные морфологические исследования денервированных собственных мышц кисти в комплексе с клинико-неврологическими и электромиографическими данными позволили сделать заключение, что уже через 3 месяца после перерыва нерва на уровне средней трети предплечья одновременно со шиванием или пластикой нерва необходима оперативная коррекция деформаций. Определенные трудности возникают при выборе метода выполнения оперативного вмешательства, т. к. к настоящему времени известно более 30 способов восстановления оппозиции 1 пальца и не менее 15 методик исправления когтеобразной деформации кисти.

Мы, выбирая способ оперативной коррекции, учитываем возраст больного, доминантность кисти, сопутствующие повреждения сухожилий сгибателей и биомеханику нарушений, а также профессию пациента.

Выводы

1. Применение патогенетически обоснованной первичной хирургической обработки огнестрельных переломов костей конечностей позволяет эффективно решать проблемы неотложной помощи раненым, создавать условия для выполнения необходимых сложных реконструктивно-восстановительных вмешательств с минимальным риском осложнений на последующих этапах. Использование предложенного нами «Материала для обработки ран» ускоряет заживление инфицированных ран независимо от их локализации.

2. Сухожильно-мышечная транспозиция, направленная на восстановление оппозиции I пальца, приведение V пальца, устранение когтеобразной деформации кисти и усиление ее хватательной способности, являются необходимым дополнением к восстановлению срединного и/или локтевого нервов в поздние сроки после их повреждения. Успех сухожильно-мышечной транспозиции определяется правильностью выбора способа выполнения, своевременностью проведения и полноценностью реабилитации.

3. Поэтапная коррекция деформации при огнестрельных ранениях (сначала восстановление оппозиции, затем через 2 месяца – коррекция когтеобразной деформации кисти) более эффективна, так как обеспечивает благоприятные условия для последующей реабилитации

и позволяет получить лучший функциональный результат. В один этап с оперативной коррекцией можно восстанавливать поврежденные нервы и одну из магистральных артерий. В случае повреждения сухожилий не целесообразно сочетать коррекцию деформаций с операциями на сухожилиях.

Литература

1. Юркевич ВВ. Использование лоскутов с осевыми шипами кровоснабжения при лечении огнестрельной травмы конечностей. Дисс. канд. мед. наук. Л. 1991.
2. Хамраев ШШ. О хирургическом лечении застарелых повреждений периферических нервов предплечья и кисти. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1991;6:14-16.
3. Вердиев ВГ, Джанбахишев ГС, Исмаилов НИ, и др. Особенности огнестрельных переломов костей и ранений суставов. Сборник научн. трудов общереспуб. научно-практической конференции «Актуальные задачи военно-полевой хирургии». Баку, 1993; 23-24.
4. Масимов МО. Местное лечение ран в реконструктивно-восстановительной хирургии, гнойно-некротических осложнений и последствий огнестрельных ранений конечностей. Сборник трудов «Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана». Баку, 1998;2:425-429.
5. Turcic J, Cavcic J, Smud D, et al. Osteosynthesis revision in war fractures. *Unfallchirurg. Zagreb*. 1998;6(suppl.101):476-481.
6. Гончаренко ИВ, Ширяева ГН. Восстановление периферических нервов. Показания, результаты, трудности. Тез. всесоюз. симпозиума по микрохирургии «Проблемы микрохирургии». Саратов, 1989;161-162.
7. Грицанов ЛИ, Аверкиев ВА, Вардак ММ, и др. Чрескостный остеосинтез в системе лечения пострадавших с проникающими огнестрельными ранениями крупных суставов верхней конечности. *Военно-мед. журн.* 1991;8:29-32.
8. Филямин АМ, Жукова ОВ. Прогнозирование гнойных осложнений огнестрельных ран. *Вестник хирургии им. ИИ. Грекова*. 1991;5-6:59-60.
9. Шараевский ГЮ, Ткачев АЕ, Ковалев ВИ, и др. Опыт оказания специализированной хирургической помощи в крупном госпитале. *Военно-мед. журн.* 1996;5:15-18.
10. Ширяева ГН. Комбинированное оперативное лечение застарелых повреждений нервов кисти. Проблемы микрохирургии. Тез. III Всесоюз. Симпозиума по микрохирургии. Саратов, 1989;160-161.
11. Ширяева ГН, Кафаров ФМ. Комбинированное оперативное лечение застарелых повреждений срединного и локтевого нервов. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1990;22-26.
12. Okcu G, Aktuglu K. Management of shotgun induced open fractures of the humerus with Ilizarov external fixator. *Ulus Travma Derg.* 2005;11(1):23-8.
13. Зуев ВК, Татарин СН, Абаев ГТ, и др. Лечение ранений мягких тканей в базовом госпитале. *Военно-мед. журн.* 1998;4:61.
14. Zinghi GF, Barioni S, Speechia L, et al. Fracture distal end of humerus. *Akta orthop.* 1987;53(4):446-456.

Corresponding author

Mamedov, Djafar Alfida ogli, Colonel of Medical Service
 Baku Regional Center, Main Board of Ministry of Emergency Situations
 Azerbaijan Medical University
 Baku, 370022, Azerbaijan
 23, Bakixanov Street
 Tel.: + 994 55122012
 E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received May 04, 2010; revised manuscript July 15, 2010

Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică

V.-T. Dumbrava, Iu. Lupașco, S. Țurcan, Gh. Harea

Catedra Medicină Internă nr. 4, Laboratorul Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Chronic Viral Hepatitis C and Liver Steathosis

It has been investigated hepatic function and lipid metabolism at 65 patients with chronic viral hepatitis C genotype 1b with and without liver steathosis. Liver steathosis was found in 55.4% of patients according to ultrasonographic findings. The higher cholesterol levels were found in patients with chronic hepatitis C associated with liver steathosis (31%), total colessterol/HDL ratio > 4.5 - in 38.5%, ApoB/ApoA > 1 - in 26.9% in comparison to the same indices in patients without liver steathosis (11.5%, 18.5% și 9% respectively). ALT and GGTP serum levels could be used as a predictors of liver steathosis in chronic viral hepatitis C.

Kew-words: chronic viral hepatitis C, lipid metabolism, liver steathosis.

Хронический вирусный гепатит С и стеатоз печени

Функция печени и показатели липидного обмена были изучены у 64 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, генотип 1b в ассоциации со стеатозом печени и без таковой. В соответствии с данными ультразвунографии стеатоз печени был диагностирован у 55,4% обследованных больных. У пациентов с хроническим гепатитом С и стеатозом печени чаще определялись: более высокий уровень холестерина (31%), соотношение общий холестерол/липопротеиды высокой плотности > 4,5 (38,5%), соотношение аполипопротеиды В/аполипопротеиды А > 1 (26,9%) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без признаков стеатоза печени (11,5%, 18,5% și 9% соответственно). Уровень АЛТ и гаммаглутамилтранспептидазы могут служить предикторами стеатоза печени при хроническом вирусном гепатите С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, липидный обмен, стеатоз печени.

Introducere

Hepatita cronică virală C (HC HCV) este una dintre cele mai stringente probleme în ocrotirea sănătății pe plan mondial. Actualmente pe globul pământesc se înregistrează mai mult de 200 mln de pacienți, infectați cu virusul hepatic C. Anual se depistează 3-4 mln cazuri noi de HC HCV, dintre care în 70% se dezvoltă cronicizarea procesului. HC HCV în 20-30% dintre cazuri progresează și peste 20-30 de ani se dezvoltă ciroza hepatică (CH) [1]. Infecția cu virusul hepatic C este responsabilă de dezvoltarea a 76% din cazuri de carcinom hepatocelular, 65% din cazuri de transplant hepatic.

În Moldova bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF) reprezintă a 3-a cauză de mortalitate în populația generală adultă, îndeosebi printre persoanele de vârsta aptă de muncă. În țara noastră în ultimele decenii a crescut prevalența și incidența hepatitelor cronice (HC), inclusiv și a celor virale (fig. 1, 2). Timp de 5 ani acești indici s-au majorat de la 418,8

și 50,33 (a. 2004) până la 732,1 și 95,9 (a. 2008) la 100 mii de locuitori, corespunzător.

Evoluția hepatitelor cronice virale C în Republica Moldova este mai agresivă și termenul de dezvoltare a cirozei hepatice este mai scurt în comparație cu țările dezvoltate. În prezent savanții hepatologi studiază minuțios factorii, care influențează negativ asupra evoluției HC HCV și a răspunsului adecvat la tratamentul antiviral. La cauzele principale, care accelerează transformarea hepatitelor cronice în ciroze hepatice, se referă factorii virali și cei de gazdă [2]. Printre factorii virali cei mai importanți sunt: genotipul virusului (genotipul 1b prezintă un factor nefavorabil pentru evoluția rapidă a HC în CH), încărcătura virală, existența tulpinilor atipice. La factorii individuali, de gazdă, se raportează: vârsta tânără a pacientului, sexul masculin, folosirea medicamentelor și/sau a altor substanțe hepatotoxice, dereglările metabolismului glucidic și lipidic, diabetul zaharat. În acest aspect un interes deosebit prezintă asocierea HC HCV cu steatoza hepatică sau cu steatohepatita nonalcoolică.

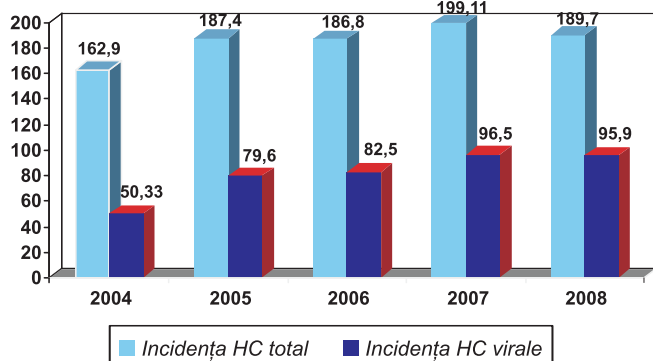


Fig. 1. Incidența hepatitelor cronice virale în raport cu totalul incidenței hepatitelor cronice în Republica Moldova (aa.2004-2008).

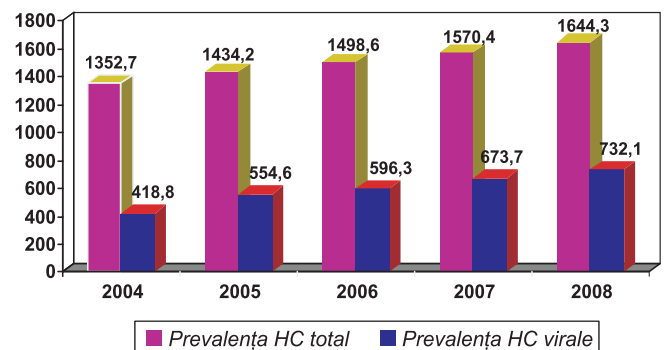


Fig. 2. Prevalența hepatitelor cronice virale în raport cu totalul prevalenței hepatitelor cronice în Republica Moldova (aa. 2004-2008).

În Moldova până în prezent, nu au fost efectuate cercetări științifice, care ar studia asocierea hepatitei cronice virale C (genotip 1b) cu steatoza hepatică.

Scopul studiului - studierea funcției hepatice și a metabolismului lipidic la pacienții cu hepatită cronică virală C, cu și fără steatoză hepatică.

Material și metode

Au fost examinați 65 de pacienți cu hepatită cronică virală C, genotip 1b, dintre care 32 bărbați (49,2%) și 33 femei (50,8%). Steatoza la pacienții cu hepatită cronică virală C a fost depistată, primar, în 55,4% cazuri la ultrasonografia organelor cavității abdominale, efectuată în Centrul Medical „Excellence”. Pacienții au fost divizați în 2 grupe: I grup - 36 pacienți (55,4%) cu steatoză hepatică, al II grup de studiu - 29 bolnavi (44,6%) fără patologia dată și grupul III. Lotul martor (grupul I de studiu) a fost constituit din 29 persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată și în lipsa dereglărilor metabolice. În grupele cercetate vârsta a fost similară, în grupul II a constituit $46,76 \pm 12,20$ ani, în grupul III - $46,80 \pm 12,20$ ani. În hepatita cronică virală C, asociată cu steatoza hepatică, raportul bărbați/femei (17/19 - 47,2%/52,8%) nu diferă de raportul în grupa III (14/15 - 48,3%/51,7%). În lotul martor repartizarea bărbați/femei (14/15 - 48,3%/51,7%) este similară cu grupele studiate. Masa corporală la pacienții cu patologie asociată HCV și steatoză a constituit $88,00 \pm 21,78$ kg versus datele corespunzătoare ($76,79 \pm 13,62$ kg) în grupul III.

În toate grupele cercetate au fost determinați markerii virali ai infecțiilor cu virusuri hepatice B și C. Probele de sânge au fost recoltate dimineața la dejun, după 12 ore de post alimentar. La pacienții, care au avut anticorpi pozitivi la virusul HCV, a fost determinat ARN HCV, calitativ sau cantitativ. Pentru evaluarea funcției ficatului s-a cercetat: activitatea transaminazelor (ALT, AST), fosfatazei alcaline (FA), gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP), nivelul bilirubinei și al fracțiilor ei, proteinei generale, albuminei, protrombinei, glucozei și cantitatea trombocitelor (prin metode standardizate în Moldova). Pentru caracterizarea metabolismului lipidic s-au realizat următoarele teste: colesterolul total, colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-col), colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-col), trigliceridele (TG) cu ajutorul testelor speciale („DiaSys” Diagnostic systems GmbH, Germania) efectuate la un analizator biochimic automat (Hitachi 902, Japonia). Aprecierea apolipoproteinelor A, B (ApoA, ApoB) a fost efectuată prin metoda imunoturbodimetrică la analizatorul automat de imunoturbodimetrie (Falcor 300, Italia). Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratoarele IMSP, Spitalul Clinic Republican și ale Centrului Republican de Diagnostic Medical.

Materialul a fost prelucrat statistic, s-au calculat: mediile aritmetice (M), erorile mediei (m) și deviațiile mediei pătrate (σ). Veridicitatea diferenței mediilor aritmetice (p) a fost comparată cu ajutorul criteriului Student (t).

Tabelul 1

Indicii metabolismului lipidic la pacienții cu HC HCV cu și fără steatoză hepatică

Indicele studiat	Grupul I (lotul martor)	Grupul II (cu steatoză)	Grupul III (fără steatoză)	p (dintre II și III)
HDL-col, mmol/l	$1,50 \pm 0,25$	$1,30 \pm 0,44$	$1,18 \pm 0,37$	NS
LDL-col, mmol/l	$2,55 \pm 0,57$	$1,97 \pm 0,79$	$1,66 \pm 0,62$	NS
Colesterol total, mmol/l	$4,95 \pm 0,99$	$4,77 \pm 1,24$	$3,87 \pm 1,00$	NS
Colesterol total/HDL	$3,28 \pm 0,27$	$4,07 \pm 1,58$	$3,46 \pm 1,04$	NS
TG, mmol/l	$0,70 \pm 0,14$	$1,37 \pm 0,75^{**}$	$1,21 \pm 0,18^{**}$	NS
ApoA, mg/dl	$134,23 \pm 18,1$	$156,01 \pm 27,31$	$160,69 \pm 24,08$	NS
ApoB, mg/dl	$112,16 \pm 18,78$	$123,99 \pm 34,37$	$114,32 \pm 33,26$	NS
ApoB/ApoA	$0,85 \pm 0,21$	$0,83 \pm 0,30$	$0,72 \pm 0,24$	NS

NS - nesemnificativ. * - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor $p < 0,05$; ** - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor $p < 0,001$.

Tabelul 2

Proble funcționale hepatice la pacienții cu HC HCV cu și fără steatoză hepatică

Indicii studiați	Grupul I (lotul martor)	Grupul II (cu steatoză)	Grupul III (fără steatoză)	P (dintre II și III)
ALT, U/l	$29,52 \pm 1,8$	$72,54 \pm 15,48^{**}$	$61,35 \pm 14,64^{**}$	NS
AST, U/l	$20,62 \pm 1,7$	$48,89 \pm 6,89^{**}$	$49,35 \pm 7,78^{**}$	NS
Bilirubina totală, mcml/l	$11,14 \pm 1,93$	$14,72 \pm 4,29$	$16,12 \pm 5,57$	NS
Bilirubina conjugată, mcml/l	$1,30 \pm 0,71$	$2,01 \pm 1,93$	$2,99 \pm 3,29$	NS
Bilirubina neconjugată, mcml/l	$9,84 \pm 1,44$	$12,70 \pm 3,00$	$13,12 \pm 2,92$	NS
FA, U/l	$151,11 \pm 3,46$	$223,11 \pm 26,60^{**}$	$229,72 \pm 23,46^{**}$	NS
GGTP, U/l	$21,35 \pm 1,71$	$86,43 \pm 16,17^{**}$	$46,03 \pm 8,12^{**}$	$< 0,05$
Proteina totală, g/l	$74,28 \pm 1,05$	$75,02 \pm 5,51$	$75,69 \pm 5,84$	NS
Albumina, g/l	$44,91 \pm 5,10$	$39,98 \pm 5,99$	$40,03 \pm 7,40$	NS
Glucoza, mmol/l	$3,91 \pm 0,09$	$5,10 \pm 2,11$	$4,85 \pm 1,99$	NS
Protrombina, %	$91,57 \pm 1,08$	$90,49 \pm 8,59$	$89,00 \pm 8,83$	NS
Trombocite, x10 ⁹ /l	$243,47 \pm 14,76$	$227,99 \pm 80,05$	$241,74 \pm 77,88$	NS

NS - nesemnificativ, * - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor, $p < 0,05$; ** - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor $p < 0,001$.

Analiza rezultatelor obținute

Rezultatele studiului demonstrează, că activitatea AST, FA, nivelul protrombinei, proteinei totale, albuminei practic nu diferă în grupul pacienților cu steatoză hepatică (grupul II) de datele corespunzătoare în grupul III. Nivelul ALT a fost majorat mai frecvent în HC HCV, asociată cu steatoză hepatică – 65,4% cazuri (17/26) versus HC HCV fără steatoză – 46,2% cazuri (12/26). Hipercolesterolemia a fost depistată mai frecvent la pacienții cu HCV, asociată cu steatoza hepatică (în 31% din cazuri – 9/29) versus rezultatele în grupul III (11,5% din cazuri – 3/26). Raport colesterol total/HDL - col mai mare de 4,5 a fost determinat în grupul II, în 38,5% din cazuri (10/26) comparativ cu 18,5% din cazuri (5/27) în grupul III. În hepatita cronică HCV și steatoza hepatică majorarea nivelului ApoB a fost depistată în 50,0% din cazuri (13/26) versus 40,9% din cazuri (9/22) în HC HCV fără steatoză hepatică. Dintre pacienții grupului II, raport ApoB/ApoA >1 a fost determinat la 26,9% dintre bolnavi (7/26), comparativ cu 9,1% (2/22) la cei din grupul III (tab. 1).

La pacienții cu patologie asociată, activitatea GGTP are tendință spre creștere – $86,43 \pm 16,17$ U/l, comparativ cu aceste rezultate la bolnavii fără steatoză $46,03 \pm 8,12$ U/l. Nivelul trombocitelor are tendința spre scădere în grupul II - 28,6% (6/21) versus datele obținute în grupul III – 15,4% (4/26) (tab. 2).

Discuții

În eșantionul studiat steatoza hepatică a fost depistată în 55,4% din cazuri. Date similare a demonstrat K. Jarmay, 2005 [3]. Creșterea ALT și GGTP mai frecvent a fost determinată la bolnavii cu patologie asociată, fapt care concordează cu cercetările efectuate de către L. E. Adinolfi, 2001 [4], M. Ekstedt, 2007 [5], care au descoperit majorarea enzimelor hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală C, asociată cu steatoza hepatică. Rezultatele obținute confirmă prezența dereglărilor metabolismului lipidic la pacienții cu hepatită cronică virală C, mai evidente în asociere cu steatoza hepatică. Date similare raportează majoritatea savanților străini [6, 7].

La pacienții cu HC HCV, genotip 1b predomină „steatoza metabolică”, care precedă sau se dezvoltă independent de procesul infecțios viral. Steatoza hepatică la pacienții cu hepatită cronică virală C, netratată la timp accelerează progresarea fibrozei prin mecanisme patogenetice complexe: activarea stresului oxidativ, activarea factorului TGF- β , creșterea nivelului citokinelor pro-inflamatorii (TNF- α), leptinei, a factorului de creștere a țesutului conjunctiv, diminuarea nivelului adiponectinei [8, 9]. La pacienții cu HC HCV, asociată cu steatoză, se dezvoltă insulinorezistența, se accelerează apoptoza și hepatita cronică, se transformă mai rapid în ciroză hepatică [10].

Pentru depistarea precoce a steatozei hepatice este necesar de efectuat examinări încă la nivelul medicului de familie: aprecierea colesterolului, activității ALT, AST și efectuarea ultrasonografiei organelor abdominale la toți pacienții cu HC HCV. La indicațiile specialiștilor (gastroenterolog, hepatolog) se recomandă aprecierea activității GGTP și examinarea spectrului lipidic (TG, ApoA, ApoB, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, raportului colesterol total/HDL-colesterol, raportului ApoB/ApoA).

Concluzii

1. În eșantionul studiat, în hepatita cronică virală C, cu genotipul 1b, steatoza hepatică a fost depistată, conform datelor ultrasonografice, în 55,4% dintre cazuri.

2. Detreminarea indicilor metabolismului lipidic a demonstrat prezența hipercolesterolemiei la 31% dintre pacienții cu hepatită cronică virală C și steatoza hepatică și doar la 11,5% bolnavi fără steatoză.

3. În hepatita cronică virală C, în asociere cu steatoza hepatică a fost depistată o creștere mai frecventă a raportului colesterol total / HDL colesterol > 4,5 (38,5%), a raportului ApoB/ApoA > 1 (26,9%), versus datele corespunzătoare la pacienții fără patologia asociată (18,5% și 9,09% respectiv).

4. Dintre probele hepatice, care reflectă activitatea proceselor inflamatorii în ficat, numai activitatea GGTP și ALT pot fi folosite pentru prognozarea steatozei la pacienții cu hepatită cronică virală C.

5. Depistarea precoce a steatozei hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală C necesită investigații complexe la toate etapele de asistență medicală (primară și specializată) pentru un tratament individual reușit.

Bibliografie

- Dumbrava Vlada-Tatiana. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic Național pentru medici de familie, internști și gastroenterologi. Chișinău, 2005;334.
- Freeman A-J, Law M-G, Kaldor J-M, et al. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2003;10(4):285-293.
- Jarmay Katalin, Karascony Gizella, Nagy Andras, et al. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(41):6422-6428.
- Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001;33:1358-1364.
- Ekstedt Mattias, Franzen Lennart E, Mathiesen Ulrik L, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *Journal of Hepatology*. 2007;47(1):135-141.
- Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *Am. J. Gastroenterol*. 2009;104(3):598-604.
- Negro Francesco, Sanyal Arun j. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver International*. 2009;29(s2):26-37.
- Negro Francesco. Steatosis in chronic hepatitis C: friend or foe? *Liver International*. 2008;1478-3223.
- Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130:1636-1642.
- Gordon Adam, McLean Catriona A, Pederson John S, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: Predictors, distribution and effects on fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2005;43(1):38-44.

Corresponding author

Țurcan, Svetlana, dr., conferențiar
Catedra Medicină Internă nr. 4
Laboratorul Gastroenterologie
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 205539, 403519
E-mail: veisa@mail.ru

Manuscript received 29 March 2010; revised manuscript October 07, 2010

Фармакологическая коррекция нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных хроническим легочным сердцем

Г. И. Некула, И. В. Буторов, Ч. А. Махмуд

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

Gh. I. Necula, I. V. Butorov, C. A. Mahmoud

Pharmacological Correction of Pulmonary and Intracardiac Hemodynamical Issues in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and calcium channel blockers (CCB) on the parameters of pulmonary and cardiac hemodynamics in relation to heart failure (HF) severity was studied in 108 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pulmonary heart (CPH). The efficiency and safety of the therapy were evaluated by the dynamics of clinical, laboratory, echocardiography and external respiratory function data. It was established that administration of Amlodipine was necessary for patients with compensated CPH, which allowed decreasing the hemodynamic load on the right ventricle (RV) and preventing the development of CHF. In HF of any severity, it is necessary to administer ACEI, specifically Fosinopril, which provides not only the release of RV afterload but also the regression of RV pathological remodeling and slows CHF progression.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary heart, Amlodipine, chronic heart failure, remodeling.

Реферат

У 108 больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хроническим легочным сердцем (ХЛС) было изучено действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) на показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики в зависимости от выраженности сердечной недостаточности (СН). Эффективность и безопасность лечения были оценены клиническими лабораторными данными, Эхо-КГ и по функции внешнего дыхания. Было установлено, что больным с ХЛС лучше использовать Амлодипин, который действует на гемодинамику правого желудочка и предупреждает развитие хронической сердечной недостаточности. Актуально назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) всем больным с хроническим легочным сердцем, несмотря на степень хронической недостаточности. Особенно Фосиноприла, который уменьшает нагрузку на правый желудочек, а также влияет на регрессию патологического ремоделирования и замедляет прогресс сердечно-сосудистой недостаточности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, Амлодипин, хроническая сердечная недостаточность.

Введение

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время все больший удельный вес приобретает сердечная недостаточность (СН), связанная с развитием хронического легочного сердца (ХЛС). Медико-социальная значимость этой проблемы обусловлена стремительным ростом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая является ведущей причиной формирования ХЛС. Хроническое легочное сердце является одной из основных причин летальности больных ХОБЛ [1]. Несмотря на то, что проблемой ХЛС занимаются достаточно давно, остается еще много нерешенных вопросов, в том числе и в тактике лечения больных. В последнее время проводилось множество исследований с целью поиска оптимизации лечения СН у больных ХОБЛ [2-5]. Важное место в этих исследованиях отводилось изучению эффективности и безопасности применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [6, 7, 12]. Однако анализ литературных источников последних лет свидетельствует об отсутствии единой точки зрения относительно целесообразности применения иАПФ в лечении больных с СН на фоне

ХОБЛ [9-11]. Учитывая ведущее значение легочной гипертонии в развитии ХЛС, в последнее время все большее внимание уделяется изучению эффективности применения блокаторов кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда у больных с ХЛС, так как в ряде работ доказано положительное влияние препаратов этой группы на легочную гемодинамику [8, 10]. Вместе с тем, в литературе обсуждается возможность усугубления артериальной гипоксемии в связи с вазодилатацией легочных сосудов в плохо перфузируемых зонах легких, что требует уточнения. Таким образом, противоречивость и неоднозначность суждений о возможности применения иАПФ и БКК в лечении больных с ХЛС диктуют необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Цель исследования: изучить влияние иАПФ лизиноприла и БКК амлодипина на показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХЛС в зависимости от выраженности СН.

Материал и методы

В открытое рандомизированное, контролируемое исследование, было включено 108 больных с ХОБЛ и

ХЛС: - 82 (75,9%) мужчин; - 26 (24,1%) женщин. Средний возраст больных составил $56,8 \pm 1,4$ лет. В настоящее исследование не включались больные с ИБС, клапанными пороками сердца, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, выраженной патологией печени и почек. В соответствии с наличием или отсутствием компенсации ХЛС и степенью выраженности ХСН, все обследованные больные были разделены на следующие группы: 1 группа - больные с ХОБЛ и компенсированным ХЛС (39 человек); 2 группа - больные с ХОБЛ, ХЛС и ХСН II А стадии (36 человек); 3 группа - больные с ХОБЛ, ХЛС и ХСН II Б стадии (33 человека). Для изучения возможного, корригирующего влияния препаратов на показатели внутрисердечной и легочной гемодинамики больных каждой группы, методом случайного выбора, были рандомизированы на 3 подгруппы в зависимости от назначаемых препаратов. Больные 1-й подгруппы (каждой группы) получали традиционную (базисную) терапию, включающую бронхолитики, отхаркивающие и муколитические препараты, при необходимости - диуретики. Больные 2-й подгруппы (каждой группы) получали иАПФ лизиноприл (Universal Farm, Moldova). Терапию лизиноприлом начинали с дозы 5 мг в сутки в зависимости от цифр АД, с возможностью дальнейшего повышения суточной дозы до 10-20 мг. В схему лечения 3-й подгруппы (каждой группы) был включен БКК третьего поколения амлодипин, который назначался в дозе 5-10 мг в сутки под контролем АД. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Динамическое наблюдение за состоянием больных проводилось в течение 12 недель. Контрольные исследования выполнялись до и после лечения.

Для оценки показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики применяли Эхо-КГ исследование на аппарате «TOSHIBA - SSA - 220А» (Япония) датчиком 3,5 МГц с регистрацией одно и двухмерной Эхо-КГ, а также, доплерэхокардиограммы в импульсном режиме. Исследование ПЖ включало: оценку конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического (КСР) размеров, толщины передней стенки ПЖ (ТПС ПЖ); конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов; фракции выброса (ФВ ПЖ) и ударного объема (УО). Исследование ЛЖ включало: определение КДР ЛЖ; КСР ЛЖ; толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТМЖП); КДО ЛЖ и КСО ЛЖ; ФВ ЛЖ и УО ЛЖ. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали по пиковому систолическому градиенту давления между ПЖ и ПП с учетом давления в ПП. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по времени ускорения потока в выносящем тракте ПЖ. Для изучения диастолической функции ПЖ и ЛЖ с помощью доплерэхокардиографии, в импульсном режиме исследовался трансмитральный и трансмитральный кровоток. Рассчитывались следующие показатели: Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ПЖ, А - максимальная скорость предсердного диастолического наполнения ПЖ,

Е/А – отношение скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения ПЖ, DT – время замедления потока в фазу раннего наполнения. Время изовольметрического расслабления ЛЖ и ПЖ (IVRT) рассчитывали установив контрольный объем в выносящем тракте ЛЖ и ПЖ (соответственно), получив одновременно поток в приносящем и выносящем трактах.

Оценка вентиляционной функции легких включала анализ спирографических показателей: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), процентного отношения ОФВ1 к ФЖЕЛ (тест Тиффно). Для определения уровня нарушения проходимости бронхов оценивали показатели кривой форсированного выдоха: пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость при выдохе 25, 50, 75% ФЖЕЛ (МОС25, МОС50, МОС75).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». Количественные значения представляли в виде $M \pm SE$, где M-среднее, SE-ошибка среднего. Достоверность различий оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона.

Результаты исследования

Анализ полученного материала показал, что к концу периода наблюдения у больных всех групп отмечалось улучшение клинического состояния, однако более выраженная положительная динамика клинических симптомов (уменьшение одышки, нивелирование периферических отеков, повышение толерантности к физической нагрузке) наблюдалась у больных, принимавших в комплексной терапии лизиноприл или амлодипин.

Показатели гемодинамики у обследованных больных до лечения и через 12 недель регулярного применения различных схем терапии представлены табл. 1.

У больных, получавших базисную терапию (таб. 1), к концу 12-й недели лечения на фоне клинического улучшения не было отмечено статистически достоверного изменения ни одного из изучаемых показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики, независимо от выраженности ХСН.

У больных с компенсированным ХЛС (таб. 1) на фоне приема лизиноприла через 12 недель лечения отмечалось статистически достоверное снижение СДЛА на 8,2%. На фоне лечения лизиноприлом отмечалось улучшение диастолической функции ПЖ: уменьшение DT (с $231 \pm 3,1$ до $221 \pm 3,0$ мс; $p < 0,05$) и IVRT ПЖ (с $120 \pm 2,5$ до $111 \pm 2,4$ мс; $p < 0,05$) по сравнению с исходными данными, увеличивается отношение Е/А (с $1,04 \pm 0,01$ до $1,10 \pm 0,02$; $p < 0,05$). У больных данной подгруппы отмечается тенденция к снижению КДР и КСР ПЖ, уменьшению ТПС ПЖ, отмечено достоверное уменьшение КДР ПП (с $35,6 \pm 0,4$ до $33,0 \pm 0,3$ мм; $p < 0,01$). В группе больных, получавших амлодипин, СДЛА снизилось на 11,4 %, DT уменьшился (с $232 \pm 2,9$ до $219 \pm 2,8$ мс $p < 0,01$), IVRT ПЖ – (с $121 \pm 2,4$ до $110 \pm 2,5$ мс $p < 0,01$), отношение Е/А

Таблица 1

Показатели гемодинамики у обследованных больных до лечения и через 12 недель регулярного применения базисной терапии, лизиноприла и амлодипина

Показатели		ХОБЛ и компенсированное ХЛС (n = 39)		ХОБЛ, ХЛС и ХСН II А стадии (n = 36)		ХОБЛ, ХЛС и ХСН II Б стадии (n = 33)	
		Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
КДР ПЖ, см	Б	2,50 ± 0,06	2,46 ± 0,05	2,51 ± 0,07	2,41 ± 0,09	3,14 ± 0,21	3,09 ± 0,12
	Л	2,54 ± 0,03	2,43 ± 0,04**	2,47 ± 0,09	2,08 ± 0,06**	3,13 ± 0,09	2,73 ± 0,10**
	А	2,52 ± 0,02	2,37 ± 0,03***	2,54 ± 0,08	2,12 ± 0,10***	3,15 ± 0,32	2,58 ± 0,15**
КСР ПЖ, см	Б	1,88 ± 0,04	1,85 ± 0,03	1,71 ± 0,07	1,53 ± 0,06	2,61 ± 0,04	2,59 ± 0,03
	Л	1,89 ± 0,02	1,80 ± 0,03*	1,72 ± 0,06	1,52 ± 0,05*	2,59 ± 0,08	2,31 ± 0,05**
	А	1,90 ± 0,02	1,81 ± 0,02***	1,71 ± 0,07	1,49 ± 0,07*	2,60 ± 0,08	2,27 ± 0,04**
КДР ПП, см	Б	3,59 ± 0,03	3,57 ± 0,03	3,86 ± 0,07	3,86 ± 0,11	4,02 ± 0,07	4,00 ± 0,06
	Л	3,60 ± 0,03	3,48 ± 0,02**	3,87 ± 0,08	3,61 ± 0,09*	4,03 ± 0,06	3,88 ± 0,04**
	А	3,57 ± 0,02	3,49 ± 0,03*	3,85 ± 0,07	3,57 ± 0,09*	4,05 ± 0,05	3,72 ± 0,06***
ФВ ПЖ, %	Б	54,29 ± 1,53	55,20 ± 1,06	46,22 ± 1,31	50,6 ± 2,81	35,99 ± 2,20	39,96 ± 2,07
	Л	55,57 ± 1,04	58,48 ± 1,02*	45,87 ± 1,44	58,33 ± 2,77***	35,82 ± 2,19	41,38 ± 2,05*
	А	53,14 ± 1,19	57,12 ± 1,05*	47,48 ± 1,14	59,15 ± 2,37***	35,21 ± 2,16	42,23 ± 1,93**
ТПС ПЖ, см	Б	0,53 ± 0,06	0,52 ± 0,03	0,74 ± 0,03	0,69 ± 0,03	0,91 ± 0,04	0,92 ± 0,04
	Л	0,53 ± 0,02	0,47 ± 0,02*	0,72 ± 0,04	0,56 ± 0,02***	0,91 ± 0,05	0,72 ± 0,04*
	А	0,53 ± 0,01	0,47 ± 0,02*	0,77 ± 0,04	0,65 ± 0,02**	0,89 ± 0,04	0,74 ± 0,03*
СДЛА, мм рт. ст.	Б	32,84 ± 0,58	31,78 ± 0,19	35,48 ± 0,61	34,35 ± 0,78	38,73 ± 0,64	37,56 ± 0,37
	Л	32,40 ± 0,60	27,73 ± 0,15***	35,87 ± 0,56	32,80 ± 0,37***	38,50 ± 0,22	36,50 ± 0,34***
	А	33,08 ± 0,42	27,3 ± 0,23***	35,34 ± 0,66	30,25 ± 0,92***	39,82 ± 0,80	36,55 ± 0,30***
КДРЛЖ, см	Б	4,67 ± 0,14	4,65 ± 0,1	4,1 ± 0,23	4,25 ± 0,18	3,88 ± 0,14	4,02 ± 0,29
	Л	4,73 ± 0,07	4,77 ± 0,06	4,17 ± 0,15	4,26 ± 0,10	3,92 ± 0,26	4,21 ± 0,35
	А	4,61 ± 0,12	4,60 ± 0,09	4,06 ± 0,29	4,27 ± 0,24	3,87 ± 0,09	4,27 ± 0,24
КСР ЛЖ, см	Б	3,06 ± 0,07	3,12 ± 0,06	3,06 ± 0,08	3,20 ± 0,08	3,59 ± 0,22	3,61 ± 0,24
	Л	3,03 ± 0,08	3,21 ± 0,07	3,00 ± 0,08	3,27 ± 0,13	3,55 ± 0,26	3,77 ± 0,31
	А	3,15 ± 0,06	3,20 ± 0,08	3,09 ± 0,09	3,26 ± 0,09	3,71 ± 0,23	3,84 ± 0,27
КДОЛЖ, мл	Б	102,15 ± 4,55	104,22 ± 3,60	100,12 ± 5,30	102,93 ± 2,29	90,17 ± 5,00	95,65 ± 4,20
	Л	104,49 ± 3,44	107,83 ± 2,39	101,45 ± 5,24	104,47 ± 2,03	89,76 ± 6,59	105,00 ± 7,40
	А	99,38 ± 5,16	99,00 ± 4,36	98,97 ± 5,24	107,17 ± 3,04	91,73 ± 2,08	96,64 ± 3,42
КСОЛЖ, мл	Б	37,12 ± 2,09	39,99 ± 0,68	39,05 ± 2,22	40,29 ± 2,66	42,51 ± 3,01	42,21 ± 3,19
	Л	36,63 ± 2,11	40,64 ± 1,38	40,46 ± 1,96	40,48 ± 2,50	44,20 ± 3,09	43,25 ± 4,80
	А	39,25 ± 1,72	37,53 ± 0,53	39,17 ± 3,19	40,88 ± 3,95	45,55 ± 2,64	42,59 ± 3,90
ФВ ЛЖ, %	Б	60,38 ± 1,28	61,96 ± 1,87	56,39 ± 1,41	65,32 ± 2,57	53,64 ± 1,20	55,09 ± 2,51
	Л	62,38 ± 1,18	62,20 ± 1,78	58,33 ± 1,39	65,15 ± 2,35*	49,80 ± 1,19	58,50 ± 3,28*
	А	57,97 ± 1,35	61,62 ± 2,03	54,23 ± 1,56	66,23 ± 2,74*	50,24 ± 1,03	54,73 ± 1,64

увеличилось (с $1,05 \pm 0,02$ до $1,12 \pm 0,01$ $p < 0,01$). На фоне терапии амлодипином также отмечалось достоверное уменьшение КДР ПП (с $35,9 \pm 0,3$ до $32,4 \pm 0,2$ мм; $p < 0,01$) и ТПС ПЖ (с $5,3 \pm 0,3$ до $5,0 \pm 0,2$ мм; $p < 0,01$).

Важно отметить, что более выраженная динамика гемодинамических параметров, как на фоне лизиноприла, так и на фоне амлодипина, наблюдалась у больных с ХЛС и ХСН II А стадии. Анализ полученных данных показал, что к концу 12-й недели лечения СДЛА снизилось на 8,6 %, толщина ПС ПЖ уменьшилась на 21,6% и ФВ ПЖ увеличилась на 27,2% по сравнению с исходными показателями. Одновременно с этим в обсуждаемой группе больных наблюдалось достоверное снижение КДР и КДО ПЖ на 15,7% и 27,1% соответственно, что свидетельствовало о положительном влиянии лизиноприла на процессы ремоделирования ПЖ..

Следует подчеркнуть, что при такой выраженности ХСН у больных с ХЛС на фоне лизиноприла отмечалось

статистически достоверное изменение гемодинамических показателей, характеризующих функцию ЛЖ – повышение ФВ ЛЖ на 11,7% и уменьшение ТМЖП на 8,4%, по сравнению с исходными данными. Кроме того заслуживало внимания на фоне приема лизиноприла. При применении амлодипина у больных с ХЛС и ХСН II А стадии наблюдалась аналогичная направленность гемодинамических изменений: статистически достоверное снижение СДЛА на 14,4%, уменьшение толщины ПС ПЖ на 15,9%, повышение ФВ ПЖ на 24,6%, снижение КДО ПЖ на 22,7%, по сравнению с исходными данными. Терапия амлодипином приводила к улучшению функционирования и ЛЖ, о чем свидетельствовало повышение ФВ ЛЖ на 22,1% и уменьшение ТМЖП на 10,3%.

Особый интерес вызывал анализ изменения параметров внутрисердечной и легочной гемодинамики в результате проведенного лечения у больных с ХЛС и ХСН II Б стадии. В подгруппе больных, получавших ли-

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне терапии лизиноприлом и амлодипином

Показатели		1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
		Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
ФЖЕЛ, %	Б	61,44 ± 3,92	63,01 ± 4,08	58,21 ± 2,10	60,82 ± 3,02	52,61 ± 3,12	52,98 ± 3,63	50,16 ± 3,01	50,69 ± 2,60
	Л	61,76 ± 3,72	69,70 ± 5,47	58,62 ± 1,86	63,25 ± 3,12	53,84 ± 3,13	54,94 ± 2,86	51,74 ± 2,90	53,29 ± 2,57
	А	61,23 ± 4,53	64,40 ± 2,75	57,96 ± 2,40	61,82 ± 2,74	50,65 ± 3,86	51,06 ± 4,33	49,40 ± 3,06	50,21 ± 2,34
ОФВ1 %	Б	55,33 ± 5,14	55,68 ± 5,16	54,29 ± 2,98	55,12 ± 2,15	51,68 ± 4,37	52,04 ± 3,67	45,78 ± 3,63	45,99 ± 3,58
	Л	58,59 ± 4,10	58,92 ± 6,18	56,79 ± 2,32	56,54 ± 3,78	51,46 ± 4,79	52,90 ± 3,59	45,93 ± 3,85	46,56 ± 4,37
	А	54,87 ± 5,58	56,16 ± 4,37	53,48 ± 3,24	57,26 ± 0,99	52,57 ± 4,88	54,03 ± 4,06	46,75 ± 3,58	47,87 ± 3,29
ПОС, %	Б	53,07 ± 0,85	54,21 ± 0,91	50,12 ± 1,25	50,23 ± 0,57	48,74 ± 0,41	49,12 ± 0,33	42,57 ± 0,60	43,30 ± 0,69
	Л	53,05 ± 0,83	54,20 ± 0,8	49,89 ± 0,61	50,56 ± 0,43	48,63 ± 0,42	49,17 ± 0,33	42,53 ± 0,61	43,36 ± 0,72
	А	53,06 ± 0,94	54,23 ± 0,98	50,56 ± 1,44	50,07 ± 0,94	48,96 ± 0,43	49,26 ± 0,39	42,65 ± 0,52	43,51 ± 0,60
МОС25, %	Б	30,82 ± 4,14	31,29 ± 4,21	20,73 ± 1,91	21,22 ± 2,31	17,07 ± 1,61	17,21 ± 1,09	10,02 ± 0,60	11,01 ± 0,63
	Л	29,28 ± 4,31	27,59 ± 4,47	20,97 ± 1,95	21,40 ± 2,76	16,80 ± 1,65	18,05 ± 1,03	9,99 ± 0,57	11,09 ± 0,64
	А	32,47 ± 4,30	36,85 ± 4,11	19,33 ± 1,92	24,34 ± 2,24	17,96 ± 1,58	17,84 ± 1,18	10,30 ± 0,61	11,30 ± 0,62
МОС50, %	Б	20,41 ± 1,88	20,29 ± 1,56	19,07 ± 2,02	21,25 ± 2,01	16,02 ± 1,10	18,66 ± 1,24	8,74 ± 0,88	8,98 ± 1,00
	Л	20,57 ± 1,55	20,13 ± 1,64	19,43 ± 2,10	24,09 ± 2,09	16,19 ± 1,02	18,73 ± 1,18	8,70 ± 0,89	9,87 ± 1,01
	А	19,14 ± 2,22	20,87 ± 1,41	18,73 ± 2,03	22,42 ± 2,07	15,98 ± 1,14	18,59 ± 1,36	8,90 ± 0,83	10,20 ± 0,97
МОС75, %	Б	21,12 ± 3,82	25,12 ± 2,61	18,69 ± 1,94	19,01 ± 1,62	17,03 ± 1,03	19,02 ± 1,24	9,05 ± 0,72	9,18 ± 0,93
	Л	22,05 ± 3,77	27,23 ± 2,44	18,51 ± 2,24	19,10 ± 2,18	17,32 ± 1,01	20,12 ± 1,65	9,00 ± 0,67	9,87 ± 0,94
	А	21,08 ± 3,97	26,56 ± 2,71	19,61 ± 1,74	24,28 ± 1,58	16,70 ± 1,06	18,11 ± 1,29	9,37 ± 0,71	10,16 ± 0,90

Примечание: Б – подгруппа, получавшая базисную терапию; Л – лизиноприл; А – амлодипин.

зиноприл, к концу периода наблюдения отмечалось статистически достоверное снижение СДЛА на 5,2%, уменьшение толщины ТПС ПЖ на 21,0%, снижение КДР ПЖ на 25,0% и КСР ПЖ на 10,3% по сравнению с исходными данными. Со стороны ЛЖ следует отметить достоверное повышение ФВ ЛЖ на 17,5% и уменьшение ТЗС ЛЖ на 10,5%, что свидетельствует об улучшении сократительной функции ПЖ и ЛЖ в условиях снижения легочной гипертензии. Анализ показателей гемодинамики через

12 недель терапии, у больных получавших амлодипин, позволил выявить достоверное снижение СДЛА на 8,2%, уменьшение толщины ПС ПЖ на 13,7% и диаметра ЛА на 7,8% по сравнению с исходными данными, что указывало на улучшение структурно-функционального состояния миокарда ПЖ.

Важное место в работе отводилось изучению влияния проводимой терапии на параметры ФВД у обследуемых больных (табл. 2). Следует подчеркнуть, что на фоне терапии как лизиноприлом, так и амлодипином нами не было отмечено достоверных изменений показателей ФВД, что свидетельствовало об отсутствии отрицательного влияния проводимой терапии на бронхиальную проходимость.

Обсуждение

В проведенном исследовании выявлена положительная динамика как клинических симптомов, так и показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики на фоне терапии лизиноприлом или амлодипином у всех больных с ХЛС. Вместе с тем, выделены особенности медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений у больных ХЛС в зависимости от выраженности ХСН. Так, результатами проведенного исследования установлено, что длительное применение лизиноприла

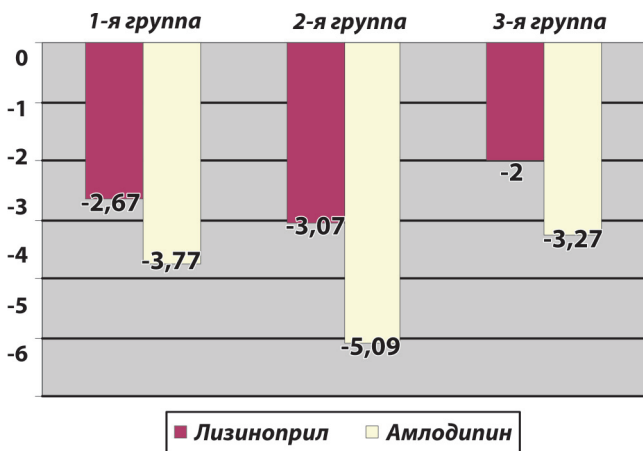


Рис. 1. Динамика систолического ДЛА на фоне терапии фозиноприлом и амлодипином.

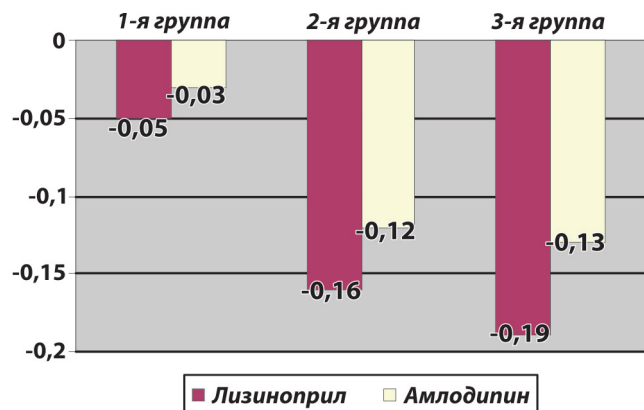


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики толщины передней стенки правого желудочка на фоне терапии фозиноприлом и амлодипином.

и/или амлодипина приводило к достоверному снижению СДЛА у больных всех групп, однако наибольшее снижение СДЛА наблюдалось у больных с ХЛС и ХСН II А стадии (рис. 1).

Обращает на себя внимание выраженный регресс гипертрофии ПЖ под влиянием терапии лизиноприлом у всех обследованных больных, который обусловлен как уменьшением легочной гипертензии, так и уменьшением его ремоделирования вследствие снижения активности тканевых компонентов РААС. В подгруппах больных, получавших амлодипин, достоверное уменьшение толщины ПС ПЖ отмечалось у больных с ХСН II А и II Б стадии (рис. 2).

Необходимо отметить, что корригирующее влияние проводимой терапии на размеры полости и объемные показатели ПЖ, диастолическую функцию ПЖ наблюдалось у больных с ХЛС и ХСН II А и II Б стадии, принимавших лизиноприл, что свидетельствовало об эффективности воздействия данного иАПФ на процессы ремоделирования ПЖ при декомпенсации ХЛС. Вместе с тем на фоне лечения амлодипином у больных с ХЛС и ХСН II А стадии, в результате выраженного снижения СДЛА, отмечалось достоверное уменьшение КДО ПЖ.

Выявленное в ходе исследования значимое увеличение ФВ ПЖ у больных с ХЛС и ХСН II А стадии было отмечено как в результате применения лизиноприла, так и амлодипина. Данный факт можно объяснить, с одной стороны, уменьшением гемодинамической нагрузки на ПЖ и регрессом патологического ремоделирования ПЖ на фоне лечения лизиноприлом, с другой стороны, улучшением функционирования правых отделов сердца вследствие выраженного снижения СДЛА и уменьшения постнагрузки под влиянием терапии амлодипином у этой категории больных.

Особого внимания заслуживает корригирующее влияние лизиноприла на показатели функционирования ЛЖ у больных с ХЛС и ХСН, что проявлялось не только улучшением диастолической и систолической функции ЛЖ, но и регрессом гипертрофии ЛЖ, особенно у больных с ХСН II А стадии.

Следует подчеркнуть, что наиболее выраженная динамика показателей гемодинамики как на фоне применения лизиноприла, так и амлодипина регистрировалась у больных с ХЛС и ХСН II А стадии. В то же время, у больных с ХЛС и ХСН II Б стадии, как показало наше исследование, возможности медикаментозной коррекции были существенно ниже.

Важно отметить, что на фоне базисной терапии наблюдалась тенденция к нарастанию легочной гипертензии и ухудшению функционирования, прежде всего, правых отделов сердца, что указывает на необходимость включения в схему лечения больных с ХЛС медикаментозных препаратов, позволяющих корректировать гемодинамические изменения и предотвращать прогрессирование ХСН.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость и лизиноприла, и амлодипина. Лишь в одном случае (2,2%) была отмена лизиноприла по настоянию больного в связи с усилением сухого кашля.

Выводы

Длительное применение ингибитора АПФ лизиноприла и БКК амлодипина при компенсированном ХЛС приводит к снижению диастолической функции ПЖ и ЛЖ. Отмечается тенденция к уменьшению толщины передней стенки ПЖ, систолического и диастолического размеров обоих желудочков.

У больных с исходнокомпенсированным ХЛС, которые получали базисное лечение, через 12 недель наблюдения становятся максимальными признаки диастолической дисфункции ПЖ по типу замедленной релаксации. Увеличиваются размеры ПЖ, ПП, повышается СрДЛА, появляются умеренно выраженные признаки систолической дисфункции ПЖ, а также систолической и диастолической дисфункции ЛЖ I типа.

Длительное применение лизиноприла или амлодипина при декомпенсированном ХЛС приводит к существенному улучшению диастолической функции ПЖ и ЛЖ, к достоверному уменьшению систолического и диастолического размеров обоих желудочков и предсердий, чего не обеспечивает базисная терапия.

Литература

- Ozer H, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2001;14(6):557-561.
- Sietsema K. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001;33(7):656-661.
- Swidmcka-Szuskowska B. Chronic cor pulmonale. *Pol Merkuriusz Lek.* 2000;9(52):721-725.
- Авдеев СН, Царева НА, Чучалин АГ. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. *Сердечная Недостаточность.* 2002;3(3):144-148.
- Арутюнов ГП, Корсунская МИ, Вершинин АА, и др. Некоторые проблемы комплексной терапии дисфункции правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сердечная Недостаточность.* 2000;1(2):82.
- Арутюнов ГП, Корсунская МИ, Чернявская ТК. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. *Тер. архив.* 2000;10:52-56.

7. Демихова ОВ, Дегтярева СА, Серебряная БА. Оценка эффективности длительного применения эналаприла в комплексной терапии хронического легочного сердца. *Клиническая медицина*. 2003;7:32-36.
8. Ишина ТИ, Маринин ВФ, Фомина ИГ. Место амлодипина в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клиническая медицина*. 2003;4:54-57.
9. Ольбинская ЛИ, Андрущишина ТБ, Белов АА. Эффективность и безопасность антигипертензивной терапии Диротеном у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Русский медицинский журнал*. 2002;10(10):472-474.
10. Ребров АП, Кароли НА. Хроническое легочное сердце у больных бронхиальной астмой. *Сердечная Недостаточность*. 2002;3(3):120-123.
11. Федорова ТА, Химочко ТГ, Ройтман АП. и др. Нейро-гуморальные аспекты формирования легочного сердца при хронических обструктивных болезнях легких. *Российский кардиологический журнал*. 2003;6:25-28.
12. Корнейчук НН. Эффективность фармакологической коррекции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хроническом легочном сердце: Автореф. дисс. к.м.н. Кишинев, 2006;22.

Corresponding author

Necula, Gheorghe, Medical Resident

Department of Internal Medicine N 6

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

Telephone: 37322 267024

E-mail: georgeous@mail.md

Manuscript received December 14, 2009; revised manuscript June 18, 2010

Сравнительная эффективность лозартана и лизиноприла в терапии хронической сердечной недостаточности

Е. Тофан, В. Гончар, И. Буторов, Г. Некула, И. Кошуг

Кафедра Фармакологии и клинической фармации, ГУМФ им. Н. Тестемицану

E. Tofan, V. Gonciar, I. Butorov, G. Necula, I. Cosciug

Comparative Efficiency of Losartan and Lisinopril in the Treatment of Chronic Heart Failure

The aim of the work was to appreciate the influence of the antagonist of AT I receptors Losartan on the hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart. Were examined 50 patients with chronic heart failure (CHF) of III functional class (FC) and the ejection fraction of the left ventricle (L. V) less than 45%, with average age – 62.1 ± 2.4 years old. All patients formed 2 groups: patients from the 1st group (n = 25) took 50 mg of Losartan once in 24 hours, the 2nd (n = 25) – Lisinopril 10 mg. The treatment lasted 24 weeks. By the results of the study, it was established that Losartan provoked a more efficient diminishing of the clinical symptoms of CHF in comparison with Lisinopril, the diminishing of the left atrium and ventricle in size and contractility enhancement of the left ventricle.

Key-words: chronic heart failure, Losartan, Lisinopril, myocardium remodeling.

Реферат

Целью работы было изучение влияния антагониста рецепторов АТ-1 Лозартана с гемодинамическими и морфофункциональными параметрами сердца. Было исследовано 50 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III стадии и выбросом левого желудочка меньше 45%, средний возраст – $62,1 \pm 2,4$ года. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты первой группы (25 больных) получали 50 мг Лозартана однократно в 24 часа, пациенты второй группы (25 больных) – Лизиноприл 10 мг. Наблюдение проводилось 24 недели. Соответственно полученным результатам было установлено, что лозартан в большей степени провоцирует эффективное уменьшение клинических симптомов ХСН по сравнению с лизиноприлом, уменьшает размер левых камер сердца и улучшает функцию левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, Лозартан, Лизиноприл, миокарда ремоделирование.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это распространенный исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний. В начале XXI века ХСН стала одной из главных проблем медицины в связи с распространенностью этой патологии, высокой летальностью, частыми госпитализациями и стоимостью лечения [1, 5]. Несмотря на очевидные достижения современной медицины и все усилия, предпринимаемые в профилактике и лечении данной патологии, распространенность ее не только не снижается, но неуклонно возрастает.

Наиболее частой причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), а среди больных с ИБС особо тяжелый контингент представляют пациенты с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка. Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – это ключевой механизм ремоделирования левого желудочка, поэтому блокаторы этой системы считают обязательным компонентом лечения сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ стали первой группой препаратов, действующих непосредственно на РАС и внедрённых в широкую клиническую практику [8, 9,

10]. Снижая активность РАС и активируя систему брадикинина, ингибиторы АПФ проявляют благоприятное антиремоделлирующее действие, смещая «чашу весов» в сторону вазодилатирующего, диуретического и антипролиферативного компонента [3]. Гармоничное сочетание эффективности и безопасности позволили этому классу лекарственных средств завоевать достойное место в лечении больных с ХСН. Вместе с тем, во всем мире отмечается разрыв между опубликованными рекомендациями по лечению ХСН и реальной ситуацией в практической медицине, что, несомненно, сказывается на результатах лечения. Несмотря на внедрение ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов и антагонистов альдостерона, терапия ХСН остается недостаточно эффективной, в связи с чем возникает необходимость дифференцированного подхода к их применению и дозированию [2, 4]. Задачи лечения больных ХСН включают в себя не только уменьшение симптомов СН и улучшение качества жизни пациентов, но и снижение темпа прогрессирования ХСН и летальности. В рандомизированных клинических исследованиях доказано, что летальность снижается при лечении ингибиторами АПФ, гидралазином и изосорбитом динитратом, блокаторами β-адренергических рецепторов и спиронолактоном [3, 6, 7]. Вопрос о клинических преимуществах блокаторов рецепторов ангиотензина II пока не решен и продолжает активно изучаться.

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность антагониста рецепторов AT-I лозартана и ингибитора АПФ лизиноприла в лечении больных ХСН.

Материал и методы

В исследование были включены 50 больных (средний возраст – 62,1 ± 2,4 лет) ХСН III стадии различной этиологии. По основным демографическим, клиническим параметрам, по выраженности гемодинамических расстройств, группы больных оказались практически идентичными. Их исходная характеристика представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатели	Группы обследованных больных	
	Основная группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)
Мужчин/женщин	13/12	11/14
Возраст, лет	61,8 ± 2,8	62,5 ± 1,9
Этиология ХСН:		
ишемическая болезнь сердца	20	21
пороки сердца	3	2
дилатационная кардиомиопатия	2	2
Ритм сердца:		
синусовый ритм	7	7
мерцательная аритмия	17	16
трепетание предсердий	1	2
Фракция выброса ЛЖ, %	38,66 ± 5,27	39,14 ± 7,28

Систолическая функция оценивалась по величине ФВ ЛЖ и степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу, диастолическая функция – по величине пиковой скорости раннего наполнения (ПСРМ), пиковой

скорости позднего наполнения (ПСПН), модулю упругости (МУ) и коэффициенту жесткости (КЖ). Морфофункциональные параметры сердца оценивались с помощью ЭхоКГ: определяли размеры левого предсердия (ЛП, см), конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический (КСР, см) размеры, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ в %. Толерантность к физической нагрузке, у больных ХСН, оценивали с помощью велоэргометрического теста. С определением общего объема выполняемой работы (ОВР, Вт) и продолжительностью нагрузки. Клинические и инструментальные исследования проводились до начала лечения, через 12 и 24 недели терапии. Обследованные больные были рандомизированы на две группы: в первую группу вошли 25 больных, получивших дополнительно к базисной терапии лозартан в дозе 50 мг однократно в сутки, пациенты второй группы (n = 25) – ингибитор АПФ лизиноприл в дозе 10 мг в сутки. Наблюдение за больными продолжалось в течение 24 недель, с контрольными обследованиями через 12 и 24 недели от начала терапии.

Оценка эффективности схем терапии включала изучение динамики клинических проявлений ХСН, переносимости повседневных физических нагрузок, гемодинамических показателей.

Полученные результаты обработаны на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ медико-биологического профиля STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., USA). Анализ проводился путем группировки данных, вычисления средних величин, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего. Для средних величин приведены значения средней арифметической и стандартной ошибки среднего квадратичного отклонения ($M \pm m$). Для оценки статистической достоверности различий средних величин применяли критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Анализ динамики клинических проявлений заболевания показал, что к 24 неделе лечения, у больных обследуемых групп отмечалось уменьшение выраженности одышки, периферических отеков; одновременно с этим наблюдалось и повышение переносимости повседневных физических нагрузок. Вместе с тем следует отметить, что

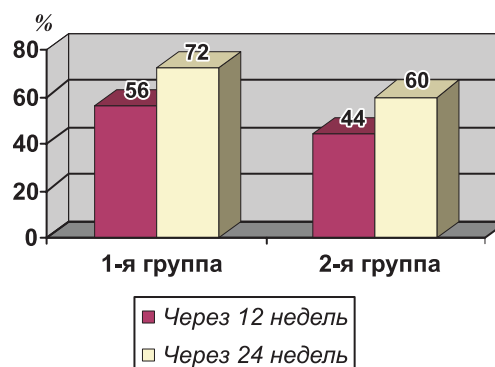


Рис. 1. Динамика одышки у обследованных больных под влиянием различных схем лечения.

динамика основных клинических проявлений ХСН при различных схемах лечения была неоднозначной. Так, в процессе лечения лозартаном через 12 недель исчезновение одышки отмечено в 56% случаев, через 24 недели – в 72% случаев (рис. 1). Проводимая терапия лизиноприлом также способствовала положительной динамике одышки, однако ее исчезновение через 12 недель лечения наблюдалось в 44%, через 24 недели – в 60% случаев.

Через 12 недель лечения, у больных получавших лозартан, одышка при физической нагрузке продолжала оставаться в 44%, тогда как при использовании лизиноприла – в 56% случаев. Периферические отеки в процессе лечения исчезли у 68% больных получавших лозартан и у 64% получавших лизиноприл (табл. 2).

Влияние различных схем фармакотерапии на функциональный статус больных ХСН представлено в табл. 3.

Включение в комплексную терапию лозартана позволило снизить ФК ХСН с $2,67 \pm 0,30$ до $1,84 \pm 0,25$ ($p <$

$0,05$), значимо увеличилась дистанция 6-минутного теста ходьбы с $267,2 \pm 39,3$ до $378,8 \pm 37,2$ (в среднем на 41,7%, $p < 0,05$). У больных получавших лизиноприл ФК ХСН снизился с $2,70 \pm 0,42$ до $1,98 \pm 0,35$ ($p > 0,1$), дистанция 6-минутного теста ходьбы увеличилась с $283,2 \pm 49,1$ до $375,8 \pm 44,4$ ($p > 0,1$), но в меньшей степени, чем в 1-ой группе.

До начала лечения у обследованных больных ЧСС составила $78,8 \pm 9,2$ и $79,0 \pm 8,5$ ударов в минуту. Через 24 недели лечения не наблюдалось достоверных изменений ЧСС ни в одной группе.

Приём лозартана способствовал недостоверному снижению САД и ДАД, причём более значимое снижение АД было выявлено у пациентов с сопутствующей АГ. При лечении лизиноприлом снижение САД составило 6,4% (с $141,8 \pm 12,5$ до $132,7 \pm 12,1$ мм рт.ст., $p > 0,1$) и ДАД на 9,7% (с $91,5 \pm 16,2$ до $83,3 \pm 13,4$ мм рт.ст., $p > 0,1$).

Таблица 2

Динамика клинических проявлений ХСН под влиянием различной терапии

Клинические симптомы	I группа (n = 25)			II группа (n = 25)		
	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 недели	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 недели
Одышка при физической нагрузке	25 100%	11 44%	7 28%	25 100%	14 56%	10 40%
Одышка в покое	2 8%	2 8%	0 0%	3 12%	2 8%	1 4%
Слабость	17 68%	10 40%	7 28%	18 72%	12 48%	11 40%
Сердцебиение	13 52%	9 36%	7 28%	14 56%	13 52%	9 36%
Акроцианоз	6 24%	3 12%	0 0%	5 20%	3 12%	1 4%
Периферические отеки	15 60%	10 40%	8 32%	19 76%	12 48%	9 36%

Таблица 3

Влияние исследуемых препаратов на функциональный статус больных ХСН

Группы обследованных больных	Период исследования	ФК ХСН	6-ти минутный тест ходьбы, м	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, в минуту
1-я (n = 25)	исходно	$2,67 \pm 0,30$	$267,2 \pm 39,3$	$138,1 \pm 15,4$	$88,4 \pm 12,4$	$88,5 \pm 11,2$
	через 12 нед.	$2,31 \pm 0,42$	$359,5 \pm 49,4$	$133,2 \pm 13,8$	$88,5 \pm 12,1$	$86,2 \pm 10,4$
	через 24 нед.	$1,84 \pm 0,25^*$	$378,8 \pm 37,2^*$	$129,8 \pm 13,4$	$88,2 \pm 13,2$	$79,7 \pm 11,2$
2-я (n = 25)	исходно	$2,70 \pm 0,42$	$283,2 \pm 49,1$	$141,8 \pm 12,5$	$91,5 \pm 16,2$	$86,7 \pm 12,5$
	через 12 нед.	$2,42 \pm 0,38$	$357,4 \pm 51,2$	$136,5 \pm 12,4$	$89,1 \pm 13,1$	$85,2 \pm 10,3$
	через 24 нед.	$1,98 \pm 0,35$	$375,8 \pm 44,4$	$132,7 \pm 12,1$	$83,3 \pm 13,4$	$80,5 \pm 11,2$

Примечание: * $p < 0,05$ - различия показателей статистически достоверны между исходными данными и через 24 недели лечения.

Таблица 4

Влияние различных схем терапии на показатели ЭхоКГ у больных ХСН

Группы обследованных больных	Период исследования	ФВ ЛЖ, %	КДРЛЖ, см	КСРЛЖ, см	СИ, л/мин/м ²	УО, мл
1-я (n = 25)	исходно	$36,4 \pm 3,1$	$6,8 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,2$	$63,7 \pm 3,2$
	через 12 нед.	$40,5 \pm 3,3$	$6,7 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,1$	$67,8 \pm 3,1$
	через 24 нед.	$46,1 \pm 3,2^{**}$	$6,6 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,1^*$	$70,9 \pm 3,3$
2-я (n = 25)	исходно	$35,8 \pm 3,3$	$6,7 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,1$	$63,4 \pm 3,4$
	через 12 нед.	$37,2 \pm 3,4$	$6,7 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,1$	$64,5 \pm 2,9$
	через 24 нед.	$41,8 \pm 3,1$	$6,7 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,1$	$65,1 \pm 3,1$

Примечание: * $p < 0,05$ - различия показателей статистически достоверны между исходными данными и через 24 недели лечения.

Таблица 5

Показатели ремоделирования сердца у больных ХСН до и после лечения

Параметр	Группы обследованных больных			
	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 25)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ИММЛЖ, г/м ²	131,4 ± 7,1	117,7 ± 7,5	144,3 ± 9,5	121,2 ± 9,3
ОТС, %	48,2 ± 1,4	44,0 ± 1,1*	45,9 ± 2,8	45,8 ± 2,8
ОПСС, дин*с*см-5	2201,9 ± 73,5	1894,0 ± 107,2*	2040,5 ± 89,7	2011,1 ± 110,3
КДДЛЖ, мм рт.ст.	12,6 ± 1,0	10,9 ± 1,2	11,7 ± 1,0	13,1 ± 0,8
ИКДОЛЖ, мл/м ²	49,9 ± 6,9	46,6 ± 7,5	50,4 ± 7,3	48,8 ± 6,8

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; КДД ЛЖ – конечное диастолическое давление в левом желудочке; ИК ДОЛЖ – индексированный к площади поверхности тела конечный диастолический объем левого желудочка. * - p < 0,05 – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 24 недели лечения.

Влияние исследуемых препаратов на показатели ЭхоКГ у больных ХСН представлено в табл. 4.

Лечение лозартаном в течение 24-х недель приводило к увеличению ФВ ЛЖ на 8,1% (p < 0,01), лизиноприлом – на 6,0% (p > 0,1).

Влияние лозартана и лизиноприла на морфофункциональные показатели сердца выражалось в уменьшении размеров левых камер сердца и увеличении сократительной функции миокарда ЛЖ. Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ до начала лечения лозартаном составил 5,6 ± 0,8 см, через 24 недели лечения – 5,0 ± 0,3 см (p > 0,1), лизиноприлом – 5,6 ± 0,7 и 5,5 ± 0,6 см до начала и в конце лечения соответственно (p > 0,1). Конечный диастолический размер (КДР ЛЖ) до начала лечения лозартаном составил 6,8 ± 0,7 см, лизиноприлом – 6,7 ± 0,5. Через 24 недели лечения – 6,6 ± 0,4 см и 6,7 ± 0,6 см соответственно (p > 0,1; p > 0,1 соответственно).

Более выраженные изменения были отмечены при оценке УО, СИ и ОПСС. Так, у больных получавших в комплексном лечении лозартан имело место существенное повышение СИ с 2,3 ± 0,2 до 2,8 ± 0,1 л/мин/м² (p < 0,05), снижение ОПСС с 2201,9 ± 73,5 до 1894,0 ± 107,2 дин.с.см⁻⁵ (p < 0,05) и наблюдалась существенная тенденция к увеличению УО с 63,7 ± 3,2 до 70,9 ± 3,3 мл (p > 0,1).

Показатели ремоделирования сердца у больных ХСН до и после лечения у больных обследованных групп представлены в табл. 5.

Исследования показали, что использование комбинированной терапии, включавшей лозартан и лизиноприл, оказывает более благоприятное влияние на показатели ремоделирования сердца, чем их применение в монотерапии. Нами отмечена достоверная положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ, снижение ИММЛЖ на 15,6% при снижении ОТС на 13,3% (табл. 5).

По данным велоэргометрического теста общий объем выполненной работы у больных ХСН увеличился на 36,2% под влиянием лечения лозартаном, на 31,8% - лизиноприлом. Длительность нагрузки увеличилась на 36% и 29% соответственно.

При оценке степени тяжести ХСН и контроля эффективности проводимых мероприятий, неоспоримое значение имеет динамика уровней BNP (мозговой

натрийуретический пептид). Анализ этого параметра в группе пациентов пролеченных лозартаном, выявил достоверное преимущество последнего по степени и стойкости снижения этого маркера тяжести ХСН в течение первых 12 недель лечения. Так, через 12 недель лечения значение BNP снизилось на 28,4 ± 3,2% и на 18,7 ± 3,1% (p < 0,05) в 1 и 2 группах, соответственно. Через 24 недели в 1-й группе степень снижения составила 16,5 ± 2,4%, в то время как во 2-й группе наблюдалось повышение его значения по сравнению с исходным уровнем на 2,9 ± 4,2% (p < 0,01).

Проводимая терапия способствовала достоверному снижению уровня общего холестерина на 18,4% и 12,5%, триглицеридов на 17,2% и 14,0% в 1-й и 2-й группах соответственно.

Установлено, что у пациентов, получавших лозартан с изначальным угнетением процессов тканевого дыхания, после лечения было выявлено достоверное увеличение константы скорости поглощения кислорода с 0,032 ± 0,03 до 0,040 ± 0,002 (p < 0,001). Наряду с достоверным уменьшением времени исчерпания запасов кислорода с 155,2 ± 10,8 до 131,7 ± 11,2 (p < 0,001) и времени исчерпания половины запасов кислорода с 39,6 ± 1,2 до 32,7 ± 1,6, (p < 0,001), что свидетельствует об улучшении процессов утилизации кислорода тканями, чего не наблюдалось у больных получавших лизиноприл.

Переносимость лекарственных препаратов в обеих группах была хорошей. У больных 1-й группы наблюдалась преходящая гипотензия – в 4,0% случаев, которая потребовала кратковременного снижения дозы, но не отмены препарата. Во 2-й группе больных побочные эффекты, возникшие за период наблюдения, в виде сухого кашля, преходящей гипотензии, потребовали снижения дозы лизиноприла в 8% случаев. Отмены препарата не потребовалось ни в одном случае.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что клиническая эффективность антагониста рецепторов АТ I – лозартана, и АПФ лизиноприла в составе базисной терапии была практически одинаковой после 24 недель лечения больных ХСН, осложнившей течение ИБС. Длительное непрерывное лечение лозартаном и лизиноприлом способствовало улучшению структурно-функциональных параметров сердца с повышением ФВ

ЛЖ в обоих случаях, но несколько больше у больных, получавших лозартан.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают данные ранее проведенных исследований о том, что включение в комплексную терапию больных ХСН антагониста рецепторов АТ-1 лозартана или ингибитора АПФ лизиноприла является реальной возможностью повышения эффективности лечения этого весьма тяжелого и распространенного заболевания.

Выводы

1. Блокатор рецепторов АТ-1 лозартан, наряду с другими средствами, необходимо считать препаратом первой линии в лечении хронической сердечной недостаточности.

2. Наряду с высокой клинической эффективностью лозартан обладает хорошей переносимостью, которая определяет высокую приверженность больных к лечению.

3. Дальнейшее изучение блокаторов рецепторов АТ-1 и их более широкое применение, особенно современных препаратов, обладающих улучшенными клинико-фармакологическими свойствами, позволит улучшить результаты лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Hamner JB, Ellison K. Predictors of hospital readmission after discharge in patients with congestive heart failure. *Heart & Lung*. 2005;34:234-237.
2. Mejhert M, Kahan T, Persson H, et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern J Card*. 2006;109:108-113.
3. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare

beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1226-1233.

4. Nichols KJ, Van Tosh A, DeBondt P, et al. Normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2008;24(7):717-725.
5. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2006;432.
6. Лазебник ЛБ, Дроздов ВН, Русская ЛВ, и др. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики. *Сердечная недостаточность*. 2005;6:19-22.
7. Ситникова МЮ, Лелявина ТА, Шляхто УВ, и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Сердечная недостаточность*. 2005;7:85-87.
8. Ситникова МЮ, Иванов СГ, Шляхто ЕВ. Пероксидация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. *Сердечная недостаточность*. 2006;3:188-191.
9. Рогов КА, Кальмаева ОВ. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. *Сердечная недостаточность*. 2006;1:29-32.
10. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, и др. Распределение ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;1:4-8.

Corresponding author

Tofan, Elena, Doctoral Student

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

29, Testemitanu Street, Chisinau

Republic of Moldova

Tel.: +37322 267024

E-mail: georgeous@mail.md

Manuscript received January 11, 2010; revised manuscript June 18, 2010

Osteosinteza internă în tratamentul fracturilor acetabulare

P. Croitor

Laboratorul Științifico-Practic Traumatismă Urgente

Centrul Național Științifico-Practic Medicină Urgentă, Chișinău

Internal Osteosynthesis in the Treatment of Acetabular Fractures

The paper presents the analysis of the surgical treatment of 48 patients with acetabular fractures treated in National Scientific-Practical Emergency Medicine from 2000-2007. Intervention of internal osteosynthesis has been the method of choice for treatment of acetabular fracture fixation. Means are selected according to fracture type classification by AO/ASIF: A1 type fractures osteosynthesis with screws is recommended (68.8% cases) and fractures type A2, A3, B and C - with plates and screws (31.2% patients). Remote results of acetabular fracture patients with type A, were found in 29 of 32 patients (90.6%) operated on by internal osteosynthesis. These results were taken 2-8 years after surgery, averaging 4.4 ± 0.1 years. Post-traumatic complications in patients with type acetabular fractures occurred through the lesion of the ischiadic nerve in five cases (15.6%). Clinical signs of injury (axonotmesis) of the ischiadic nerve disappeared in all patients over a period of 6-12 months after drug therapy, physiotherapy and treatment given by a physical therapist. Between four and five years two patients developed type-II posttraumatic osteoarthritis and two other patients five and six years were diagnosed with type-III post-traumatic osteoarthritis after five to six years. Over a period of 5, 7 and 8 years (mean 6.7 years) three patients developed type-IV posttraumatic osteoarthritis. Brooker heterotopic ossified type-I has been found in one patient 5 years after surgery and Brooker type-III in 3 patients.

Key words: internal osteosynthesis, acetabular fractures.

Внутренний остеосинтез в лечении переломов вертлужной впадины

В работе представлен персональный опыт хирургического лечения 48 пациентов с переломами вертлужной впадины, которые были оперированы в Национальный Научно-Практический Центр Скорой Медицинской Помощи в течение 2000-2007 годов. Внутренний остеосинтез является методом выбора при лечении переломов вертлужной впадины. Средства фиксации выбирались в зависимости от типа перелома по классификации АО/ASIF: в переломах тип А1 рекомендуется остеосинтез с шурупами (68,8% случаев), а в переломах типов А2, А3, В и С - с пластинами и шурупами (31,2% случаев). Отдаленные результаты, у пациентов с переломами вертлужной впадины типа-А, были диагностированы у 29 (90,6%) пациентов из 32 оперированных при открытом остеосинтезе. Эти результаты были определены в сроки от 2 до 8 лет, средняя была от $4,4 \pm 0,1$ лет. Посттравматические осложнения, как повреждение седалищного нерва, были определены в 5 (15,6%) случаях у пациентов с переломами вертлужной впадины типа А. Клинические признаки повреждения седалищного нерва исчезли у всех пациентов в течение 6-12 месяцев после медикаментозного лечения, физиотерапии и кинетотерапии. В позднем периоде к 4 и 5 годам у 2 пациентов развился посттравматический коксартроз второго типа и у 2 пациентов в периоде 5-6 лет развился посттравматический коксартроз третьего типа. А также у 3 пациентов в течение периода 5, 7, 8 лет (средний 6, 7 лет) развился посттравматический коксартроз четвертого типа. Осификаты Брукер тип I было у одного пациента, через 5 лет после выполнения открытого остеосинтеза и у 3 пациентов - Брукер тип III.

Ключевые слова: внутренний остеосинтез, переломы вертлужной впадины.

Introducere

Fracturile acetabului sunt considerate fracturi definitiv nerezolvate până în prezent, cu un pronostic nefavorabil și care cunosc în ultima vreme o frecvență majorată [16, 18, 19]. Aceste fracturi se produc prin „șoc al tabloului de bord” în accidente de circulație, prin traumatism direct în regiunea trohanteriană, prin cădere de la înălțime în picioare sau în genunchi etc. Joel M. Matta (2006) într-o investigație performantă pe un lot de 494 de fracturi deplasate de acetabul, tratate pe parcursul anilor 1990 - 2001 în Spitalul universitar din Los Angeles a stabilit, că în 70% dintre cazuri traumatismul a survenit în rezultatul accidentelor rutiere, în 13% - prin cădere de pe bicicletă, iar în 14% cazuri - în rezultatul catatraumatismelor [20]. Mai frecvent sunt afectați bărbații din grupa de vârstă 20-40 de ani [16]. Traumatismele asociate în fracturile acetabului constituie de la 40% la 44,8%, șocul traumatic de diferit grad întâlnindu-se în 59,7% dintre cazuri [4].

Literatura consacrată epidemiologiei fracturilor de acetabul este încă nu prea numeroasă. A. Gansslen et al (2004) au studiat epidemiologia leziunilor inelului pelvin și au constatat, că majoritatea au survenit în rezultatul accidentelor rutiere [8]. Pe parcursul ultimului deceniu s-a stabilit o creștere a datelor absolute și a indicatorilor relativi, determinați pentru fracturile acetabulare, astfel apreciindu-se o creștere cantitativă a acestor fracturi și o majorare a ponderii fracturilor de acetabul în structura traumatismului [2, 7]. Cele mai recente publicații (Grecu D. et al, 2003; Laird A. D., 2005; Вершинин А., 2005) au ajuns la concluzia, că incidența fracturilor acetabulare s-a redus în țările, în care s-a introdus legislația utilizării obligatorii a centurii de siguranță. În Republica Moldova până în prezent sunt limitate cercetările în tratamentul acestor fracturi și nu există niciun studiu al epidemiologiei lor. Kusturov V. (2009), în lucrarea sa „Tratamentul chirurgical al fracturilor oaselor bazinului în leziuni multiple și asociate” constată, că accidente rutiere constituie (64,37%) cauza principală a leziunilor multiple și asociate, care apar în traumatismul bazinului, după care urmează catatraumatismul (25,32%) și compresia cu o greutate excesivă (10,31%) [14]. De asemenea, autorul menționează, că în ultimele decenii se observă creșterea numărului și gradului gravității pacienților

cu fracturi instabile de bazin, care constituie 28% în structura politraumatismului.

Actualmente există mai multe clasificări ale fracturilor de acetabul, dar mai frecvent este aplicată clasificarea Tile M. (1987) cu trei tipuri A, B, C [17]; clasificarea lui E. Letournel (elaborată în 1964, reeditată de discipoli în 2003), care cuprinde 13 tipuri de fracturi, divizate în simple și complexe [1, 13] și clasificarea AO/ASIF, (1996) [3, 5, 6, 11]. Utilizarea diferitor clasificări de către diferiți autori complică compararea rezultatelor obținute.

Pe parcursul ultimilor ani metodele de tratament ale fracturilor acetabulare au fost supuse unor schimbări radicale cu o tendință spre chirurgicalizare. Această tendință s-a implementat la începutul anilor '90 ai sec. XX grație inițiativei lui Letournel E. și Judet R., care au pus bazele chirurgiei acetabului. Fracturile fără deplasare se tratează conservator prin tracțiune și protecție de împovărare până la 3 luni. Dar nu există o limită clară a gradului deplasării pentru acest tratament: Hufner T. et al. (2003) consideră acceptabilă deplasarea sub 2 mm [12], Буачидзе О. III. (2002) - până la 3 mm [4], iar Grecu D. și coautorii (2003) în fracturile fundului acetabular consideră accesibilă deplasarea până la 10 mm [10]. În diferite surse literare apar multipli termeni și modalități de aplicare a tracțiunii continue, mai ales în fracturile fundului acetabular. Însă fiind o fractură articulară, în care reducerea trebuie să fie anatomică, fixarea solidă și mobilizarea precoce, preferința actuală se îndreaptă spre tratamentul chirurgical. Mai frecvent este utilizată reducerea sângerândă și osteosinteza cu șuruburi sau placă (Chiu F.Y. et al, 2000; Гиршин С. Г., 2004), unii autori (Darcic M., 2005; Geoghegan J. M., 2006), optând pentru osteosinteza extrafocară [9, 15]. Rezultatul intervenției este considerat în dependență de exactitatea reducerii. Murphy D. et al (2003), prin reducerea anatomică a componentelor fracturii acetabului a obținut un rezultat bun la 90% dintre pacienți, iar în cazul de reducere imperfectă au fost înregistrate rezultate bune numai la 55% din pacienți; la pacienții cu luxație centrală și protruzie restantă a capului femural, rezultate bune au fost observate doar la 9% din cazuri [3]. În pofida progresului obținut în domeniul tratamentului acestor fracturi, rezultatele globale lasă de dorit, coxartroza și necroza aseptică a capului femural constituind 44% după

tratamentul conservator și 22,2% - după cel chirurgical [4], osificatele paraarticulare dezvoltându-se de la 14 la 50% cazuri, iar leziunile nervului sciatic constituind 10-15% în rezultatul traumatismului primar și 2-6% fiind iatrogene - după abordul Kocher-Langenbeck [19].

Material și metode

În cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Centrul Național Practico-Științific de Medicină Urgentă, pe parcursul anilor 2000-2007 au fost supuși osteosintezei interne 48 de pacienți cu fractură de acetabul. Marea majoritate (42 sau 85,7%) a acestor pacienți au fost bărbați cu vârsta medie de $36,6 \pm 1,8$ ani ($p < 0,05$).

Repartizarea pacienților, supuși osteosintezei interne, după mediul de rezidență, a fost aproximativ egală, distribuindu-se la 53,1% (26 pacienți) pentru mediul urban și 46,9% (23 pacienți) - pentru cel rural.

În funcție de ocupație, ponderea maximă a acestor pacienți au acumulat-o șomerii cu 38,8% (19 pacienți), după care au urmat muncitorii cu 22,4% (11 pacienți) și cei ce practică o activitate intelectuală - cu 14,3% (7 pacienți). Este de remarcat faptul, că pentru toate ocupațiile intervalul de încredere este mare, ceea ce denotă, că frecvențele obținute nu sunt statistic semnificative.

Repartizarea pacienților în dependență de mecanismul traumatismului a demonstrat, că ponderea majoră aparține accidentelor rutiere, pacientul aflându-se în automobil. Astfel au fost traumatizate 39 de persoane sau 79,6% din numărul total de pacienți, care au fost supuși osteosintezei interne. Alți trei pacienți (6,1%) au fost loviți de automobil, patru (8,2%) au căzut de la înălțimea corpului, câte un pacient au primit traumatismul prin agresiune, catatraumatism și în construcție.

Gravitatea fracturii a fost apreciată conform clasificării internaționale AO/ASIF (1990), descrise în capitolul precedent. Conform acestei clasificări, pacienții supuși osteosintezei interne s-au repartizat, după cum este prezentat în tab. 3, 2, cota majoră de 64,6% (31 de pacienți) atribuindu-se fracturilor de tip A I.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților, supuși osteosintezei interne, conform tipului fracturii

Tipul fracturii conform clasificării AO /ASIF	Frecvența, c.a.	Ponderea, %	Intervalul de încredere
A1	31	64,6%	50,4 - 78,3%
A2	1	2,1%	0,1 - 10,9%
B1	3	6,3%	1,3 - 16,9%
B2	7	14,6%	5,9 - 27,2%
B3	1	2,1%	0,1 - 10,9%
C1	1	2,1%	0,1 - 10,9%
C3	2	4,2%	0,5 - 14,0%
Clasificarea Pipkin			
Pipkin IV	2	4,2%	0,5 - 14,0%
Total	48	100,0%	

Datele din tab. 1 denotă faptul, că în acest lot au intrat și 2 pacienți cu fractură de cap femural de tipul Pipkin IV, care conform indicațiilor de tratament fusese recomandată intervenția de osteosinteză cu artroplastie primară, dar din cauza

incorectitudinilor de diagnostic și a planning-ului preoperator nu s-a programat endoprotezarea primară. Intraoperator, la ambii pacienți, s-a determinat fractura peretelui posterior și fractura capului osului femural. După concretizarea diagnosticului, la ambii pacienți s-a efectuat reducerea fragmentului capului femural și fixarea cu două șuruburi subcondral și a peretelui acetabular cu șuruburi, iar adăugător la un pacient s-a efectuat foraj transtrohanterocervicocefalic.

Aproximativ uniform s-au repartizat pacienții în funcție de partea afectată, cu o mică prevalare a acetabului drept - 25 de pacienți (52,1%) față de cel stâng - 22 de pacienți (45,8%). Un singur pacient (2,1%) a avut fractură bilaterală de tipul A I.

În ceea ce privește luxația capului femural, la pacienții care au fost supuși intervenției de osteosinteză internă, precum și la întregul lot, cota majoră (85,3%) aparține luxațiilor posterioare, cele centrale și anterioare fiind prezentate doar în cazuri unice. Variații mari s-au determinat la analiza timpului scurs de la traumatism până la reducerea luxației, acesta variind de la 2 ore la 17 zile, cu o medie de $40,9 \pm 15,5$ (o zi 17 ore și 30 minute). La 27 (79,4%) pacienți luxația a fost redusă în intervalul de timp de la 2 la 8 ore. Acești pacienți sunt cei care primar, după survenirea traumatismului au fost internați în cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, ceilalți 7 pacienți au fost transferați din instituțiile medicale raionale, din care considerente timpul reducerii luxației la ei a variat de la 3 la 17 zile (tab. 2).

Deoarece valoarea timpului decurs de la survenirea traumatismului până la reducerea luxației este direct proporțională cu rata apariției necrozei aseptice de cap femural în perioada postoperatorie tardivă, putem spune cu certitudine, că necroza aseptică de cap femural, apărută tardiv la unul dintre pacienții grupului este datorată anume faptului, că luxația, pe care a avut-o a fost redusă la 5 zile (120 ore) după traumatism.

Tabelul 2

Corelația dintre tipul fracturii, tipul luxației și valoarea medie a timpului de la traumatism până la reducerea luxației

Tipul fracturii	Tipul luxației			Timpul mediu până la reducerea luxației, ore	TOTAL	
	Posterioară	Centrală	Anterioară		c.a	%
A1	23	-	1	$38,2 \pm 20,2$	24	70,6
B1	1	1		$61,5 \pm 26,6$	2	5,9
B2	2	3		$3,4 \pm 1,3$	5	14,7
B3	1			72	1	2,9
Pipkin IV	2			$132 \pm 17,8$	2	5,9
TOTAL	29	4	1	$40,9 \pm 15,5$	34	100

Luând în considerație faptul, că toți pacienții supuși studiului dat au suportat fractura acetabulară în cadrul unui sau altui traumatism, este evident, că acești pacienți ar fi putut fi politraumatizați (tab. 3). Conform datelor bibliografice, în 85,1% cazuri, fractura de acetabul este asociată cu alte fracturi sau cu leziuni viscerale [15]. Studiul nostru a relevat, că din 48 de pacienți, care au fost supuși osteosintezei interne, numai 18 sau 37,5% au avut fractură izolată de acetabul, în celelalte 30 de cazuri (62,5%) ea fiind asociată. Astfel, din toți

pacienții grupului analizat, la 8 (16,7%) fractura de acetabul a fost asociată cu fractura oaselor bazinului. Dintre ei 7 au suportat fractură de bazin de tipul A I și unul - de tipul B I. Șase dintre pacienții cu fractură A I și cel cu fractură B I au suportat traumatismul în accident rutier, iar unul cu fractură A I a fost lovit de automobil. La calcularea riscului relativ, care este egal cu 0,44, s-a stabilit, că șansa de a suporta o fractură de acetabul complicată cu fractura bazinului, este de 0,44 ori mai mare, (dar mai mică decât 1) în cazul accidentelor rutiere față de cazurile lovirii pacientului de către automobil. Celelalte mecanisme n-au fost puse în calcul, deoarece ele n-au produs nici un caz de complicație prin fractură de bazin.

La 20 de pacienți sau 41,7% fractura de acetabul s-a asociat cu o comoție cerebrală, celelalte asocieri fiind de la maximum 5 la fractura cutiei toracice și fractura oaselor piciorului propriu zis la minimum 1 pentru fractura claviculei și fractura cu deplasare a rotulei (tab. 3).

În mediu la un pacient cu fractură acetabulară revin câte $1,29 \pm 0,18$ leziuni asociate (inclusiv comoția cerebrală și contuzia cutiei toracice). Cele mai multe asocieri au fost patru - la 3 pacienți (6,3%), inclusiv o femeie și doi bărbați. Șase pacienți (12,5%) au asociat la fractura acetabulară încă câte trei fracturi, 10 pacienți (20,8%) au asociat două fracturi și 12 pacienți sau 25,0% au prezentat câte o asociere (tab. 3).

Tabelul 3

Frecvența fracturilor acetabulare asociate cu alte fracturi

Tipul asocierii	Frecvența	Ponderea
Fractură de bazin	8	16,3%
Comoție cerebrală	20	42,6%
Contuzie a cutiei toracice	5	10,2%
Fractură de claviculă	1	2,0%
Fractură a coastelor (toate cazurile au fost unilaterale)	6	12,2%
Fractură de humerus	3	6,1%
Fractură a oaselor antebrăului	4	8,2%
Fractură deschisă a antebrăului distal	2	4,1%
Fractură de femur	3	6,1%
Fractură de rotulă	1 (cu deplasare)	2,0%
Fractură a oaselor gambei	4	8,2%
Fractură a oaselor piciorului propriu zis	5 (inclusiv un caz de fractură deschisă)	10,2%
Total	62	126,5%

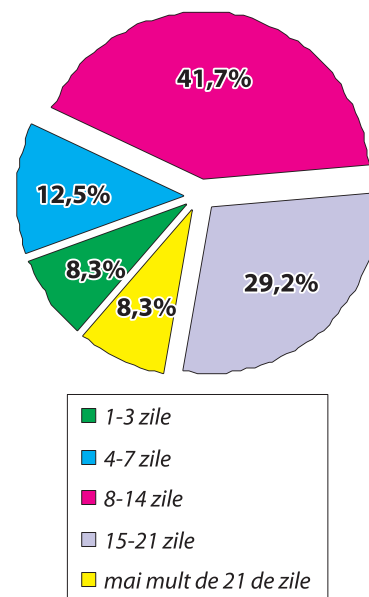


Fig. 1. Durata preoperatorie a pacienților cu fractură acetabulară tratați prin osteosinteză.

Un moment de o importanță deosebită pentru pacienții cu fractură acetabulară este planning-ul preoperator, care trebuie să fie relativ scurt și corect efectuat. Conform datelor bibliografice [5, 7], timpul optimal de efectuare a intervenției este ziua a 10 – 14 de la traumatism, timpul permis este de la 14 la a 21 zi. Cu cât timpul de la traumatism până la intervenție este mai mare, cu atât reducerea este mai complicată și probabilitatea obținerii unui rezultat satisfăcător - mai mică. Totodată, în cadrul unui politraumatism sever, compensarea survine relativ târziu, din care cauză 15 pacienți (31,3%) au fost operați în intervalul zilelor 14 – 21 (fig. 1).

Durata preoperatorie medie a pacienților din lotul dat a fost de $12,71 \pm 1,07$ zile ($p < 0,05$ comparativ cu întregul lot). Ponderea minimă de 8,3% (câte 4 pacienți) revenind duratei preoperatorii de până la 3 zile și celei de peste 21 de zile, iar cea maximă - perioadei de 8-14 zile, adică perioadei optimale pentru intervenție.

Caz clinic I. Pacienta A. în vârstă de 19 ani a fost internată în secția de reanimare a CNȘPMU pe data de 22.06.2001, după un accident rutier cu diagnosticul: Traumatism asociat. Traumatism cranio-cerebral închis. Contuzie cerebrală gradul I. Fractură deschisă cominutivă în treimea medie inferioară a

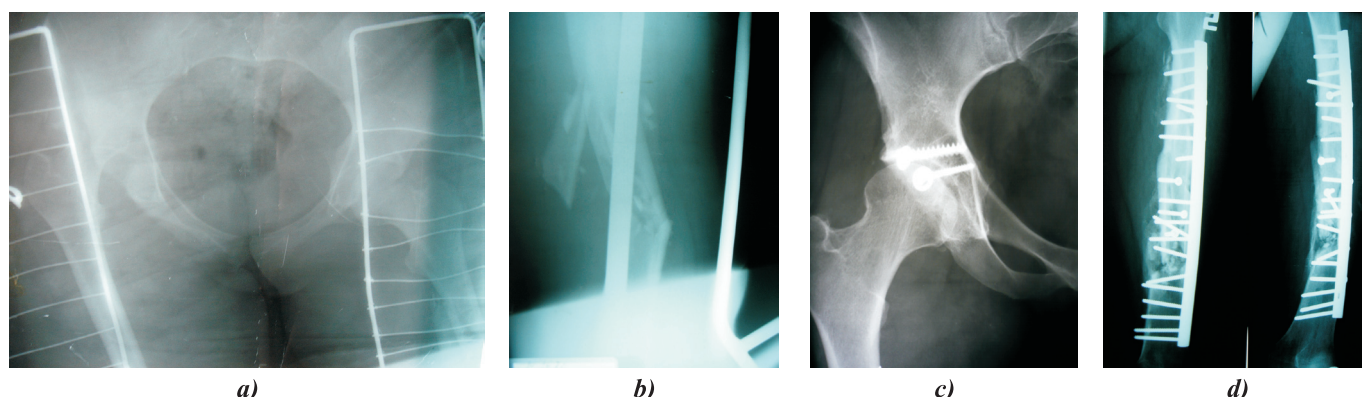


Fig. 2 (a, b, c, d). Pacienta A. Radiografiile pre- și postoperatorii (vezi textul).

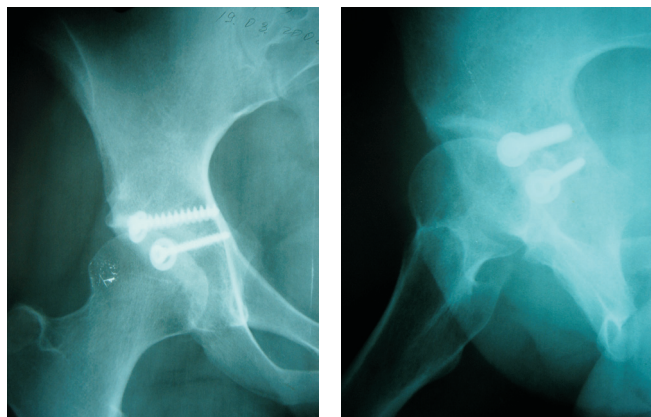


Fig. 3. Pacienta A. Radiografiile antero-posterioare și axiale ale șoldului drept la distanța de 7 ani, Matta – bun.

femurului stâng cu deplasarea fragmentelor Gustillo-Ander-son de tipul I (fig. 2b). Fractura peretelui postero-superior al cotilului pe dreapta de tipul A1 cu luxația postero-superioară a capului femural drept (fig. 2a). Neuropatie posttraumatică a nervului ischiadic pe dreapta. Șoc traumatic gradul I. Peste 3 ore de la traumatism, cu protecția anesteziei generale, a fost efectuată reducerea ortopedică a luxației postero-superioare a capului femural drept, după procedeul Kocher și s-a aplicat tracția scheletală de tuberozitatea tibiei drepte cu greutatea de 7 kg.

Peste 18 zile de la traumatism, într-o etapă au fost efectuate intervențiile chirurgicale: reducerea deschisă și fixarea cu două șuruburi a fracturii peretelui posterior al cotilului drept (fig. 2c) și reducerea deschisă a fracturii deschise Gustillo-Ander-son de tipul III A a femurului stâng în treimea medie-distală cominutivă cu deplasarea fragmentelor și fixarea cu placă înșurubată (fig. 2d).

În perioada postoperatorie pe membrul drept a fost aplicată gheata derotatorie pe atela Bohler. Plaga s-a cicatrizat primar. Rezultatele la distanță: conform scorului Harris = 100 puncte (rezultat excelent) la perioada de 7 ani după operație: flexia dorsală și plantară în articulația gleznei drepte este deplină, se menține o hipoestezie pe partea dorsală a falangelor plantei drepte (fig. 3 și 4).

Intervenția de osteosinteză acetabulară, care a fost aplicată pacienților descriși, este foarte traumatizantă și necesită o dotare tehnică adecvată și o asigurare anestezicologică cores-

punzătoare. Articulația șoldului este protejată de o structură musculară, sangvinică și nervoasă vastă, din care considerente selectarea corectă a abordului chirurgical este de o responsabilitate majoră. Analizele efectuate (Jones C. P., Lachiewicz P. F., 2004) pe loturi mari de pacienți au demonstrat, că calcifierile heterotopice, redorile articulare, persistența mersului șchiopătat și a durerilor postoperatorii, dezvoltarea pseudoartrozei marelui trohanter, cât și apariția complicațiilor septice țin nu numai de bolnav, de tipul intervenției și experiența chirurgului, dar și de calea de abord chirurgical folosită [10].

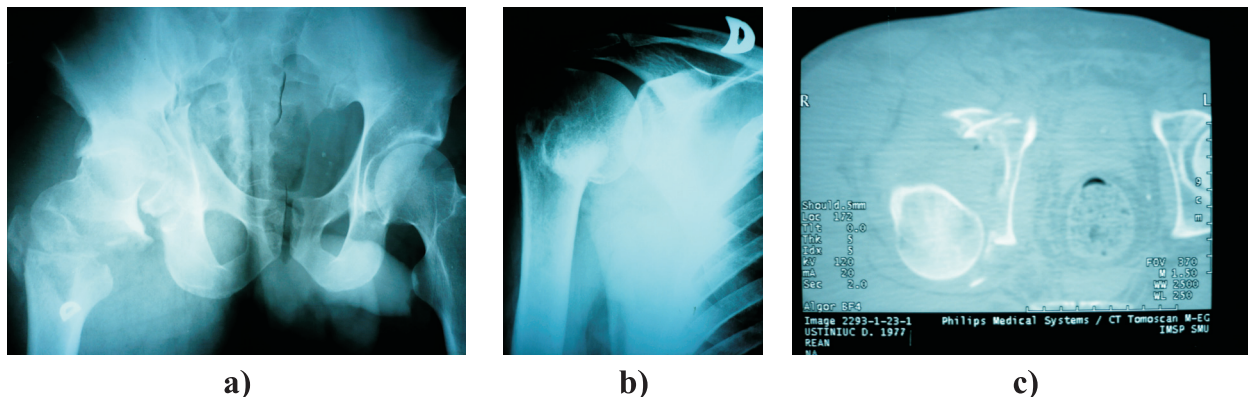
Este cunoscut faptul, că un deosebit rol în apariția acestor complicații îl are gradul de traumatizare a țesuturilor moi, secționarea excesivă a abductorilor, precum și durata intervenției, factori în mare măsură dependenți de abordul chirurgical utilizat. În general, alegerea căii de abord depinde de particularitățile anatomo-clinice ale cazului concret [13, 14]. În cadrul cercetării noastre, alegerea căii de abord chirurgical spre articulația coxo-femurală, a fost efectuată în dependență de caracterul și localizarea traumatismului. Astfel, în 26 de cazuri sau 54,2% a fost utilizat abordul Kocher-Langenbeck, inclusiv în 22 de cazuri - la pacienții cu fracturi de tip A și 4 pacienți cu fracturi de tip B.

Caz clinic V. Pacientul E. a fost transferat pe data de 16.07.07 la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă peste 72 de ore de la accidentul rutier, în care a participat în calitate de șofer, cu diagnosticul: Traumatism asociat; Traumatism cranio-cerebral închis; Comoție cerebrală; Fractură-luxație de șold drept; Fractura acetabului pe dreapta de tipul B1; Fractura masivului trohanterian pe dreapta cu deplasarea fragmentelor Ewans, tipul 4; Fractura colului chirurgical al osului humeral drept Neer cu 2 părți; Contuzia nervului ischiadic pe dreapta. În spitalul raional, unde primar a fost internat, i s-a efectuat tracția scheletară de tuberozitatea tibiei, imobilizare gipsată a membrului superior drept. La efectuarea laparoscopiei diagnostice a abdomenului s-a determinat, în regiunea bazinului mic un hematoma parietal. S-a aplicat atela la membrul pelvin drept și s-a transferat la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, or. Chișinău (fig. 5).

Pe data de 19.07.02 a fost efectuată operația: Osteosinteza fracturii cominutive a masivului trohanterian drept și fixarea cu fixator DHS-135 grade și șuruburi; Reducerea și osteosinteza fracturii acetabului drept cu placă mulabilă și șuruburi. Operația a fost efectuată din abordul Kocher-Langenbeck



Fig. 4. Pacienta A. Rezultatele la distanță peste 7 ani, Harris = 100 puncte.



a)

b)

c)

Fig. 5. Pacientul E. Radiografiile și CT preoperatorie:

a) antero-posterioară a bazinului, b) antero-posterioară a articulației umărului drept, c) CT a articulației șoldului drept.



Fig. 6. Pacientul E. Radiografia antero-posterioară a bazinului, postoperator precoce.

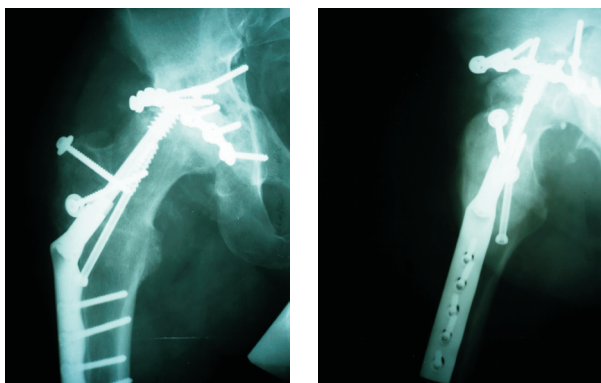


Fig. 7. Pacienta E. Radiografiile antero-posterioare și axiale ale articulației șoldului drept. Rezultat la distanță de un an: Scor Matta – nesatisfăcător.

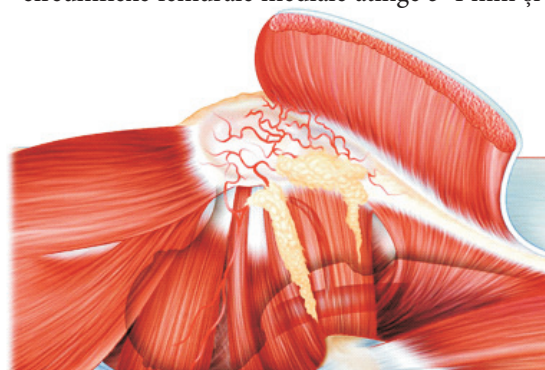
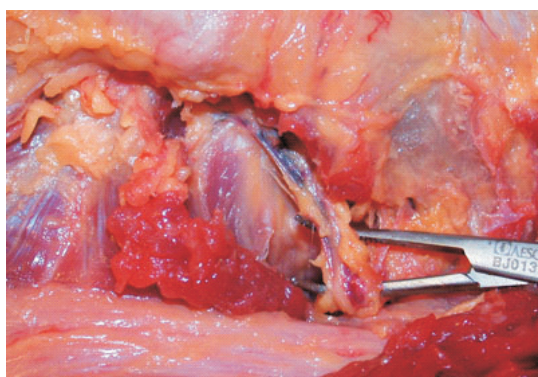


Fig. 8. Studiu anatomic și schema pachetului vascular circumflex medial femural.

cu efectuarea trohanterotomiei digastrice (fig.6). Perioada postoperatorie - fără complicații septice. La distanța de 1 an, la pacient s-a dezvoltat necroza aseptică a capului femural pe dreapta cu scorul Harris = 84 puncte (fig. 7).

După frecvență, utilizarea celorlalte aborduri, comparativ cu abordul Kocher-Langenbeck au fost utilizate mult mai rar. În 5 cazuri (10,4%) calea de acces spre articulația coxo-femurală a fost Kocher-Langenbeck cu osteotomia digastrică a trohanterului mare și anteriorizarea ultimului, ceea ce a permis o vizualizare mai bună a porțiunii postero-superioare a acetabului.

Până la aplicarea practică la pacienți, abordul Kocher-Langenbeck cu osteotomia digastrică a trohanterului mare a fost studiat de către autor în cadrul Centrului de Medicină Legală pe parcursul anului 2006. La 5 cadavre, prin procedura descrisă mai sus, a fost efectuat abordul Kocher-Langenbeck cu adăugarea procedurii, care a inclus osteotomia trohanterului mare cu anteriorizarea ultimului, care permite păstrarea arterei circumflexe femurale mediale, care vascularizează capul femural în 30% și permite vizualizarea mai bună a porțiunilor posterioară, superioară și supero-anterioară ale cotilului, facilitând din punct de vedere tehnic manipulațiile chirurgului în timpul operației.

În procesul efectuării disecțiilor cadaverice s-a constatat, că porțiunea extracapsulară a pachetului vascular circumflex medial al femurului, cel mai simplu se poate individualiza sub patratul femural la hotarul dintre $\frac{1}{4}$ superioară și $\frac{3}{4}$ inferioare ale acestui mușchi (fig. 8).

Prin acest studiu s-a precizat, că diametrul mediu al arterei circumflexe femurale mediale atinge 3-4 mm și este extrem

de important ca artera să fie păstrată pentru vascularizarea ulterioară a capului femural, ceea ce ar proteja capul femural de necroză. Anume această tactică s-a efectuat la cei cinci pacienți ai studiului nostru, scopul căruia a fost profilaxia necrozei aseptice de cap femural.

În 5 (10,4%) cazuri, drept cale de acces s-a utilizat abordul ilio-înghinal, în 3 (6,1%) - cel transtrohanterian, celelalte fiind utilizate în cazuri unice (tab. 4).

Tabelul 4

Frecvența utilizării diferitor aborduri chirurgicale în efectuarea osteosintezei

Abordurile	Frecvența	Ponderea
Kocher-Langenbeck	26	54,2%
Kocher Langenbeck+osteotomia digastrică a trohanterului mare	5	10,4%
Ilio-înghinal	5	10,4%
Transtrohanterian	3	6,3%
Gibson-Osborne	2	4,2%
Hardringe	2	4,2%
Moor-Gibson	2	4,2%
Smith-Petersen	2	4,2%
Ilio-femural	1	2,1%
Total	48	100,0%

În dependență de calea de abord spre articulația coxo-femurală, a variat semnificativ și durata intervenției. Cea mai scurtă în timp intervenție a fost în cazul utilizării abordului ilio-femural, de 90 de minute (o oră și 30 de minute), după care a urmat abordul Hardringe, care a necesitat în medie 97,5

± 2,5 de minute (o oră 37 de minute și 5 secunde). Abordul ilio-femural a servit drept cale de acces la un pacient, iar Hardringe – la doi din numărul total de pacienți, la care s-a efectuat osteosinteza internă și care au servit drept grup de studiu în cadrul cercetării noastre (48 de pacienți) (tab. 5).

După cum este relatat în tabelul 5, cea mai de durată intervenție a fost în cazul aplicării abordului Smith-Petersen, media fiind de 202,5 ± 14,2 minute sau 3 ore 22 minute și 5 secunde (p < 0,01). Prin intermediul acestui abord au fost operați 2 pacienți. Cota majoră a pacienților (55,1% sau 27 de pacienți) au fost operați cu ajutorul abordului Kocher-Langhenbek, cu o durată medie a intervenției de 112,7 ± 6,67 minute sau o oră 52 minute și 7 secunde (p < 0,01).

De asemenea, în funcție de abordul utilizat a variat semnificativ și volumul hemoragiei în timpul intervenției. Operația cu o cantitate minimă a hemoragiei a fost cea, în care s-a accesat prin intermediul abordului Kocher-Langenbeck+osteotomia digastrică a trohanterului mare, media hemoragiei fiind de 350,0 ± 9,7 ml, pe când în cadrul abordului Smith-Petersen volumul mediu al hemoragiei a fost de 950,0 ± 14,5 ml (p < 0,05). Este de remarcat faptul, că volumul hemoragiei a variat nesemnificativ (p > 0,05) în cazul efectuării abordurilor Kocher-Langenbeck+osteotomia digastrică a trohanterului mare, Hardringe, Kocher-Langenbeck și ilio-femural (tab. 6).

Rezultate

Rezultatele la distanță ale pacienților cu fractură acetabulară de tip A au fost apreciate la 29 (90,6%) de pacienți din 32 operați prin intermediul osteosintezei interne (tab. 7). Aceste

Tabelul 5

Durata osteosintezei în funcție de calea de acces

Clasamentul	Abordul	Durata medie a intervenției, min.	Numărul de pacienți, la care s-a folosit abordul dat
I	Ilio-femural	90	1
II	Hardringe	97,5 ± 2,5	2
III	Transtrohanterian	112,5 ± 14,3	3
IV	Kocher-Langenbeck	112,7 ± 6,67	26
V	Moor-Gibson	145 ± 5,0	2
VI	Gibson-Osborne	147,2 ± 4,3	2
VII	K-L+osteotomia digastrică a trohanterului mare	164,0 ± 12,3	5
VIII	Ilio-înghinal	173,8 ± 9,7	5
IX	Smith-Petersen	202,5 ± 14,2	2
	Total	130,4 ± 6,31	48

Tabelul 6

Variația volumului hemoragiei în funcție de calea de acces

Clasamentul	Abordul	Volumul mediu al hemoragiei, ml.	Numărul de pacienți, la care s-a folosit abordul dat
I	K-L+osteotomia digastrică al trohanterului mare	350,0 ± 9,7	5
II	Hardringe	375,0 ± 12,5	2
III	Kocher-Langenbeck	395,4 ± 9,5	26
IV	Ilio-femural	400	1
V	Transtrohanterian	450,0 ± 10,0	3
VI	Moor-Gibson	475,0 ± 12,8	2
VII	Gibson-Osborne	500,0 ± 10,0	2
VIII	Ilio-înghinal	620,0 ± 8,2	5
IX	Smith-Petersen	950,0 ± 14,5	2
	Total	447,5 ± 7,7	48

Tabelul 7

Rezultatele la distanță conform scorului Hariss și Matta

Tipul fracturii	Excelent		Bun		Satisfăcător		Nesatisfăcător		Total pacienți
	Hariss	Matta	Hariss	Matta	Hariss	Matta	Hariss	Matta	
A1	19	16	5	5	2	4	2	3	28
A2	-	-	-	1	1	-	-	-	1
Total	19 65,5%	16 55,2%	5 17,1%	6 20,7%	3 10,3%	4 13,8%	2 6,9%	3 10,3	29 100%

Tabelul 8

Rezultatele la distanță conform scorului Hariss și Matta

Tipul fracturii	Excelent		Bun		Satisfăcător		Nesatisfăcător		Total pacienți
	Hariss	Matta	Hariss	Matta	Hariss	Matta	Hariss	Matta	
B1	-	-	2	1	-	1	-	-	2
B2	4	4	1	-	1	2	-	-	6
B3	-	-	-	1	1	-	-	-	1
Total	4 44,5%	4 44,5%	3 33,3%	2 22,2%	2 22,2%	3 33,3%	-	-	9 100%

rezultate au fost apreciate la o distanță de la 2 la 8 ani, media fiind de $4,4 \pm 0,1$ ani.

Complicații posttraumatice la pacienții cu fractură acetabulară tip A s-au manifestat prin leziunea (axonotmezis) nervului ischiadic în 5 cazuri (15,6%). Semnele clinice ale leziunii (axonotmezis) a nervului ischiadic au dispărut la toți pacienții peste un interval de 6-12 luni după efectuarea tratamentului medicamentos, fizioterapeutic și kinetoterapeutic.

Într-o perioadă tardivă, la un recul de 4 și 5 ani, la 2 pacienți s-a dezvoltat coxartroza posttraumatică de gr. II, iar la alți doi pacienți, peste 5 și 6 ani s-a diagnosticat coxartroza posttraumatică de gr. III. De asemenea, la 3 pacienți peste o perioadă de 5, 7 și 8 ani (media 6, 7 ani) s-a dezvoltat coxartroza posttraumatică de gr. IV. Osificate heterotopice Brooker gr. I s-au manifestat la un pacient, peste 5 ani după efectuarea intervenției de osteosinteză internă, iar la 3 pacienți – Brooker gr. III.

Rezultatele la distanță, conform scalei Hariss, în osteosinteza realizată la 9 (81,8%) din 11 pacienți, s-au repartizat: rezultat excelent și bun - 7 pacienți, rezultat satisfăcător – 2 și rezultate nesatisfăcătoare n-au fost înregistrate. Conform indicelui radiografic Matta, rezultatele evaluate au fost excelente și bune în 6 cazuri, satisfăcătoare – în 3 cazuri, neînregistrându-se nici un caz cu rezultat nesatisfăcător (tab. 8).

Complicații precoce: leziunea posttraumatică (axonotmezis) a nervului ischiadic a fost diagnosticată la 2 pacienți și leziunea (axonotmezis) iatrogenă a nervului ischiadic, după abordul Kocher-Langenbek, s-a dezvoltat la un pacient. Semnele clinice ale leziunii posttraumatice (axonotmezis) a nervului ischiadic au dispărut, similar ca și la pacienții cu fractură de tip A, peste un interval de 6-12 luni, după efectuarea tratamentului medicamentos, fizioterapeutic și kinetoterapeutic.

Complicații tardive: la un an postoperator, un pacient a dezvoltat necroză aseptică de cap femural. Coxartroză de gr. II au manifestat 2 pacienți și de gr. III – 3 pacienți. Osificate heterotopice Brooker gr. II s-au dezvoltat la un pacient, peste 3 ani postoperator.

Rezultatele la distanță au fost apreciate la 2 pacienți din cei 3 ai subgrupului cu fractură de tipul C. Într-un caz rezultatul

la distanță de 3 ani, conform scorului Hariss, a fost excelent și într-un caz, peste 6 ani s-a dezvoltat coxartroza posttraumatică de gr. III, pacientul având rezultat nesatisfăcător. Similar a fost și rezultatul Matta.

Concluzii

1. Tratamentul chirurgical al fracturilor complexe de cotil prin metoda osteosintezei interne, asigură obținerea rezultatelor bune anatomice și funcționale în 64,68% cazuri ($p < 0,05$) și este recomandat pentru larga utilizare în practica ortopedico-traumatologică, iar rezultatele tratamentului trebuie urmărite pentru o perioadă de peste cinci ani, ceea ce demonstrează persistența lor în timp.

2. Intervenția de osteosinteză internă este metoda de elecție a tratamentului fracturilor acetabulare, mijloacele de fixare fiind selectate în funcție de tipul fracturii conform clasificării AO/ASIF: în fracturile de tipul A1 se recomandă osteosinteza cu șuruburi (68,8% cazuri), iar în fracturile de tipul A2, A3, B și C - cu plăci și șuruburi (31,2% pacienți).

Bibliografie

1. Beaulé PE, Dorey FJ, Matta J. Letournel classification for acetabular fractures: assessment of interobserver and intraobserver reliability. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:1704-1709.
2. Moed Berton R, Ajibade David A, Israel Heidi. Computed tomography as a predictor of hip stability status in posterior wall fractures of the acetabulum. *J Orthop Trauma.* 2009;23(1):7-15.
3. Brad A. Petrisor. Improving reliability in the classification of fractures of the acetabulum. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;123:228-233.
4. Croitor Gh. Tratamentul complex al coxartrozelor: Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2008;245.
5. Dhar S. Classification of acetabular fractures. *Indian J Orthop.* 2002;36(1):5-7.
6. Durkee N. Jarrod. Classification of common acetabular fractures: radiographic and CT appearances. *AJR.* 2006;187:915-925.
7. Engsborg Jack R, Steger-May Karen, Anglen Jeffrey O, et al. An analysis of Gait changes and functional outcome in patients surgically treated for displaced acetabular fractures. *J Orthop Trauma.* 2009;23:346-353.
8. Gansslen A, Pohlemann T, Krettek C. Ausgedehnte rekonstruktion des pflan nendaches nach redislokation einer acetabulum fraktur. *Unfallchirurg.* 2004;107:232-235.
9. Geoghegan JM. Acetabular fractures in the UK. What are the numbers? *Injury, Int. J. Care Injured.* 2007;38:329-333.

10. Grecu D, Tarniță D, Niculescu D, ș.a. Experiența personală în tratamentul fracturilor cu deplasare ale fundului acetabulului. *Revista de ortopedie și Traumatologie*. 2003;13(1-2):65-68.
11. Helfet DL, Bartlett CS. Acetabular fractures: Evaluation /classification treatment concepts and approaches. In: Reudi T.P., Murphy W.M. ed AO Principals of Fracture Management. New York: Thieme, 2000;419-443.
12. Hufner T. Navigierte reposition von acetabulum quer fracturen. *Unfallchirurg*. 2003;106:968-974.
13. Judet R, Judet J, Letournel E. Fractures of the acetabulum: classification and surgical approaches for open reduction: preliminary report. *J Bone Joint Surg Am*. 1964;46:1615-1646. Downloaded from www.ejbs.org on April 16, 2007. This information is current as of April 16, 2007.
14. Kusturov V. Tratamentul chirurgical al fracturilor oaselor bazinului în leziuni multiple și asociate: Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2009;240.
15. Kusturov V, Gornea F, Darciuc M. Osteosinteza bazinului cu dispozitiv de fixare externă în tratament complex a pacienților cu politraumatism. Materialele Conferinței a XII-a a Asociației Traumatologilor și Ortopezilor din Moldova. Galați, 19-21 mai. 2005;11-12.
16. Laird AD, Keatig JE. Acetabular fractures. A 16-year prospective epidemiological study. *J. Bone Joint Surg*. 2005;87-B(7):969-973.
17. Matos Marcos Almeida, Costa de Viveiros Adriano Moura, Barreto Bruno Garcia, et al. Reproducibility of Tile's classification of acetabular fractures. *Acta Ortop Bras*. 2006;14(5):253-255.
18. Marsh JL, Slongo TF, Angel J, et al. Fracture and dislocation classification compendium 2007. *J Orthop Trauma*. 2007;21(Suppl.10):62-67.
19. Matta JM, Olson SA. Factors related to hip muscle weakness following fixation of acetabular fractures. *Orthopedics*. 2000;23:231-235.
20. Matta Joel M. Operative treatment of acetabular fractures through the ilioinguinal approach: a 10-year perspective. *Lippincott Williams & Wilkins, Inc*. 2006;20(Suppl.1):20-29.

Corresponding author

Croitor, Petru, cercetător științific,
Laboratorul Științifico-Practic Traumatism Urgente
Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă
Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1
Tel.: 079400582
E-mail: croitor_petru@mail.md

Manuscript received June 07, 2010; revised manuscript October 05, 2010

Indicii homeostaziei fierului la pacienții cu hepatită cronică virală C

S. Maev

Catedra Medicină Internă nr. 4, Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Homeostatic Indexes of Iron in Patients with Chronic Form of Viral Hepatitis C

The aim of the study was to elucidate the homeostatic peculiarities of iron in patients who suffer from chronic form of viral hepatitis C (CVH C). As a result of the investigation of 102 patients with CVH C it was established a marked hiperferitinemia and a light sideremia that correlated with the activity level of inflammatory process and the viral infection phase. The increased serum concentration of iron and ferritin indicates an iron overload and may serve as prognostic marker of unfavourable evolution to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma at patients with CVH C.

Key words: hepatitis C, chronic, homeostasis, iron, Ferritin.

Показатели гомеостаза железа у больных хроническим вирусным гепатитом C

Цель данного исследования состояла в изучении особенностей обмена железа у больных хроническим вирусным гепатитом C (ХВГ C). На основании исследований, проведенных у 102 больных страдающих ХВГ C, было выявлено выраженное повышение концентрации сывороточного ферритина и незначительное повышение концентрации сывороточного железа, которые коррелируют с фазой вирусной инфекции C и степенью активности воспалительного процесса печени. Увеличение сывороточных концентраций ферритина и железа у больных с ХВГ C свидетельствуют о перенасыщении железом и служит неблагоприятным прогностическим маркером для развития фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: гепатит C, хронический, гомеостаз, железо, Ферритин.

Introducere

Infecția virală C este o problemă de sănătate publică la nivel mondial și rămâne a fi una din preocupările prioritare ale hepatologiei contemporane. Din datele epidemiologice ale OMS se poate constata, că la scară mondială infecția virală C afectează 3% din populație, ceea ce constituie aproximativ 170 de milioane subiecți. Hepatitele cronice virale s-au impus categoric printre problemele de valență medico-socială, datorită creșterii incidenței și gravității lor evolutive, severității prognostice și recuperării prelungite a bolnavilor cu această patologie [1].

Patologia hepatică este astăzi una dintre preocupările majore ale serviciului național de ocrotire a sănătății, deoarece datele statistice demonstrează creșterea continuă atât a incidenței, cât și a prevalenței hepatitelor cronice virale în Republica Moldova în ultimii ani. Astfel încât, incidența hepatitei cronice virale C (HCV C) în anul 2005 a constituit 776 de cazuri (21,6 la 100 000 de locuitori), iar în anul 2009 a constituit 1111 de cazuri (31,1 la 100 000 locuitori). Prevalența hepatitelor cronice virale C în anul 2005 a constituit 3824 de cazuri (106,4 la 100 000 locuitori), iar în anul 2009 - 7498 de cazuri (210,0 la 100 000 locuitori) [2]. Deseori HCV C

are o evoluție progresivă, cu consecințe nefavorabile, așa ca scăderea capacității de muncă, invalidizare sau mortalitate precoce a populației generale, inclusiv și a persoanelor apte de muncă, ca urmare a evoluției în ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular. Cercetările efectuate în ultimul deceniu, care au inclus studierea genomului VHC, elaborarea strategiilor de tratament etiologic, au o valoare incontestabilă pentru hepatologia contemporană. Însă, cu toate succesele remarcabile în acest domeniu, apare necesitatea cercetării continue a mecanismelor patogenetice de dezvoltare a hepatitei cronice virale C și depistarea factorilor, care împiedică eradicarea virusului sau obținerea în urma tratamentului etiologic a unui răspuns virologic susținut.

În ultimele decenii, un interes deosebit a fost acordat studierii particularităților metabolismului macro- și microelementelor la bolnavii cu patologie hepatică pentru a preciza mecanismele de implicare a elementelor chimice în evoluția hepatitei cronice virale C. Totuși, datele din literatură, care ar elucida metabolismul elementelor chimice la bolnavii cu hepatită cronică virală C, rămân a fi destul de modeste și reflectă incomplet mecanismele de implicare a acestora în patogenезa și evoluția acestei maladii. Aceste date ar putea contribui la perfectarea strategiilor de diagnostic și tratament al bolnavilor cu HCV C.

Hepatologia modernă este preocupată de rolul metabolismului fierului (Fe) în patologia ficatului și a posibilităților de corecție ale acestuia în cadrul programelor terapeutice la bolnavii cu hepatită cronică și ciroză hepatică. Din punct de vedere istoric, supraîncărcarea cu fier a ficatului a fost asociată cu hemocromatoza ereditară și talasemia sau cu un regim alimentar neobișnuit, însă ulterior, sideremia crescută a fost întâlnită și în hepatita cronică virală C [3].

Fe este un element esențial pentru diferite reacții oxidative, producătoare de energie, aproape la toate speciile. Distribuția Fe în organism este următoarea: 50% în hemoglobina celulelor roșii, 7% în mușchi (sub formă de mioglobină), 30% în depozite sub formă de feritină, restul fiind distribuit în citocromi și în ser. Fe din depozite este localizat în special la nivelul ficatului 25%, la nivelul măduvei osoase 7% și în celulele sistemului reticuloendotelial 7%. Spre deosebire de alte metale asigurate prin aport nutrițional, Fe este foarte bine conservat de către organism (Fe din hemoglobină și mioglobină reintră în circulație când acestea sunt degradate), excreția normală a Fe fiind un proces foarte lent, realizat prin descuamare epitelială și secreție intestinală. Feritina reprezintă principala formă de depozitare a fierului și servește drept indicator al depozitelor de fier în organism. Cea mai mare parte a feritinei existente în plasmă se sintetizează în ficat, iar concentrația feritinei în serul sanguin corelează cu conținutul total de feritină în organism [4].

Fierul este un microelement esențial aproape pentru toate organismele, însă în același timp poate fi toxic din cauza reactivității sporite cu oxigenul molecular, generând radicali liberi. Echilibrul între proprietatea Fe ca fiind un element esențial și, pe de altă parte, fiind un element citotoxic, este menținut de hepcidină, care este un hormon cu structură peptidică și este sintetizat în ficat.

În sindroamele de supraîncărcare cu fier, ficatul reprezintă principalul loc de depozitare. Supraîncărcarea cu fier a ficatului induce stresul oxidativ, cauzează deteriorarea lisosomilor și mitocondriilor, alterarea sistemului antioxidant și stimularea proliferării hepatocitelor. Absorbția excesivă de fier sau administrarea parenterală a unor preparate de fier, care depășesc capacitatea de depozitare a fierului sub formă de feritină, duc la formarea de hemosiderină, un oxid de fier coloidal cuplat cu o proteină. Acumularea excesivă de feritină și hemosiderină în organism determină apariția hemocromatozei. Supraîncărcarea cu fier, în afara hemocromatozei genetice, se întâlnește și în alte boli hepatice: hepatitele cronice virale, porfria *cutanea tarda*, steatohepatita, la pacienții cu șunturi spontane sau chirurgicale porto-sisteme, fierul fiind ca un factor comorbid, care crește severitatea și rata progresiunii bolilor hepatice nonhemocromatozice [5].

Material și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova. Lotul de studiu a fost constituit din 102 pacienți cu hepatită cronică virală C din diferite localități ale republicii, cu vârsta medie cuprinsă între $42,21 \pm 2,04$ ani. Repartizarea bolnavilor în loturi a fost efectuată în conformitate cu următoarele principii: în funcție de faza infecției virale (faza de reactivare, faza latentă); în funcție de gradul activității procesului inflamator hepatic (grad minimal și grad moderat-maximal). Din considerentele numărului mic de bolnavi cu activitate maximală, pentru a spori veridicitatea analizelor statistice, loturile de pacienți cu activitate moderată și maximală au fost reunite, formând lotul de pacienți cu activitate moderat-maximală. Pacienții cu grad minim al activității procesului inflamator hepatic au constituit 74,5% (76), iar cei cu activitate moderat-maximală au constituit 25,5% (26) din lotul de studiu. Lotul martor a fost alcătuit din 30 de persoane practic sănătoase, 50% (15) femei și 50% (15) bărbați, cu vârsta medie de $36,19 \pm 2,56$ ani, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale, a bolilor sistemului cardiovascular și țesutului conjunctiv, a dereglărilor autoimune și endocrine. Diagnosticul a fost stabilit respectiv sindroamelor hepatice de bază, la efectuarea examenului ecografic și scintigrafiei hepatice. Markerii virali au fost determinați prin aplicarea metodei imunoenzimatică ELISA, generația VI. Investigarea virusului hepatitei C (metoda cantitativă), a fost efectuată prin aplicarea REAL TIME PCR la aparatul ROTOR-GENE 6 000 CORBETT RESEARCH. Dozarea fierului în serul sanguin s-a efectuat prin metoda colorimetrică cu ajutorul seturilor de reagenți ale firmei ELITEH (Franța), conform instrucțiunilor anexate la test. Feritina serică a fost determinată prin metoda analizei imunoenzimatică ELISA cu folosirea seturilor de reagenți „DRG® Ferritin EIA-1872“ ale firmei DRG International Inc (USA), conform instrucțiunilor anexate la test.

Rezultate obținute

În baza cercetărilor efectuate în lotul de studiu, care a inclus 102 pacienți cu hepatită cronică virală C, s-a stabilit o con-

centrație crescută a fierului – $12,93 \pm 0,43 \mu\text{mol/l}$, comparativ cu același indice la persoanele sănătoase ale lotului martor – $10,20 \pm 0,40 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Evaluarea concentrației Fe în funcție de gradul de activitate a procesului inflamator hepatic la pacienții cu HCV C a relevat o concentrație mai înaltă a fierului la pacienții cu grad moderat-maximal de activitate a procesului inflamator hepatic – $15,44 \pm 1,09 \mu\text{mol/l}$, comparativ cu pacienții cu grad minim de activitate a procesului inflamator hepatic – $12,11 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) (tab.1).

Aprecierea concentrației serice a feritinei la pacienții cu HCV C ($n = 102$) a stabilit valori crescute atât la bărbați ($n = 44$): $181,19 \pm 15,63 \text{ ng/ml}$, cât și la femei ($n = 58$): $146,3 \pm 13,35 \text{ ng/ml}$ versus nivelul feritinei la persoanele sănătoase (bărbați $97,71 \pm 13,74 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$; femei $68,15 \pm 3,27 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$) din lotul martor. Nivelul feritinei la femeile din grupul pacienților cu grad moderat-maximal de activitate a procesului inflamator hepatic s-a dovedit a fi mai ridicat față de feritina la femeile cu gradul minim al procesului inflamator hepatic ($p < 0,05$) (tab. 1).

Evaluarea concentrației Fe în funcție de faza infecției virale la pacienții cu HCV C a relevat o concentrație crescută a fierului, atât la pacienții cu faza de reactivare a infecției virale C – $13,36 \pm 0,55 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$), cât și la cei cu faza latentă de $12,15 \pm 0,70 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$), comparativ cu indicele respectiv la persoanele sănătoase ale lotului martor (tab. 2). Aprecierea concentrației serice a feritinei în funcție de faza infecției virale la pacienții cu HCV C a pus în evidență valori crescute ale feritinei atât la bărbați, cât și la femei în ambele faze ale infecției virale versus indicii respectivi ale persoanelor sănătoase. Nivelul feritinei la bărbații cu faza de reactivare a infecției virale C s-a dovedit a fi mai ridicat decât nivelul feritinei la pacienții de sex masculin cu fază latentă a infecției ($p < 0,01$) (tab. 2).

Discuții

Datele prezentate au relevat un dezechilibru în homeostazia fierului la pacienții cu HCV C în ambele faze virale, atât în cea replicativă, cât și în cea latentă.

Evoluția hepatitei cronice virale C(HCV C) poate fi influențată de diverși factori, inclusiv și de nivelul fierului în organism. HCV C se asociază frecvent cu o acumulare ușoară sau moderată de fier în ficat, în special în celulele sinusoidale și Kupffer. Acumularea fierului în ficat poate agrava leziunile tisulare prin generarea radicalilor liberi și eliberarea citokinelor proinflamatoare și profibrogenetice, interferând cu sistemul imun. Rolul nociv al fierului asupra țesutului hepatic a fost confirmat de studiile cu suplimentare parenterală cu Fe a bolnavilor VHC pozitivi, aflați la hemodializă, fapt care a contribuit la apariția alterărilor hepatocelulare [7].

Prezența unei cantități crescute de fier a fost observată la pacienții cu HCV cronică chiar în absența consumului de alcool și a transfuziilor sanguine. Cantitatea de fier acumulată se corelează cu gradul inflamației și al leziunilor hepatocitare, ceea ce sugerează, că hepatocitele lezate reprezintă de fapt sursa fierului, care se acumulează. Mecanismele, prin care fierul contribuie la lezarea celulelor, sunt numeroase: formarea de specii reactive de oxigen cu peroxidarea lipidică și lezarea oxidativă a proteinelor și a acizilor nucleici, scăderea producerii de celule T, care afectează răspunsul celular antigen-specific, perturbarea funcției normale a celulelor NK și a celulelor Th, afectarea clearance-ului mediat imun al VHC de către celulele Kupffer sinusoidale [3].

Un grup de cercetători au studiat indicii metabolismului fierului pe un lot de 206 pacienți cu HCV C, care au administrat tratament antiviral combinat. S-a concluzionat, că creșterea feritinei serice în săptămâna a 12 de tratament, este un criteriu predictor independent pentru răspuns virusologic susținut. Din aceste considerente feritina serică a fost recomandată ca fiind un indice util pentru estimarea duratei maladiei și evoluției ei, înainte de începerea tratamentului și pentru a prognoza răspunsul terapeutic în timpul terapiei. Creșterea feritinei în timpul tratamentului antiviral este în mare parte independentă de hemoliză (indusă de Ribavirină) și, posibil, indică la activarea macrofagelor ca răspuns la antivirale [4].

Tabelul 1

Concentrația serică a fierului și feritinei în HCV C în funcție de gradul activității procesului inflamator hepatic

Indici	Lotul martor N = 30 (bărbați - 15, femei - 15)	Pacienți HCV C, activitate minimală n = 76 (bărbați - 26, femei - 50)	P	Pacienți HCV C, activitate moderat - maximală, n = 26 (bărbați - 19, femei - 7)
Fe ($\mu\text{mol/l}$)	$10,20 \pm 0,40$	$12,11 \pm 0,41^{**}$	$p < 0,01$	$15,44 \pm 1,09^{***}$
Feritina (ng/ml): Bărbați: Femei:	$97,71 \pm 13,74$ $68,15 \pm 3,27$	$172,02 \pm 18,52^{**}$ $135,86 \pm 16,17^{***}$	$p < 0,05$	$198,56 \pm 26,56^{***}$ $208,97 \pm 29,20^{***}$

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ Diferența dintre loturile de bază și lotul martor.

Tabelul 2

Concentrația serică a fierului și feritinei în hepatita cronică virală C în funcție de faza infecției virale

Indici	Lotul martor N = 30 (bărbați - 15, femei - 15)	Pacienți HCV C, faza de reactivare n = 68 (bărbați - 34, femei - 34)	P	Pacienți HCV C, faza latentă n = 34 (bărbați - 11, femei - 23)
Fe ($\mu\text{mol/l}$)	$10,20 \pm 0,40$	$13,36 \pm 0,55^{***}$		$12,15 \pm 0,70^*$
Feritina(ng/ml): Bărbați: Femei:	$97,71 \pm 13,74$ $68,15 \pm 3,27$	$193,67 \pm 11,83^{***}$ $154,45 \pm 11,13^{***}$	$p < 0,05$	$140,0 \pm 11,31^{***}$ $132,27 \pm 11,39^{***}$

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ Diferența dintre loturile de bază și lotul martor.

Hepatita cronică virală C deseori (40-74%) evoluează cu manifestări extrahepatice. Una dintre aceste complicații este porfiriea *cutanea tarda*, care este cauzată de supraîncărcarea cu fier [3].

Excesul de Fe s-a dovedit a fi unul dintre factorii fibrogenetici. Se știe, că stocurile hepatice de Fe în HC virală C accelerează progresia spre ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Rolul nociv al fierului asupra țesutului hepatic a fost confirmat de studiile cu suplimentare parenterală cu Fe a bolnavilor VHC pozitivi, aflați la hemodializă, fapt care a contribuit la alterări hepatocelulare [7]. A fost comparat efectul nociv al exceselor de Fe asupra ficatului în steatohepatită și în hepatita cronică virală și, ca urmare, în HC virală (B, C) s-au constatat sideremii mai înalte, comparativ cu steatohepatita nonalcoolică [10].

Licata și coaut. au relatat, că hiperferritinemia la pacienții cu HCV C non-obezi și non-alcoolici, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice și are relevanță clinică, fiind asociată cu nivelul scăzut al trombocitelor [11].

În vederea corecției sideremiei ca factor terapeutic, aplicat complementar tratamentului antiviral, s-a demonstrat, că flebotomia, reducând concentrația de Fe seric, aplicată în paralel cu dieta săracă în Fe, poate diminua nivelul transaminazelor, reduce gradul de inflamație și al severității fibrozei, scade nivelul α -fetoproteinei și, posibil, a riscului de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, dar nu contribuie la scăderea nivelului ARN-HCV [9].

Ca obiect de studiu al interdependenței dintre tratamentul antiviral și conținutul Fe, există preocuparea savanților de posibilitatea corecției statutului Fe în cursul interferonoterapiei, conducându-se de ipoteza, că hipersideremia este rezultatul procesului patologic în ficat. S-a constatat, că IFN α_2 +ribavirin cauzează creșterea receptorilor transferinici solubili, ceea ce duce la scăderea valorilor Fe seric și ale feritinei, contribuind la reducerea stocajelor intracelulare de Fe în ficat [6].

Rigamonti C. și coaut. consideră, că în hepatita cronică virală C, sexul masculin poate fi predictiv pentru fibroză hepatică la pacienții cu vârsta < de 50 de ani. Supraîncărcarea cu fier este unul dintre factorii fibrogenetici, care corelează cu sexul pacientului [12].

Studiile din ultimii ani poziționează supraîncărcarea cu fier ca pe un factor predictor nefavorabil pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut în cazul pacienților, supuși tratamentului cu peginterferon alfa combinat cu ribavirină [8].

Supraîncărcarea cu fier este un factor de risc pentru fibroză, ciroză și carcinom hepatocelular și apariția acestei dereglări agravează tabloul clinic, evoluția și prognosticul HCV C.

Concluzii

1. În rezultatul studiului s-au determinat concentrații sporite ale fierului seric la pacienții cu hepatită cronică virală C: $12,93 \pm 0,43 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) versus persoanele sănătoase

din lotul martor: $10,20 \pm 0,40 \mu\text{mol/l}$, fapt care poate favoriza dezvoltarea fibrozei hepatice și evoluția spre ciroza hepatică.

2. La pacienții de sex masculin cu faza de reactivare a infecției virale C s-a determinat nivelul feritinei mai ridicat față de nivelul feritinei la pacienții de sex masculin cu faza latentă a infecției ($p < 0,01$), ceea ce sugerează implicarea VHC în dezechilibrul microelementelor la pacienții cu HCV C.

3. La pacienții cu grad moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic s-a determinat o concentrație mai înaltă a fierului - $15,44 \pm 1,09 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$), comparativ cu pacienții cu grad minim de activitate a procesului inflamator hepatic - $12,11 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$, ceea ce dovedește o acțiune citopată a sideremiei.

4. Nivelul concentrației serice a feritinei la pacienții cu HCV C a relevat valori crescute atât la bărbați: $181,19 \pm 15,63 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$), cât și la femei: $146,3 \pm 13,35 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$) versus nivelul feritinei la persoanele sănătoase (bărbați $97,71 \pm 13,74 \text{ ng/ml}$, femei $68,15 \pm 3,27 \text{ ng/ml}$) din lotul martor, ceea ce indică o supraîncărcare cu fier și poate servi drept marker de evoluție și prognostic nefavorabil la acești pacienți.

Bibliografie

- Dumbrava V-T, Balan V. Hepatita cronică C. În: Medicina internă. Vol. II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie / sub. red. C. Babiuc, V. Dumbrava. Chișinău, 2007;309-320.
- Anuarul statistic al Republicii Moldova. Chișinău, 2009.
- Isom HC, McDevitt EI, Moon MS. Elevated hepatic iron: A confounding factor in chronic hepatitis C. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(7):650-662.
- Ferrara F. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):605-616.
- Iwai K. Regulation of iron metabolism and its involvement in diseases. *Rinsho Byori*. 2008;56(6):517-524.
- Mozer-Lisewska I, Mania A, Kowala A. Alterations of soluble transferrin receptor level in children with chronic hepatitis C during treatment with recombinant IFN-alpha and ribavirin. *Hepatol. Res*. 2005;33(1):19-23.
- Ozdemir A, Yalinbas B, Selamet U, et al. Relationship between iron replacement and hepatic functions in hepatitis C virus -positive chronic haemodialysis patients. *Nephrology*. 2005;10(5):433-437.
- Lin TJ. Hepatic iron influences responses to combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1412-1415.
- Kato J. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2007;42(10):830-836.
- Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, et al. Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50(5):964-9.
- Licata A. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2132-2138.
- Rigamonti C. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1445-51.

Corresponding author

Maev, Svetlana, cercetător științific

Catedra Medicină Internă nr. 4

Laboratorul Gastroenterologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 205539

E-mail: maevsvetlana@yahoo.com

Manuscript received May 06, 2010; revised manuscript October 07, 2010

The Combined Treatment of Chronic Viral Hepatitis B, C and Mixed B and C with Cytomix + Guna liver + Interferon Gamma

V. Pantea¹, V. Ceboatarescu¹, V. Smesnoi²

Department of Contagious Diseases, Postgraduate Study Faculty¹
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
Clinical Hospital of Contagious Diseases „Toma Ciorba”, Chisinau, Republic of Moldova²

Abstract

The combined treatment with Cytomix + Guna liver + Interferon gamma was favored the improvement of clinical symptoms in patients with HVBC, HVC and HVBC+HVCC, the decrease and normalization of liver and spleen sizes, moderate decrease of cytolysis indices values (ALAT, ASAT), seroconversion in the AgHBs and anti-HBs system with the formation of anti-HBs (protective antibodies) in 2 patients with the diagnosis HVBC and in one patient with the mixed hepatitis HVBC+HVCC. The improvement of immune status indices, which was more marked in patients with HVCC there were not noted clinical, biochemical and immunological improvement in patients of the control group.

Key words: hepatitis B, chronic hepatitis C, chronic, Cytomix, Guna liver, Interferon gamma.

Комбинированное лечение Цитомиксом, Гуна ливером, Интерфероном гамма больных хроническим вирусным гепатитом В и С и микст гепатитом В+С

Комбинированное лечение Цитомиксом, Гуна ливером, Интерфероном гамма привело к исчезновению клинической симптоматики у больных хроническим вирусным гепатитом В и С и микст гепатитом В+С, с нормализацией размеров печени и селезенки и умеренным снижением активности АЛАТ и АСАТ. Произошла сероконверсия в системе HBsAg и анти-HBs с образованием анти-HBs у двух больных с хроническим вирусным гепатитом В и у одного с микст гепатитом В+С. Наблюдалось улучшение иммунологического статуса более выраженное у больных с хроническим вирусным гепатитом С. У пациентов контрольной группы клинические, биохимические, и иммунологические улучшения не выявлены.

Ключевые слова: гепатит В, хронический, гепатит С, хронический, Цитомикс, Гуна ливер, Интерферон гамма.

Introduction

The viral hepatitis problem remains to be one of worldwide significance, their consequences affecting the health of hundreds of million of people. Both viral acute and chronic hepatitis make a touchstone. New therapeutically methods appeared recently in medical practice/first of ale antiviral which has counter indications and side effects. Only 30–40% of patients usually benefit of antiviral treatment, but what about the rest?

The purpose of the study was to determine the efficiency of Cytomix therapy + Guna liver + Interferon gamma in viral chronic hepatitis B, C and B and C

Material and methods

2 patients groups were been included in the study: - I (first) group of patients, who were administered three therapy with Cytomix+Interferon gamma+Guna liver – 17 patients;

- II (second) control group – 16 patients.

17 patients have been included in the experimental group, who were administered three therapy: 9 men and 8 women aged between 18 and 80 years, among them 8 had the diagnosis HVBC, the disease stage was between 1 and 13 years. 7 patients had the diagnosis HVCC, the disease stage was between 1 and 9 years and 2 patients with mixed chronic viral hepatitis B+C, in one patient the disease stage was equal with 1 year and in the second HVBC was detected 28 years ago, and HVCC was revealed 2 years ago.

There were included 16 patients in the control group: 10 men and 6 women aged between 27 and 72 years. Among, them 6 patients with the diagnosis of HVBC and 8 patients

with the diagnosis HVCC, and 2 patients with the mixed chronic viral hepatitis B+C. The disease length was between 5 to 17 years in patients with HVBC. The disease length was between 1 to 12 years in patients with HVCC. The disease length in patients with mixed chronic viral hepatitis B+C was: in one patient both hepatitis forms were traced out 8 years before and in the second patient HVCC was diagnosed 12 years ago, and HVBC – 10 years ago.

The clinical exam

Patients with HVCC, HVBC and mixed HVCC+HVBC were clinically examined: anamnesis, liver and spleen palpation and percussion, chest auscultation and percussion and heart auscultation if needed.

The dynamics of paraclinical and clinical investigations

Laboratory exams: serologic investigations: the reveal of AgHBe, anti-HBe, anti-HBs, anti-HVC IgM; biochemistry investigations: the values determination of ALAT, ASAT, bilirubin, thymol test, prothrombin; clinical exam – hemogram and immunological status were made at the start and at the end of treatment.

The treatment lasted for 3 months.

The modality of medicines administration in the first group was

The first month of treatment:

1. Interferon gamma – 26 days, 20 drops twice a day sublingual (in the morning and evening) one hour before meals or one hour after meals. On Sundays the medicine was not administered.

2. Guna Liver – 26 days, 3 granules twice a day sublingual in the morning and evening one hour before the meals or one hour after the meals. The medicine was indicated the next 15 minutes after the administration of Interferon gamma.
3. Cytomix 10 granules twice a day sublingual, in the morning and evening the first 5 days, the next 21 days 3 granules twice a day sublingual, in the morning and evening 15 minutes after administration of Guna Liver. On Sundays the medicine was not administered.

The second and the third month of treatment

1. Cytomix - 26 days 3 granules twice a day sublingual in the morning and the evening one hour before the meals or one hour after the meals.
2. Guna Liver - 26 days 3 granules twice a day sublingual in the morning and evening 15 minutes after Cytomix administration.
3. Interferon gamma - 26 days 20 drops twice a day sublingual in the morning and evening 15 minutes after Guna Liver administration.

Results and discussion

Tab. 1 demonstrating the symptomatology poverty, but more frequent were revealed next symptoms: pains in the right hypochondrium, asthenia, hepatomegalia, spleenome-

galy. The clinical symptomatology was richer at the treatment start in patients with HVBC. They demonstrated one larger gamma of symptoms comparatively with patients with HVCC and HVBC+HVCC.

The clinical symptomatology had ameliorated after 3 months of treatment and at the end of it were persisting only 2 clinical symptoms: asthenia and pains in right the hypochondrium in patients with HVBC. The liver and spleen dimensions had decreased in all three groups with over 50% at the treatment' end comparatively with the liver and spleen dimensions at the treatment's start.

The clinical symptomatology in patients of the control group (tab. 2), demonstrating the poverty of clinical manifestations, they being quite the same both in patients with HVBC and HVCC. But the evolution analysis of these symptoms in dynamics had revealed its insignificant amelioration. Hepatomegalia and spleenomegalia were the revealed with the same frequency – 83% and 87.5% respectively at the start and the end of the study.

The analysis of biochemistry indices in patients of the experimental group (tab. 3) conducts us to some conclusions: ALAT had normalized in a small number of patients - 2 with HVBC and 4 with HVCC, and the increased ASAT values had normalized in 4 patients, and had increased discreetly in 4 patients with normal values.

Table 1

Clinical symptomatology and its evolution dynamics in patients of the experimental group and of the control group

Symptom	At the treatment's start			At the treatment's end		
	HVBC n = 8	HVCC n = 7	HVBB+ HVCC n = 2	HVBC n = 8	HVCC n = 7	HVBB+ HVCC n = 2
Asthenia	3 (37.5%)	-	1	1 (12.5%)	-	-
Pains in the right hypochondrium	5 (62.5%)	2 (28.5%)	-	1 (12.5%)	-	-
Vertigo	2 (25%)	-	-	-	-	-
Myalgia	1 (12.5%)	2 (28.5%)	1	-	-	-
Arthralgia	1 (12.5%)	2 (28.5%)	-	-	-	-
Nausea	2 (25%)	-	1	-	-	-
General weakness	2 (25%)	-	-	-	-	-
Pruritus	1 (12.5%)	-	-	-	-	-
Hepatomegalia	6 (75%)	5 (71.7%)	2	2 (25%)	3 (43%)	1
Spleenomegalia	5 (62.5)	3 (43%)	1	1 (12.5%)	1 (14.3%)	1

Table 2

Clinical symptomatology and its evolution dynamics patients of the control group

Symptoms	At the treatment's start			At the treatment's end		
	HVBC n = 6	HVCC n = 8	HVBB+ HVCC n = 2	HVBC n = 6	HVCC n = 8	HVBB+ HVCC n = 2
Asthenia	5 (83%)	2 (25%)	-	4 (66.6%)	1 (12.5%)	-
Pains in the right hypochondrium	3 (50%)	5 (62%)	1	3 (50%)	2 (25%)	-
Vertigo	-	1 (12.5%)	-	-	1 (12.5)	-
Myalgia	1 (16.6%)	-	-	-	-	-
Arthralgia	1 (16.6%)	2 (25%)	-	-	2 (25%)	-
Nausea	1 (16.6%)	1 (12.5%)	-	1 (16.6%)	1 (12.5)	-
General weakness	3 (50%)	2 (25%)	-	3 (50%)	1 (12.5)	-
Prurigo	-	-	-	-	-	-
Hepatomegalia	5 (83%)	7 (87.5)	1	5 (83%)	7 (87.5%)	1
Spleenomegalia	5 (83%)q	4 (50%)	2	5 (83%)	4 (50%)	2

CLINICAL RESEARCH STUDIES

Bilirubin increased values had been revealed in patients with the Gilbert's Syndrome - 30 mcmol/l and 24 mcmol/l.

Thymol test values did not modify.

The prothrombin index was normal in the majority of patients included in the study and only in one patient with the diagnosis HVBC and 2 with HVCC had decreased with 80 – 70%.

The analysis of biochemistry indices in patients of the control group (tab. 4) to find one absence of modifications in biochemistry indices during three months of observation. The increased bilirubin level was revealed in patients with Gilbert's Syndrome. The prothrombinic index was decreased - in 2 patients with HVBC, 3 – with HVCC and 2 – with

HVBC+HVCC, its values being between 80 and 70%.

The tab. 5 shows the AgHBe reveal at the start and the end of treatment in the same patients, seroconversion of HBe-anti-HBe had not happened.

AntiHBs had formed in 2 patients with the diagnosis of chronic viral hepatitis B and in one patient with mixed chronic viral hepatitis B+C. This fact demonstrated a benefic action of the three therapy with Interferon gamma+Guna liver+Cytomix. These medicines, probably, possess antiviral actions.

Anti-HVC IgM was revealed with the same frequency at the start and the end of treatment. This fact demonstrates the antiviral properties absence of the hepatitis C virus.

Table 3

The dynamics of biochemistry indices in patients with three therapies at the treatment's start and finish and of the control group

Biochemistry indices	At the treatment's start			At the treatment's finish		
	HVBC n = 8	HVCC n = 7	HVBB+ HVCC n = 2	HVBC n = 7	HVCC n = 5	HVBB+ HVCC n = 2
ALAT (increased)	7	6	2	5	2	1
ASAT (increased)	5	4	1	5	4	1
Bilirubin (increased)	1 (Syndrome Gilbert)	2 (Syndrome Gilbert)	-	2 (Syndrome Gilbert)	1 (Syndrome Gilbert)	-
Thymol test (increased)	4	5	1	4	5	1
Prothrombinic Index (decreased till 70%)	1	2	1	1	1	1

Table 4

The dynamics of biochemistry indices in patients of the control group

Biochemistry indices	At the observation's start			At the observation's finish		
	HVBC n = 6	HVCC n = 8	HVBB+ HVCC n = 2	HVBC n = 6	HVCC n = 8	HVBB+ HVCC n = 2
ALAT (increased)	4	5	1	4	4	1
ASAT (increased)	4	4	-	4	5	1
Bilirubina (increased)	3	1	-	3	-	-
Thymol test (increased)	3	1	2	1	2	-
Prothrombinic Index (decreased)	2	3	2	2	2	-

Table 5

The dynamics of markers (serologic indices) in patients of the experimental group and of the control group

Markers	at the start of treatment			at the end of treatment		
	HVBC n = 8	HVCC n = 7	HVBC+ HVCC n = 2	HVBC n = 8	HVCC n = 7	HVBC+ HVCC n = 2
AgHBe	1	-	-	1	-	-
Anti-HBe	7	-	2	7	-	2
Anti-HBs	-	-	-	2	-	1
Anti-HVC IgM	-	7	2	-	7	2

Table 6

The dynamics of viral markers in patients of the control group

Markers	at the start of observations			at the end of observations		
	HVBC n = 6	HVCC n = 8	HVBB+ HVCC n = 2	HVBC n = 6	HVCC n = 8	HVBB+ HVCC n = 2
AgHBe	-	-	-	-	-	-
Anti-HBe	6	-	1	6	-	1
Anti-HBs	0	-	-	0	-	0
Anti-HVC IgM	-	6	1	-	6	1

Table 7

The dynamics of immunological indices in patients treated with Cytomix+Guna liver+Interferon gamma at the treatment's start and at the end of it

Indices	Normal values	At the treatment's start			At the treatment's end		
		HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+HVCC n=2	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+HVCC n=2
Leucocytes (10 ⁹ /l)	4.5-8.0	7.625 ± 0.851	5.828 ± 0.459	5.05 ± 0.45	7.162 ± 1.08	6.614 ± 0.914	5.0 ± 0.6
Lymphocytes (%)	22-38	31.625 ± 2.499	32.142 ± 3.261	40 ± 4	35.125 ± 3.286	33.428 ± 3.379	35.5 ± 0.5
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	1.2-2.4	2.395 ± 0.309	1.775 ± 0.182	2.06 ± 0.36	2.393 ± 0.277	2.085 ± 0.219	1.8 ± 0.3
Lymphocytes Ta (%)	20-34	21.5 ± 2.352	19 ± 3.199	19.5 ± 8.5	19.375 ± 2.583	18.428 ± 1.95	20.5 ± 3.5
Lymphocytes Ta (10 ⁹ /l)	0.3-0.7	0.517 ± 0.103	0.364 ± 0.072	0.45 ± 0.25	0.505 ± 0.108	0.402 ± 0.062	0.4 ± 0.1
Lymphocytes Ttot (%)	55-75	45.625 ± 3.035	40.857 ± 2.364	40.5 ± 1.5	45 ± 4.246	45.285 ± 4.892	53.5 ± 19.5
Lymphocytes Ttot (10 ⁹ /l)	0.9-1.5	1.072 ± 0.197	0.755 ± 0.112	0.86 ± 0.16	1.178 ± 0.222	0.985 ± 0.166	0.91 ± 0.19
Lymphocytes Tterm (%)	0-5	4.75 ± 2.335	4.571 ± 1.862	6 ± 4	0	0	0
Lymphocytes Tterm (10 ⁹ /l)	0-0.09	0.126 ± 0.072	0,085	0.135 ± 0.105	0	0	0
Lymphocytes TFR-E-RFC (%)	38-58	28.875 ± 2.286	26.428 ± 2.457	25 ± 2	28.625 ± 2.764	31.428 ± 3.329	37.5 ± 11.5
Lymphocytes TFR-E-RFC (10 ⁹ /l)	0.7-1.1	0.71 ± 0.128	0.491 ± 0.096	0.52 ± 0.13	0.756 ± 0.114	0.677 ± 0.122	0.67 ± 0.07
Lymphocytes TFS (%)	12-28	16.75 ± 1.997	14.428 ± 1.659	15.5 ± 0.5	16.875 ± 2.191	13.428 ± 2.021	16 ± 8
Lymphocytes TFS (10 ⁹ /l)	0.23-0.43	0.406 ± 0.077	0.252 ± 0.032	0.315 ± 0.045	0.448 ± 0.103	0.275 ± 0.041	0.265 ± 0.095
Lymphocytes EAC-RFC (%)	9-18	31 ± 3.835	26.428 ± 2.715	25.5 ± 1.5	33.75 ± 4.934	25.285 ± 3.727	35.5 ± 4.5
Lymphocytes EAC-RFC (10 ⁹ /l)	0.18-0.32	0.753 ± 0.156	0.481 ± 0.085	0.525 ± 0.125	0.873 ± 0.178	0.482 ± 0.053	0.655 ± 0.185
CIC (U.E.)	≤ 60	42.625 ± 8.635	72 ± 29.125	67 ± 22	41 ± 9.924	51.166 ± 34.82	133.5 ± 26.5
LTL	4-7	7.78 ± 0.718	8.422 ± 1.080	5.95 ± 0.55	6.756 ± 0.753	7.171 ± 0.722	5.85 ± 1.85
T/B	2.0-5.0	1.632 ± 0.204	1.628 ± 0.124	1.6	1.512 ± 0.182	2.028 ± 0.395	1.625 ± 0.775
TFR/TFS	2.0-4.0	1.992 ± 0.370	2.0 ± 0.303	1.6 ± 0.2	1.862 ± 0.265	2.442 ± 0.218	2.675 ± 0.575

Table 8

The dynamics of immunological indices in control group of patients at the start and end of treatment

Indices	Normal values	At the observation's start			At the observation's end		
		HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+HVCC n=2	HVBC n=6	HVCC n=8	HVBC+HVCC n=2
Leucocytes (10 ⁹ /l)	4.5-8.0	5.6 ± 0.700	5.775 ± 0.480	5.55 ± 1.15	5.5 ± 0.705	4.937 ± 0.546	5.15 ± 0.85
Lymphocytes (%)	22-38	34.333 ± 2.333	35.625 ± 2.87	40 ± 7	39.333 ± 4.247	36.125 ± 2.247	34.5 ± 4.5
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	1.2-2.4	1.961 ± 0.230	2.081 ± 0.254	2.13 ± 0.07	2.205 ± 0.405	1.812 ± 0.245	1.75 ± 0.05
Lymphocytes Ta (%)	20-34	15.333 ± 2.788	17.25 ± 1.655	15.5 ± 3.5	13.166 ± 2.056	14.75 ± 1.760	18.5 ± 8.5
Lymphocytes Ta (10 ⁹ /l)	0.3-0.7	0.288 ± 0.036	0.366 ± 0.060	0.345 ± 0.045	0.338 ± 0.089	0.272 ± 0.042	0.35 ± 0.15
Lymphocytes Ttot (%)	55-75	42.666 ± 4.038	37.125 ± 1.949	41 ± 2	34.666 ± 3.938	34.875 ± 3.943	39.5 ± 9.5
Lymphocytes Ttot (10 ⁹ /l)	0.9-1.5	0.873 ± 0.147	0.781 ± 0.101	0.85 ± 0.05	0.823 ± 0.197	0.687 ± 0.125	0.7 ± 0.2
Lymphocytes Tterm (%)	0-5	0.666 ± 0.494	0.5 ± 0.5	1 ± 1	0.166 ± 0.372	0	0
Lymphocytes Tterm (10 ⁹ /l)	0-0.09	0.013 ± 0.011	0.015 ± 0.015	0.02 ± 0.02	0.001 ± 0.001	0	0
Lymphocytes TFR-E-RFC (%)	38-58	30.166 ± 2.676	26.125 ± 2.614	26.5 ± 0.5	24.833 ± 2.903	22.25 ± 2.403	30 ± 9
Lymphocytes TFR-E-RFC (10 ⁹ /l)	0.7-1.1	0.595 ± 0.092	0.551 ± 0.088	0.575 ± 0.025	0.586 ± 0.132	0.433 ± 0.085	0.55 ± 0.15
Lymphocytes TFS (%)	12-28	12.5 ± 1.979	11.25 ± 1.221	14.5 ± 2.5	9.833 ± 1.777	12.625 ± 2.419	9.5 ± 0.5
Lymphocytes TFS (10 ⁹ /l)	0.23-0.43	0.255 ± 0.052	0.226 ± 0.041	0.305 ± 0.065	0.231 ± 0.062	0.238 ± 0.059	0.165 ± 0.015
Lymphocytes EAC-RFC (%)	9-18	21.666 ± 2.333	22.25 ± 2.160	24.5 ± 4.5	16.166 ± 3.070	18.375 ± 4.597	24.5 ± 0.5
Lymphocytes EAC-RFC (10 ⁹ /l)	0.18-0.32	0.43 ± 0.074	0.456 ± 0.060	0.525 ± 0.115	0.356 ± 0.076	0.361 ± 0.107	0.43 ± 0.02
CIC (U.E.)	≤ 60	46.333 ± 2.564	54.125 ± 12.99	80 ± 15	55.666 ± 14.061	90.375 ± 27.56	38.5 ± 31.5
LTL	4-7	7.066 ± 0.828	8.168 ± 0.99	6,5 ± 1	7.8 ± 0.977	8.125 ± 0.909	7.65 ± 0.95
T/B	2.0-5.0	2.191 ± 0.442	1.768 ± 0.171	1.725 ± 0.225	2.483 ± 0.406	2.731 ± 0.539	1.605 ± 0.355
TFR/TFS	2.0-4.0	2.988 ± 1.336	2.668 ± 0.538	1.875 ± 0.375	3.058 ± 0.858	2.017 ± 0.302	3.1 ± 0.8

In of the control group (tab. 6) demonstrates the absence of AgHBe in patients being in the study with chronic viral hepatitis B, but there were revealed antibodies anti-HBe. There were not revealed cithers AgHBe or anti-HBe in one patient with the diagnosis of mixed chronic viral hepatitis B+C. This fact represents one mutation on the level of AgHBe in chronic viral hepatitis with the virus B. Anti-HBs had not formed in

10 patients with hepatic virus B. Anti-HBs had formed in 3 patients from 10 in control group (30%) and in 1 patient treated with Cytomix.

Data from the tab. 7 show a T cell immunosuppression at the treatment's start in patients with the diagnosis HVBC: in III degree – 37.5%, II degree – 50% with a concomitant lymphocytosis B increase in 75% patients. There was determined

a T cell immunosuppression amelioration till normal values at the end of treatment - in 37.5% patients, but with the B lymphocytosis maintenance of various degrees- in 87.5% patients.

There was determined an immunosuppression: III degree - in 14.3%, II degree - in 71.4% and a B lymphocytosis II degree - in 57.1%, an increased level of CIC - in 28.5% patients with HVCC.

An amelioration of the immunosuppression till normal values was determined in 42.8%, with the normalization of B lymphocytosis - in 57.1% patients at the end of treatment, but in 42.8% it had revealed a tendency to a B lymphocytosis increase in I degree as a result of the humoral reactivity. CIC returned to normal limits in 85.7% and only in one single patient it persisted at increased values, but there were considerably decreased - approximately twice (14.3%).

There were not found positive modifications in patients with the diagnosis mixed chronic hepatitis B+C after treatment. Probably this fact was conditioned by patients a small number.

Tab. 8 shows a T cell immunosuppression persistence in all patients from control group in II and III degree, that constitutes 81.3% and a B lymphocytosis in II degree in 68.7%, CIC with a high level - in 18.75% at the treatment start and with a tendency for increase in 43.7% during the study. These data confirm the need in an immunomodulator treatment.

Conclusions

The combined treatment with Cytomix+Guna liver+Interferon gamma had contributed to:

- the amelioration of clinical symptomatology in patients with HVBC, HVCC and HVBC+HVCC;

- the liver and spleen dimensions had normalized in all patients from the study, but more frequently in patients with HVBC (above 50% of cases) comparatively with patients from control group.

There were found hepatomegaly and splenomegaly in patients of control group with the same frequency before and after treatment:

- there was a moderate decrease of the cytolysis index value (ALAT, ASAT);

- there was established a seroconversion in the AgHBs system in 2 from 8 patients with the diagnosis of HVBC and in 1 from 2 with the diagnosis of HVBC+HVCC;

- the formation of anti-HBs (protective antibodies) comparatively with AgHBs in 3 patients suggests us that these medicines possess probably antiviral capacities.

Anti HVC IgM had been revealed with the same frequency in patients with HVCC both at the start and the end of treatment, that means a possible antiviral capacity in C hepatic virus had not confirmed:

- it was found an amelioration of immune status, which was more marked in patients with HVCC.

Bibliography

1. Heine H. Homotoxicology and basic regulation: Bystander reaction therapy. *La Medicina Biologica*. 2004;3-12.
2. Lozzi A. Dispensa "Trattamento omotossicologico". Sculo Triennale di Omeopatia clinica Discipline Integrate Anno Accademico 2001-2002.
3. Malzac S. Homeopathic Immunomodulators: principles and clinical cases. The informative role of cytokines in fractal dynamics. *La medicina Biologica*. 2004;1:19-24.
4. Pântea V. Hepatitele virale acute și cornice. *Actualități*. Chișinău, 2009;224.

Corresponding author

Pantea, Victor, M.D., Ph. D., Associate Professor
 Chairman of the Department of Contagious Diseases
 Postgraduate Study Faculty
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 163, Stefan cel Mare Blvd
 Chisinau, MD-2004
 Tel.:37322 205342
 E-mail: infectiifpm@yahoo.com

Manuscript received June 30, 2010; revised manuscript October 01, 2010

Клиническая эффективность цитиколина в комплексном лечении постреанимационного синдрома

К. Зубарев, И. Байдауз, С. Зота, К. Максим, В. Стерпу, К. Гуцу-Бахов, Б. Скурту

Отделение реанимации и интенсивной терапии

Муниципальная Клиническая Больница «Святая Троица», Кишинёв

K. Zubarev, I. Baidauz, C. Zota, K. Maxim, V. Sterpu, K. Gutsu-Bahov, B. Scurtu Citicoline Clinical Efficiency in Intensive Therapy of Postresuscitation Syndrome

The problem of global cerebral dysfunction occupies the important place in the postresuscitation syndrome (PRS) clinic. The problems of effective treatment of this dysfunction are still valid today. Recently, for the CNS dysfunctions correction Piracetam has been used. The results of clinical research of two patient's groups (group A and B) with PRS after a successful resuscitation that during standard therapy were included in treatment Citicoline and Piracetam, respectively, have been presented. The citicoline positive influence in PRS clinic on the level of broken consciousness, duration of its violation and on the progressive renewal of mental dysfunctions has been shown. Also, the clinical results of the Citicoline use for patients with PRS have been argued.

Key words: postresuscitation syndrome, global cerebral dysfunction, Citicoline, Piracetam.

Реферат

Проблема глобальной мозговой дисфункции при постреанимационном синдроме (ПРС) остаётся актуальной и на сегодняшний день. До недавнего времени для коррекции нарушений со стороны центральной нервной системы использовался, да и используется большинством врачей, Пирацетам. Нами было проведено исследование двух групп больных (группа А и В) с ПРС после эффективных реанимационных мероприятий, которым, на фоне стандартного комплекса интенсивной терапии, были назначены Цитиколин и Пирацетам, соответственно. Была произведена аргументация использования Цитиколина в интенсивной терапии ПРС. Показано положительное влияние Цитиколина на уровень нарушенного сознания и на длительность его нарушения, а также на более прогрессивное восстановление ментальных дисфункций при ПРС.

Ключевые слова: постреанимационный синдром, глобальная мозговая дисфункция, Цитиколин, Пирацетам

Введение

И по сей день одной из важнейших проблем реаниматологии остаётся проблема минимализации остаточных явлений постреанимационного синдрома (ПРС). Нарушения комплексного характера (гипоксического, дисметаболического, циркуляторного и т.д.), возникающие в процессе клинической смерти и непосредственно перед ней (критическое состояние, предагония и агония) и обуславливают в дальнейшем всю полноту клинической картины постреанимационного синдрома. Не секрет, что в последнее время, в дуэли между ПРС и реаниматологами в арсенале последних появился целый ряд лекарственных препаратов, помогающих в ликвидации вышеупомянутых нарушений на соматическом гисторганном плацдарме, тогда как на фронте центральной нервной системы эти успехи гораздо скромнее, что обусловлено особенностями строения, кровоснабжения, метаболизма и регуляции-ауторегуляции данной системы. Возникновение и/или усугубление энцефалопатии смешанного генеза в раннем постреанимационном периоде значительно усложняет работу врача, да и всего медицинского персонала, с данной категорией пациентов [6, 9]. До сих пор, современная фармацевтическая индустрия не предложила клиницистам лекарственного препарата со значимым, подтверждённым нейропротективным эффектом с позиций доказательной медицины (*Controlled Clinical Trials, CCT; Good Clinical Practice, GCP; The Cochrane Collaboration*) [11]. Реаниматологи вынуждены использовать для решения данной проблемы устаревшие, с нашей точки зрения, препараты с недоказанной эффективностью действия, такие как пирацетам. Пирацетам – ноотропное лекарственное средство, является производным γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и принадлежит к классу рацетамов, используется для улучшения обменных процессов, происходящих в коре головного мозга. Препарат применяется в неврологической психиатрической и наркологической практике. В результате действия препарата, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани, усиливается биосинтез рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов, стимулируются гликолитические процессы. Рандомизированное многоцентровое плацебоконтролируемое исследование PASS (*Piracetam in Acute Stroke Study*) показало отсутствие эффективности пирацетама в лечении острого ишемического инсульта. Выявленные результаты применения пирацетама аналогичны действию

плацебо. В настоящее время, пирацетам исключен FDA из списка лекарственных средств и относится к биологически активным добавкам (БАД) [7, 8, 11].

С 2008 года в нашем арсенале лекарственных средств появился новый представитель – цитиколин (цераксон) принципиально новый перпарат с полимодальным механизмом действия.

В условиях ишемии под действием фосфолипаз, активированных резким повышением концентрации кальция в клетках, фосфатидилхолин распадается с образованием свободных жирных кислот (в том числе арахидоновой кислоты) и свободных радикалов, что ведет к перекисному окислению липидов и окислительному стрессу. Введенный в организм экзогенный цитиколин в результате гидролиза в стенке кишечника и печени, распадается на свои основные компоненты цитидин и холин, которые попадают в системный кровоток и участвуют в различных метаболических процессах. Они пересекают гематоэнцефалический барьер, после чего в клетках мозга из них вновь ресинтезируется цитиколин. Биодоступность препарата при пероральном и парентеральном введении достигает 100%. Экспериментальные данные свидетельствуют, что цитиколин оказывает плейотропный эффект при ишемии мозга, противодействуя прогрессированию ишемического повреждения тканей. Прежде всего, цитиколин усиливает ресинтез фосфолипидов клеточной мембраны (мембранотропное действие), способствуя репарации и стабилизации мембран нейронов и их органелл, прежде всего митохондрий. Более того, показано, что цитиколин способствует восстановлению уровня и других фосфолипидов клеточных мембран (по-видимому, за счет снижения высвобождения арахидоновой кислоты и предотвращения активации фосфолипазы A_2). С мембранотропным действием препарата может быть связана его способность восстанавливать активность Na^+K^+ насосов. Кроме того, цитиколин может способствовать повышению уровня глутатиона и активности глутатионредуктазы, усиливая активность антиоксидантных систем. Благодаря снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера, препарат может способствовать уменьшению выраженности отека мозга, играющего важную роль в развитии вторичного повреждения мозга. Нейропротекторный эффект может быть связан и со снижением выброса глутамата, что ослабляет ишемический каскад на его ранней стадии [1, 4].

На экспериментальных моделях фокальной ишемии продемонстрирована способность цитиколина ингибировать активацию прокаспаз, что противодействует процессам апоптоза. Проведенное в эксперименте совместное введение цитиколина и тромболитика привело к снижению смертности животных по сравнению с одной тромболитической терапией и продемонстрировало способность цитиколина уменьшать выраженность реперфузионного повреждения мозга. Большое значение может также иметь способность цитиколина усиливать активность холинергической, дофаминергической и норадренергической систем, что на этапе восстановления функций может усиливать процессы пластичности и уменьшать выраженность нейропсихологических нарушений [1, 2, 3, 4, 10, 11].

Цель исследования

Целью данной работы является выявление клинической эффективности цитиколина (цераксона) в комплексе интенсивной терапии ПРС. Исследование было проведено на 2 группах пациентов: группа А – стандартная интенсивная терапия ПРС + цитиколин (цераксон); группа В – стандартная интенсивная терапия ПРС + пирацетам.

Материал и методы

В исследовании участвовали 73 больных: 40 мужчин и 33 женщины, средний возраст которых составлял 59 лет, перенесших состояние клинической смерти, с успешными реанимационными мероприятиями. Все пациенты на момент исследования находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (РИТ) МКБ «Св. Троицы» в период с 2008 по май 2010 года. Тяжесть состояния этих больных была обусловлена такими причинами, как синдромом эндогенной интоксикации, синдромом острой сердечно-сосудистой и/или сердечно-лёгочной недостаточности, синдромом кишечной недостаточности, синдромом ОЛП/ОРДС, синдромом СВО, синдромом глобальной мозговой дисфункции и др. Пациенты были распределены на 2 группы методом слепой (случайной) рандомизации:

- **группа А** – 36 больных, которым была проведена стандартная интенсивная терапия ПРС + цитиколин (цераксон);
- **группа В** – 37 больных, которым проводилась стандартная интенсивная терапия ПРС + пирацетам.

Способ назначения Цитиколина (Цераксона) и Пирацетама:

✓ Цитиколин назначался в дозе 1000 мг на 250 мл физиологического р-ра или 5% глюкозы дважды в день в/в капельно.

✓ Пирацетам назначался в дозе 4500 мг на 250 мл физиологического р-ра или 5% глюкозы дважды в день в/в капельно.

Оба препарата, в данных дозах, назначались по срокам, строго индивидуально, в зависимости от регресса психоневрологической симптоматики, с последующим

переходом на иной режим дозирования и путь введения или полной отменой препарата.

Эффективность применения данных лекарственных средств оценивалась ежедневно по следующим параметрам:

- ✓ психоневрологический объективный экзамен с использованием шкал;
- ✓ шкала комы Глазго (ШКГ);
- ✓ Питтсбургская шкала оценки состояния ствола мозга (ПШСМ);
- ✓ Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) [5];
- ✓ КТ головного мозга для исключения развития вторичных ишемических и/или геморрагических очагов;
- ✓ ЭЭГ в случае развития судорожного синдрома.

Результаты исследования и дискуссия

На протяжении лечения в отделении РИТ, у всех больных в раннем постреанимационном периоде отмечалась положительная динамика со стороны психоневрологической симптоматики на фоне приёма вышеуказанных препаратов.

В группе А регресс симптоматики отмечался уже к началу вторых суток с, практически, полным исчезновением её к концу третьих – началу четвёртых суток, что обуславливало последующее снижение доз и кратности введения цитиколина или его полная отмена.

В группе В регресс симптоматики был несколько замедленным и отмечался на третьи – начало четвёртых суток, что обуславливало продолжение введения пирацетама в вышеперечисленных дозах на протяжении 5-7 дней, с последующим снижением дозы и кратности введения.

При назначении пирацетама в дозе 9000 мг/24 часа в 31,7% случаев наблюдались такие нежелательные эффекты, как усиление двигательного и речевого возбуждения, усиление пространственно-временной дезориентации, что делало необходимым назначение дополнительных лекарственных средств седативно-транквилизирующего характера. В случае использования дифосфоцина данные эффекты наблюдались в 15,2%.

Первоначально, нарушения сознания в обеих группах составляли $\approx 11-12$ п. по ШКГ Глазго, но в группе А прогресс пунктажа до 15 п. составил в среднем 26 ± 3 часа, тогда как в группе В – 36 ± 2 часа.

Согласно шкалы MMSE, изначально, данные в обеих группах составляли $\approx 24 \pm 2$ балла, с возрастанием балла до 28 ± 1 к концу вторых суток, в случае использования цитиколина, и к концу третьих – началу четвёртых суток при использовании пирацетама [5].

У 5 больных на КТ обследовании головного мозга были обнаружены двусторонние лакуны, без признаков свежего процесса, а у 3 больных – точечные кровоизлияния в вещество больших полушарий, что не сыграло отрицательной роли в эволюции ПРС, на фоне проводимой терапии.

ЭЭГ экзамен, проводившийся по показаниям пациентам обеих групп, не выявил органического характера эпилептической активности ни в одном из случаев.

В отсроченном периоде 12 больных скончались от наступивших инкурабельных осложнений основной патологии.

Выводы

1. Использование цитиколина в комплексе мер интенсивной терапии ПРС обуславливает менее длительную продолжительность периода нарушенного сознания.
2. Применение цитиколина оправдано с точки зрения более прогрессивного восстановления ментальных дисфункций при ПРС.
3. Полимодалный механизм действия цитиколина позволяет практически не прибегать к назначению других лекарственных средств, влияющих на ЦНС при терапии ПРС.

Библиография

1. Warach SJ, Pettigrew LC, Dashe JF, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 2000;48:713-722.
2. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002;80:12-23.
3. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (cdp-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem. Res.* 2005;30:15-23.

4. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (cdp-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. <http://www2.cochrane.org/reviews/>
5. Мищенко ТС, Шестопалова ЛФ. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. *Новости медицины и фармации.* 2009;277.
6. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001;327.
7. Авруцкий ГЯ, Нисс АИ. Фармакология ноотропов. М., 1989;112-118.
8. Воронина ТА. Фармакология ноотропов. М., 1989;8-19.
9. Караваева ИП, Жиров ИВ, Стерхова ЛМ, и др. Успешная терапия постгипоксической энцефалопатии после остановки сердца при остром инфаркте миокарда. *Вестник РУДН. Серия Медицина.* 2002;2:98.
10. <http://www.ceraxon.ru/>
11. <http://www2.cochrane.org/>

Corresponding author

Zubarev, Kirill, Resuscitation Specialist
Resuscitation Department and Intensive Care Unit
Holy Trinity Municipal Hospital
11, Aleco Russo Street, Chisinau
Republic of Moldova
Tel.: +37322 495595
E-mail: dr.zubareff@mail.ru

Manuscript received May 28, 2010; revised manuscript September 27, 2010

Апудоциты в очагах аденомиоза и ретроцервикального эндометриоза

И. Ю. Олийник¹, Е. Г. Курик², Р. И. Левицкий¹, О. М. Рудь¹

¹Кафедра патоморфологии и судебной медицины Буковинского государственного медицинского университета Черновцы, Украина

²Государственный патологоанатомический центр Украины, Хмельницкий, Украина

I. Iu. Oliinik, E. G. Kurik, R. I. Levitskii, O. M. Rudi APUD-Cells in Genital and Extragenital Endometriosis

The analysis of APUD-cells in adenomyosis and retrocervical endometriosis was studied. The reliable increase of APUD-cells in retrocervical endometriosis as in locus of endometriosis, so and in endometrium of this patients comparative to normal endometrium and group with adenomyosis was found. The most of APUD-cells were EC-cells with functional activity and serotonin-production.

Key words: APUD-cells, adenomyosis, retrocervical endometriosis, EC-cells.

Реферат

Проведено исследование апудоцитов при эндометриозе матки (аденомиозе) и ретроцервикальном эндометриозе. Установлено достоверное увеличение APUD – клеток при ретроцервикальном эндометриозе, как в очагах эндометриоза, так и в эндометрии этих больных по сравнению, как с нормальным эндометрием (контрольной группой), так и с группой больных аденомиозом. Установлено, что преобладающее количество апудоцитов составляли функционально активные серотонинпродуцирующие клетки.

Ключевые слова: апудоциты, аденомиоз, ретроцервикальный эндометриоз, ЕС-клетки.

Введение

Эндометриоз занимает одну из ключевых позиций в структуре гинекологических заболеваний, уступая только

воспалительным процессам и лейомиоме матки. Он поражает женщин, преимущественно репродуктивного возраста, может иметь серьезные осложнения, и хотя и редко, но может быть источником развития рака. Следовательно

но, эндометриоз является важной медико-социальной проблемой, которая требует дальнейшего изучения и исследования. Эндометриоз приводит к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе, отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние женщины и существенно снижает качество жизни.

Современные данные о молекулярно-генетических особенностях разных вариантов эндометриозных поражений дают возможность рассматривать эндометриоз как хроническое заболевание с признаками автономного роста гетеротопий, с нарушением биологической активности клеток эндометрия. Автономный рост очагов эндометриоза обозначает отсутствие контроля пролиферации и дифференцировки клеток гетеротопий в организме женщины. Эндометриозные элементы переходят на интра-, ауто- и паракринный механизмы регулирования своего роста. Они становятся непосредственными продуцентами факторов роста, рецепторов факторов роста, цитокинов, онкогенов при отсутствии экспрессии гена-супрессора p53, за счет чего инициируют нарушение гомеостаза и усугубляют иммунодефицит. Таким образом, формируется стойкий порочный круг патологических процессов, которые способствуют приживлению новых частиц эндометриозной ткани, распространению уже существующих эктопий, формированию глубокоинвазивных и распространенных форм эндометриоза [1].

Один из наиболее распространённых вариантов эндометриоза – внутренний эндометриоз (или аденомиоз) встречается как в репродуктивном возрасте, так и в менопаузе. В отличие от эндометриоза других локализаций, развивающихся с функционального слоя эндометрия, внутренний эндометриоз возникает с базального слоя эндометрия. При ретроцервикальном эндометриозе происходит инфильтративный рост эндометриозной ткани в направлении прямой кишки, заднего свода влагалища и вагинально-прямокишечной перегородки.

При эндометриозе функционально активные эндометриальные железы и строма, находящиеся вне полости матки, сохраняют свою зависимость от гормонального влияния [2; 3]. Однако в регуляции процессов в эндометрии принимают участие не лишь эстрогены, но и биогенные амины и пептидные гормоны, которые вырабатываются клетками диффузной эндокринной системы [4]. Апудоциты находятся во многих органах и тканях в норме, при гиперпластических процессах и опухолях [5, 6]. В эндометрии апудоциты располагаются в железистом эпителии и продуцируют биологически активные вещества, регулирующие процессы клеточной пролиферации [7]. При исследовании уровня серотонина в крови у больных эндометриозом яичников и ретроцервикальным эндометриозом выявлено, что средние показатели его содержания достоверно превышали норму, а у больных эндометриозом тела матки и шейки матки уровень серотонина был в пределах нормы [8].

Цель исследования – изучение апудоцитов очагов аденомиоза и ретроцервикального эндометриоза.

Материал и методы

Для исследования взят операционный материал 25-ти больных эндометриозом тела матки (возраст больных составлял 34-52 года, средний возраст – $44,2 \pm 1,67$ года) и 20-ти больных с диагнозом ретроцервикального эндометриоза (возраст больных – 21-42 года, средний возраст – $36,2 \pm 1,82$ лет). Предварительно у этих же больных исследовали соскобы эндометрия, которые были взяты перед оперативным вмешательством. В группу контроля вошли соскобы со стенок полости матки 15-ти женщин (средний возраст – $38,6 \pm 1,54$ лет) без гинекологической патологии.

Фрагменты миометрия с очагами эндометриоза, фрагменты участков ретроцервикального эндометриоза, соскобы эндометрия фиксировали 10% раствором нейтрального формалина, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а для выявления APUD-клеток использовали гистохимические методы окраски серебром по Гримелиусу и Масону-Гамперлю.

Апудоциты подсчитывали в 10 полях зрения при увеличении микроскопа 280 (среднее число). Статистическую обработку результатов проводили по общепринятым методикам с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Клетки диффузной эндокринной системы были найдены у 18-ти женщин в очагах аденомиоза и у 16-ти больных в очагах ретроцервикального эндометриоза. Во всех этих случаях у женщин были выявлены APUD-клетки в эндометрии.

Апудоциты в эндометрии контрольной группы наблюдали в небольшом количестве (4-6 в 10 полях зрения $\times 280$), местами одинокие, местами в виде мелких скоплений; клетки были небольших размеров с мелкими малочисленными гранулами. В эндометрии больных на аденомиоз количество апудоцитов также было невелико – в среднем 5-6 в поле зрения. Часть апудоцитов была с мелкими единичными гранулами, часть с большим количеством гранул, которые располагались в клетках преимущественно перинуклеарно. В очагах эндометриоза миометрия количество гранул достоверно не отличалось от их количества в эндометрии, и составляло 6-8 в полях зрения. Апудоциты имели небольшие размеры. В отдельных клетках гранулы располагались перинуклеарно, а в некоторых – апиально. Иногда гранулы занимали всю цитоплазму клетки.

В эндометрии больных ретроцервикальным эндометриозом количество апудоцитов было значительно выше как сравнительно с контрольной группой ($p < 0,01$), так и в сравнении с группой больных на аденомиоз ($p < 0,01$), и составляло в среднем $20,6 \pm 1,34$ (в 10 полях зрения $\times 280$). APUD-клетки имели различную форму, преимущественно неправильную – удлинённую, овальную, трапециевидную. В цитоплазме определяли большое количество гранул, которые занимали либо апиальную часть клетки, либо всю цитоплазму. Гранулы APUD-клеток окрашивались по Масону-Гамперлю, следовательно, эти апудоциты

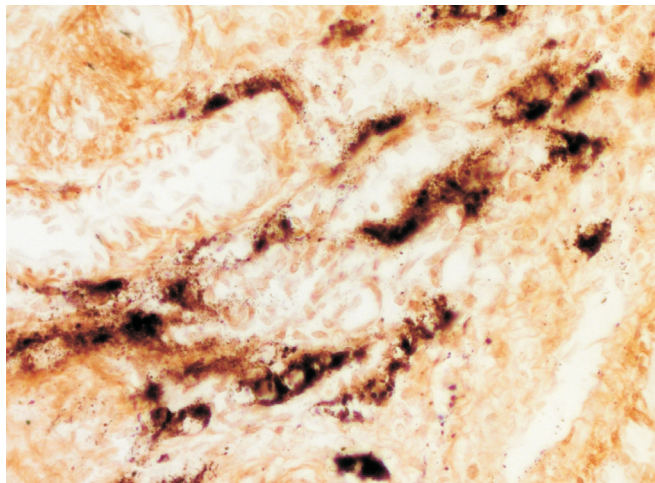


Рис. 1. Очаг ретроцервикального эндометриоза – апудоциты с большим количеством секреторных гранул. Окр. по Масону-Гамперлю. х 280.

принадлежали преимущественно к ЕС-клеткам (серотонинпродуцирующим).

В очагах ретроцервикального эндометриоза тоже определялось большое количество апудоцитов – $24,8 \pm 1,56$. Оно было несколько больше чем в эндометрии ($p > 0,05$), и достоверно больше чем в очагах аденомиоза ($p < 0,05$). Апудоциты располагались преимущественно в виде скоплений и у большинства были ЕС-клетками, поскольку их гранулы окрашивались по Масону-Гамперлю (рис. 1).

Гранулы в APUD-клетках были представлены в большом количестве, занимали практически всю цитоплазму клеток, что свидетельствовало о функциональной активности клеток.

Таким образом, мы отметили достоверное увеличение количества APUD-клеток у больных на ретроцервикальный эндометриоз в эндометрии как в сравнении с контрольной группой и группой больных на аденомиоз, так и в очагах ретроцервикального эндометриоза в сравнении с очагами аденомиоза. Установлено, что преимущественное количество апудоцитов составляли ЕС-клетки, продуцирующие серотонин. Наши морфологические данные совпадают с клиническими данными повышения уровня серотонина в крови больных эндометриозом и сохранения нормального уровня серотонина у больных на эндометриоз матки [8].

В соответствии с данными научной литературы, повышение количества эндокринных клеток наблюдается при гормонозависимых процессах, в частности при гормонозависимом раке эндометрия [7]. Увеличение количества APUD-клеток при ретроцервикальном эндометриозе может в определённой мере подтверждать гормональную теорию (как одного из звеньев) возникновения эндометриоза [9, 10].

Выводы

1. При аденомиозе количество апудоцитов эндометрия и очагов эндометриоза в миометрии не увеличено в сравнении с эндометрием контрольной группы.
2. При ретроцервикальном эндометриозе количество апудоцитов достоверно больше, как в очагах эндометриоза, так и в эндометрии, в сравнении с нормой и аденомиозом.
3. Преимущественным большинством APUD-клеток в эндометрии и эндометриоидных очагах есть ЕС-клетки, продуцирующие серотонин. Апудоциты находятся в функционально активном состоянии, поскольку содержат большое количество гранул.

Перспективы дальнейших разработок в этом направлении

Апудоциты способны за счёт продукции серотонина и его влияния притормаживать процессы клеточной пролиферации [7] и это побуждает к дальнейшему продолжению исследований для оценки клинического течения эндометриоза, а также оценки возможности малигнизации очагов эндометриоза.

Литература

1. Каленська ОВ, Курик ОГ. Эндометриоз: етіологія, патогенез, класифікації, морфофункціональна характеристика. *Архів клінічної медицини*. 2008;2(14):8-16.
2. Vinatier D, Cosson M, Dufour P. Is endometriosis an endometrial disease? *Europ. J. Obstet. Gynaec. and Reprod. Biol.* 2000;91(2):113–125.
3. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reproduction*. 2002;17(10):2715–24.
4. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human Reproduction*. 1998;4(4):312–322.
5. Райхлин НТ, Кветной ИМ, Барышевская ЛА. Еще раз про апудоциты... *Архив патологии*. 2000;2:57-60.
6. Курик ОГ, Андреев МД, Боднар ЛВ, и др. Вплив гормонів APUD-системи на пухлинний ріст. *Галицький лікарський вісник*. 2005;12(4):144-147.
7. Чернышова АЛ, Коломиец ЛА, Крицкая НГ, и др. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия. *Бюллетень СО РАМН*. 2005;3:37-40.
8. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ, Андреева ЕН. Эндометриозы: Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2006;416.
9. Сидорова ИС, Коган ЕА, Зайратьянц ОВ, и др. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза). *Акушерство и гинекология*. 2002;3:32-38.
10. Волощук ИН, Ромаданова ЮА, Ищенко АИ, и др. Молекулярно-биологические аспекты патогенеза аденомиоза. *Архив патологии*. 2007;3:56-61.

Corresponding author

Oliinik, Igor Iurievich, M.D., Ph.D., Professor
Department of Pathomorphology and Forensic Medicine
Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine
137, Str. Golovna
Chernivtsy, Ukraine
E-mail: uta_5@ukr.net

Manuscript received May 05, 2010; revised manuscript October 5, 2010

Динамика соматовисцеральных взаимоотношений сфинктерального аппарата внепеченочных желчных протоков в пренатальном периоде онтогенеза человека

А. В. Цигикало

Кафедра анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

V. Tsyhykalo

Dynamics of Somato-Visceral Correlations of the Sphincter Apparatus of the Extrahepatic Bile Ducts in Prenatal Period of Human Ontogenesis

The gender peculiarities of skeletopy of sphincter apparatus of the extrahepatic bile ducts of fetuses and newborns of different constitution have been studied in 166 subjects by means of methods of anthropometry, radiography and statistical analysis. It has been established that the diapason of individual variability of the sphincter components of the extrahepatic bile ducts is larger in male subjects compared with the fetuses and newborns of female gender. During the II and III trimester a tendency towards a lower skeletopic position, and the level of the cystic duct in female subjects descends farther than in male subjects. The symmetric changes of skeletopy on edges of the diapason of constitutional variability are specific to male subjects, while the asymmetric one – to female subjects. The temporal dynamics of skeletopic changes of sphincter components of the extrahepatic bile ducts is more intensive in female subjects with the largest coefficients of constitution.

Key words: extrahepatic bile ducts, sphincter complex, development, fetus, newborn.

Реферат

На 166 препаратах с использованием методов антропометрии, рентгенографии и статистического анализа, исследованы половые отличия скелетотопии сфинктерного аппарата внепеченочных желчных протоков плодов и новорожденных различных типов конституции. Установлено, что диапазон индивидуальной изменчивости сфинктерного аппарата внепеченочных желчных протоков шире у объектов мужского пола по сравнению с плодами и новорожденными женского пола. На протяжении II и III триместров беременности наблюдается тенденция к понижению скелетотопической позиции, но уровень пузырного протока у объектов женского пола опускается более интенсивно, чем у объектов мужского пола. Симметричные изменения скелетотопии на краях диапазона индивидуальной изменчивости присущи объектам мужского пола, асимметричные – объектам женского пола. Временная динамика изменений скелетотопии сфинктерного аппарата внепеченочных желчных протоков более интенсивна у объектов женского пола с наибольшими коэффициентами соматотипа.

Ключевые слова: внепеченочные желчные протоки, развитие, плод, новорожденный.

Введение

Изучение топографоанатомических особенностей запирающих устройств внепеченочных желчных протоков (ВЖП), закономерностей их возрастных изменений и взаимоотношение с полом и соматотипом является актуальным заданием морфологии [1-3]. Анализ литературы свидетельствует о противоречивости современных представлений о строении запирающих устройств между звеньями ВЖП в месте их соединения с кишкой и главной протокой поджелудочной железы, а также об отсутствии комплексных морфологических исследований сфинктерного аппарата ВЖП в возрастной динамике [4]. Систематизированные данные об особенностях пространственно-временной динамики морфологических показателей и соматовисцеральных корреляций сфинктерного аппарата ВЖП в пренатальном периоде развития будут способствовать индивидуализации нормы, усовершенствованию методов ранней диагностики и разработке новых способов хирургической коррекции врожденных аномалий желчной системы [5-7].

Цель работы – установить особенности скелетотопии сфинктерного аппарата внепеченочных желчных протоков и выяснить их корреляцию с конституционным типом и полом у плодов и новорожденных человека.

Материал и методы

Исследовано 166 нефиксированных трупов плодов и новорожденных человека (53,6% – мужского и 46,4% – женского пола, табл. 1) комплексом методов морфологического исследования (соматоскопия, антропометрия, рентгенография с рентгенконтрастными метками и аппликационными смесями) и статистическим анализом. Анамнестически причины, которые привели к выкидышу или прерыванию беременности, не были связаны с патологией органов пищеварения и, в частности, ВЖП.

С помощью антропометрии определяли возраст и конституционный тип объектов. Для этого измеряли теменно-копчиковую длину, теменно-пяточную длину, высоту туловища, поперечный размер груди, расстояние между передними и верхними подвздошными костями. По результатам измерений вычисляли коэффициенты конституции K1-K3 (1-3):

Таблица 1

Возрастной и количественный состав объектов исследования

№	Возраст объектов, мес.	Теменно-пяточная длина, мм	Количество, n (%)		
			Пол		Всего
			мужской	женский	
1	4	95,0-200,0	17 (73,9%)	6 (26,1%)	23
2	5	205,0-250,0	10 (40%)	15 (60%)	25
3	6	251,0-300,0	11 (45,8%)	13 (54,2%)	24
4	7	305,0-345,0	11 (47,8%)	12 (52,2%)	23
5	8	360,0-395,0	13 (50%)	13 (50%)	26
6	9-10	405,0-430,0	11 (55%)	9 (45%)	20
7	Новорожденные		16 (64%)	9 (36%)	25
		Всего	89 (53,6%)	77 (46,4%)	166

K1 = межреберное/межостное расстояние x 100; (1)

K2 = межостное расстояние x 100 / ТПД; (2)

K3 = высота туловища/ТПД x 100. (3)

Обзорные рентгенологические методики, в частности, с использованием контрастных меток, позволяют выявить особенности формы, синтопию, скелетотопию, голотопию, проекционную и рентгенанатомию органов [8]. Определяли скелетотопию дна и шейки желчного пузыря (ЖП), большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БС ДПК). Статистический анализ морфометрических данных проводили методами описательной статистики [9] с использованием вычислительной техники с программным обеспечением в виде математического аппарата электронных таблиц StatPlus (AnalystSoft, 2006). Для обработки результатов, которые вошли в нормальное распределение, использовали методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической величины (\bar{x}) и среднеквадратической ошибки средней арифметической (\bar{xS}). Взаимосвязь между полом, коэффициентами конституции и вариантами скелетотопии изучали с помощью корреляции Пирсона и графиков рассеивания. Статистически достоверным считали $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Установлены скелетотопические уровни основных сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков в пренатальном периоде развития. У 4-6-месячных плодов (II триместр развития) шейка ЖП располагается, преимущественно, на уровне 11-го грудного позвонка. Но диапазон анатомической изменчивости её скелетотопии значительно больше у плодов мужского пола: он колеблется в пределах 10-12-го грудных позвонков, тогда как у плодов женского пола – от нижней трети тела 10-го грудного позвонка к промежутку между 11-м и 12-м грудными позвонками (рис. 1). Скелетотопически БС ДПК у плодов мужского пола соответствует, преимущественно, уровню верхней трети тела 12-го грудного позвонка, а у плодов женского пола – приближен к верхнему краю 12-го грудного позвонка. Следует отметить, что диапазон анатомической изменчивости скелетотопии БС ДПК также больше у плодов мужского пола и колеблется в пределах верхнего края 11-го грудного позвонка – середины тела первого по-

ясничного позвонка. У плодов женского пола только в трех наблюдениях БС ДПК достигал уровня тела или верхней трети первого поясничного позвонка. В скелетотопии дна ЖП половые различия меньше – в большинстве наблюдений его уровень соответствовал нижней трети тела 12-го грудного позвонка. В отдельных случаях у плодов мужского пола он достигал нижней трети тела первого поясничного позвонка, а у плодов женского пола – промежутка между первым и вторым поясничными позвонками.

Шейка ЖП в 7-10-ти месячных плодов (III триместр развития) мужского пола располагается преимущественно на уровне верхнего края 12-го грудного позвонка, у плодов женского пола – на уровне нижнего края тела 12-го грудного позвонка (рис. 2). Диапазон анатомической изменчивости её скелетотопии почти одинаков у плодов обоего пола (колеблется в пределах середины тел 11-го и 12-го грудных позвонков). Однако у плодов мужского пола прослеживается большее количество крайних вариантов скелетотопии – от промежутка между 9-м и 10-м грудными позвонками и до уровня тела 2-го поясничного позвонка. Скелетотопически БС ДПК у плодов мужского пола отвечает, преимущественно, уровню нижней трети тела 12-го грудного позвонка, а у плодов женского пола – промежутку между 12-м грудным и 1-м поясничным позвонками. Следует отметить, что диапазон анатомической изменчивости скелетотопии БС ДПК почти одинаков у плодов обоего пола. В скелетотопии дна ЖП прослеживается меньшее половое различие – в большинстве наблюдений его уровень отвечает промежутку между 12-м грудным и 1-м поясничным позвонками. В отдельных случаях (5 плодов мужского пола и 2 плода женского пола) он достигал уровня 2-го и 3-го поясничных позвонков.

Шейка ЖП у новорожденных мужского пола располагается преимущественно на уровне середины тела 11-го грудного позвонка, у плодов женского пола – на уровне верхней трети тела 11-го грудного позвонка (рис. 3). Диапазон анатомической изменчивости её скелетотопии шире у новорожденных женского пола: колеблется в пределах середины тела 11-го грудного позвонка – нижней трети 10-го грудного позвонка. Между тем, у новорожденных мужского пола наблюдается большее

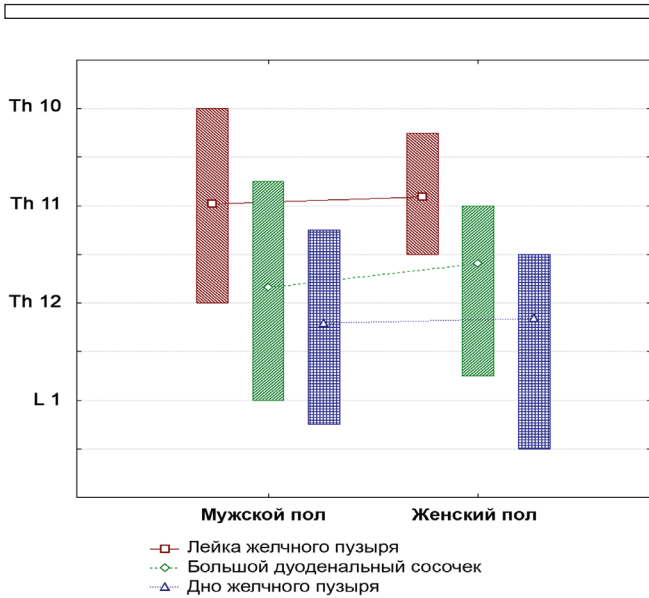


Рис. 1. Скелетотопия основных сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков у плодов II триместра (средний показатель и диапазон анатомической изменчивости).

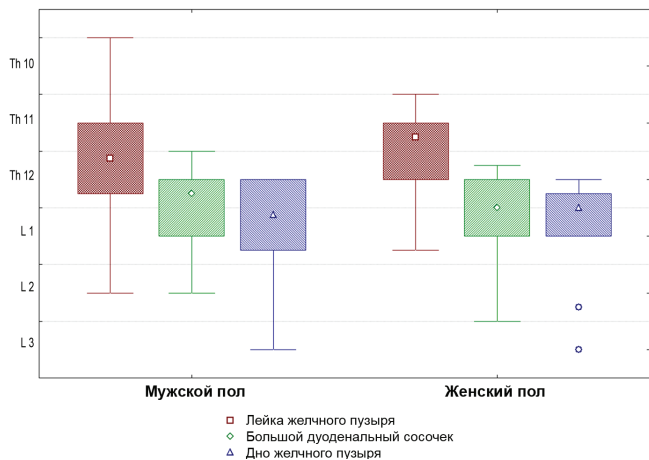


Рис. 2. Скелетотопия основных сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков у плодов III триместра (средний показатель, диапазон анатомической изменчивости и выбросы).

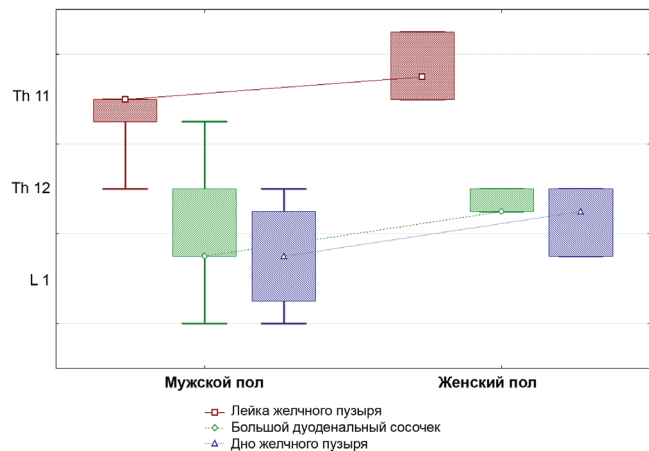


Рис. 3. Скелетотопия основных сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков у новорожденных (средний показатель, диапазон анатомической изменчивости и выбросы).

количество крайних форм анатомической изменчивости: в 4 случаях шейка ЖП скелетотопически была ниже среднего показателя почти на высоту тела позвонка – достигала уровня середины тела 12-го грудного позвонка. Уровень размещения и диапазон индивидуальной анатомической изменчивости БС ДПК и дна ЖП более высок у новорожденных женского пола. Средний показатель скелетотопии этих участков сфинктерного аппарата ВЖП у них отвечает нижней трети тела 12-го грудного позвонка, а у новорожденных мужского пола – уровню верхней трети тела первого поясничного позвонка. У новорожденных мужского пола обнаружен больший диапазон индивидуальной анатомической изменчивости: уровень БС ДПК колеблется в пределах от нижней трети тела 11-го грудного позвонка к промежутку между первым и вторым поясничными позвонками, а дна ЖП – от середины тела 12-го грудного позвонка к промежутку между первым и вторым поясничными позвонками. Следует отметить, что и крайних форм анатомической изменчивости скелетотопии этих сфинктерных участков среди новорожденных мужского пола также больше.

Анализ возрастной динамики скелетотопии сфинктерных участков ВЖП демонстрирует тенденцию к снижению их уровня относительно костных ориентиров, причем уровень пузырного протока снижается медленнее по сравнению с остальными сфинктерными участками (рис. 4). Прослеживается половая разница скелетотопических изменений. В частности, уровень БС ДПК у объектов женского пола снижается интенсивнее по сравнению с объектами мужского пола.

Статистический анализ морфологических показателей предоставляет возможность выяснить факторы, которые вызывают появление крайних форм анатомической изменчивости скелетотопии сфинктерных участков ВЖП [10]. По нашему мнению, это позволит определить время и морфологические предпосылки возникновения вариантов их строения в пренатальном периоде развития человека, а также сможет стать анатомической основой для прогнозирования врожденных пороков, индивидуализировать норму и прогноз выявленных анатомических вариантов.

Для выяснения тенденции изменений скелетотопии сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков в возрастной динамике в зависимости от типа конституции и пола, проведен многофакторный регрессионный анализ.

Анализ пространственно-временных изменений скелетотопии шейки ЖП выявил различия, зависящие от пола и конституционного типа (рис. 5). В начале II триместра развития у объектов мужского пола скелетотопия шейки ЖП ниже у плодов с крайними коэффициентами конституции, тогда как у плодов женского пола – не зависит от типа телосложения. С 5-го месяца развития у плодов мужского пола с крайними коэффициентами конституции прослеживается резкое повышение уровня шейки ЖП, а в конце 7-го месяца – резкое его уменьшение, более выраженное у объектов со средними по-

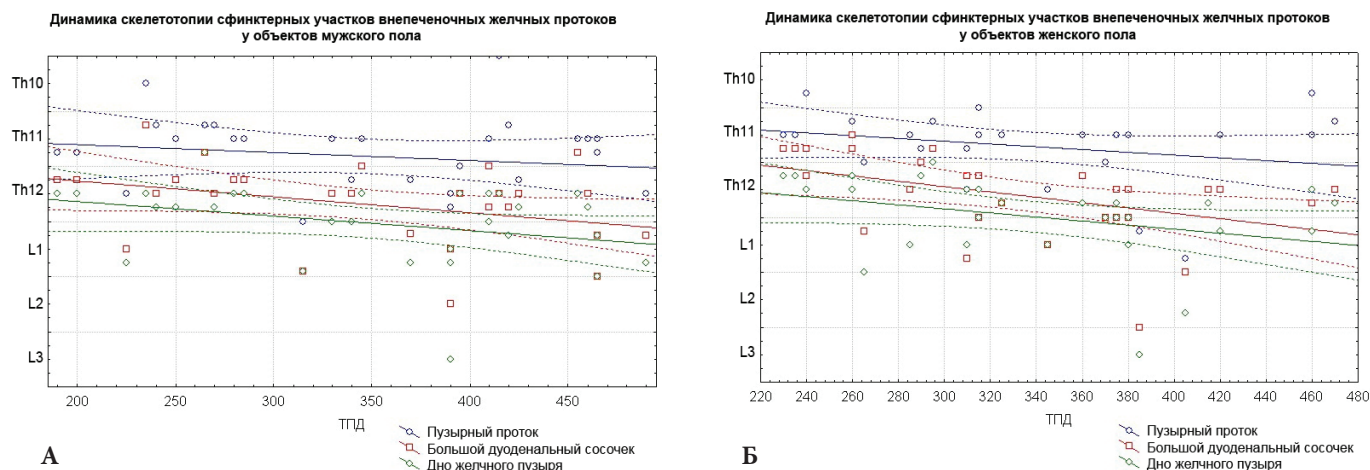
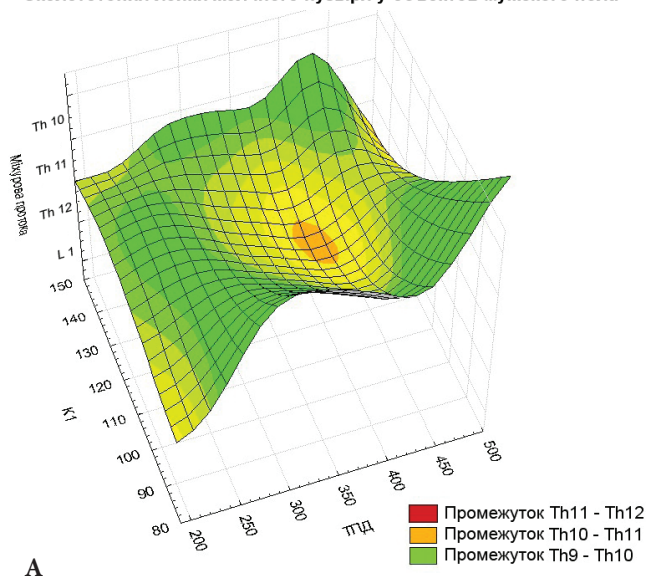


Рис. 4. Графики рассеивания (полоса регрессии, доверительный интервал – 0,95) скелетотопических показателей основных сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков плодов II-III семестров развития и новорожденных. А – объекты мужского пола, Б – объекты женского пола.

Скелетотопия лейки желчного пузыря у объектов мужского пола



Скелетотопия лейки желчного пузыря у объектов женского пола

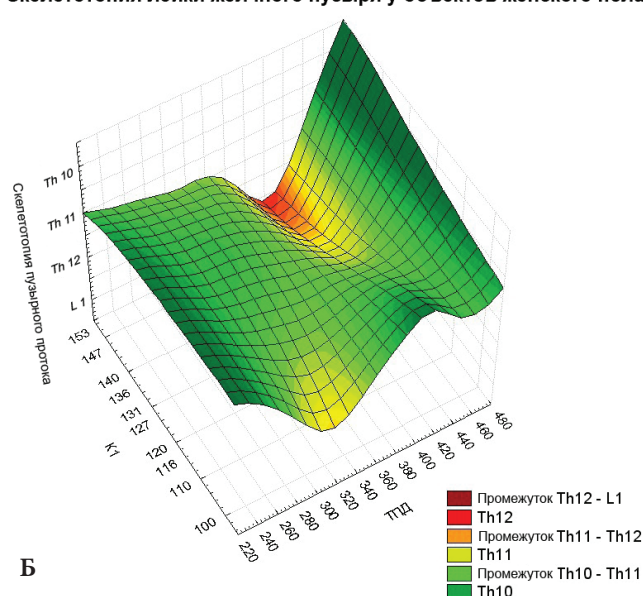


Рис. 5. Многофакторный регрессионный анализ взаимоотношения скелетотопии шейки желчного пузыря, соматотипа и возраста. А – объекты мужского пола; Б – объекты женского пола.

казателями телосложения в конце 8-го месяца развития. Интенсивное повышение скелетотопического уровня шейки ЖП происходит у 9-месячных плодов, причем у объектов с наименьшими коэффициентами конституции эта тенденция продолжается до рождения, а у объектов с наибольшими и средними коэффициентами – снижается к периоду новорожденности.

У объектов женского пола возрастная динамика скелетотопии шейки ЖП имеет асимметричный характер. В зависимости от типа телосложения: резкое уменьшение уровня прослеживается у 7-месячных плодов с наименьшими коэффициентами конституции и у 9-10-месячных плодов с наибольшими коэффициентами конституции, а периоды интенсивного повышения уровня наблюдаются на протяжении 8-го месяца у плодов с наименьшими коэффициентами соматотипа и у 9-10-месячных пло-

дов с наибольшими коэффициентами соматотипа. Эти периоды интенсивных пространственных изменений топографии сфинктерных участков ВЖП можно считать временем появления вариантов их строения и возможного возникновения врожденных аномалий.

При исследовании соматовисцеральных корреляций БС ДПК установлены особенности их изменений в зависимости от возраста и пола. У объектов мужского пола с наименьшими и средними коэффициентами соматотипа скелетотопический уровень БС ДПК снижается в течение плодового периода, у объектов с наибольшими коэффициентами соматотипа – на протяжении II триместра равномерно снижается, а в III триместре – приобретает тенденцию к повышению, которая продолжается до конца пренатального периода развития (рис. 6).

У плодов женского пола снижения уровня БС ДПК

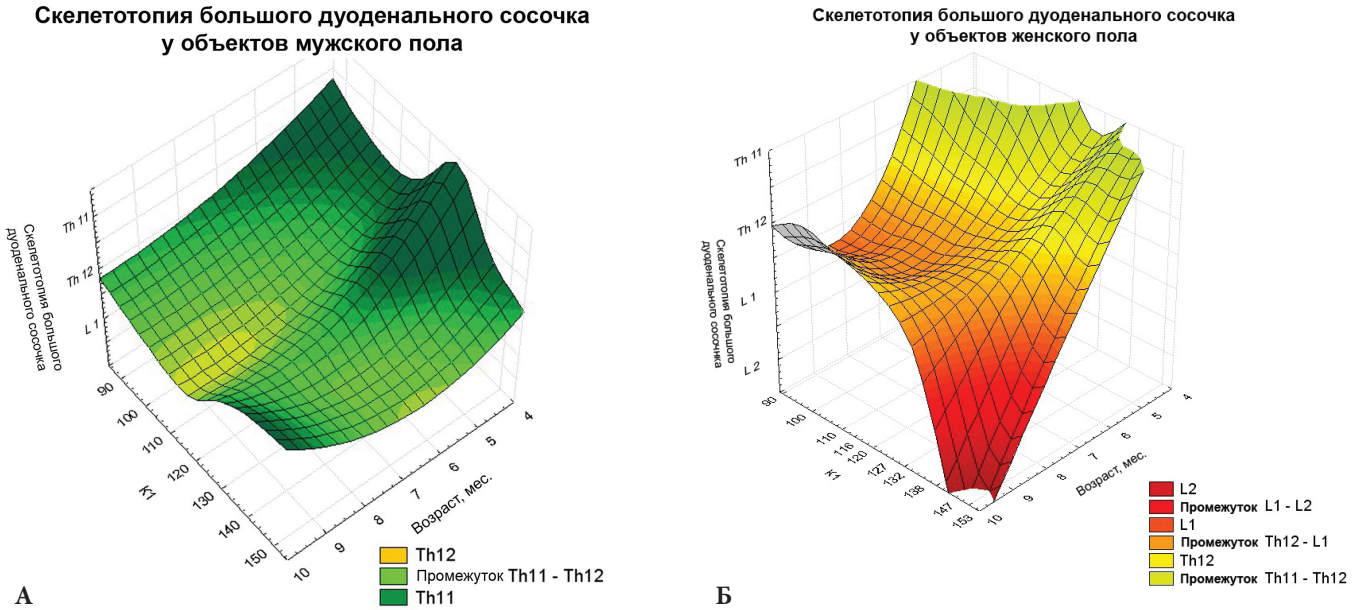


Рис. 6. Многофакторный регрессионный анализ взаимоотношения скелетотопии большого сосочка двенадцатиперстной кишки, соматотипа и возраста. А – объекты мужского пола; Б – объекты женского пола.

происходит интенсивнее и длится до начала III триместра развития, после чего резко повышается, особенно у объектов с наименьшими коэффициентами соматотипа. У плодов женского пола с наибольшими коэффициентами соматотипа интенсивное снижение уровня БС ДПК наблюдается на протяжении всего исследуемого периода.

Анализ динамики скелетотопии дна ЖП в зависимости от возраста, соматотипа и пола продемонстрировал почти равномерное снижение его уровня на протяжении II триместра развития и стабилизацию в III триместре у объектов мужского пола с наименьшими и средними показателями телосложения и у объектов женского пола со средними показателями коэффициента (рис. 7). Однако у объектов мужского пола с наибольшими коэффициен-

тами соматотипа и у объектов женского пола с наименьшими коэффициентами соматотипа выявляется, вместо стабилизации, повышение уровня дна ЖП, которое длится к периоду новорожденности. Следует отметить, что у плодов и новорожденных женского пола с наибольшими коэффициентами соматотипа четко прослеживается равномерное интенсивное снижение скелетотопического уровня дна ЖП в течение всего плодового периода развития и у новорожденных.

В результате проведенного анатомического исследования соматовисцеральных взаимоотношений основных участков сфинктерного аппарата внепеченочных желчных протоков, установлены особенности их пространственно-временных изменений в зависимости

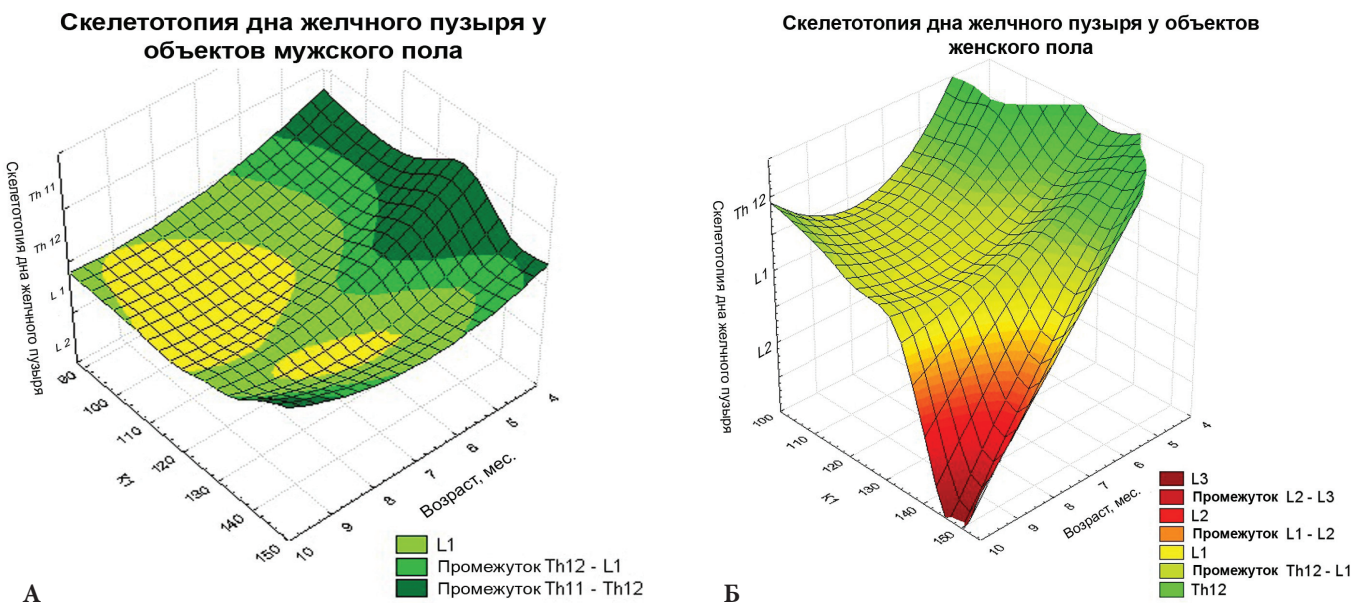


Рис. 7. Многофакторный регрессионный анализ взаимоотношения скелетотопии дна желчного пузыря, соматотипа и возраста. А – объекты мужского пола; Б – объекты женского пола.

от пола и соматотипа. Установлено, что для плодов и новорожденных мужского пола характерен больший диапазон анатомической изменчивости скелетотопического уровня шейки желчного пузыря, большого сосочка двенадцатиперстной кишки и дна желчного пузыря, чем у объектов женского пола, что согласовывается с современными взглядами на проблемы биомедицинской антропологии [11]. Однако, возрастная динамика изменений их скелетотопии почти симметрична на краях диапазона анатомической вариабельности – для крайних типов телосложения характерны почти одинаковые темпы изменений скелетотопии исследуемых структур и критические периоды их развития. В то же время, для объектов женского пола, несмотря на меньший диапазон анатомической изменчивости скелетотопии сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков, присущ асимметричный характер их возрастной динамики на краях диапазона анатомической изменчивости. Кроме того, возрастные изменения скелетотопии исследуемых структур у объектов женского пола с наименьшими коэффициентами соматотипа сходны с такими у мужского пола со средними и наибольшими показателями телосложения. Наиболее интенсивная возрастная динамика изменений скелетотопии исследуемых структур характерна для объектов женского пола с наибольшими коэффициентами соматотипа.

Выводы

1. У объектов мужского пола диапазон индивидуальной изменчивости скелетотопии сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков больше, чем у плодов и новорожденных женского пола.

2. В течение II-III триместров прослеживается тенденция к снижению скелетотопического уровня сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков, причем уровень пузырного протока снижается медленнее, а уровень большого сосочка двенадцатиперстной кишки у объектов женского пола снижается интенсивнее, чем у объектов мужского пола.

3. Для объектов мужского пола присущ симметричный характер изменений скелетотопии сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков на краях

диапазона анатомической изменчивости конституционального типа, а для объектов женского пола – асимметричный характер изменений.

4. Наиболее интенсивная возрастная динамика изменений скелетотопии сфинктерных участков внепеченочных желчных протоков наблюдается у объектов женского пола с наибольшими коэффициентами соматотипа.

Литература

1. Колесников ЛЛ. Сфинктерные аппараты человека. Новый взгляд на проблему. VIII конгресс Междунар. ассоциации морфологов (15 сент. 2006 г.): материалы докл. *Морфология*. 2006;129(4):65.
2. Ахтемійчук ЮТ. Нариси ембріотопографії. Чернівці: Видавничий дім «Букрек», 2008;200.
3. Нурметова ИК, Кухар ІД. Особливості сучасних антропологічних досліджень по встановленню взаємозв'язків у живому організмі. *Вісник морфології*. 2007;13(2):470-473.
4. Ахтемійчук ЮТ, Цигикало ОВ. Історія вивчення анатомії сфинктерного апарату позапечінкових жовчних проток людини. *Тавричеський медико-біологічний вестник*. 2008;11(ч. II):166-168.
5. Gilmore I, Garvey CJ. Investigating and imaging the liver and biliary tract. *Medicine*. 2006;35(1):5-12.
6. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anat. Rec*. 2008;291:628-635.
7. Karaliotas CCh, Broelsch CE, Habib NA. Liver and biliary tract surgery: embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations. Wien: Springer-Verlag, 2006;640.
8. Ахтемійчук ЮТ, Цигикало ОВ, Лісничок СО. Методика вивчення топографічної анатомії органоконструкцій плодів та новонароджених людини рентгенполіконтрастною ін'єкцією судин та порожнистих органів. Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини». Суми, 2005;42-43.
9. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2003;305.
10. Корнетова НА. Учение о конституции человека: от исторической ретроспективы до наших дней. Матер. 4 междунар. конгресса по интегративной антропологии. Санкт-Петербург, 2002;190-193.
11. Мороз ВМ, Гунас ІВ, Сергета ІВ. Біомедична антропология: проблеми, пошуки, перспективи (перше повідомлення). *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2003;1:2-4.

Corresponding author

Tsyhykalo, Vitalii Alexandrovich, M. D., Ph. D., Associate Professor
 Department of Gross Anatomy, Topographic Anatomy
 and Operative Surgery
 Bukovinian State Medical University
 2, Theater Square, Chernivtsy, Ukraine
 Тел.: (0372) 555561

Manuscript received June 19, 2010; revised manuscript October 07, 2010



Metoda laparoscopică de prognozare a pancreonecrozei

I. Ciutac

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

Method of Laparoscopic Prognosis of Necrotic Pancreatitis

A differentiation in lipidic, hemorrhagic and mixed form of necrotic pancreatitis according to laparoscopic semiology in 133 patients was made. According to the form of necrotic pancreatitis, prognosis of its evolution based on relevant and additional signs was made for the first time. Laparoscopic prognosis was superior when compared to traditional methods (Ranson, Imrie etc).

Key words: laparoscopy, pancreatitis acute necrotizing, prognosis

Лапароскопический метод прогнозирования острого деструктивного панкреатита

У 133 больных, в зависимости от лапароскопической семиотики, аргументированы морфологические формы острого деструктивного панкреатита: жировой, геморрагический и смешанный панкреонекроз. Впервые произведено прогнозирование панкреонекроза в зависимости от морфологической формы на основании основных и второстепенных лапароскопических признаков. Представлено преимущество лапароскопического метода прогнозирования по сравнению с традиционными методами (Рансон, Имри и др.).

Ключевые слова: лапароскопия, панкреонекроз, прогноз.

Actualitatea problemei

La etapa contemporană o problemă primordială este identificarea precoce a bolnavilor cu pancreatită acută gravă, pentru a indica la timp tratamentul în condițiile terapiei intensive, cu scopul preîntâmpinării insuficienței poliorganice. Pentru aprecierea gravității stării bolnavului cu pancreatită acută pot fi utilizate sisteme clinice generale nespecifice, valabile în interpretarea gravității oricărui patologii – APACHE –II, SAPS, Ranson etc.

Conform unor date (8) sensibilitatea metodei APACHE-II în pancreatita acută nu depășește 36%, specificitatea - 72%, iar eficacitatea prognostică pozitivă – 82% (1). Eficacitatea aprecierii stării bolnavului conform sistemului SAPS, care de fapt este o variantă mai simplificată a metodei APACHE II, este și mai mică. Din această cauză utilizarea largă a acestor sisteme pentru scoaterea în evidență a gravității pancreatitei acute severe (PAS) și evoluția prognozei ei, nu este utilă.

Primul sistem multiparametric pentru aprecierea gravității pancreatitei acute a fost propus de Ranson în 1972. Analiza a 43 de parametri clinici și de laborator a permis autorului să depisteze 11 factori de risc (5 - la internarea pacientului și 6 - după 48 de ore), care au o importanță de bază în aprecierea gravității și evoluției bolii (3, 4, 5). În prezent sistemul Ranson se consideră standardul de aur în aprecierea gravității PAS și prognozarea evoluției bolii. În prezența a 2 factori, letalitatea nu depășește 1%, în prezența a 3-4 - ajunge la 16%, în prezența a 5-6 factori, letalitatea este de 40%, în 7 și mai mulți factori – 100%. Având însă un grad mare de credibilitate, sistemul Ranson este în același timp complicat pentru utilizarea practică (2). Investigația este de lungă durată – până la 48 de ore, ceea ce este prea mult, având în vedere evoluția rapidă a pancreonecrozei (9, 7). Aprecierea precoce a prognozei bolii, după exprimarea lui A. Schneider et al. 2000, continuă să fie o provocare clinică.

În opinia noastră, prezintă interes schema de apreciere a PAS, propusă de Institutul de Cercetări Științifice în domeniul medicinei de urgență I. I. Djanelidze din Sankt Petersburg

(11). Scopul acestei scheme este identificarea precoce a pancreatitei acute grave cu ajutorul testelor simple pentru internarea bolnavilor în secția de terapie intensivă și tratamentul volemic adecvat, fiind bazată pe semnele clinice grave, de laborator și electrocardiografice ale pancreatitei acute.

Semnele caracteristice ale pancreatitei acute grave sunt:

a) Clinice:

-sindrom peritoneal;

-instabilitate hemodinamică – tahicardie (> 120 pe min) sau bradicardie (< 60 pe min), TA sistolică mai mică de 100 mm Hg;

-oligurie (mai puțin de 250 ml în ultimele 12 ore);

-encefalopatie (obnubilare, excitare, delir);

-prezență a simptomelor cutanate (hiperemie a feței, paliditate etc).

b) Analiza generală a sângelui:

-hemoglobina mai mare de 150 g/l;

-leucocitoză mai mare de 14000.

c) analiza biochimică a sângelui

-glicemie > 10 mmol/l (la bolnavii nediabetici);

-uree > 12 mmol/l

d) ECG – semne de ischemie a miocardului sau schimbări metabolice considerabile.

Metoda a fost elaborată de autori pe baza unui număr considerabil de fișe de observație a bolnavilor, care au decedat de pancreonecroză, verificându-se datele clinice și datele de necropsie, având o probabilitate mare.

Toate aceste teste pot fi efectuate în secția de internare sau în primele ore de la internare. Prezența a cel puțin 2 semne din susnumita schemă permite diagnosticarea pancreatitei acute grave, iar bolnavul este internat în secția de terapie intensivă sau reanimare. Bolnavii cu pancreatită acută de gravitate medie sunt internați în secția de chirurgie pentru tratament și supraveghere. O parte din bolnavi, la care în timpul supravegherii active în secția de chirurgie, s-a constatat o înrăutățire a stării, au fost transferați în secția de terapie intensivă puțin

mai târziu, iar o bună parte - după investigația laparoscopică. Prognozarea nu este o sentință pentru pacient, ea este un criteriu suplimentar, care îl orientează pe chirurg în alegerea tacticii optime curative. În opinia noastră metoda este prețioasă și este utilizată la internare pentru indicarea spitalizării bolnavului în secția de chirurgie sau terapie intensivă.

Prognozarea pancreatitei se poate efectua prin 2 metode: calitativă și cantitativă. Metoda calitativă se bazează pe existența gravității individuale a PAS și constă în depistarea marcherilor specifici ai pancreatitei severe în mediul intern al organismului, din primele ore ale bolii (sistemul prognostic Ranson, Imrie etc). Însă această informație reflectă veridic situația reală după 2-3 zile de la debutul bolii, în intervalele când focarele de necroză cu răspândire diferită sunt deja formate, ele nu mai progresează, însă sunt ireversibile.

Metoda cantitativă constă în aprecierea schimbărilor grave, în raport cu timpul scurs de la debutul bolii, apreciindu-se viteza de evoluție a procesului patologic proporțional cu gradul de răspândire și volumul pancreonecrozei (8). Dacă, spre exemplu, în timpul laparoscopiei sau în timpul operației convenționale, se depistează un edem al pancreasului, apare întrebarea timpului scurs de la debutul bolii: descoperirea edemului în ziua a doua sau a treia a bolii înseamnă forma edematoasă ușoară a bolii, pe când edemul depistat în primele 6 ore de la debutul bolii, poate fi interpretat ca o pancreatită de diversă gravitate, inclusiv pancreonecroză în fază de edem (12).

Schimbarea atitudinii în diagnosticul pancreatitei acute, depistarea activă a pancreonecrozei prin creșterea numărului indicațiilor pentru laparoscopie, a dat posibilitatea de a exclude în genere erorile diagnostice. Ținem să menționăm, că în activitatea noastră pentru identificarea pancreatitei acute grave, în aprecierea evoluției bolii precum și în prognozarea ei, ne-am bazat mai mult pe semiologia laparoscopică, care întrunește întreaga gamă de schimbări intraabdominale atât din partea pancreasului, țesutului parapancreatic, a căilor biliare cât și din partea altor organe ale cavității abdominale.

Material și metode

Au fost evaluați 133 de bolnavi cu pancreonecroză, cărora li s-a aplicat laparoscopia diagnostico-curativă în faza precoce a bolii de toxemie pancreatică. Forma lipidică a fost depistată la 40, hemoragică - la 56 și cea mixtă - la 37 de pacienți.

Perioada clinică precoce de formare a pancreonecrozei, care la animalele experimentale durează 4-6 ore, iar la om 12-24-36 de ore, confirmă importanța decisivă a primelor zile pentru rezultatele bolii. Se știe, că perioada maximală de formare a pancreonecrozei durează 3 zile. În concepția

școlii de pancreatologie din Sankt Petersburg (13) volumul de țesuturi necrotizate constituie o caracteristică individuală a pacientului și prezintă un efect sumar al factorilor externi (etiologici) și interni (patogenetici) ai bolii, în rezultatul cărora se dezvoltă formațiunea finală necrotică, care după formare nu mai progresează, iar până la formarea ei, trece prin stadiile reversibile de ischemie și necrobioză. Această concepție a fost lansată de autori în 1997 în calitate de ipoteză ca și „dirijare terapeutică” a fazei timpurii în pancreatita acută distructivă (PAD).

În acest context am utilizat metoda laparoscopică, bazată pe semiologia endoscopică, care oferă și informații foarte prețioase în privința prognozării evoluției pancreonecrozei. (Certificat de autor seria OS nr. 435/2564 din 16 februarie 2010 „Prognozarea laparoscopică a evoluției pancreonecrozei”). Am constatat, că evoluția pancreonecrozei depinde de forma ei și de manifestările laparoscopice ale indicilor gravi ai pancreonecrozei: exsudatul hemoragic peritoneal, cantitatea lui, intensitatea culorii, nivelul amilazei exsudatului, focarele de steatonecroze răspândite, imbiibiție hemoragică retroperitoneală. Asocierea acestor factori în diferite variații cantitative și calitative sugerează o evoluție gravă a bolii cu complicații și decese atât precoce cât și tardive. În privința exsudatului hemoragic există o corelație aproape paralelă a atributelor lui cu substratul morfologic de lezare a pancreasului și gravitatea clinică: cu cât exsudatul hemoragic este în cantități mai mari, cu cât culoarea sa roșie este mai închisă și cu cât nivelul amilazei exsudatului este mai ridicată, cu atât evoluția pancreonecrozei este mai gravă în toate fazele. Dacă la toate acestea se mai adaugă și focarele de steatonecroză, răspândite pe aria abdominală și revărsatul hemoragic retroperitoneal, riscul letalității în faza timpurie a bolii este inerent.

Metoda de prognozare propusă constă în următoarele: după detalizarea semiologiei laparoscopice a pancreonecrozei în dependență de forma ei, sunt identificate criteriile prognostice relevante ale gravității evoluției bolii, care oferă posibilitatea obiectivă de a caracteriza starea bolnavului, eficacitatea terapiei conservative și a procedurilor laparoscopice.

Semnele relevante ale pancreonecrozei hemoragice și mixte sunt următoarele: prezența exsudatului hemoragic, cantitatea, intensitatea culorii lui, nivelul înalt de amilază a exsudatului peritoneal în raport cu nivelul din sânge, gradul de răspândire a focarelor de steatonecroză în aria abdominală, imbiibiția hemoragică masivă retroperitoneală.

Susnumitele semne, în dependență de gravitatea și influența lor asupra evoluției bolii, complicațiile și decesele au fost gradate până la 6 puncte (tab. 1). În afară de semnele

Tabelul 1

Prognozarea evoluției pancreonecrozei hemoragice și mixte conform semnelor laparoscopice relevante și suplimentare

Cantitatea de exsudat hemoragic în ml.	Nr. de puncte	Intensitatea culorii roșii	Nr. de puncte	Nivelul amilazei în exsudat în raport cu sângele	Nr. de puncte	Gradul de răspândire a focarelor de steatonecroză	Nr. de puncte	Gradul de imbiibiție hemoragică retro peritoneală	Nr. de puncte
< 500	3	roșie deschisă	1	< 3/1	1	solitare	1	Neînsemnată	1
500 1000	4					multiple	2	Moderată	2
1000 2000	5	roșie închisă	2	> 3/1	2	răspândite	3	masivă	3
> 2000	6								

relevante au fost luate în considerație și semnele suplimentare, gradate cu un punct: peteșii și imbițiție hemoragică a țesutului parapancreatic, infiltrație seroasă „edem sticlos” a țesutului parapancreatic, omentobursită exsudativă, colecistită fermentativă, pareză gastrointestinală.

Semne suplimentare:

- peteșii și imbițiție hemoragică a țesutului parapancreatic 1;
- infiltrație seroasă a „edemului sticlos” a țesutului parapancreatic – 1;
- omentobursită exsudativă – 1;
- colecistită fermentativă – 1;
- pareză gastrointestinală – 1.

În pancreonecroza lipidică (PNL) valorile de prognozare se deosebesc și rezultă din semiologia laparoscopică, care condiționează evoluția benignă a bolii. Pentru PNL semnele de bază sunt lichidul seros și cantitatea lui, precum și steatonecrozele cu grad diferit de răspândire. Nivelul amilazei în exsudatul seros în raport cu sângele este neînsemnat, din care cauză acest indice a fost trecut în semnele suplimentare, iar imbițiția retroperitoneală în această formă de pancreonecroză lipsește. Gradația valorică a semnelor de bază și suplimentare este redată în tab. 2.

Tabelul 2

Prognozarea evoluției pancreonecrozei lipidice conform semnelor laparoscopice relevante și suplimentare

Cantitatea de exsudat seros	Nº de puncte	Gradul de răspândire a focarelor de steatonecroză	Nº de puncte
< 250	1	solitare	1
250-500	2	multiple	2
> 500	3	răspândite	3

Semne suplimentare:

- nivelul amilazei în exsudat în raport cu nivelul din sânge – 1;
- infiltrația seroasă „edemul sticlos” al țesutului adipos parapancreatic – 1;
- omentobursită exsudativă – 1;
- colecistită fermentativă – 1;
- pareză gastrointestinală – 1.

Rezultate

Utilizarea acestor criterii au dat posibilitatea de a aprecia evoluția pancreonecrozei hemoragice (PNH) și pancreonecrozei mixte (PNM) în dependență de gradul de gravitate și prognoză în 3 grupe:

I grupă – pacienții cu evoluție relativ favorabilă a bolii, la care semnele de bază au constituit 4-8 baluri, iar cele suplimentare - 1-2 puncte. Caracteristic pentru această grupă a fost faptul, că deși complicațiile în faza precoce a bolii s-au întâlnit frecvent, dar fără șoc pancreatogen, în faza tardivă a avut loc reducția focarelor de necroze.

II grupă – bolnavii cu risc major de complicații, la care suma punctelor semnelor relevante au variat între 9-10-11, a celor suplimentare - 2-3 puncte. În acest grup au intrat bolnavii cu insuficiență poliorganică în faza timpurie a bolii, iar o parte - și cu șoc pancreatogen. La 8 pacienți au survenit complicații tardive: pseudochist – 3, complicații necrotico-purulente soldate cu un deces – 5.

III grupă – pacienții cu risc major de deces, care întrunesc 11 și mai multe puncte ale semnelor relevante și 2-3-4 ale semnelor suplimentare. Caracteristic pentru această grupă de bolnavi a fost gradul înalt de endotoxicoză și șoc pancreatogen cu 6 decese în faza precoce. Complicațiile în faza tardivă a bolii s-au întâlnit la 14 (10,5 ± 2,7%, p < 0,01) bolnavi: pseudochist – 5 (35,7%), iar la – 9 (64,3%) complicații necrotico-purulente cu 4 (44,4 ± 13,3%, p < 0,05) decese.

Analiza retrospectivă în pancreonecroza lipidică (PNL) a arătat, că până la cifra de 4 puncte a semnelor de bază și 1-2 suplimentare, evoluția postlaparoscopică a fost favorabilă și fără complicații atât în perioada timpurie cât și tardivă.

În cazurile, când suma de puncte a semnelor relevante este 5 și 1-2 suplimentare, perioada timpurie a decurs favorabil, iar perioada tardivă s-a complicat cu formarea pseudochistului la un bolnav și abces al pancreasului în alt caz, fără decese.

Când suma semnelor de bază ajunge la 6 puncte, deci când cantitatea de lichid peritoneal se apropie de 1000 ml, iar steatonecrozele sunt cu răspândire mare în aria abdominală și în prezența a trei, patru factori suplimentari, faza precoce este însoțită de endotoxicoză gravă, iar perioada tardivă s-a complicat la 5 bolnavi: pseudochist – 1, complicații necrotico-purulente – 4, cu un deces.

Remarcăm, că importanța semnelor relevante ale pancreonecrozei în privința declanșării complicațiilor precoce și tardive ale bolii diferă. Exsudatul hemoragic peritoneal în cantități considerabile de culoare închisă, cu conținut înalt de amilază, se răsfrânge în primul rând, asupra gravității pacientului și complicațiile din faza precoce (șoc pancreatogen, insuficiență poliorganică). Răsunetul negativ al acestor indici asupra evoluției perioadei tardive se manifestă mai des când substratul morfologic – focarele de necroză din pancreas sunt mai mari de 1,0-1,5cm. Gradul de răspândire a focarelor de steatonecroze în cavitatea abdominală și imbițiția retroperitoneală, probabil că sunt mai mult responsabile în apariția complicațiilor tardive ale bolii.

În această privință la un lot mic de bolnavi cu PNH și PNM am făcut o paralelă între datele laparoscopice (volumul de exsudat hemoragic cu diferite nuanțe ale culorii roșii) cu datele TC contrastate și detalizarea dimensiunilor focarelor de necroză (tab. 3).

Tabelul 3

Dimensiunile focarelor de necroză, depistate la TC în dependență de volumul exsudatului hemoragic

Cantitatea de exsudat hemoragic depistat la laparoscopie	Dimensiunile focarelor de necroză depistate la TC
Până la 500 ml	Focare mici pînă la 0,5 cm
500 – 1000 ml	Focare medii 0,5 – 1,0 cm
1000 – 2000 ml	Focare medii și mari 0,5-1,0-1,5 cm
2000 – 3000 ml și mai mult	Focare masive > 1,5 cm pînă la necroză subtotală

Datele din tabelă sunt probabile și necesită detalizări în investigațiile ulterioare.

Ținem să menționăm, că informația laparoscopică detaliată a schimbărilor din aria abdominală poate concura sau chiar este mai prețioasă decât scorurile de prognozare a pancreatitei după metoda Ranson, APACHE II etc, deoarece

il orientează pe chirurg în alegerea unei terapii volemice adecvate, precum și efectuarea concomitentă a procedurilor miniinvasive laparoscopice cu viză etiopatogenetică cum ar fi: colecistostomia laparoscopică decompresivă, sanarea și drenarea laparoscopică a cavității abdominale urmată de lavajul fracționat peritoneal, drenarea bursei omentale, iar în caz de necesitate și papilosfincterotomia.

Concluzii

1. În afară de obiectivele diagnostice și curative, un obiectiv important al laparoscopiei diagnostic-curative este și prognozarea evoluției pancreonecrozei.

2. În pancreonecroza hemoragică și mixtă semnele relevante laparoscopice de prognozare sunt: exsudatul hemoragic, cantitatea lui, culoarea exsudatului (deschisă, închisă), nivelul de amilază în exsudat, răspândirea imbițiției hemoragice retroperitoneale, gradul de răspândire a steatonecrozelor în aria abdominală. Raportul cantitativ și calitativ al acestor indici în dependență de timpul scurs de la debutul bolii influențează direct asupra evoluției bolii.

3. În pancreonecroza lipidică semnele laparoscopice principale de prognozare sunt: cantitatea de lichid seros pancreatic și gradul de răspândire a steatonecrozelor în cavitatea peritoneală, iar corelația lor cantitativă are un răsunet decisiv în evoluția pancreonecrozei.

4. Metoda de prognozare laparoscopică, bazată pe semiologia laparoscopică, are prioritate față de alte scoruri de prognozare.

Bibliografie

1. Lankisch PG, Mahike R, Blum T, et al. Hemoconcentration. An early marker of severe and or necrotizing pancreatitis. A critical appraisal. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96:2080-2084.
2. Rabenec L, Feinstein A, Horwitz R. A new clinical prognostic staging system for acute pancreatitis. *Amer. J. Med.* 1993;95:61-70.
3. Ranson JH, Rifking KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynec. Obstet.* 1974;139:69-81.
4. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Amer. J. Gastroenterology.* 1982;77:9:633-636.
5. Ranson JH. The role of surgery in the management of acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 1990;211:4: 382-393.
6. Schneider A, Singer MV. Preoperative Labordiagnostik in der Pankreaschirurgie – Was ist notwendig? *Swiss Surg.* 2000;6:205-210.
7. Ермолов АС, Иванов ПА, Гришин АВ, и др. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита. *Хирургия.* 2007;5:4-8.
8. Красногоров ВВ., Костюченко АЛ, Смелянский АИ. Упреждающая тактика лечения тяжелого острого панкреатита. Terra-Medica. 1998;3:59.
9. Лебед НВ, Корольков АЮ. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом. *Хирургия.* 2006;7:61-65.
10. Толстой АД. Острый панкреатит: трудности, возможности, перспективы. СПб: Гиппократ. 1997;136.
11. Толстой АД., Красногоров ВВ., Сория РА. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит. СПб: Гиппократ. 1999;126.
12. Толстой АД. Оценка эффективности сандостатина в ферментативной фазе острого панкреатита. *Хирургия.* 2001;12:58-61.
13. Толстой АД., Красногоров ВВ., Гольцов ВР, и др. Концепция «обрыва» панкреонекроза: ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита. *Вестник хирургии.* 2001;6:26-30.

Corresponding author

Ciutac, Ion, dr., conferențiar

Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1

Tel.: 205316

Manuscript received June 22, 2010; revised manuscript October 07, 2010

Беременность, гестоз и инсулинзависимый сахарный диабет: современное состояние вопроса

З. Ф. Аббасова

Отделение патологии беременности, Республиканская клиническая больница, Баку, Азербайджан

Z. F. Abbasova

Pregnancy, Gestosis and Insulin Dependent Diabetes: the Modern Condition of the Question

The clinical-statistical analysis of a current pregnancy and labors in 169 women with a insulin dependent diabetes, associated with gestosis at the age of 31-35 years was carried out. We made preparations for gravidity, including a number of medical and health-improving actions, such as obstetrical. Monitoring, correction of the revealed abnormalities, gestosis therapy, normalisation biocenosis, which help to authentically improve outcomes of pregnancy and labor in women with diabetes.

Keywords: pregnancy in diabetes, gestosis, diabetes mellitus, insulin-dependent, prenatal care.

Реферат

Был проведен клинико-статистический анализ течения беременности и родов у 169 женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом, сочетанным с гестозом в возрасте 31-35 лет. Проведение предгравидарной подготовки, включающей ряд лечебных и оздоровительных мероприятий, акушерский мониторинг, коррекция выявленных нарушений, терапия гестоза и нормализация биоценоза, позволяют достоверно улучшить исходы беременности и родов у женщин с сахарным диабетом.

Ключевые слова: беременность при диабете, гестоз, диабет сахарный инсулинзависимый, пренатальный период, уход.

Введение

Проблема инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) и беременности находится в центре внимания акушеров, эндокринологов и неонатологов, так как эта патология связана с большим числом акушерских осложнений, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, а также неблагоприятными последствиями для здоровья матери и ребенка [1, 3, 7, 8]. Среди осложнений беременности, наиболее часто сопровождающих сахарный диабет, ведущее место занимает гестоз [2, 4]. Развитие гестоза часто приводит к декомпенсации основного заболевания и необходимости досрочного прерывания беременности, что увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность. Несмотря на множество работ, посвященных изучению гестоза, данное осложнение беременности по-прежнему остается «болезнью загадок и предположений». Единой точки зрения на возникновение гестоза нет, в результате чего отсутствует стройная, этиологически обоснованная, тактика предупреждения и лечения этого осложнения беременности [5, 6].

Цель исследования: изучение течения беременности и родов у женщин с сахарным диабетом, сочетанным с гестозом.

Материал и методы

Был проведен клинико-статистический анализ течения беременности и родов у 169 женщин с сахарным диабетом, сочетанным с гестозом. В дальнейшем 82 женщины, которые прошли полный или частичный курс предгравидарной подготовки, были разделены на клинические группы в зависимости от компенсации/декомпенсации ИЗСД. Возраст беременных женщин как с компенсированным ИЗСД, так и декомпенсированным ИЗСД в среднем составил 31-35 лет.

Предгравидарная подготовка проводилась совместно с врачом-эндокринологом и включала соответствующие пункты: информирование больной о риске для нее и для плода; планирование беременности; идеальная компенсация уровня глюкозы в крови за 3-4 месяца до зачатия; использование только генно-инженерных человеческих инсулинов; соблюдение диеты, богатой витаминами, железом, фолиевой кислотой; лечение ретинопатии; антигипертензивная терапия; прекращение курения.

Рекомендованные госпитализации осуществлялись с целью углубленного исследования в круглосуточный или в дневной стационар. В качестве гипотензивного препарата использовался допегит, по 250 мг 2-3 раза в день. Лечение диабета генно-инженерными человеческими инсулинами проводилось по результатам, как самоконтроля, так и лабораторной диагностики гликемии натощак и после еды.

Материалы исследования обрабатывали методами непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона) с использованием прикладных статистических программ, входящих в пакет Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

Все страдающие диабетом женщины были отягощены экстрагенитальными заболеваниями даже в отсутствии гестоза: 0,8 болезней на каждую женщину с компенсированным ИЗСД и 1,1 – с декомпенсированным ИЗСД. Гестоз достоверно чаще развивался у женщин с ИЗСД, отягощенных большим количеством экстрагенитальных заболеваний: 1,2 на каждую женщину с гестозом в сочетании с компенсированным ИЗСД и 1,3 – при декомпенсированном ИЗСД. Присоединение гестоза происходило у женщин с большей частотой гинекологических заболеваний – почти по одному на каждую женщину с компенсированным ИЗСД и гестозом и 1,65 – при декомпенсированном ИЗСД, с присоединившимся впоследствии гестозом.

Присоединение гестоза коррелировало с уровнем гликированного гемоглобина HbA1c в первом триместре гестации. Практически у каждой пятой беременной с ИЗСД в сочетании с гестозом имелась хроническая декомпенсация течения диабета в ранние сроки гестации. Очевидно, что ранняя диагностика беременности и соответственно своевременная коррекция инсулинотерапии – факторы адекватного контроля углеводного обмена и профилактики такого акушерского осложнения как гестоз.

Угроза прерывания была достаточно частым осложнением в ранние сроки беременности – 36,6%. Чаще угрожающее невынашивание отмечалось при ИЗСД с присоединившимся впоследствии гестозом. Патология околоплодной среды в виде полигидрамниона была отмечена у 23,3% женщин с компенсированным ИЗСД и у 37,1% - с декомпенсированным ИЗСД. Олигогидрамнион осложнил беременность 18,3% женщин с ИЗСД; 12,8% - при компенсированном ИЗСД и 25,7% - при декомпенсированном ИЗСД. Задержка развития плода имела место у 14,6% обследованных женщин, но с отличиями, в зависимости от компенсации диабета: 12,8% при компенсированном ИЗСД и 17,1% - при декомпенсированном ИЗСД. Макросомия была отмечена у 19,1% женщин с компенсированным ИЗСД и 27,5% - с декомпенсированным ИЗСД.

Дородовое излитие вод осложнило завершение беременности у 27,3% женщин с возрастающей частотой при декомпенсации ИЗСД и присоединении гестоза. Слабость родовой деятельности была отмечена у 19,5% женщин с явным преобладанием в группах с компенсированным ИЗСД и присоединившимся гестозом. Гипоксия плода во время родов была зафиксирована у 19,1% женщин с компенсированным ИЗСД и у 40% - с декомпенсированным ИЗСД. Кровотечения в последовом и послеродовом периоде у женщин с диабетом составили 10,6% с компенсированным ИЗСД и 20% - с декомпенсированным ИЗСД.

Под наблюдением находились 82 новорожденных, 5 из них родились недоношенными от матерей с декомпенсированным ИЗСД, особенно при сочетании с гестозом. В структуре причин перинатальной заболеваемости доношенных новорожденных, рожденных от матерей с

ИЗСД, 11,7% составили хроническая внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного; в 9,1% - нарушение мозгового кровообращения.

Прогнозирование развития гестоза и диагностика ранних признаков плацентарной недостаточности у беременных, страдающих ИЗСД, наиболее информативны при одновременном определении ряда лабораторных и функциональных показателей.

Определение уровня гликированного гемоглобина HbA1c проводилось всем женщинам с ИЗСД в I триместре беременности, что позволяет ретроспективно оценить уровень гликемии в течение предшествующих 6-8 недель. Уровень HbA1c, определяемый в первом триместре беременности показал, что подавляющее большинство беременных с ИЗСД (84,2%) находилось в состоянии адекватного контроля, в то же время среди беременных с ИЗСД и гестозом таковых было в 1,4 раза меньше.

Ультразвуковые исследования с применением доплерометрии проводились в сроки от 5-6 до 16-17 недель гестации. У 20,7% женщин с ИЗСД при оценке структуры была выявлена неоднородность хориона, характеризующаяся наличием гипоэхогенных зон различной величины: у 12,8% - при компенсированном и 25,7% - при декомпенсированном сахарном диабете. Оценка функции фетоплацентарной системы у беременных с ИЗСД по результатам ультразвукового исследования показала, что наиболее ранние проявления плацентарной недостаточности диагностируются уже к концу II триместра у всех женщин как с компенсированной, так и с декомпенсированной формой ИЗСД. При компенсированном ИЗСД с присоединившимся гестозом отмечена тенденция к уменьшению фетометрических показателей, а при декомпенсированном ИЗСД с присоединившимся гестозом - к их увеличению. Нарушения в сосудистом русле у беременных с ИЗСД, выявленные с помощью ультразвуковой доплерометрии, являются отражением нарушений инвазии цитотрофобласта и неполной конверсии спиральных артерий в эндометрий, что ведет к развитию плацентарной недостаточности.

Изучение особенностей типов кровообращения у обследованных беременных с ИЗСД в сроки 22-31 недели гестации показало, что среди беременных как с компенсированным, так и с декомпенсированным типом ИЗСД встречались эукинетический, гиперкинетический и гипокинетический типы гемодинамики. При этом среди беременных с ИЗСД в 1,9 раза снижалась доля женщин с гиперкинетическим типом кровообращения за счет возрастания беременных с гипокинетическим типом: до 21,7% с компенсированным ИЗСД и до 26,7% - с декомпенсированным ИЗСД. В целом, у беременных с ИЗСД, независимо от фазы компенсации, в той или иной мере возникали нарушения показателей центральной гемодинамики, сократительной функции миокарда, мозгового кровотока, внутрипочечной гемодинамики, выраженность которых нарастала при присоединении к ИЗСД в фазе декомпенсации гестоза.

При анализе свертывающей системы крови было установлено, что активация гемостаза наблюдалась практически у всех пациенток. При компенсированном ИЗСД с сочетанным гестозом наиболее часто наблюдалось увеличение протромбинового индекса, а при беременности на фоне компенсированного ИЗСД без гестоза отмечалось снижение данного показателя до 80,45%.

Проведение микробиологического исследования показало, что у женщин с ИЗСД в I триместре беременности, независимо от фазы компенсации, микробиоценоз гениталий был оценен как нормоценоз, бактериальный вагиноз и кольпит. Нормоценоз был выявлен у 17,5% женщин с компенсированным ИЗСД. У остальных женщин имел место бактериальный вагиноз (40%) и вагинит (42,5%).

При бактериологическом исследовании материала из цервикального канала отмечалось различное сочетание факультативных анаэробов и аэробов. Наиболее часто встречались анаэробные микроорганизмы с преобладанием *Bacteroides fragilis*, а также *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*. Титр *E. Coli* более 10^5 был выявлен у всех женщин с бактериальным вагинозом и у 57,3% - с вагинитом.

Различные аспекты этиологии, патогенеза и клинико-морфологической диагностики заболеваний эмбриона, плода и новорожденного находятся в неразрывной связи с патологией плаценты, плодных оболочек, пуповины и плацентарного ложа матки.

Проведение морфометрического исследования плацент у пациенток с хорошо контролируемым течением ИЗСД показало, что плацента содержала на большей своей площади фетальные капилляры (19-45%), что являлось свидетельством усиления фетоплацентарного ангиогенеза. Изучение плаценты у женщин с ИЗСД показало, что плаценты имели малую массу, часто выявлялись участки фибриноидного некроза. Исследование особенностей плацент и плацентарного ложа при сахарном диабете, показало, что поражения спиральных артерий эндометрия и маточных артерий носят системный характер, по типу диабетической облитерационной ангиопатии.

В целом, морфологическое исследование плацент как с компенсированным так и с декомпенсированным ИЗСД показало, что характерными особенностями их строения являются: патологическая незрелость ворсинчатого дерева, гипоплазия плацент, ангиопатия пупочного канатика, частое выявление участков псевдоинфарктов и афункциональных зон, отсутствие типичных синтициокапиллярных мембран и компенсаторного ангиоматоза.

Основные положения программы «Сахарный диабет и беременность» внедрены в Азербайджане с 2004 года, с момента создания Национального специализированного центра на базе Республиканской клинической больницы. На фоне проведения полной или частичной предгравидарной подготовки, анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с сахарным диабетом, показал гораздо лучшие результаты по сравнению с предыдущими годами, когда подобные

мероприятия не проводились. Полученные данные по прекоцепционной подготовке показали, что если в 2002-2003 годах ни одна беременная с диабетом не прошла курс планирования беременности, то в 2004-2006 годах таковых было 34,6%, в том числе 56,5% - прошли полный курс, а 43,9% - частичный.

Все женщины с ИЗСД прошли курс противомикробного лечения без использования антибиотиков, с применением разрешенных в первом триместре дезинфектантов (3% перекись водорода, бетадин) и антимикотиков (залин). Всем женщинам были проведены мероприятия по восстановлению нормоценоза: усиление мер по профилактике и лечению запоров, дотация кисломолочных продуктов, содержащих лактобактерии (йогурт, биокефир пониженной жирности), дотация лактобактерий назначением эубиотиков (хилак-форте, флоралдофилус, лактобактерин). Анализ бактериологического исследования родовых путей у женщин с ИЗСД показал, что после лечения у женщин с компенсированным ИЗСД обсемененность влагалища снизилась до 26%, а женщин с декомпенсированным ИЗСД – до 25%.

Заключение

Таким образом, предгравидарная подготовка, оздоровление женщин с использованием предложенных нами дополнительных мероприятий по акушерскому мониторингу, коррекции выявленных нарушений, терапии гестоза, нормализации биоценоза гениталий позволяют достоверно улучшить исходы беременности и родов у

женщин с сахарным диабетом, прежде всего, в компенсированной фазе в сочетании с гестозом I-II степени. Лечение выявленных нарушений фетоплацентарного гомеостаза тем эффективнее, чем более компенсированный ИЗСД и полноценно проведено оздоровление женщины до и во время беременности.

Литература

1. Арбатская НЮ, Демидов ИЮ. Сахарный диабет типа I и беременность. *Consilium medicum*. 2003;5(9):41-45.
2. Блощинская ИА, Пестрикова ТЮ, Давидович ИМ, и др. Микроциркуляция при беременности: возможности доклинического прогнозирования гестоза. *Рос. Вестник акушера-гинеколога*. 2003;3(6):4-7.
3. Вернигородский ВС, Вдовиченко НН. Современные проблемы сахарного диабета и беременности. Винница, 2003;128.
4. Межевитинова ЕА. Репродуктивное здоровье и контрацепция у женщин с сахарным диабетом I типа: Автореф. Дис. докт. мед. наук. Москва, 2006;41.
5. Павлов ОГ, Иванов ВП. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы). *Акушерство и гинекология*. 2005;3:8-10.
6. Evers IM, Nikkels PG, Sikkema JM, et al. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants. *Placenta*. 2003;24(8-9):819-25.
7. Forsbach-Sanchez G, Tamez-Perez HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and pregnancy. *Arch. Med. Res*. 2005;36(3):291-299.
8. Geronooz I. Pregnancy in a diabetic woman: practical recommendations to prevent complications. *Rev. Med. Liege*. 2005;60(5-6):344-349.

Corresponding author

Abbasova, Zara Farhad gizi, M. D., Ph. D.

Department of Pathologic Pregnancy

Republican Clinical Hospital

Baku, 1012, Azerbaijan

District 3165, Tbilisi Avenue

Tel.: (994 50) 312 97 99

E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received August 10, 2010; revised manuscript October 07, 2010

Применение препаратов нейромедиаторного действия у девочек-подростков с олигоменореей

У. К. Асланова

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан

U. K. Aslanova

Application of Neurotransmitters for Adolescent Girls with Oligomenorrhea

An examination of 87 girls between the ages of 13 and 18 found 67 girls having contracted oligomenorrhea. Follow-up study consisted of clinical, hormonal, and gynecologic research, pelvic ultrasounds, and brain electric activity registrations. An examination of each girl was conducted before the course of treatment and three months following, demonstrating the effectiveness of neurotransmitters for the regulation of hypothalamic-pituitary mutual relations and the restoration of a normal cycle of menstrual rhythm.

Key words: oligomenorrhea, neuroregulators, adolescent.

Реферат

Были обследованы 87 девушек в возрасте 13-18 лет. Из них 67 девушек были с олигоменореей. Проведено клиническое, гормональное, гинекологическое, ультразвуковое исследование органов малого таза, регистрация электрической активности головного мозга. Обследование проводили до и после 3-х месячного курса лечения препаратами нейромедиаторного действия. Сравнительный анализ полученных данных убеждает в целесообразности использования этих препаратов для регуляции гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и восстановления нормального ритма менструального цикла у девочек-подростков с олигоменореей.

Ключевые слова: олигоменорея, нейромедиаторы, подростки.

Введение

Период полового созревания является критическим периодом постнатального развития женщины, когда формируются связи, обеспечивающие взаимодействие пяти уровней репродуктивной системы. В пубертатном периоде репродуктивная система подростка чрезвычайно лабильна к неблагоприятным воздействиям (инфекция, стресс), которые приводят гипоталамо-гипофизарную систему к декомпенсации и вызывают нарушения менструального цикла [1, 2, 3, 4, 5].

Высшим уровнем регуляции репродуктивной системы является кора головного мозга, где специализированные нейроны получают информацию о состоянии внутренней и внешней среды, преобразуют ее в нейрогуморальные сигналы, которые через систему нейротрансмиттеров поступают в нейросенсорные клетки гипоталамуса. Функцию нейротрансмиттеров выполняют биогенные амины – катехоламины (дофамин, норадреналин), индолы (серотонин), а также нейропептиды (эндорфины, энкефалины). От уровня нейраминотрансмиттеров в различных отделах лимбической системы мозга зависит секреция либеринов гипоталамуса и, как следствие, гипоталамических гормонов [6, 7, 8].

Биогенные амины осуществляют контроль над гипоталамическими нейронами, играющими ведущую роль в регуляции синтеза гонадолиберина и секреции гонадотропинов [9, 10, 11]. Определены их точка приложения на уровне отдельных ядер гипоталамуса, направленность действия и последовательность включения, взаимовлияние в ходе менструального цикла и, особенно, во время преовуляторного выброса гонадотропинов [8, 11, 12].

Ряд авторов отмечают, что при нарушении лимбической регуляции гипоталамуса возникает патологическая секреция кортиколиберина, кортикотропина и гормонов коры надпочечников. Гипоталамические нейроны, секретирующие кортиколиберин в гипофизарную портальную систему, находятся в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, их аксоны входят в состав срединного возвышения [13, 14, 15].

Таким образом, функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой (ГГНЯ) системы контролируется секрецией кортико- и гонадолиберина, находящихся под влиянием многих факторов. Среди них наибольшее значение имеют биогенные амины.

Цель исследования: определение целесообразности применения препаратов нейромедиаторного действия у девочек-подростков с олигоменореей.

Материал и методы

Были обследованы 87 девушек в возрасте 13-18 лет, наблюдавшихся в поликлиническом отделении НИИ АиГ. На основании клинического, гормонального и инструментального исследований все пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 67 девушек с олигоменореей. Вторую группу составили 20 девушек того же возраста без явлений олигоменореи (контрольная группа).

В анамнезе жизни пациенток мы обратили внимание на наличие наследственной отягощенности в менструальном и репродуктивном плане у матери и ближайших родственниц, возраст родителей при рождении обследуемой, течение беременности у матери. Учитывая важность периода становления менструальной функции, особое внимание обращали на перенесенные в этот период заболевания и стрессы.

Гинекологическое обследование включало осмотр с оценкой степени полового развития, вагиноскопию и ректоабдоминальное исследование. При объективном осмотре производилась оценка физического развития, определялся индекс массы тела по формуле Брея [9], степень гирсутизма по шкале Ферримана-Гольвея [9]. Состояние половых органов уточняли с помощью ультразвукового исследования, которое производили на аппарате Aloka SSD 650 (Япония). Вычисляли объем яичников.

Функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы (ЦНС) оценивали, сопоставляя данные визуального анализа электроэнцефалограмм (ЭЭГ), зарегистрированных до и после лечения. Регистрация биоэлектрической активности головного мозга проведена всем больным при помощи 16-ти канального чернилопишущего электроэнцефалографа EEG-16 фирмы «Medijor» (Венгрия), используя моно- и биполярные способы отведения электродов по общепринятой международной системе отведения 10-20. Запись биоэлектрической активности головного мозга осуществляли в стандартных условиях в состоянии покоя с закрытыми глазами и при функциональных нагрузках – ритмической фотостимуляции и дозированной гипервентиляции продолжительностью не менее 3 минут. При гормональном обследовании в периферической крови иммуноферментным методом определяли концентрацию белковых и стероидных гормонов.

Для оценки функциональной активности ГГНЯ-системы у девочек с олигоменореей в течение 3-х месяцев мы использовали дифенин по 100–200 мг/день или карбамазепин по 100–200 мг/день, обладающих дофаминергическим действием. Больные обследовались дважды – до и после лечения. Эффективность терапии оценивали по динамике клинических симптомов, данных ЭЭГ, ультразвукового исследования, секреции гормонов.

Результаты исследования и обсуждение

Были проанализированы полученные анамнестические данные. Наследственная отягощенность в виде нарушений менструальной и репродуктивной функций отмечались у 20 (30%) пациенток 1-й группы и 3 (15%) девушек 2-й группы. 42 (62,6%) девушки основной группы указывали на наличие у них хронического тонзиллита.

Из полученных сведений выявлено, что в 1-й группе у 49 (73%) девушек менархе наступило в возрасте до 15 лет, у 18 (27%) – в 16-18 лет. В контрольной группе у всех обследуемых менархе наступило до 15 лет. У 41 (61%) пациенток 1-й группы ритм менструаций не установился с менархе. У остальных 26 (39%) нарушения цикла воз-

ники после периода (1-1,5 года) регулярных менструаций. Изменение ритмичности менструаций большинство обследуемых связывают с перенесенным стрессом.

Установлено, что в 1-й группе 17 (25,3%) пациенток страдали ожирением, 55 (82%) - гирсутизмом, все 67 (100%) отмечали нейровегетативные расстройства. Патологии матки и придатков при вагиноскопии и последующем ректоабдоминальном исследовании не выявлено ни в одном случае.

До лечения у девушек 1-й группы зарегистрировано повышение базального уровня тестостерона в 67%, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в 19,5%, и тестостерона и ДГЭА в 13,5% случаях. Индекс лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон (ЛГ/ФСГ) соответствовал 2:1.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза у 52 (77,6%) пациенток 1-й группы обнаружено увеличение размеров яичников по сравнению с возрастной нормой и наличие в них множества мелкокистозных включений, в 36 (53,7%) случаях сочетающееся с утолщенной капсулой. У остальных девочек размеры яичников были в пределах нормативных показателей.

Анализ биоэлектрической активности мозга у девушек основной группы выявил, что данные ЭЭГ не соответствовали возрастным нормам. У всех 67 (100%) пациенток этой группы обнаружены общемозговые изменения, свидетельствующие о дисфункции диэнцефальных, срединно-стволовых структур мозга. При этом часто в процесс вовлекались лимбические структуры мозга. У 18 (26,8%) девушек выявлены выраженные изменения биоэлектрической активности мозга – на ЭЭГ зарегистрированы всплески и разряды пароксизмальной активности, у некоторых из них обнаружена повышенная судорожная готовность.

У здоровых девушек на ЭЭГ в задних отделах мозга зарегистрирован регулярный α -ритм, амплитуда которого не превышала 60 мкВ. У 6 (30%) из них в передних отделах мозга α -ритм перемежался участками низкоамплитудной полиморфной активности.

После лечения у 58 (86,5%) девушек 1-й группы восстановился нормальный ритм менструального цикла. У 59 (88%) – на фоне лечения отмечено улучшение частотно-амплитудных характеристик основного ритма покоя (α -ритм) и нормализация его пространственного распределения; на ЭЭГ α -ритм приобретал доминирующий характер. Его амплитуда в задних отделах мозга снизилась с 90-120 до 60-80 мкВ, уменьшилась пароксизмальная активность и снизилась выраженность генерализованной медленноволновой активности. У 6 (35,2%) из 17 пациенток с ожирением 1-й группы после лечения отмечалось снижение веса на 1,5-4 кг, у 47 (85,4%) из 55 девушек с повышенным гирсутным числом произошло замедление или отсутствие прогрессирования гирсутизма. 61 (91%) указывали на регрессирование или полное исчезновение нейровегетативных нарушений. После 3-месячного курса лечения у всех девушек 1-й группы имело место снижение уровней тестостерона, ДГЭА и

индекса ЛГ/ФСГ до нормальных показателей. Повторное ультразвуковое исследование показало, что из 52 пациенток 1-й группы с увеличенными яичниками у 36 (70%) объем их уменьшился. При уменьшении объема яичников происходило и уменьшение количества эхонегативных, мелкокистозных включений.

Анализ клинических данных показал, что треть девушек с олигоменореей имеют в анамнезе наследственную отягощенность в менструальном и репродуктивном плане, и более половины высокую частоту заболеваемости хроническим тонзиллитом. Большинство пациенток связывают существующее нарушение менструального цикла с перенесенным стрессом. Эти данные позволяют предполагать, что стрессовые факторы провоцируют возникновение гиперандрогении и нарушение менструального цикла. Полученные нами данные совпадают с таковыми других авторов [2, 11, 15], которые утверждают, что одним из механизмов развития олигоменореи может быть повышение реактивности яичников и/или надпочечников в ответ на воздействие стрессорных моментов проявляемых в виде гиперандрогении. Полученные нами данные позволили предположить, что у пациенток с олигоменоррагией в пубертате имеет место увеличение размеров и объема яичников по сравнению с возрастной нормой, что происходит за счет наличия множества мелкокистозных включений, нередко сочетающихся с уплотнением капсулы. После лечения мы наблюдали уменьшение размеров яичников. Наблюдалось также снижение веса у девушек с ожирением, отсутствие прогрессирования гирсутизма у пациенток с повышенным гирсутным числом и регрессирование нейровегетативных расстройств. Представляет интерес нормализация ЭЭГ, снижение уровня гормонов и индекса ЛГ/ФСГ после применения препаратов нейромедиаторного действия. Эти препараты уменьшают возбудимость подкорковых центров, реализующих эмоции, замедляют скорость кругооборота серотонина, способствуют изменению соотношения катехоламинов в гипоталамусе.

Выводы

Препараты нейромедиаторного действия способствуют увеличению секреции гонадолиберина, нормализации взаимоотношения катехоламинов, ответственных за циклическую секрецию ЛГ.

Сравнительный анализ данных, полученных до и после 3-х месячного курса лечения девушек с олигоменореей препаратами нейромедиаторного действия, убеждают в целесообразности использования этих препаратов для регуляции гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и восстановления нормального ритма менструального цикла у девочек-подростков с олигоменореей.

Литература

1. Богданова ЕА. Гинекология детей и подростков. М.: ООО МИА, 2000;332.
2. Брин ИЛ, Бахтеев КК, Долженко ИС, и др. Возможность коррекции нарушений менструального цикла у девочек с диэнцефальным синдромом нейротропными препаратами. Материалы V Всероссийской

- конф. по детской и подростковой гинекологии «Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии». 2000;80.
3. Гуркин ЮА. Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб, 2000;574.
 4. Коколина ВФ. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО МИА, 2001.
 5. Carpenter SEK, Rock JA. Pediatric and Adolescent Gynecology. Philadelphia, 2000;89-92.
 6. Бабичев ВН. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. М.: ОНТИ ПНЦ РАН, 1995;226.
 7. Лихачев ВК. Практическая гинекология. М.: ООО МИА, 2007;664.
 8. Filicori M. Endocrine basis of reproductive function. Bologna: Monduzzi Editore, 2000;605.
 9. Дзеранова ЛК. Нейроэндокринология. Под ред. Маровой Е. И. Ярославль, 1999;201-204.
 10. Довлетханова ЭР. Применение препаратов нейромедиаторного действия в лечении аменореи центрального генеза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2001;20.
 11. Moore RY. Neuroendocrinology factor regulates ovarian cycle. *Reproductive endocrinology*. 1998;18(1):21-27.
 12. Сметник ВП, Тумилович ЛГ. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: ООО МИА, 2005;632.
 13. Яровая ИС. Синдром гиперандрогенной дисфункции у девочек-подростков (патогенез, клиника, лечение, прогноз): Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1998;24.
 14. Gilekli B, Turhan N, Senoz S, et al. Endocrinological, ultrasonographic and clinical findings in adolescent and adult polycystic ovary patients: a comparative study. *Gynecol. Endocrinol.* 1993;7(4):273-277.
 15. Rabe T, Grunwald K, Runnenbaum B. Hyperandrogenism in women. *Gynecological Endocrinology*. 2001;517-579.

Corresponding author

Aslanova, Ulviyya Kamran, Researcher

Obstetrics and Gynecology Scientific Research Institute

118, B. Agayev Avenue

Baku, 1000, Azerbaijan

Tel.: (994 50) 3717008

E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received August 01, 2010; revised manuscript October 05, 2010

Особенности состава слезы у детей с дакриоциститом новорожденных

Э. М. Касимов, М. М. Султанова, Н. М. Гаджиева, Л. М. Ахмедова, Г. К. Гаджиева

Кафедра глазных болезней

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку

E. M. Kasimov, M. M. Sultanova, N. M. Gadzhieva, L. M. Ahmedova, G. K. Gadzhieva
Features of Tear Composition in Children with Newborns' Dacryocystitis

A study of immunograms of lachrymal liquid in 51 children (89 eyes) ranging from 10 days to one and a half years has shown a change of concentration of immunoglobulines and lysozyme in lachrymal liquid in children with newborns dacryocystitis (ND). The research shows that mucosa is associated with lymphoid tissue activation. Decreased protective functions can provoke development of ND in children with no revealed Hasner membrane.

Key words: dacryocystitis, newborn, diseases, immunity, eye.

Реферат

Были исследованы иммунограммы слезной жидкости у 51 ребенка (89 глаз) в возрасте от 10 дней до 1,5 лет. Изменение концентрации иммуноглобулинов и лизоцима в слезной жидкости у детей с дакриоциститом новорожденных (ДН) свидетельствует об активизации мукозоассоциированной лимфоидной ткани. Снижение защитных функций может спровоцировать развитие ДН у детей с нераскрывшейся мембраной Ашнера.

Ключевые слова: дакриоцистит, новорожденный, болезни, иммунитет, глаз.

Введение

Заболевания слезоотводящих путей в детском возрасте составляют 7-14% от всей глазной патологии у первичных поликлинических больных [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев встречается дакриоцистит новорожденных (ДН) и грудных детей. Патологоанатомическое исследование 100 детей, рожденных при сроке гестации 7-9 месяцев, показало, что выходное отверстие слезно-носового протока полностью открыто лишь у 14,5% детей, частично закрыто у 30,5%, полностью за-

крыто у 55% исследованных [3]. У 84% детей, родившихся с нераскрытым выходным отверстием слезно-носового протока, атрезия самопроизвольно устраняется к концу третьей недели жизни [2]. Лишь в 1-4 случаях из 100 развивается гнойный дакриоцистит [4].

В последние десятилетия в литературе появились сообщения об изменениях иммунного ответа при самых различных заболеваниях [5, 6]. Конъюнктивита глаза, в том числе зона лимба, слезная железа и дренажная система содержат мукозоассоциированную лимфоидную

ткань (МАЛТ), являющуюся частью иммунной системы человека. Доказано, что МАЛТ связана со слизистыми оболочками организма и обеспечивает местный, так называемый МАЛТ–опосредованный иммунитет. Изменения местного иммунного ответа могут спровоцировать развитие различных патологий. Наиболее доступным объектом для исследования местного иммунитета у офтальмологических больных является слезная жидкость. В связи с тем, что клетки в слезе обнаруживаются редко, используются тесты гуморального иммунитета [7]. Наиболее информативными показателями последнего являются иммуноглобулины классов А, М, G, секреторная фракция иммуноглобулина А. Важнейшим компонентом, обеспечивающим защиту конъюнктивальной полости от инфекции, является лизоцим, который составляет 20% от всего белка, содержащегося в слезе [7].

Цель исследования – определение местного иммунитета органа зрения при дакриоцистите новорожденного.

Материал и методы

Были исследованы иммунограммы слезной жидкости у 51 ребенка (89 глаз) в возрасте от 10 дней до 1,5 лет. Забор слезной жидкости (СЖ) проводился при помощи дозатора для сбора биологических жидкостей. Предварительно дети не получали никаких глазных капель за 7 дней до сбора слезы. В I группу вошли 20 детей (24 глаза) в возрасте до 1,5 лет с диагнозом ДН, II группу составили 16 интактных глаз детей I группы. В III группу (контрольную) вошли 16 клинически здоровых детей того же возраста (19 глаз). В IV группу вошли 15 детей (30 глаз) в возрасте до 1 месяца, с нераскрывшейся мембраной Ашнера и без признаков воспаления слезного мешка.

Непроходимость слезоотводящих путей и диагноз дакриоцистита новорожденных и грудных детей определялись по общепринятой методике: в конъюнктивальную полость новорожденных закапывалось 2 капли 2% раствора колларгола. Под нижнюю носовую раковину вводилась ватная турунда и, через 10-20 минут оценивалось наличие или отсутствие красителя на ней. При отрицательной пробе констатировали отсутствие проходимости слезоотводящих путей. При наличии гнойного отделяемого при надавливании на область слезного мешка ставился диагноз ДН.

Иммунологическое исследование СЖ включало в себя следующее: оценивался уровень иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, секреторная фракция иммуноглобулина А (sIgA) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов ФООО “Хема-Медика” (Санкт-Петербург), активность лизоцима – турбодиметрическим методом, концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – ПЭГ–преципитацией по В. Гашковой. Сравнение количественных признаков производилось после вычисления среднего квадратичного отклонения и величины средней ошибки по критерию Стьюдента, с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждения

Результаты соотношений уровней иммуноглобулинов, лизоцима и ЦИК в слезной жидкости на больных и на здоровых глазах приведены в таблице 1. Как видно из таблицы, у больных детей количество исследуемых веществ в слезе достоверно отличалось от такового у здоровых пациентов. Уровень IgM на стороне заболевания составил в среднем $0,31 \pm 0,009$ г/л, против $0,23 \pm 0,032$ г/л на здоровом глазу. Количество IgG на стороне заболевания – $1,49 \pm 0,031$ г/л, на здоровых глазах – $1,74 \pm 0,05$ г/л. Уровень IgA составил $0,6 \pm 0,009$ г/л у больных и $0,64 \pm 0,01$ г/л у здоровых детей. Количество sIgA при дакриоцистите – $0,13 \pm 0,013$ г/л, у здоровых детей – $0,28 \pm 0,034$ г/л. Количество лизоцима – в среднем $7,5 \pm 0,256$ мг/л у больных и $12,3 \pm 0,44$ мг/л у здоровых пациентов. Содержание ЦИК в СЖ на глазах с ДН – $12,71 \pm 0,55$ усл. ед., на здоровых глазах – $4,21 \pm 0,67$ усл. ед.

Среди детей с диагнозом ДН во всех случаях отмечалось отклонение исследуемых показателей. Лишь у 1-го ребенка уровень IgM и IgG соответствовал норме, тогда как остальные показатели были понижены, а содержание ЦИК превышало норму в 3 раза. На 3-х глазах детей этой группы количество патологических ЦИК превышало норму в 5 раз, отсутствие комплексов не наблюдалось вообще.

На интактных глазах детей с ДН (II группа) показатели соответствовали таковым у здоровых детей. В 1-м случае наблюдался высокий уровень содержания ЦИК, что объясняет недостаточность лизоцима на том же глазу.

Таблица 1

Показатели уровня иммуноглобулинов, лизоцима и ЦИК в слезе у здоровых детей и детей с дакриоциститом новорожденного

Группы \ Показатели	IgM (г/л)	IgG (г/л)	IgA (г/л)	sIgA (г/л)	Лизоцим (мг/л)	ЦИК (усл. ед.)
I группа	$0,31 \pm 0,009$	$1,49 \pm 0,031$	$0,6 \pm 0,009$	$0,13 \pm 0,013$	$7,5 \pm 0,256$	$12,71 \pm 0,55$
III группа (контр.)	$0,23 \pm 0,032$	$1,74 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,034$	$12,3 \pm 0,44$	$4,21 \pm 0,67$
t	2,6	4	4	4,0	9,6	9,8
p	< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

t, p - статистически достоверные показатели.

Среди детей III группы (контроль) в 100% случаев наблюдались нормальные значения уровня IgA, M, sIgA, только на 1 глазу отмечено изменение уровня IgG и лизоцима в сторону недостаточности. На 5-ти глазах в этой группе ЦИК отсутствовали.

Особый интерес представляли дети IV группы, среди которых были произведены те же исследования. Анализ иммунограмм выявил нормальные показатели IgM, G, A sIgA, лизоцима, ЦИК на 22-х глазах (73,4%). У 1-го ребенка наблюдался дефицит IgG, A при нормальных показателях остальных факторов. У 5-ти младенцев (7 глаз) отклонения состава слезы были идентичны таковым на глазах у детей с дакриоциститом. В дальнейшем дети этой группы были обследованы через 7 дней и через 1 месяц. Заболевание отмечено именно на глазах с отклонениями исследуемых факторов. Этот факт указывает на взаимосвязь возникновения патологии и состояния местного иммунного статуса у детей с нераскрытием выходного отверстия слезно-носового протока.

Из всего вышесказанного видно, что у детей с ДН отмечено достоверное повышение уровня IgM на пораженной стороне, снижение количества IgG и секреторной фракции sIgA при незначительном понижении уровня IgA. Изменение концентрации иммуноглобулинов в слезной жидкости свидетельствует об активизации МАЛТ-опосредованного местного иммунитета. Дефицит IgA, особенно его секреторного компонента, является неблагоприятным фактом и отражает недостаточность местного иммунитета. Достоверно и снижение количества лизоцима, что также свидетельствует о нарушении местных защитных функций. Содержание ЦИК на глазах с ДН повышено в 3 раза по сравнению с нормой. Возможно, это в какой-то степени объясняет пониженное содержание IgA, IgG, sIgA.

У детей с нераскрывшейся мембраной Ашнера иммунограмма может быть различной. При наличии в иммунограмме изменений, аналогичных таковым на глазах у детей с ДН, высок риск развития патологии. У детей, иммунограмма которых соответствует норме, дакриоцистит не развивается, процесс саморазрешается.

Очевидно, что адекватно работающая система защиты слезной жидкости и конъюнктивальной полости

является одним из факторов, обеспечивающих излечение детей, рожденных с непроходимостью выходной части слезно-носового канала. Данные местного иммунитета являются показателями работы факторов защиты. Изменение последних указывает на снижение защитных функций, что может спровоцировать начало заболевания или как минимум предрасполагает к развитию ДН у детей с нераскрывшейся мембраной Ашнера.

Выводы

Изменение концентрации иммуноглобулинов и лизоцима в слезной жидкости у детей с ДН свидетельствует об активизации МАЛТ-опосредованного местного иммунитета и является показателем работы факторов защиты. Снижение защитных функций может спровоцировать развитие ДН у детей с нераскрывшейся мембраной Ашнера.

Литература

1. Краснов ММ, Белоглазов ВГ. Вопросы диагностики и лечебной тактики при врожденных дакриоциститах. *Офтальмол. журн.* 1989;3:146-150.
2. Черкунов БФ. Болезни слезных органов. Самара, 2001;296.
3. Grobmann T, Puts R. Uberdie Angeborene Tranengangstenose der Neugeborenen ihre Anatomik, ihre Folgen und Behandlang. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1972;160:563-572.
4. Baggio E, Ruban JM, Sandon K. Analysis of the efficacy of early probing in the treatment of symptomatic congenital lacrimal duct obstruction in infants. *Apropos of 92 cases. J Fr Ophtalmol.* 2000;23(7):655-62.
5. Котелянский ЭО. Изучение иммуноглобулинов M,G,A как критериев прогноза исхода лечения увеальных меланобластом. *Офтальмол. журн.* 1989;2:104-107.
6. Савчук ЛН, Белогубко ЕИ. Исследование клеточного иммунитета при гриппозных и энтеровирусных заболеваниях переднего отдела глаза. *Офтальмол. журн.* 1983;3:180-183.
7. Копеева ВГ. Глазные болезни. Москва, 2002;562.

Corresponding author

Sultanova, Mariyat Mamedovna, Senior Laboratory Assistant
Ophthalmic Diseases Department
Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Studies "A. Aliev"
District 3165, Tbilisi Avenue
Baku, 1012, Azerbaijan
Tel.: (+99451) 895-08-90
E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received August 01, 2010; revised manuscript October 01, 2010

Изучение состояния больных сахарным диабетом типа 2 с помощью индекса клинико-метаболического статуса

К. С. Хаппалаева

Кафедра внутренних болезней, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

K. S. Khappalaeva

Studying of a Patient Condition with Diabetes Mellitus Type 2 by Means of an Index of the Clinico-Metabolic Status

Three hundred and fifty type II diabetics (202 men and 148 women) were examined. By means of a computer program, 350 apparently healthy people were created as a control group. An index of the clinical-metabolic status (iCMS) was devised for the study to measure changes in metabolic conditions. Using the iCMS, the conditions of 28 female and 42 male diabetics were analyzed, showing that iCMS reflects changes in the clinical-metabolic condition of type II diabetic patients, and reveals major risk factors in the development of chronic complications.

Keywords: diabetes mellitus non-insulin dependent, metabolism, lipid metabolism.

Реферат

Было обследовано 350 больных сахарным диабетом (СД) типа 2 (202 - мужчины и 148 - женщин). В качестве группы контроля были созданы 4 виртуальные группы здоровых людей (350) с помощью компьютерной программы. Был разработан индекс клинико-метаболического статуса (иКМС). Чтобы оценить в какую сторону произошли изменения в метаболическом состоянии больных СД типа 2, была подобрана группа из 28 женщин и 42 мужчин с сахарным диабетом типа 2. Комплексно оценивалось состояние больных с помощью иКМС. Проведенное исследование показало, что иКМС действительно комплексно отражает изменения в клинико-метаболическом состоянии больных СД типа 2, учитывая основные факторы риска развития хронических осложнений.

Ключевые слова: диабет сахарный инсулиннезависимый, обмен веществ, липидный метаболизм.

Введение

Макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, мозговой инсульт и др.) являются главной причиной смерти у больных СД 2 типа. По результатам длительного исследования UKPDS выделены следующие факторы риска ИБС и ее основных осложнений у больных СД 2 типа (в порядке снижения значимости): повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП); увеличение диастолического артериального давления (АД); курение; низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП); повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [1]. Установлено, что даже в «дебюте» сахарного диабета типа 2 (т. е. при первом обращении к эндокринологу) у пациента уже можно выявить многообразие симптомов и синдромов: ожирение – у 80% больных; артериальная гипертензия – 50%; дислипидемия – 50%; ишемическая болезнь сердца – 30%; поражение сосудов нижних конечностей – 30%; ретинопатия – 15%; нейропатия – 15%; нефропатия – 5% [2-4].

Таким образом, для того, чтобы предотвратить развитие осложнений диабета необходимо вести мониторинг основных факторов риска. Такими факторами являются показатели состояния углеводного обмена, в первую очередь гликогемоглобин, как наиболее стабильный показатель, показатели состояния обмена липидов (уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности) (ХСЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицеридов (ТГ), артериальное давление (АД), масса тела. Динамическое наблюдение за состоянием больных сахарным диабетом

вообще, и сахарным диабетом типа 2 в частности, показывает, что в условиях реальной клинической практики изменения различных показателей, указанных выше факторов риска, развитие хронических осложнений диабета не всегда носят однонаправленный характер. Так, улучшение гликемии натощак далеко не всегда сопровождается улучшением гликемического профиля или гликогемоглобина. Снижение уровня гликогемоглобина не всегда влечет за собой снижение артериального давления или улучшение состояния обмена липидов. Даже в пределах обмена липидов изменение одного показателя, например, снижение уровня общего холестерина, не всегда сопровождается улучшением других показателей: уровень триглицеридов может при этом повыситься, а уровень холестерина ЛПВП может снизиться. Таким образом, представляется чрезвычайно важной разработка метода комплексной оценки клинико-метаболического состояния больного сахарным диабетом типа 2.

Цель исследования - разработка метода комплексной оценки клинико-метаболического состояния больного сахарным диабетом типа 2.

Материал и методы

Для получения комплексного показателя, позволяющего в целом оценивать состояние больного сахарным диабетом типа 2, обследовано 350 больных с СД типа 2 (202 мужчины и 148 женщин). В качестве группы контроля были созданы 4 виртуальные группы здоровых людей (350) с помощью компьютерной программы, которой задавались искомые показатели и их ограничения. Виртуальные группы здоровых людей были использованы,

потому что практически невозможно подобрать группу в возрасте 40-70 лет с СД типа 2 и с одновременно нормальными показателями гликогеоглобина, АД, массы тела и липидного спектра для контрольной группы здоровых людей.

Выбирали пол, желаемое количество виртуально здоровых людей и получали соответствующий каждому из них искомый показатель. Одновременно по каждому показателю вычисляли: среднее, мин., макс. квадратичное отклонение, дисперсию и стандартное отклонение. Программе были заданы 8 показателей (ИМТ, HbA1c, САД, ДАД, ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ХСЛПВП), которые соответствуют международным нормативам [7-10].

Наряду с общеклиническими методами проводили исследование уровня гликогеоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, а также расчет ИМТ.

ИМТ вычисляли как отношение массы тела в кг к квадрату роста (в метрах). HbA1c (гликогеоглобин) определяли на аппарате NicoCard Reader II (Axis-Shield PoC AS, Норвегия). САД и ДАД определяли в положении сидя в соответствии с современными международными рекомендациями. Уровни общего холестерина (ОХС), ХСЛПВП, ТГ определяли на аппарате Cobas MIRA (Roche) с помощью реактивов фирмы Cromatest, Linear Chemicals (Испания).

Для создания дискриминантных коэффициентов, включенные в исследование больные и виртуально здоровые были разделены на 2 большие группы с равным количеством участников: группу обучения (на которой проводилась разработка формулы) и группу контроля. В группе обучения, отдельно для мужчин и женщины, были рассчитаны дискриминантные коэффициенты и вычислен индекс клинко-метаболического статуса (иКМС). иКМС в комплексе отражает вклад каждого из основных параметров, влияющих на развитие и прогрессирование осложнений у больных СД типа 2, и рассчитывается по формуле: $иКМС = a1x1 + a2x2 + a3x3 + a4x4$, где $x1$ – ИМТ; $x2$ – HbA1c; $x3$ – индекс показателя АД; $x4$ – ММ-индекс

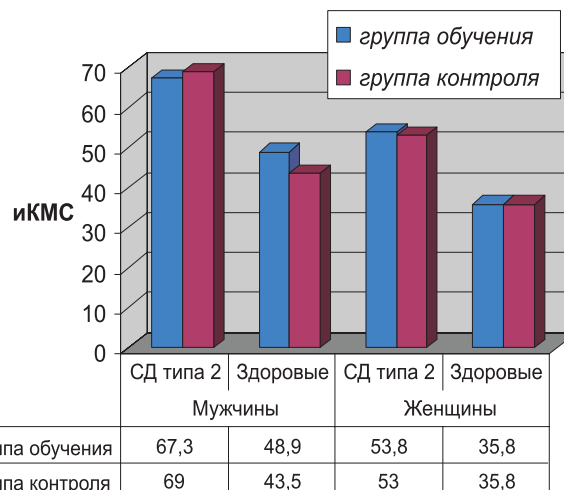


Рис. 1. Значения иКМС в исследуемых группах.

атерогенности [5], $a1$ - $a4$ дискриминантные коэффициенты [6].

Рассчитывали комплексный показатель АД по формуле: $АД = (САД \times \text{дискриминантный коэффициент САД}) + (ДАД \times \text{дискриминантный коэффициент ДАД})$

Рассчитывали комплексный показатель АД по формуле: $АД = (САД \times \text{дискриминантный коэффициент САД}) + (ДАД \times \text{дискриминантный коэффициент ДАД})$.

ММ-индекс атерогенности определяли с помощью компьютерной программы, в готовый интерфейс которой вносили величины ОХС, ТГ, ХСЛПВП. Величина ХСЛПНП или вносится в компьютер врачом (если этот показатель был исследован в лаборатории), или вычисляется программой по общеизвестной формуле: $ХСЛПНП = ОХС - ХСЛПВП - ТГ/5$ [7]. Далее программа автоматически вычисляет показатель, отражающий состояние липидного обмена.

Чтобы оценить, в какую сторону произошли изменения в метаболическом состоянии больных СД типа 2 на фоне проводимой терапии, направленной на нормализацию основных метаболических показателей (массы тела, артериальное давление, углеводный и липидный об-

Таблица 1

Клинико-метаболическая характеристика группы женщин и мужчин с сахарным диабетом типа 2 в начале и конце исследования

Показатель для мониторинга	Женщины в начале исследования (n = 28), X ± SD	Женщины в конце исследования (n = 28), X ± SD	Мужчины в начале исследования (n = 42), X ± SD	Мужчины в конце исследования (n = 42), X ± SD
ИМТ, кг/ м2	33,7 ± 6,46	32,5 ± 6,04*	29,1 ± 4,16	28,4 ± 3,20*
HbA1c, мг%	9,4 ± 2,23	7,2 ± 1,02**	9,3 ± 1,68	7,1 ± 0,63**
САД, мм.рт.ст	144,8 ± 21,24	128,5 ± 11,95***	140 ± 20,45	125,2 ± 8,49**
ДАД, мм.рт.ст.	90,2 ± 11,85	81,7 ± 5,31***	91,7 ± 12,18	81,9 ± 5,82**
Показатель АД	35,6 ± 4,74	32 ± 2,17**	37 ± 5,01	33,1 ± 2,11**
ОХС, мг/дл	219,7 ± 62,19	156,6 ± 37,1**	244,4 ± 106,19	160,6 ± 37,12**
ТГ, мг/дл	201,1 ± 64,02	169,5 ± 46,37****	283,6 ± 145,03	166,1 ± 49,48**
ЛПВП, мг/дл	45,4 ± 7,88	51,4 ± 5,8***	44,3 ± 9,54	49,5 ± 4,95***
ММ индекс атерогенности	527,5 ± 216,13	388,6 ± 22,24***	601,5 ± 346,15	378,7 ± 41,52**

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

мен), была подобрана группа из 28 женщин и 42 мужчин с сахарным диабетом типа 2. Средний возраст мужчин составил $50,9 \pm 7,84$ лет, средний возраст женщин – $54,9 \pm 9,11$ лет. Средняя продолжительность терапии – $21,2 \pm 19,52$ месяца. У всех больных определялись: ИМТ, САД, ДАД, HbA1c, ОХС, ТГ, ХСЛПВП до и на фоне терапии. Комплексно оценивалось состояние больных с помощью иКМС.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ EXCELL 7.0. Определялись средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Различия в сравниваемых группах оценивались по критерию Стьюдента (t) и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были получены в группе обучения значения дискриминантных коэффициентов у мужчин: ИМТ - 0,8, HbA1c - 1,47, САД - 0,12, ДАД - 0,22, АД - 0,78, ММ - индекс атерогенности - 0,005. Показатели у женщин составили: для ИМТ - 0,59, HbA1c - 0,98, САД - 0,009, ДАД - 0,25, АД - 0,59, ММ индекса атерогенности - 0,007 (рис. 1).

Значения иКМС в группе обучения у больных СД типа 2 мужчин колебались от 51,8 до 91,3, что на 58,6% больше, чем у здоровых, где иКМС находился в пределах от 34,5 до 50 ($p < 0,001$).

Показатель иКМС в группах женщин с СД колебался от 41,6 до 66,9, а это на 48% больше, чем у виртуально здоровых, где иКМС находился в пределах от 30,4 до 39,1 ($p < 0,001$).

Различия в иКМС в группах мужчин и женщин с СД типа 2 были статистически значимыми ($p < 0,001$), превышая на 30,2% показатель иКМС в группе мужчин над женщинами. В группах виртуально здоровых мужчин иКМС на 21,5% превышал данный показатель в группах здоровых женщин ($p < 0,001$).

Рассчитанный, у мужчин с диабетом из группы обучения, индекс КМС только на 2,5% был меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). У виртуально здоровых мужчин в группах обучения и контроля прослеживаются незначительные различия в исследуемых параметрах (рис. 1).

Разница в 1,5% между средними значениями иКМС у больных СД типа 2 женщин группы обучения и контроля была статистически не значима ($p > 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась в группах виртуально здоровых женщин.

Возможные максимальные значения иКМС, рассчитанные в группе здоровых мужчин составили - 54,0, у женщин - 43,1. Эти цифры взяты за ориентир верхней границы нормы при оценке изменения показателей в исследуемых группах и у конкретного пациента. Основные исследуемые метаболические параметры в группе из 28 женщин и 42 мужчин в начале и конце исследования представлены в таблице 1.

У больных СД типа 2 женщин в начале исследования уровень ИМТ колебался от 24 до $48,5 \text{ кг/м}^2$, что в среднем

составило $33,7 \pm 6,46 \text{ кг/м}^2$, а на фоне проводимой терапии данный показатель снизился и находился в пределах $23,5-45 \text{ кг/м}^2$, что в среднем составляло $32,5 \pm 6,04 \text{ кг/м}^2$. Из 28 женщин с СД типа 2 ИМТ у 4-х на фоне терапии не изменился, у 2-х пациенток увеличился, у остальных 22 – снизился незначительно. Значения ИМТ у пациенток в начале исследования соответственно превышало ($p > 0,05$) данный показатель в конце исследования на 3,7%.

В начале исследования в состоянии компенсации углеводного обмена (HbA1c от 6 до 6,5%) не находилась ни одна женщина. На долю субкомпенсации углеводного обмена (HbA1c от 6,6 до 7,0%) приходилась 1 пациентка из 28. Остальные 27 женщин находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена (имели значения гликогеоглобина более 7%). В конце исследования состояние компенсации углеводного обмена было достигнуто у 8 из 28 пациенток, в состоянии субкомпенсации находилось 7 пациенток, остальные 13 женщин имели гликогеоглобин более 7%. У всех пациенток проведенная терапия способствовала улучшению показателей гликогеоглобина. Нормальные показатели АД [197] ($120-129/80-84 \text{ мм. рт. ст.}$) в начале исследования имели 5 пациенток из 28; высокое нормальное АД ($130-139/85-89 \text{ мм. рт. ст.}$) наблюдалось у 6 больных. I-ю степень АГ (АД $140-159/90-99 \text{ мм. рт. ст.}$) страдало 8 женщин; II-ю степень АГ имело 5 пациенток; III-я, (тяжелая) форма АГ (АД $\geq 180/\geq 110 \text{ мм. рт. ст.}$) наблюдалась у 2 больных СД женщин. На изолированную систолическую гипертонию (АД $\geq 140/< 90 \text{ мм. рт. ст.}$) приходилось 2 пациентки из 28.

На фоне проведенной терапии значения АД перенесли следующие изменения: нормальные показатели АД наблюдались уже у 15 пациенток из 28, у 6 цифры АД соответствовали высокому нормальному уровню, 4 женщины имели I-ю степень АГ, у 3 – изолированная систолическая гипертония. II и III степень АГ не наблюдалась ни у одной из пациенток. У всех женщин с СД типа 2 на фоне терапии показатели АД улучшились. При этом до начала терапии у 8 женщин из 28 значения ОХС соответствовали норме ($< 190 \text{ мг/дл}$). На фоне терапии число пациенток с нормальными значениями ОХС увеличилось до 23. У всех пациенток лечение способствовало улучшению показателей ОХС. До начала терапии нормальные уровни ТГ наблюдались у 9 из 28 больных СД типа 2 женщин. На фоне терапии нормальный уровень триглицеридов наблюдался у 10 пациенток. При этом, у 8 пациенток на фоне терапии уровень ТГ повысился. До начала терапии 15 пациенток имели нормальные показатели ХСЛПВП ($> 46 \text{ мг/дл}$). На фоне терапии количество женщин с нормальными показателями липопротеидов высокой плотности возросло до 24. Только у 1 женщины в конце исследования количество ХСЛПВП снизилось. До начала терапии нормальные показатели ХСЛПВП ($< 115 \text{ мг/дл}$) имело 12 пациенток из 28. На фоне терапии уже у 26 женщин значения ХСЛПВП укладывались в норму. Терапия способствовала улучшению данного показателя у всех пациенток. ММ индекс атерогенности колебался у паци-

енток в начале исследования от 363 до 1096, составив в среднем $527,5 \pm 216,13$, а в конце исследования находился в диапазоне от 363 до 469, что в среднем соответствовало $388,6 \pm 22,24$. Разница в 35,7% бала статистически значима ($p < 0,01$) и в общем характеризует улучшение липидного обмена на фоне проводимой терапии.

Как видно из таб. 1, у мужчин с СД типа 2 на момент включения в исследование ИМТ колебался от 22 до 39 $\text{кг}/\text{м}^2$, составив в среднем $29,1 \pm 4,16$ $\text{кг}/\text{м}^2$, что превысило средние показатели на конец исследования всего на 2,5% ($p > 0,05$), которые составили $28,4 \pm 3,2$ $\text{кг}/\text{м}^2$. У 7 больных на фоне терапии ИМТ повысился, у 4 остался неизменным. На момент включения в исследование в состоянии компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} от 6 до 6,5%) не находился ни один пациент. На долю субкомпенсации углеводного обмена (HbA_{1c} от 6,6 до 7%) приходился 1 больной СД типа 2 из 42. Остальные пациенты имели декомпенсацию по углеводному обмену. На фоне проведенной терапии компенсация углеводного обмена была достигнута у 8 пациентов, 15 больных находилось в состоянии субкомпенсации углеводного обмена. 19 пациентов имели декомпенсацию. При этом, у всех больных диабетом мужчин, уровень гликогеоглобина снизился на конец исследования. На фоне проводимой терапии уровень АД изменился следующим образом: нормальные показатели АД наблюдались у 24 пациентов из 42. Высокое нормальное давление имели 14 больных. АГ I степени страдало 3 пациентов. У 1 больного наблюдалась изолированная систолическая гипертензия. АГ II и III степени не выявлено ни у одного из включенных в исследование пациентов. У всех больных с повышенными цифрами АД проводимая терапия способствовала улучшению показателей артериального давления. До начала терапии нормальные значения ОХС (< 190 $\text{мг}/\text{дл}$) имело 9 больных из 42. На фоне терапии ОХС укладывался в норму у 33 пациентов. У 2 пациентов на фоне лечения значения ОХС повысились. До начала терапии только у 4 пациентов показатели ТГ укладывались в норму (< 150 $\text{мг}/\text{дл}$). В конце исследования 18 больных СД имели нормальные значения ТГ. На фоне терапии у 4-х пациентов показатели ТГ повысились. До начала терапии нормальные показатели ХСЛПВП (> 40 $\text{мг}/\text{дл}$) имели 29 пациентов. На фоне терапии все больные диабетом мужчины имели нормальные значения липопротеидов высокой плотности. У 7 пациентов уровень ХСЛПВП снизился, хотя укладывался в пределы нормы. У 5 из 42 больных СД типа 2 мужчин показатели ММ ИА увеличились на фоне проводимой терапии, у 1 пациента не изменились. У остальных больных ММ индекс атерогенности снизился на конец исследования, что говорит об улучшении комплексного показателя обмена липидов. В начале исследования в группе из 28 женщин на фоне проводимой терапии иКМС колебался от 45,8 до 70,2, а в

конце исследования находился в пределах от 41,3 до 56,3 ($p < 0,001$). В группе из 42 мужчин иКМС колебался от 58,1 до 82,2, а в конце исследования находился в пределах от 54 до 66,8 ($p < 0,001$). У всех пациентов иКМС снизился в конце исследования, что позволяет сделать вывод об улучшении их метаболического статуса на фоне проводимой терапии. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что наибольший вклад в иКМС у больных СД типа 2 вносил показатель артериального давления. Далее следовали ИМТ, HbA_{1c} и ММ индекс атерогенности. Также было продемонстрировано, что основной вклад в изменение иКМС на фоне терапии вносит изменение общего показателя АД, HbA_{1c} и ММ индекса атерогенности, в то время, как вклад изменения ИМТ оказался наименьшим, что обусловлено длительностью терапии, включенных в исследование пациентов.

Вывод

Для предотвращения развития хронических осложнений сахарного диабета необходимо вести мониторинг основных факторов риска: определять содержание гликогеоглобина, ОХС, ТГ, ХСЛПВП, вычислять ИМТ, измерять АД. Применение иКМС позволяет осуществить комплексную оценку динамики изменения клинико-метаболического статуса больных СД типа 2.

Литература

1. Haffner S, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.
2. Geoffrey V, Pickup J, Williams G. Textbook of diabetes. *Blackwell Scientific Publications.* 1991:24-29.
3. Балаболкин МИ. Диабетология. М.: Медицина, 2000;671.
4. Дедов ИИ. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. *Ожирение и метаболизм.* 2006;1(6);2-4.
5. Мамедов АА., Алиева ТТ, Мирзазаде МВ. Математические аспекты комплексной оценки состояния обмена липидов. *Az Metabolism J.* 2007;1:36-41.
6. Гублер ЕВ. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. Москва: Медицина, 1970;28-33.
7. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2002;146-156.
8. Мамедов АА, Хаппалаева КС. Создание и применение групп виртуальных здоровых людей в научных работах. *Современные достижения Азербайджанской медицины.* 2008;3:94-96.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care.* 2008;31(supl. 1):12-54.

Corresponding author

Khappalaeva, Kamilla Suleimanovna, Assistant Professor
Internal Diseases Department
Azerbaijan Medical University
23, Bakixanov Street, Baku-1022
Azerbaijan
Tel.: ++994503417078
E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received August 01, 2010; revised manuscript October 01, 2010

Особенности психомоторного развития новорожденных, рожденных у матерей с хламидиозом

З. Н. Микаилова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева
Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан

Z. N. Mikailova

Characteristics of Psychomotor Development of Newborns Born from Mothers with Chlamydiosis

The study analyzed blood from 60 newborns born from mothers with urogenital chlamydiosis, and swabs taken from the lower eyelid and the back wall of the pharynx to detect the *Chlamydia trachomatis* antigen using direct immunofluorescence. An analysis of the early neonatal period of children infected with *Chlamydia trachomatis* showed the effects of the disease on the central nervous system in 85% of the subjects.

Key words: Chlamydia infections, newborn, diseases, fetal diseases, perinatology, psychomotor disorders, *Chlamydia trachomatis*.

Реферат

Было обследовано 60 новорожденных, рожденных у матерей с заболеванием урогенитальным хламидиозом. Всем новорожденным проводили анализ крови. Для обнаружения хламидийного антигена методом прямой иммунофлюоресценции *Chlamydia trachomatis*, брали мазок из нижнего века и задней стенки глотки новорожденного. Анализ клинического течения раннего неонатального периода у 85% детей, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, выявил поражение центральной нервной системы.

Ключевые слова: хламидийные инфекции, новорожденный, болезни, плода болезни, перинатология, психомоторные расстройства, *Chlamydia trachomatis*.

Введение

Проблема внутриутробных инфекций является одной из актуальных проблем современной перинатологии. Основным объектом этой проблемы является новорожденный, рожденный от матери с явной или скрытой инфекционной патологией. Сложность проблемы определяется тем, что хламидийная инфекция, как у большинства беременных, так и у их новорожденных детей, не имеет специфических симптомов или же бессимптомна. Появление же классического симптомокомплекса нередко происходит значительно позже, когда утрачено время для диагностики и наиболее рационального лечения. В результате, большое практическое значение приобретают критерии выделения групп повышенного риска, как среди беременных женщин, так и их новорожденных детей [1, 2, 3, 4].

Из всех заболеваний нервной системы у детей две трети своими истоками уходят в перинатальный период. При этом большая часть патологий связывается с перенесенной асфиксией. Перечень психоневрологических расстройств, связанных с гипоксическими повреждениями, чрезвычайно широк: от задержки психомоторного развития до тяжелых форм детского церебрального паралича, сопровождающегося умственной недостаточностью, двигательными расстройствами, судорогами [1, 5, 6].

Распознавание хламидийной инфекции новорожденных представляет значительные трудности, поскольку клиническая картина заболевания на первых порах часто расценивается как следствие перенесенной ребенком гипоксии и черепно-спинальной травмы, и часто эти дети выписываются из роддома на диспансерное наблюдение с диагнозом «перинатальная энцефалопатия» [7, 8].

Цель исследования – изучение особенностей психомоторного развития новорожденных, рожденных у матерей с хламидиозом по данным клинико-лабораторных исследований.

Материал и методы

Было обследовано 60 новорожденных, рожденных у матерей с заболеванием урогенитальным хламидиозом в динамике неонатального периода, то есть на 1-2, 5-7 сутки жизни, а также в катамнезе. Обследованию не подлежали новорожденные, рожденные у матерей с гипертонической болезнью, пороками сердца, сахарным диабетом, нефропатией II-III степени тяжести. Для уточнения клинического диагноза, дополнительно на 1-2, 4-5 сутки жизни, всем новорожденным проводили анализ крови. Для обнаружения хламидийного антигена методом прямой иммунофлюоресценции *Chlamydia trachomatis* брали мазок из нижнего века и задней стенки глотки новорожденного. Контрольную группу составили 25 здоровых новорожденных.

Все, полученные при обследовании новорожденных показатели, были обработаны двумя методами математического анализа. При сравнении количественных показателей применялся непараметрический метод – ранговый критерий Уилкинсона-Манна-Уитни [9, 10]. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона четырехпольной таблицы сопряженности.

Результаты и обсуждение

Прежде всего, у всех матерей был детально проанализирован акушерско-гинекологический анамнез,

выяснены вопросы семейного положения и профессиональной принадлежности.

У 30 женщин (50%) основной группы отмечался отягощенный акушерский анамнез (ОАА). Данный ОАА включал в себя многочисленные выкидыши, раннюю и неонатальную смерть предыдущих детей, смерть детей в раннем детском возрасте. Течение настоящей беременности у 70% женщин этой группы протекало с осложнениями: у 14 – на УЗИ было определено многоводие; 12 женщин получали лечение в отделении патологии беременных (ОПБ) по поводу угрозы выкидыша на ранних месяцах беременности; у 5 женщин наблюдалась отслойка плаценты, у 21 – преждевременное излитие околоплодных вод.

Среди детей, инфицированных хламидиями – 45 (75%) родились через естественные родовые пути, а 15 (25%) новорожденных извлечены путем операции кесарева сечения. Родоразрешение путем операции кесарева сечения однозначно подчеркивает объективность факта инфицирования плода хламидиями внутриутробно.

Клиническая картина течения раннего неонатального периода новорожденных, рожденных у матерей с хламидиозом, на первый взгляд, схожа с клиникой новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию. Лишь детальное сравнение динамики раннего неонатального периода позволяет нам выявить отличительные черты клиники новорожденных, рожденных у матерей с хламидиозом.

Имеющаяся, на первый взгляд, схожесть клинического течения раннего неонатального периода, при глубоком изучении, представляет собой довольно разнообразную симптоматику. Ранний неонатальный период у детей, инфицированных хламидиями, протекал тяжелее, на 4-5-е сутки жизни синдром гипервозбудимости у этих новорожденных сменялся синдромом угнетения, тогда как в группе новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (ХВУГ), к 5-6-м суткам наблюдалась нормализация процесса. Проводимые корректирующие мероприятия давали положительные результаты у детей с ХВУГ, а у большинства инфицированных новорожденных, несмотря на проводимую терапию, наблюдалось нарастание гипертензионно-гидроцефальных процессов, причем постепенное, незаметное на первый взгляд.

Анализ клинического течения раннего неонатального периода у 85% детей, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, выявил поражение ЦНС. Уже в первые часы жизни появились неврологические нарушения в виде синдромов нервно-рефлекторной возбудимости или угнетения функции ЦНС не только у детей, перенесших асфиксию, но и родившихся в удовлетворительном состоянии. Нарушения неврологического статуса в большинстве случаев имели стойкий характер и, несмотря на проводимую симптоматическую терапию, они сохранялись в течение 2-3-х недель жизни. Дыхательные нарушения отмечались у 23 детей этой группы. У 5 детей клинические признаки пневмонии были подтверждены

рентгенологической картиной в виде мелкоочаговой бронхопневмонии. Дыхательные нарушения сочетались с расстройством гемодинамики.

Хламидии у детей в раннем неонатальном периоде чаще выявлялись в отделяемом с конъюнктивы нижнего века. У 27 детей отмечались симптомы поражения 2-х функциональных систем.

Ценными в диагностическом отношении являлись сведения, полученные при катамнестическом обследовании. Нам удалось проанализировать катамнез детей, рожденных у матерей с хламидиозом.

Из основной группы к 6 месяцам жизни лишь 10 детей были клинически здоровы. У остальных детей клинические проявления инфекции были отмечены в ранний неонатальный период, либо развивались на 1-6-м месяце жизни. У этих детей отмечались ОРЗ, причем у 50% из них неоднократные. 9 детей перенесли бронхопневмонию, 18 – конъюнктивит. Наибольший интерес представляет катамнез новорожденных, которые считались клинически здоровыми. Из данной группы к 6-ти месяцам 70% детей имели различную соматическую патологию, перенесли инфекционные заболевания.

При динамическом наблюдении было обнаружено, что катамнез этих детей отягощен сведениями о перинатальном поражении центральной нервной системы (ЦНС) (75%), среди которых большинство составили перинатальные поражения ЦНС тяжелой и среднетяжелой степени. Эти дети имели более низкие показатели психомоторного развития, что выражалось беспокойством, плохим сном, замедленным угасанием рефлексов периода новорожденности, они плохо держали голову, позже начинали сидеть, ходить. У всех детей наблюдались признаки астмо-вегетативного синдрома: эмоциональная лабильность, быстрая утомляемость, нарушение сна.

В 12 случаях отмечалось тяжелое поражение ЦНС. У этих детей были выявлены симптомы очагового поражения ЦНС с преобладанием гипертензионного и судорожного симптомов. Иногда эти симптомы сочетались, что приводило к задержке психического и речевого развития. Все дети наблюдались у невропатолога, но, несмотря на проводимую длительную терапию, у них сохранялись различной степени тяжести резидуальные последствия поражения ЦНС.

Выводы

Длительное проспективное наблюдение за детьми внутриутробно инфицированных *Chlamydia trachomatis* показало, что эти дети формируют группы часто болеющих детей. К концу 1 года жизни катамнез этих детей был отягощен сведениями о перинатальном поражении ЦНС. Своевременно неучтенные последствия, вызываемые хламидийной инфекцией, приводят у детей до 3-х лет жизни к снижению моторных функций и возникновению групп риска по формированию эпилептиформных синдромов. На первый взгляд латентно и мягко текущая инфекция в первые месяцы жизни ребенка оборачивается грубыми неврологическими

нарушениями к 3-м годам его жизни при отсутствии этиопатогенетического лечения.

Хламидийная инфекция оказывает неблагоприятное влияние на ЦНС новорожденного. Нарушения ЦНС имеют место не только у детей, перенесших асфиксию, но и у детей, родившихся в удовлетворительном состоянии.

Литература

1. Барашнов ЮИ. Перинатальная неврология. М., 2001;638.
2. Самсыгина ГА. Современные проблемы внутриутробных инфекций. *Педиатрия*. 1997;5:7-12.
3. Фомичева ЕН, Зарубина ЕН, Кожевникова ГМ. Особенности ранней послеродовой адаптации у новорожденных с хламидийной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1997;4:25-27.
4. Scheme-Avni I, Lieterman D. Chlamydia pneumoniae – born with cilio-stasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J. Infecting Dis*. 1995;8:1274.
5. Eley A, Khalili M, Abbott M. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* using nested PCR. *Genitourin. Med*. 1993;69(3):239-240.
6. Sagy M, Barzilay Z, Yahav J. Severe neonatal *Chlamydia pneumoniae*. *American Journal of Diseases in Children*. 1980;134:89-90.
7. Башмакова МА, Савичева АМ. Генитальный хламидиоз: исходы беременности и проявления инфекции у доношенных новорожденных.

Сборник научных трудов: Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. М., 1990;52-55.

8. Niemhom S, Petchial B, Lokpichat S. Evaluation of locally developed direct immunofluorescence test for chlamydia infections. *J. Med. Assoc. Thai*. 1992;75(Suppl. 1):185-189.
9. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев в статистике медикобиологических исследований. Ленинград: Мед., 1973;123.
10. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 2nd ed. New-York: Wiley, 1980;145.

Corresponding author

Mikhailova, Nazim Zuleykha, Senior Researcher
 Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Studies "A. Aliev"
 Obstetrics and Gynecology Scientific Research Institute
 District 3165, Tbilisi Avenue, Baku-1012
 Azerbaijan
 Tel.: (994 50) 3807996
 E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received July 30, 2010; revised manuscript October 01, 2010

Некоторые клинико-морфологические особенности абактериальной рефлюкс-нефропатии при моделированном стенозе уретры у крыс

Н. Зайкова, В. Давид, Р. Нигуляну, Н. Чевдарь, Е. Недбайло

Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, Кишинёв

N. Zaikova, V. David, P. Nigulianu, N. Ciavdar, E. Nedbailo

Clinicopathomorphologic Changes in Rat Kidneys in Non-Infected Reflux-Nephropathy after Experimental Simulations of Urethral Stenosis

Pathomorphological changes in the kidneys of rats were studied in experimental simulations of urethral stenosis, in every case producing simulated pathological processes and considerable morphological changes occurring mainly in the tubules and interstitium of the kidneys. The changes also resulted in signs of infiltrative-productive inflammation as well as fibrosis of differing levels of intensity. It appears that the microscopic changes can serve as criteria to determine the extent of involvement of the kidneys in the pathological process, as well as an important prognostic sign.

Key words: urethral stenosis, kidney tubules, vesico-ureteral reflux, kidney failure, chronic, rats.

Реферат

При экспериментальном моделировании стеноза уретры у крыс, во все сроки исследования, были определены патоморфологические изменения в почечной паренхиме, свидетельствующие о том, что независимо от степени пузырно-мочеточникового рефлюкса, наблюдаются изменения, преимущественно со стороны тубулярного нефрона и интерстициально-сосудистого компонента ткани почки, приводящие к ремоделированию архитектоники паренхимы с исходом в тубуло-интерстициальный фиброз различной степени выраженности и могут быть использованы в качестве диагностического критерия прогнозирования рефлюкс-нефропатии.

Ключевые слова: стеноз уретры, почечные каналцы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, почечная недостаточность хроническая, крысы.

Актуальность

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) занимает одно из ведущих мест среди нарушений уродинамики, способствующий к возникновению и прогрессированию структурно-функциональных изменений почек у детей вплоть до развития рефлюкс-нефропатии (РН) и хронической почечной недостаточности (ХПН) [6, 13]. Термин «обструктивные уропатии» (ОУ) объединяет комплекс структурно-функциональных изменений почечной паренхимы преимущественно тубулоинтерстициального типа, которые развиваются вследствие нарушений пассажа мочи функционального или органического генеза на уровне чашечно-лоханочного, лоханочно-мочеточникового, пузырно-уретерального сегментов или являются следствием интравезикальной обструкции [2, 3].

Характерной особенностью обструктивных уропатий у детей являются сопутствующие пороки развития почечной паренхимы, проявляющиеся нарушением строения и отставанием морфологической зрелости почечной ткани от хронологического возраста больного. Это явление сопровождается задержкой функционального развития почек, а при присоединении вторичных изменений, полной утратой функции почек [5, 7]. Eddy A. A. (2000) предлагает различать четыре стадии развития нефросклероза: активация клеток и повреждение ткани почек, стадия фиброгенных реакций, фиброгенная и деструктивная стадии [8]. Функциональные последствия ОУ - это раннее развитие гиперфльтрации интактных нефронов и прогрессивное уменьшение уровня клубочковой фильтрации, с развитием тубулоинтерстициального фиброза, атрофией канальцев и ухудшением роста почек. В результате ишемии почечной ткани, происходит активация макрофагов, выработка профиброгенных цитокинов (в частности TGF β 1) и хемотаксических факторов. Последние могут стимулировать рост фибробластов, увеличение транскрипции и синтеза белков внеклеточного матрикса, что ведет к последующей редукции канальцев и фиброзу почечной ткани [4, 9, 16]. В современной литературе освещены особенности течения ОУ в зависимости от возраста, пола пациентов, степени тяжести, локализации рефлюкса [2, 16]. Тем не менее, серьезность прогноза заболевания требует более детального анализа этой проблемы с клинико-морфопатологической позиции в зависимости от временного фактора и нарушения уродинамики, весьма полезной для правильной интерпретации патологического процесса в почках и его активности, и назначения адекватного лечения.

Целью настоящей работы было изучение морфологических изменений паренхимы почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе в экспериментальном моделировании стеноза уретры у крыс.

Материал и методы

Соответственно поставленной задаче *экспериментальное исследование* выполнено в опытах на 12 половозрелых белых крыс-самцах, одного возраста с весом 240 \pm 40 г, которые были разделены на 2 группы: I группа - с

моделированным стенозом уретры (n = 9), произведенный путем скарификации уретры с помощью металлического катетера и введением 1мл спиртового раствора йода в просвет уретры после анестезии кетаминном [1, 17] и II-ая, контрольная группа – здоровые особи (n = 3). Обе группы содержались в одинаковых условиях вивария, в отдельных клетках, хорошо вентилированной комнате при 20°C и кормились стандартной пищей.

Клиническое обследование животных проводилось ежедневно, путем осмотра и контроля физических параметров (общее состояние, внешний вид, поведение, пищевую возбудимость и двигательную активность). Для диагностики и определения степени развития ПМР, особям I-ой группы проводили микционную цистографию на 1-м месяце, 3 и 6 месяце эксперимента путем введения 3-5 мл урографина в полость мочевого пузыря с помощью инсулинового шприца. Выведение животных из эксперимента проводилось путем внутрибрюшинного введения 0,4 мл 5% кетамина. Этический контроль по эвтаназии животных проводился согласно комитету по защите животных. Взятие контрольного материала для сопоставления структурных изменений в почках, производили в динамике одновременно с экспериментальной группой на 30 день, 3 и 6 месяц эксперимента.

Морфологические исследования проводили методами макроскопии (органо- и макрометрии) и оптической микроскопии (ОМ). Материалом для исследования послужили фрагменты (1x1x0,5см) из почечно-мочеточникового комплекса обеих групп особей, предварительно фиксированные в 4% формалине (в течение 12 часов). Обработка материала проводилась согласно протоколу стандартной современной технологии в очередной последовательности: обезвоживание/обезжиривание, заливка в парафин, серийная микротомия срезов, расправление и сушка срезов, окраска препаратов. Гистологическое исследование проводилось с использованием комплексных методов окраски: рутинный метод (гематоксилин-эозин), и специальных методов окраски (пикрофуксином по *van Geison* и с анилиновым синим по *Masson*) для определения степени развития соединительной ткани и коллагенообразования.

Гистологические исследования проводились на базе ЦПАО ОМСУ НИИ ОЗМИР совместно с заведующим отделением патологической анатомии В. Петрович.

Результаты исследования

Результаты анализа физических параметров, таких как: общее состояние, внешний вид, поведение, пищевая возбудимость и двигательная активность, наблюдение за температурными кривыми, не выявили каких либо существенных отклонений в обеих группах наблюдаемых особей. Также следует отметить, что в виду отсутствия объективных физиологических отклонений в обеих группах не были предприняты какие либо поддерживающие или лечебные мероприятия.

Проведение *микционной цистографии* в определенных промежутках времени от начала эксперимен-

Таблица 1

Частота развития и степень тяжести ПМР у крыс со стенозом уретры

Всего особей I-ой группы	Вид обструкции	Сроки проведенного исследования и степень ПМР					
		1 месяц (n = 2)		3 месяц (n = 3)		6 месяц (n = 4)	
		Частота ПМР	Степень ПМР	Частота ПМР	Степень ПМР	Частота ПМР	Степень ПМР
N = 9	Стеноз уретры	1 (50%)	I ст.	2 (66,5%)	I-II ст.	3 (75%)	II-III ст.

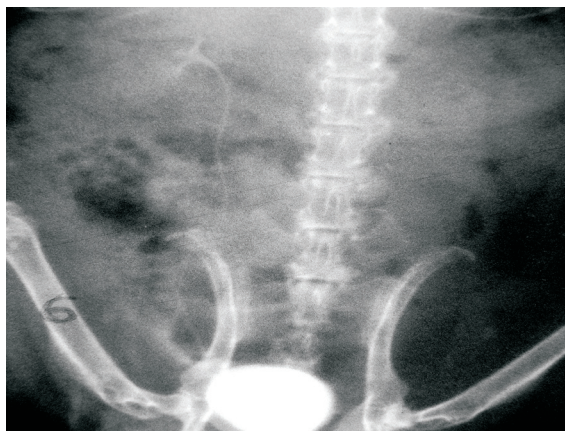


Рис. 1. Микционная цистография у крысы. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени справа.

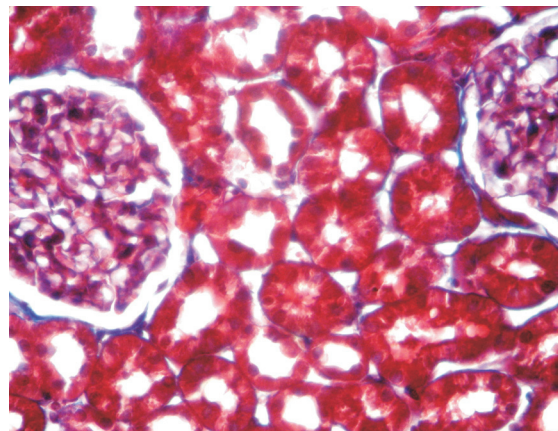


Рис. 2. Гистопрепарат почки крысы из контрольной группы на 6 месяце эксперимента. Окраска с анилиновым синим по Masson. Об. 20. ок. 10.

та, позволили выявить различную частоту и степень развития одностороннего обструктивного пузырно-мочеточникового рефлюкса, результаты которых отображены в таблице 1.

Как видно из табл. 1 у крыс с экспериментальным стенозом уретры выявлены признаки ПМР различной степени выраженности во всех трех сроках исследования (от I до III степени), причем степень тяжести процесса оказалась более выраженной на 3-м и 6-м месяцах от начала эксперимента, в 66,5% - 75% случаев соответственно (рис. 1). У 3-х особей (33,3%), с моделированным стенозом уретры при проведении микционной цистографии не обнаружены явления ПМР. Параллельно проведенные морфологические исследования почек у крыс из контрольной группы на 1-м, 3-м и 6-м месяцах эксперимента не выявили каких либо структурно-функциональных отклонений в паренхиме почек, что и послужило объективным критерием для сравнения процессов, происходящих в паренхиме почек при развитии ПМР (рис. 2).

Макроскопические исследования, проведенные во время вскрытия особей I-ой основной группы, позволили уточнить некоторые макроскопические структурные аспекты со стороны брюшной полости и изменения почечно-мочеточникового комплекса в зависимости от степени выраженности ПМР. У крыс, исследуемых на 1-м месяце эксперимента с ПМР I степени при сравнении с контрольной группой, в брюшной полости наблюдалось наличие незначительного количества прозрачного выпота, увеличение почек в размерах, незначительная сглаженность почечной поверхности и напряженности ее капсулы, незначительная дилатация чашечно-лоханочных сегментов и умеренное полнокровие кортикальной паренхимы.

В брюшной полости у особей, исследуемых на 3 и 6 месяце эксперимента, обращало внимание наличие паравезикального спаечного процесса и более выраженные явления полнокровия почек и сосудов паранефральной клетчатки. Следует отметить, что у особи с III степенью ПМР, преимущественно на 6 месяце эксперимента, параллельно с изменениями объема чашечно-лоханочной системы, отмечалась бугристость почечной паренхимы и уплотнение ее консистенции, выраженная «оттеночная цветовая пестрота» и слабо выраженная дифференциация на слои. Слизистая оболочка расширенных почечных лоханок была отечна, с наличием деформирующего очагового склероза на уровне чашечек. При ревизии чашечных сегментов наблюдалась атрофия папиллярных структур и мелкие кистозные расширения. Отдельные чашечные сегменты, даже при II-III степени ПМР, сохраняли нормальную структуру.

У крыс с отсутствием рентгенологических признаков ПМР (3 особи), при макроскопическом исследовании были выявлены слабовыраженные дилатационные односторонние изменения мочеточника и чашечно-лоханочного сегмента с минимальными изменениями почечной паренхимы, что не исключает возможность наличия интермиттирующего рефлюкса, который, иногда не регистрируется.

При проведении гистологических исследований паренхимы почек у всех особей с диагностированным ПМР различной степени, были установлены изменения на уровне тубулярного нефрона и интерстициально-сосудистого компонента почки, а также различная степень расширения просвета канальцев (рис. 3 а). Наиболее выраженные расширения наблюдались на уровне собира-

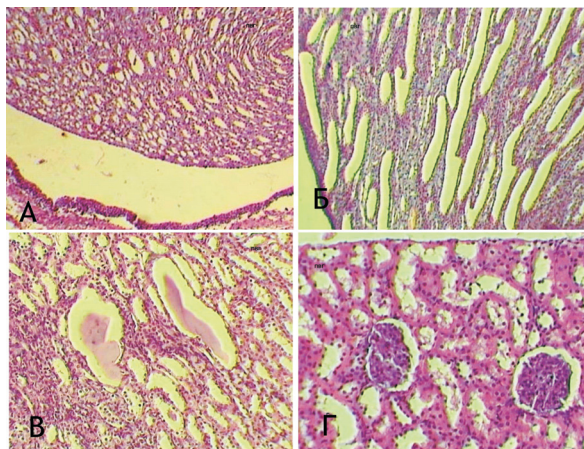


Рис. 3. Микроскопический аспект нефрона у крыс с различной степенью выраженности ПМР в экспериментальном стенозе уретры. Окраска Гематоксилин-эозин. Об. 2.5. Ок. 10.

тельных канальцев (рис. 3 б), поочередно захватывая восходящие и нисходящие сегменты канальцевого нефрона, а в некоторых участках и их кистозное расширение (рис. 3 в). При ПМР II степени, а особенно при III степени ПМР, отмечались признаки дистрофии и атрофии нефротелия (рис. 3 г). Важно отметить, что параллельно с измененными участками нефрона, в структурно-функциональном отношении были выявлены и участки неизмененных нефронов.

Со стороны интерстициального компонента наблюдалось «мукоидное» набухание и отек различной степени выраженности, преимущественно на уровне медуллярной зоны и менее выраженный в кортикальной зоне, распространяющийся по ходу нефрона и сосудистому компоненту. Данные изменения отмечались у особей, исследуемых на 30 день эксперимента с отсутствием рентгенологических признаков рефлюкса и у 1 особи с I степенью рефлюкса, исследуемой на 3-м месяце эксперимента (рис. 4 а, б). Следует отметить, что нередко на фоне выраженного отека были установлены ишемическо-дистрофические изменения интерстиция с утолщением базальной мембраны канальцевых нефронов (рис. 4 в). У особей, исследуемых на 3 и 6 месяце эксперимента, выявлялись участки интерстициального склерозирования с рассеянной лимфоидной инфильтрацией и атрофией нефрона, а также кистозной трансформацией отдельных сегментов, преимущественно в склерозированных зонах (рис. 4 г).

Динамика патологических изменений со стороны сосудистого компонента кортикальной зоны при II-III степени рефлюкса имела некоторые особенности. На фоне минимальных изменений нефрона наблюдалась незначительная гипертрофия стенок интралобулярных артерий, стаз венозной сети и расширение лимфоидных сосудов (рис. 5 а), а также полнокровие гломерулярных приводящих и отводящих артериол. Параллельно на отдельных участках при разрастании соединительной ткани в интерстиций, наблюдалась и сосудистая экстравазация мононуклеаров. В участках, с более выраженным

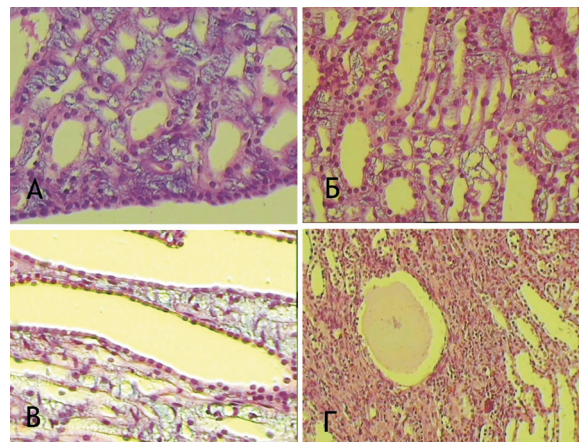


Рис. 4. Микроскопические аспекты интерстициального компонента почек при ПМР. Окраска Гематоксилин-эозин. Об. 2.5. Ок. 10.

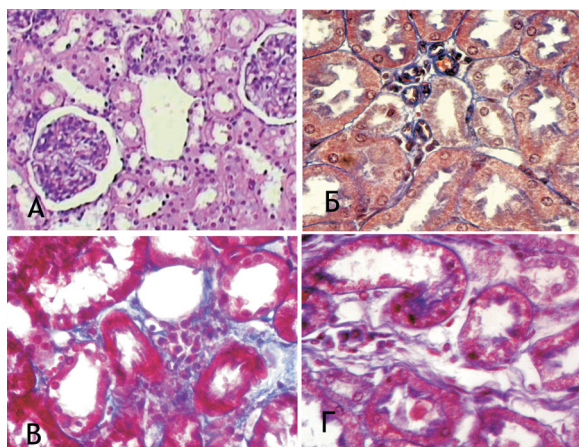


Рис. 5. Микроскопический аспект сосудистого мезенхимального компонента при ПМР. Окраска: а гематоксилин-эозин; Об. 10. ок. 10. б-г. Окраска с анилиновым синим по Masson. Об. 20. ок. 10.

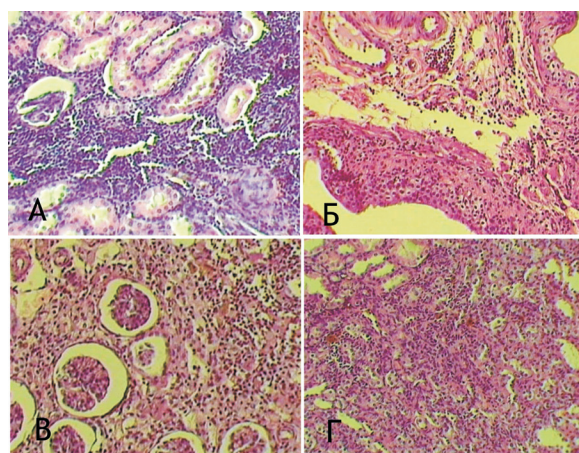


Рис. 6. Микроскопический аспект воспалительно-клеточных изменений паренхимы почек при ПМР. Окраска: гематоксилин-эозин; Об. 10. ок. 10.

разрастанием соединительной и коллагеновой ткани, отмечалось скопление клеток моноцитарного ряда и фибробластов (рис. 5 б, в), а также наличие дистрофических и атрофических изменений со стороны нефротелия каналь-



Рис. 7. А) Лоханочный сегмент - выраженный субэпителиальный фиброз и гипертрофия мышечных оболочек на 3 месяце; Б) Очаговые рубцово-склеротические изменения паренхимы почек на 3 месяце. Окраска van Geison: А) Об. 10, ок 10; Б) Об. 2,5, ок 10.

цев (рис. 5 г). Следует также подчеркнуть, что у особей, исследуемых на 6 месяце эксперимента с рефлюксом II и III степени, параллельно с выраженными изменениями интерстициального сосудистого компонента, наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация и лимфоцитарный внутрисосудистый стаз различной степени выраженности с лимфопедезом в эпителиальную выстилку на уровне чашечек (рис. 6 а, б). В двух случаях также была установлена и полиморфноклеточная умеренная инфильтрация кортикальной зоны, интенсивность которой соответствовала интенсивности процессов фибрилогенеза с сохранением структурно-функциональной особенности гломерулярного комплекса и/или с явлениями компенсаторной гипертрофии гломерул (рис. 6 в). Следует отметить, что параллельно с описанными изменениями у особей, исследуемых на 3-6 месяце эксперимента, на различных уровнях паренхимы были установлены более выраженные гистологические изменения с вовлечением всех структурных компонентов и ремоделирование их в рубцово-склеротические очаги, за счет нарастания процессов фибрилогенеза и уменьшения воспалительной клеточной инфильтрации (рис. 6 г).

Результаты гистологического исследования показали, что независимо от степени тяжести ПМР, изменения на уровне мочеточникового и чашечно-лоханочных сегментов чаще носили компенсаторный гипертрофический характер со стороны мышечных структур и в меньшей степени воспалительный (рис. 7 а).

Немаловажным фактором в данном экспериментальном исследовании является и временной фактор, играющий существенную роль в определении степени выраженности интерстициального фиброза, а именно, найденные нами рубцово-склеротические очаги у особей, исследуемых на 3, а особенно на 6 месяце эксперимента (рис. 7 б). Гистохимическое исследование гистопрепаратов (окрашивание с анилиновым синим по Masson), позволило более детально изучить выраженность

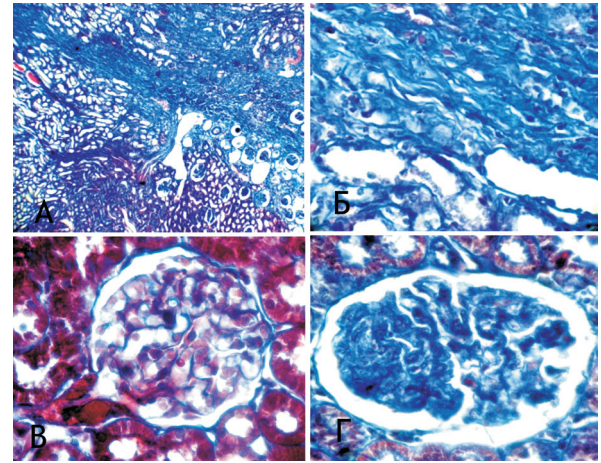


Рис. 8. Микроскопический аспект склеротических процессов и коллагенообразования на 6 месяце. А, Б) Крупные коллагеновые волокна в рубцовых очагах; В, Г) Склеротические и коллагенообразующие изменения клубочков. Окраска с анилиновым синим по Masson. Об. 20. ок. 10.

процессов неофиброгенеза и коллагенообразования и определить степень поражения почечной ткани во всех случаях. Уже на 3 месяце эксперимента, при нарастании уродинамических нарушений и снижении компенсаторных возможностей нефрона, процессы фибрилогенеза приобретают более явные проявления с образованием грубых коллагеновых волокон (рис. 8 а, б). Необходимо также отметить, что в процессы фибрирования при ПМР вовлекается не только интерстициальный компонент и канальцевый нефрон почки, но и гломерулярный комплекс нефрона. Даже при сохранении нормальной гистологической структуры клубочка при рутинных методах окраски, при гистохимическом исследовании по Masson, выявляются слабые или умеренные фибрирующие утолщения гломерулярной мембраны и ее капсулы, с явлениями компенсаторной гипертрофии и гипертензии капиллярной системы, а иногда, более выраженные изменения в виде сегментарного или тотального склерозирования, что подтверждает вовлечение всех структур почечной паренхимы в патологический процесс (рис. 8 в, г).

Результаты проведенного сравнительного анализа клинических, макро- и микроскопических изменений структурно-функциональных компонентов почки при моделированном обструктивном стенозе уретры в зависимости от временного фактора, отражены в табл. 2. Как видно из данной таблицы, ведущую роль в развитии морфологических изменений нефрона играет нарастание нарушений уродинамики, проявляющееся расширением чашечно-лоханочного сегмента и являются более выраженными при трансформации их в гидронефротическую, которые чаще соответствуют рефлюксам, продолжительностью 3 и более 6 месяцев.

Таким образом, мы предполагаем, что полученные нами результаты, свидетельствуют о том, что во все сроки эксперимента, независимо от степени выраженности

Диагностические параллели макро- и микроскопических изменений почек при моделированном стенозе уретры у крыс

Фактор времени	Гистологические критерии							
	Расширение чашечек	Дилатация нефрона	Межуточный отек	Клеточная инфильтрация	Интерстициальный фиброз	Дистрофия нефротелия	Атрофия канальцев	Наличие коллагена
1 месяц	-	-/+	-/+	-/+	-	-	-	-
3 месяц	+	+	+++	+	++	-/+	+	+
6 месяц	++	++	++	++	++	++	++	++

Примечание: „-“, отсутствие признака; „-/+“ минимальные признаки; „+“ слабовыраженные признаки, „++“ умеренно выраженные признаки; „+++“ выраженные признаки.

рефлюкса, наблюдаются изменения, преимущественно со стороны тубулярного нефрона и интерстициально-сосудистого компонента ткани почки, приводящие к ремоделированию архитектоники паренхимы с исходом в тубулоинтерстициальный фиброз различной степени выраженности. Ведущую роль в возникновении структурно-функциональных нарушений в почках и появление склеротических изменений при ПМР, следует отдать интерстициально-сосудистому компоненту, который приводит к дисциркуляторным нарушениям в почечной паренхиме и сопровождается различной степенью выраженности интерстициального отека, дистрофией и ишемией. Мы предполагаем, что морфологическая распространенность интерстициально-сосудистого компонента зависит от длительности нарушений уродинамики, что приводит к началу клеточной инвазии интерстиция мононуклеарными клетками и активацией фибробластов, с новообразованием соединительной ткани и нарастанием процессов коллагенообразования, за счет уменьшения компенсаторных возможностей, не вовлеченных участков нефрона, что предопределяет время и степень проявления клинической симптоматики.

Дискуссии

Результаты проведенных нами экспериментальных исследований у крыс при моделировании обструктивного стеноза уретры и при отсутствии сопутствующей инфекционной патологии, выявили различные степени структурных нарушений, возникших в пораженной почке при ПМР. Мы предполагаем, что данные изменения долгое время компенсируются, даже при II-III стадии ПМР, благодаря гиперфункции оставшихся нефронов, несмотря на продолжающиеся повреждения клеток канальцев, и клубочков при сохраняющейся обструкции длительностью до 6 месяцев. Отсутствие, каких либо ранних клинических сиптоматологических проявлений до момента развития осложнений, характеризуются их неспецифичностью и компенсаторно-приспособительной способностью паренхимы почки, особенно при одностороннем ПМР. Аналогичные результаты были отмечены и в работах других фундаментальных исследований [10, 15]. Согласно исследованиям Makino H. (2000), в некоторых случаях даже после оперативного лечения ОУ, полного восстановления уродинамики не проис-

ходит, т. е. сохраняются условия для продолжающегося повреждения клеток и медленного снижения функции почки. Учитывая тот факт, что почки не обладают способностью к регенерации, сохраняющиеся нарушения уродинамики приводят к истощению резервных возможностей компенсации и прогрессирующему накоплению внеклеточного матрикса и фиброзированию [14, 15]. Так, исследованиями Branton M.H и Kaneto H. (1999) было подтверждено, что обструкция пельвиоуретерального сегмента сопровождается повышением профиброзирующих цитокинов и избыточным накоплением коллагена I и IV типов в интерстиции почки [4, 11]. Nagaoka M и соавт. (1999) изучили изменения активности профибротических цитокинов у неинфицированных мышей с обструкцией и их патогенетическую роль в изменении тубулоинтерстициального компонента [9].

Таким образом, морфогенез рефлюкс-нефропатии различной степени выраженности непосредственно взаимосвязан с ремоделированием функциональной паренхимы почки, вследствие возникших патологических нарушений со стороны сосудистого и тубулоинтерстициального компонентов и независим от регистрации пузырно-мочеточникового рефлюкса при микционной цистографии.

Выводы

1. Клинико-симптоматические проявления при ПМР определяются морфофункциональными изменениями паренхимы почек, степень и тяжесть которых непосредственно взаимосвязаны с длительностью нарушений уродинамики в мочеточниковом и чашечно-лоханочном сегментах, а также индивидуальными компенсаторными способностями их структурных элементов.

2. Морфогенез рефлюкс-нефропатии непосредственно взаимосвязан с выраженностью ремоделирования функциональной паренхимы почки, вследствие возникших патологических нарушений со стороны сосудистого и тубулоинтерстициального компонентов, в результате длительного воздействия гипертензионного уродинамического фактора.

3. Ведущую роль в ремоделировании структурно-функциональных компонентов паренхимы почек при ПМР играет выраженность и распространенность процессов тубулоинтерстициального фиброза, обусловлен-

ные компенсаторно-адаптивными, гемодинамическими и клеточными изменениями.

4. Наиболее высокая степень тубулоинтерстициального фиброза и коллагенообразования наблюдается при длительном нарушении уродинамики более 3-6 месяцев.

Литература

1. Лопухин ЮМ. Экспериментальная хирургия. М.: Медицина, 1971;224.
2. Пекарева НА, Пантелева ЕЮ, Лоскутова СА, и др. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Педиатрия*. 2008;31-36.
3. Переверзев АС. Обструктивная уронефropатия у детей. Материалы трудов VIII Международного конгресса урологов "Актуальные проблемы детской урологии". Харьков, 2000;3-28.
4. Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect*. 1999;1(15):1349-1365.
5. Burton CY, Walls Y. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1505-1508.
6. Caione P, Villa M, Capozza N, et al. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU Int*. 2004;93:1309-1312.
7. Dillon MJ, Goonasekera. CDA: reflux nephropathy. *J. Am. Soc Nephrol*. 1998;9:2377-2383.
8. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(3-4):290-301.
9. Haraoka M, Matsumoto T, Mizono Y. Effect of ebselen on renal scarring in rats following renal infection. *Chemotherapy*. 1995;41:208-12.
10. Hodson C, Maling T, McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Br J.Radiol*. 1975;48(13):1.
11. Kaneto H, Ohtani H, Fukuzaki A, et al. Increased expression of TGF-beta1 but not of its receptors contributes to human obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 1999;56(6):2137-2146.
12. Makino H, Sugiyama H, Kashiwara N. Apoptosis and extracellular matrix-cell interactions in kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2000;77:67-75.
13. Pape L, Offner G, Ebrich J, et al. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantations between 1994 and 2002. *Pediatric Transplant*. 2002;8:39-43.
14. Parvex P, Pippi-Salle JL, Goodyer PR. What role does apoptosis play in progression of renal disease? *Pediatr Nephrol*. 2001;16(12):1076-1079.
15. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: Current concept of pathogenesis and management. *Arch Intern Med*. 1996;156:602-11.
16. Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, et al. Gender and vesicoureteral reflux: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:510-516.
17. Yagmurlu A, Boleken ME, Ertoy D, et al. Preventive effect of Pentoxifylline on renal scarring in rat model of pyelonephritis. *Urology*. 2003;61:1037-41.

Corresponding author

Zaicova, Natalia, M. D., Ph. D., Nephrologist
 Department of Nephrology
 Scientific-Research Institute of Mother and Child
 93, Burebista Street, Chisinau
 Republic of Moldova
 Telephone: +37322 523558
 E-mail: nataliazaikova@mail.ru

Manuscript received August 05, 2010; revised manuscript October 08, 2010

REVIEW ARTICLES

Unele aspecte ale tratamentului candidozei cavității bucale

D. Marcu

Catedra Stomatologie terapeutice, USMF „Nicolae Testemițanu”

Peculiarities of Oral Candidiasis Treatment

The article combines a listing of antifungal treatment therapies and some of the most practical modalities of their application in the treatment of candidiasis, one of the most frequently encountered pathologies of the oral cavity mucosa. Individualized treatment according to the patient's specific condition and the appropriate use of the most effective remedies are especially important as many new and effective medicines have been introduced in the past several years.

Key words: candidiasis oral, antifungal remedies, mouth microbiology, Mycosyst.

Некоторые аспекты терапии кандидоза полости рта

Данная работа содержит краткую характеристику арсенала, которым располагает противогрибковая терапия, а также некоторые практические возможности ее применения при одной из самых распространенных заболеваний полости рта – кандидоза. Успехи, достигнутые в лечении кандидоза слизистой оболочки, во многом зависят от правильного выбора противогрибковых средств по отношению к установленному диагнозу. Спецификация лечения, в зависимости от общего и локального статуса больного и рационального использования выбранных препаратов, имеет большое значение, учитывая и тот факт, что в последнее время появились новые высокоэффективные препараты.

Ключевые слова: кандидоз, противогрибковые средства, микрофлора полости рта, Микосист.

Introducere

Actualmente candidoza, destul de frecvent întâlnită în practica stomatologiei clinice, se consideră o variantă de manifestare a disbacteriozei cavității bucale.

Afecțiunea este cauzată de fungi (preponderent *Candida albicans*) și se manifestă în cazul unui deficit imunologic, atât în cavitatea bucală, cât și în întregul organism uman.

În mod normal levurile sunt microorganisme saprofitice, necesare pentru stabilirea echilibrului între microflora normală și patogenă a cavității bucale. Incidența tot mai mare a candidozei este justificată de utilizarea, uneori fără discernământ, a unui enorm arsenal de antibiotice cu un spectru larg de acțiune, o igienă nesatisfăcătoare a cavității bucale, deprimarea activității funcționale a factorilor de apărare locali și generali, efectuarea terapiei cu raze sau imunosupresive, infecția HIV-SIDA, etc.

Formele candidozei

După tabloul clinico-morfologic se deosebesc următoarele forme: pseudomembranoasă, eritematoasă (atrofică), hiperplastică (hipertrofică), ulcero-erozivă.

Forma clasică și cea mai răspândită este candidoza pseudomembranoasă, cunoscută și ca „mărgărităre”. Ea poate afecta orice regiune a cavității bucale, mai frecvent – mucoasa jugală. Depunerile se înlătură la raclaj cu spatula, astfel denunțând suprafața mucoasei de culoare roșie aprinsă, uneori hemoragică. Membranele pot conflua, formând plăci albicioase, răspândite pe toată suprafața mucoasei. O acumulare mai mare a lor se observă în zonele de retenție. Depunerile constau din celule epiteliale, fibrină, microorganisme și pseudomicelii. Pacienții acuză senzația de usturime, „formicație”, uscăciune, disconfort, genă la masticăție și deglutiție. Uneori se remarcă viscozitatea mărită a salivei. În cadrul acestei forme dinamica pozitivă se urmărește la a 5-6 zi de tratament. Terapia medicamentoasă constituie 14 – 21 zile.

Forma atrofică afectează orice suprafață a cavității bucale, mai frecvent limba. Ea poate apărea ca o leziune primară sau ca urmare a candidozei acute pseudomembranoase. Adesea apare și ca o complicație a terapiei antibacteriene cu preparate antibiotice, o consecință a corticosteroizilor aplicați local sau sub formă de aplicații. La o manifestare independentă a bolii se urmărește descuamarea epitelială de scurtă durată a corpului limbii cu formarea membranelor.

Focarele leziunii se manifestă prin pete eritematoase, care au o suprafață netedă, cu aspect lăcuit. Atunci când în proces se implică limba, mucoasa ei capătă o culoare roșu-închis, devine netedă, lucioasă, cu papilele atrofiatate (glosita atrofică) – simptomul „limbii cauciucate”. Forma acută atrofică este însoțită de dureri puternice, senzații de usturime și uscăciune în cavitatea bucală. În glosită mișcările limbii sunt limitate ca urmare a traumării suprafețelor ei laterale de către dinți, producând edemul limbii. Mucoasa devine foarte sensibilă la excitanții tactili, chimici și termici, ceea ce provoacă dureri la consumarea alimentelor de consistență dură, prea reci sau fierbinți.

La această formă se referă și stomatita acută, provocată de protezele dentare. Sub proteză atrage atenția eritemul cu o suprafață clară, strict delimitată și mucoasa edemațiată.

La afectarea buzelor (cheilita micotică) mucoasa (în preponderență a buzei inferioare) de asemenea este hiperemiată, uneori acoperită cu cruste albicioase. Dinamica pozitivă în tratament, de regulă, începe din ziua a treia și este însoțită de o normalizare a senzațiilor subiective spre ziua a șaptea. Durata tratamentului constituie în mediu 14 zile.

Forma hiperplastică se întâlnește cel mai des la fumători,

în cazuri unice la purtătorii de proteze dentare.

Pe mucoasa jugală, mai rar pe limbă apar pete și plăci de diferite dimensiuni. Ele, spre deosebire de leziunile candidozei pseudomembranoase, se înlătură de la stratul epitelial subiacent mai dificil. În jurul plăcilor uneori se observă burelet de hiperemie. Erupțiile, de regulă, nu sunt însoțite de senzații subiective. Pe limbă se observă hipertrofia papilelor filiforme, așa numitul simptom de „hârtie catifelată” sau „limbă neagră piloasă”. Forma cronică hiperplastică a candidozei mucoasei cavității bucale necesită o atenție deosebită, deoarece în 15-20% cazuri are loc malignizarea ei. Această formă a candidomicozei amintește leucoplazia, care în literatură este notată ca pseudoleucoplazie. O atenție deosebită trebuie acordată focarelor, care combină elementele eritemului și leucoplaziei, deoarece ele au o mare probabilitate a unei malignizări deja apărute.

Principiile tratamentului complex se bazează pe terapia specifică antimicotică, necesită aplicarea atât a remediilor indicate pentru corecția reacivității generale a organismului și normalizarea factorilor imunității locale, cât și a celor ce restabilesc și mențin microflora normală a cavității bucale. Această formă este cea mai rezistentă la tratament din motivul invaginării profunde a pseudomiceliilor în mucoasa cavității bucale. Dinamica pozitivă se urmărește numai din ziua a 10-14 de tratament, iar longevitatea lui poate atinge 30 de zile și mai mult.

Remedii antimicotice specifice

Sub acest aspect, la tratamentul candidozei se aplică un complex de preparate medicamentoase cu acțiune generală și locală.

Preparate cu acțiune generală

Mycosyst (Diflucan, Fungolon, Fluconazol, Micoflucan) – reprezentant al clasei de agenți triazolici, un puternic și specific inhibitor selectiv al sintezei sterolilor fungici. Dispune de o acțiune specifică pentru fermității fungici dependenți de citocromul P-450. Este activ față de infecțiile micotice oportuniste, cum sunt cele cu specii de *Candida*, inclusiv candidoza sistemică, infecții cu *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, de asemenea cu *Microsporium* și *Trichophyton*.

Prin studiile clinice este demonstrată eficiența crescută și siguranța înaltă a preparatului dat în tratamentul candidozelor, dermatofitiilor, etc.

Terbinafină (Lamisil, Terbisil, Fungoterbin, Binafin) – derivat al alilaminei. Acțiunea lui asupra fungilor poate fi fungistatică sau fungicidă, în dependență de tipul de ciupercă. În mod specific el inhibă biosinteza sterinelor la etapa precoce (primară) în celula fungică, ceea ce provoacă moartea celulei.

Itraconazol (Irunin, Orungal) – preparat antimicotic cu spectru larg de acțiune, derivat sintetic de triazol. Inhibă sinteza ergosterolului, component important al membranelor celulare fungice. Este activ față de levurile genului *Candida*, dermatofiti (*Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.*, etc.), mucegaiuri (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, etc.)

Ketoconazol (Nizoral, Miconazol, Econazol) – derivat de imidazol. O clasă de compuși organici sintetici, cu rol antimicotic, care conțin în structura lor moleculară un nucleu imi-

dazolic substituit cu diverși radicali. Acționează prin alterarea sintezei ergosterolului și modificarea conținutului lipidic în structurile parietale fungice. În cazul levurilor *Candida albicans* inhibă transformarea blastosporilor în formele miceliale invazive. Este activ față de fungi: (*Trichophyton rubrum*, *T. tonsurans*, etc.) și levuri: (*Candida albicans*, *C. tropicale* etc.).

Nistatină – antibiotic polienic. Dispune de acțiune antimicotică. Prin centrul săi activi (lipofili și hidrofilii) se leagă ireversibil de structurile steroidice ale membranelor fungice – indeosebi de ergosterol astfel dezorganizând permeabilitatea. Ca urmare se formează pori și canale, prin care efluează K^+ , alți ioni, cât și unele molecule mici cu consecințe antifungice. Adicional, lezează celulele fungice prin procese oxidative. Creșterea permeabilității membranare permite influxul altor antifungice sau antibiotice, cu care apoi acționează sinergic (în cazul asociativ). Este activ mai ales față de *Candida albicans*. Absorbția intestinală după administrare per os este foarte redusă.

Preparate cu acțiune locală

Clotrimazol (Canesten, Candid, Amyclon) – cremă 1%. Preparat antimicotic pentru uz topic, derivat de imidazol. Mecanismul de acțiune constă în inhibiția sintezei ergosterinei - principalului constituent al membranei celulare fungice, ceea ce duce la dereglarea permeabilității ei și liza celulei. De asemenea provoacă mărirea în volum a membranei fosfolipidice a liposomilor, vacuolizarea citoplasmei, reducerea cantității ribozomilor. Are acțiune antibacteriană, este activ față de dermatofiti, levuri și mucegaiuri, precum și acțiune antimicrobiană față de bacteriile gram pozitive (stafilococi, streptococi) și gram negative (*Bacteroides*). La aplicații topice, clotrimazolul se absoarbe de pe mucoasă în cantități minime.

Levorină - unguent. Are acțiune antimicotică (fungicidă) și tropism înalt pentru formațiunile stearinice din membrana citoplasmatică a celulei levurice. În conexiune cu funcții induce o permeabilitate necontrolată a membranei, contribuie la schimbul componentelor citozolului și mediului extern, ceea ce duce la distrugerea celulei.

În calitate de remediu topic adesea se aplică soluție de 10% de tetraborat de sodiu în glicerină.

Imunomodulatori

În prezent există un arsenal mare de preparate, mecanismul de acțiune al cărora este îndreptat spre ameliorarea (corecția) sistemului imun. În tratamentul candidozei este aprobat preparatul cu indicații de corecție imună – **Licopid**. El reprezintă fragmentul principal al peretelui celular al aproape tuturor bacteriilor cunoscute. Stimulează activitatea funcțională a macrofagelor, care elimină citokine. Acestea, la rândul lor, măresc sinteza de anticorpi, activitatea citotoxică a macrofagelor, killerilor naturali și limfocitelor T.

Scăderea imunității locale, care are loc în disbacterioză prezintă un indicator, ce motivează necesitatea includerii în tratamentul complex al candidozei mucoasei cavității bucale a preparatului **Imudon**. El prezintă un amestec de lizate ale tulpinelor reprezentanților bacterieni și fungici frecvent întâlnite în componența microflorei normale a cavității bucale. Datorită acțiunii sale imunomodulatorii, antimicrobiene și antiinflamatorii Imudonul poate prelungi acțiunea preparatelor administrate concomitent în terapia complexă.

Acțiunea asupra microflorei tractului gastro-intestinal și cavității bucale

La preparatele care normalizează microflora, în special, se atribuie:

Eubioticele – preparate bacteriene, la baza acțiunii cărora stau culturi de microorganisme vii liofilizate – reprezentanți ai microflorei normale a organismului. Aplicarea eubioticelor este un exemplu tipic de terapie substitutivă. Din numărul lor fac parte : **Bifidumbacterin** – conglomerat de bacterii *Bifidobacterium bifidum*; **Acilact** – conglomerat de bacterii reprezentanți a trei tulpini *Lactobacillus acidophilus* și **Lactobacterin**, care reprezintă un conglomerat de bacterii *Lactobacillus plantarum* și *Lactobacillus fermentum*. Actualmente se produce **Lactobacterin** («Imbio», Rusia) pe bază de tulpini de *Lactobacillus casei*, care posedă o acțiune imunotropă mult mai puternică.

Din numărul eubioticelor fac parte și următoarele preparate: **Colibacterin** – masă microbiană de *E. coli*; **Bifiliz** (Rusia) – combinare a biomasei de bifidobacterii uscate liofilizate și lizozim; **Linex** (LEK, Slovenia) – preparat de bacterii vii liofilizate *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* și *Streptococcus faecium*. Sunt elaborate și eubiotice sub formă de produse acidofile (**bifilaif**, **biochefir**, etc.). Se cunosc și eubiotice încapsulate, cum ar fi **floradofilus 3000** (Amerion, USA) și **Vita-balans** (New Spirit Naturals, USA).

Probiotice - preparate preponderent de natură microbiană. Acțiunea lor se bazează pe sistemele fermentative, capabile să inhibe creșterea microorganismelor patogene și condițional patogene. Participă la procesul de digestie. Probioticele contribuie la activarea creșterii microflorei normale. Din numărul lor fac parte: **enterol** (Sanofi-Chinoin, Franța), **bactisubtil** (Marion Merrel Dow, USA), **flonivin BS** (JCN, Galenic, Jugoslavia), **biosporină** (Rusia). Mecanismul de acțiune se bazează pe bacteriile genului *Bacillus*, care constituie partea activă a biosporinei. Ele sintetizează o serie de enzime, care participă la digestia hranei. Biosporina intensifică reacțiile de apărare ale organismului – sporește activitatea fagocitară a leucocitelor, induce producerea interferonului endogen și a lizozimei.

Prebiotice – substanțe nutritive, care nu se fermentează în intestine, dar sunt capabile de a stimula creșterea microflorei normale. Din numărul lor fac parte **hilac-forte**, **normaze**. Hilac - forte (Ludwig Merckle GmbH, Austria), sub formă de picături, prezintă produsul metabolic steril al bacteriilor gram pozitive și gram negative – simbioți ai microflorei intestinale.

Schema terapiei complexe

Se recomandă următoarea schemă a tratamentului complex în disbacterioze, cu predominare a candidozei mucoasei cavității bucale.

Local se recomandă:

- Prelucrarea mucoasei linguale și înlăturarea depunerilor cu soluție de bicarbonat de sodiu (3-4 ori pe zi);
- Gargarea cavității bucale cu soluție de 0,1% de clorhexidină (3-4 ori pe zi);
- Aplicații cu clotrimazol – cremă 1% sau soluție 1% (3-4 ori pe zi);
- Aplicații linguale și pe mucoasa cavității bucale cu soluție de 10% de tetraborat de sodiu în glicerină.

Tratament general:

- Micosist – câte 50 – 150 mg, o dată pe zi (14 zile) sau terbinafină - câte 250 mg, o dată pe zi (16 zile);
- Eubiotice – de 2 ori pe zi (21 - 30 zile);
- Prebiotice – de 2 ori pe zi (21 - 30 zile);
- Imudon – câte o pastilă de 6 ori pe zi (14 - 21 zile).

Este indicată administrarea vitaminelor grupei B. Se recomandă dietă cu limitarea hidraților de carbon.

Doza și durata administrării preparatelor depind de durata afecțiunii, tipul candidozei și eficiența terapiei, determinată prin supravegherea pacientului.

În așa mod, tratamentul complex este îndreptat spre normalizarea microbiocenozei cavității bucale, stimularea factorilor imunității locale și reactivității generale a organismului uman.

Bibliografie

1. Bassiouny A, El-Refal HH, Nabi EA, et al. Candida infection in the tongue end pharynx. *Laryng.* 1984;98:609-611.

2. Mușet Gh, Fiodorova N, Bețiu M, ș. a. Experiența tratamentului anticandidozic cu Mycosyst. *Curierul medical.* 2004;3:10-12.
 3. Nechifor M. Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie. Iasi: Glissando, 2002.
 4. Грудянов АИ, Дмитриева НА, Фоменко ЕВ. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. М.: МИА, 2006.
 5. Шумский АВ. Выбор фунгицидных препаратов для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта и губ. *Стоматология.* 1999;3:19-21.
 6. Рабинович ИМ, Рабинович ОФ. Опыт клинического применения препарата Имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки рта. *Клиническая стоматология.* 2000;3.

Corresponding author

Marcu, Diana, dr., conferențiar
Catedra Stomatologie terapeutice
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Toma Ciorbă, 42
Tel.: 774509
E-mail: net.kappa@gmail.com

Manuscript received June 14, 2010; revised manuscript October 08, 2010

Vertebroplastia transorală în tratamentul chirurgical al angiosarcomului metastatic de corp vertebral C2: aspecte tehnice

A. Bodi, I. Gherman, I. Dacin, M. Jardan

Catedra Neurochirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”
 Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău

Transoral Percutaneous Vertebroplasty in the Treatment of Metastatic Angiosarcoma of the Axis

Percutaneous vertebroplasty (PVP) of the axis is a challenging procedure that may be performed by a percutaneous or a transoral approach. There are few reports of PVP at the C2 level. Percutaneous vertebroplasty was performed via a transoral route in a 24-year-old man with a C2 metastasis of angiosarcoma involving anterior vertebral elements. Near-complete pain relief was obtained after an uncomplicated, minimally invasive procedure. This preliminary experience demonstrates that a transoral approach under fluoroscopic control can provide safe access to the upper cervical spine at C2 level.

Key words: axis, angiosarcoma, osteolytic lesion, percutaneous vertebroplasty, spine stabilization, vertebroplasty, spine metastases, pain treatment.

Трансоральная пункционная вертебропластика тела позвонка C2 при поражении метастатической ангиосаркомой: технические особенности

Пункционная вертебропластика тела позвонка C2 является технически сложной процедурой которая может быть проведена либо чрезкожно, либо трансорально. Публикации, посвященные вертебропластике на этом уровне, встречаются редко. В данной работе мы представляем клинический случай пациента 24-х лет поступившего в спинальное отделение с метастатическим поражением ангиосаркомой тела позвонка C2. Причиной поступления были выраженные боли в области шеи, не поддающиеся медикаментозному лечению. Была проведена без осложнений трансоральная вертебропластика тела C2, после чего было отмечено существенное снижение болей. Этот случай подтверждает данные о том что трансоральный доступ к телу C2, осуществляемый с использованием ЭОП контроля является приемлемым путем доступа к верхнему отделу позвоночника.

Ключевые слова: аксис, метастатическая ангиосаркома, остеолитическое поражение позвонка, трансоральный доступ, пункционная вертебропластика.

Introducere

Durerea severă, incapacitantă, care este refractară la tratamentul medicamentos convențional, adesea este înregistrată la pacienții cu tumori metastatice în organele aparatului locomotor, în special în cele care au funcție de suport, ca coloana vertebrală. Tehnica vertebroplastiei percutane miniinvasive recent elaborate, care este realizată sub control fluoroscopic, a fost demonstrată ca fiind o metodă sigură și eficientă de tratament într-un șir de stări clinice, care sunt însoțite de durere exprimată ca tumorile metastatice ale coloanei vertebrale. Injectarea cimentului acrilic în corpurile vertebrale a demonstrat o rată înaltă de eficiență (80-90%) și un procent mic de complicații (2-4%).

La nivelul toracic sau lombar vertebroplastia este realizată cel mai des prin acces transpedicular și, mai rar, prin acces direct postero-lateral. La nivelul cervical mediu și inferior cel mai des este utilizat abordul antero-lateral oblic, în care traheea și esofagul sunt dislocate medial, iar pachetul vasculo-nervos carotido-jugular este deplasat lateral. Totuși, acest abord este dificil la nivelul C1, C2 și C3 din motivul interpoziției scheletului facial. Prezentăm cazul unui pacient

de 24 de ani cu acuze la dureri severe dizabilitante în regiunea cervicală anterioară pe motivul unei destrucții osteolitice, cauzate de metastază de angiosarcom. Leziunea tumorală a fost tratată cu succes, utilizând abordul transoral direct către corpul vertebral C2. Este una din puținele relatări în literatură pe marginea tehnicilor de stabilizare a leziunii de axis prin abord transoral direct.

Descrierea tehnicii

Pacientul H., 24 de ani a fost internat acuzând dureri dizabilitante în regiunea superioară cervicală, mai exprimată din dreapta, cuantificată după scala analog-vizuală a durerii cu 9 puncte în poziție orizontală și 10 puncte în orice poziție cu efort vertical asupra coloanei (semișezut, șezut, mers). La internare pacientul a fost adus cu brancarda în poziție orizontală din cauza durerilor insuportabile cervicale și imposibilității de a sta pe șezute sau în picioare. Pacientul avea aplicat guler cervical ortopedic, pe care îl purta în permanență, chiar și culcat, în timpul somnului. Gulerul era purtat timp de mai mult de 9 luni de zile. Pacientul menționa reducerea bruscă a activităților cotidiene și a calității vieții, evaluată preoperator

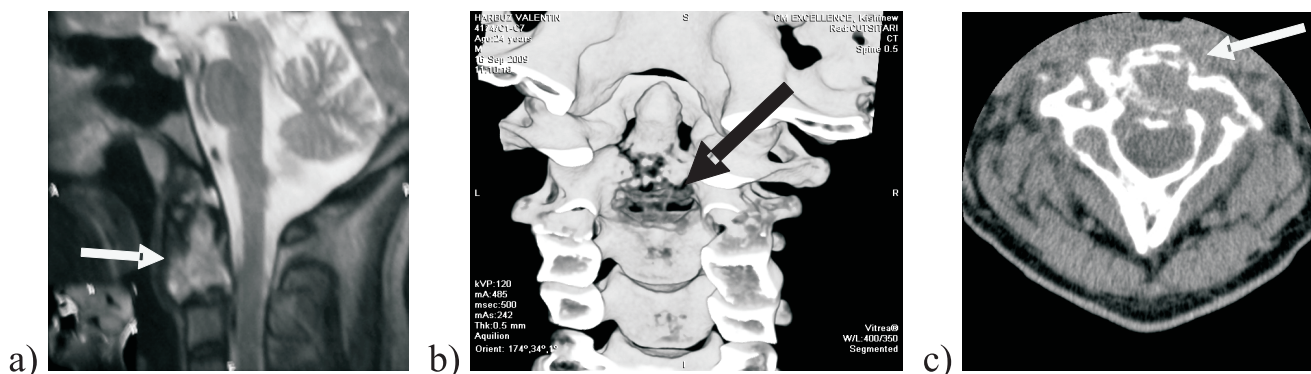


Fig. 1. RMN (a), CT cu reconstrucție (b) și CT axial (c), care indică leziunea osteolitică a corpului C2.



Fig. 2. Retractorul oro-mandibular și acul de vertebroplastie *in situ*.

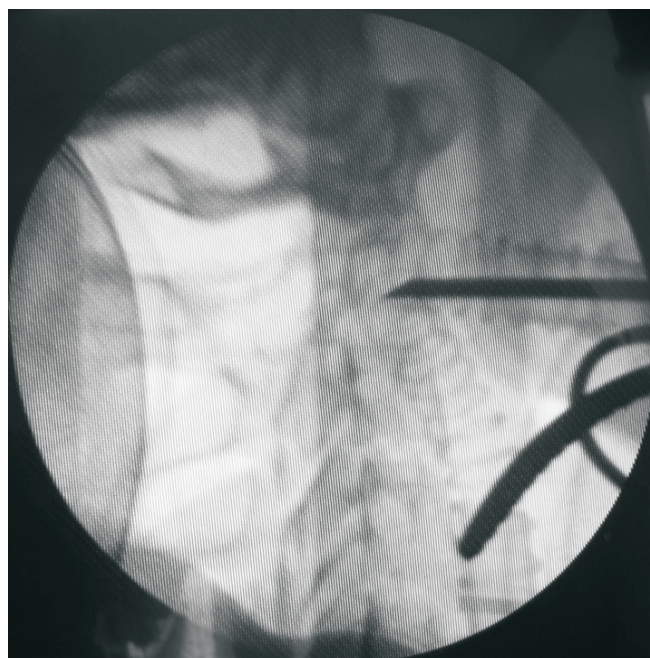


Fig. 3. Poziția acului de vertebroplastie la fluoroscopie intraoperatorie, înainte de introducerea cimentului.



Fig. 4. Colectarea eliminărilor sangvinolente din corpul C2.



Fig. 5. Sistemul acului de vertebroplastie și injectorul, montate înainte de introducerea cimentului.

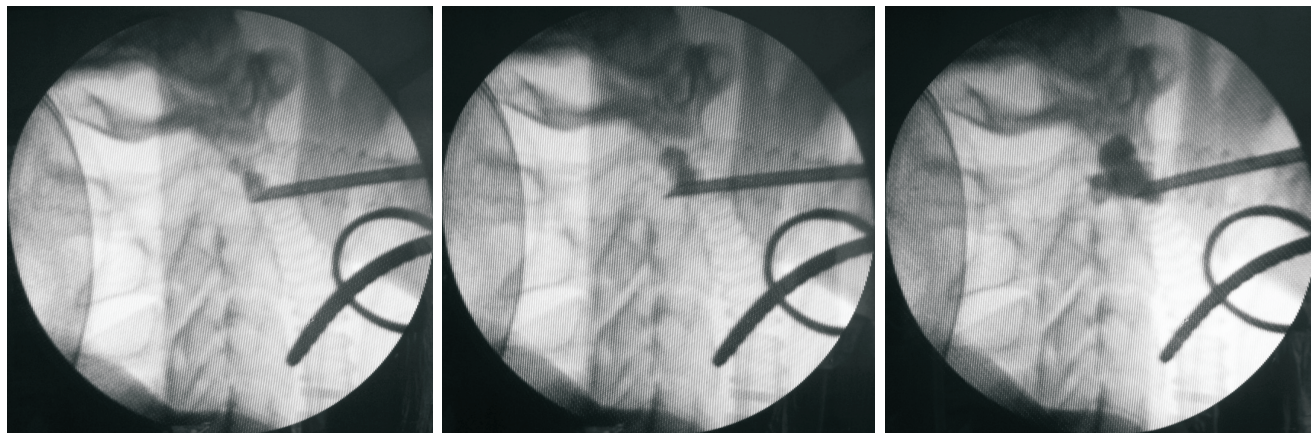


Fig. 6. Etapele de umplere a cavității osteolitice a axisului (fluoroscopie intraoperatorie).

cu un scor de 0,329 după scala EuroQoL-5D. La internare pacientului i s-a efectuat RMN, CT spiralat și radiografie transorală a regiunii cervicale, scintigrafia cu Tc99, USG organelor abdominale, setul de rutină al examenelor de laborator. Atât RMN, radiografia transorală, cât și CT au confirmat prezența unei leziuni osteolitice extinse în axis cu fractura aspectului anterior a corpului vertebral (fig. 1).

Vertebroplastia transorală a fost efectuată în sala de operații spinale specializate a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, care este dotată complet pentru așa tipuri de operații. A fost utilizată intubația oro-traheală în poziția pacientului supinată. Pentru profilaxie antiinfecțioasă s-a folosit 1,0g de Cefazolină i/v la etapa premedicației.

După o prelucrare minuțioasă a cavității bucale cu sol. Be-tadină orală a fost aplicat retractorul oro-mandibular pentru asigurarea unui spațiu de vizibilitate adecvat a regiunii oro-faringeale (fig. 2). Accesul spre linia mediană a fost realizat prin dislocarea ușoară a tubului de intubație oro-traheală lateral dreapta și inferior.

Corpul vertebral C2 a fost identificat palpator după prezența unei proeminențe ușoare în faringe din cauza deformării lui, iar poziția finală a acului de vertebroplastie (Stryker, 13G) a fost confirmată fluoroscopic (fig. 3). Locul de puncție a fost ales exact pe linia mediană și s-a situat în urma uvulei, care a fost dislocată cu o spatulă maleabilă în timpul introducerii acului.

După identificarea corectă a nivelului, acul de vertebroplastie a fost avansat în corpul vertebral C2 sub un monitoring fluoroscopic strâns, până la mijlocul corpului vertebral C2. Penetrarea corpului s-a efectuat manual, cu ușurință, din motivul destrucției interne exprimate a corpului. La începutul procedurii acul de vertebroplastie a fost plasat cu secțiunea în direcție cranială pentru a umplea în primul rând baza procesului odontoid. La înlăturarea stiletului din ac, se elimină pasiv sânge de culoare întunecată, care se coagulează rapid. Au fost colectate 5ml de eliminări sangvinolente din corpul C2 pentru examenul cito-histologic (fig. 4).

S-a preparat o cantitate de 10g de ciment acrilic de viscozitate înaltă radioopac (SpinePlex, Stryker) cu timp extins de consolidare. Acul de vertebroplastie (13G) a fost conectat la sistemul de injecție a cimentului, de producție Cook, SUA (fig. 5).

În total au fost introduse 3,5ml de ciment, iar fluoroscopia intraoperatorie a pus în evidență o umplere bună a corpului C2 și lipsa extravazării în canalul spinal (fig. 6). Pentru umplerea adecvată a cavității osteolitice secțiunea acului a fost rotită cu 90 de grade fiecare, ¼ de rotație a mânerului injectorului în direcția acelor ceasornicului.

Procedura a decurs fără complicații și pacientul și-a revenit în secția reanimare fără deficit neurologic. Fiind evaluat la 2-a zi postoperator, pacientul a arătat un scor de 2 puncte după Scala Analog-Vizuală a Durerii, în poziție orizontală (de la 9 puncte înainte de operație). La a 3-a zi pacientul a fost ridicat pe șezute, situație imposibilă de-a lungul ultimelor 4 luni de zile înainte de internare, din cauza durerilor cervicale dizablitate. La a 4-a zi pacientul se autodeservește și se deplasează prin secție fără ajutor și suport.

Din cauza destrucției masive a corpului vertebral a fost recomandată purtarea intermitentă a gulerului cervical de-a lungul a 3 luni postoperator.

Discuții

Vertebroplastia percutană capătă popularitate tot mai mare din motivul capacității mai bune a acestei proceduri de a reduce durerile, comparativ cu terapia medicamentoasă convențională, la aproape 90% din pacienții la care este aplicată. La pacienții cu metastaze în coloana vertebrală această procedură miniinvasivă, ghidată imagistic, poate oferi pacientului un confort sporit și o staționare spitalicească redusă. Aspectele tehnice, indicațiile și eficiența vertebroplastiei în tratamentul durerilor de localizare toracică, lombară și cervicală inferioară au fost publicate anterior într-un șir de ediții de specialitate. Însă, din motivul interpoziției scheletului facial asupra segmentelor cervicale superioare, vertebroplastia în această regiune devine o procedură mult mai dificilă. În această relatare am publicat cazul unui pacient de 24 de ani, care suferea de dureri dizablitate cervicale, cauzate de o tumoră osteolitică de corp vertebral C2 (metastază de angiosarcom), tratată cu succes prin vertebroplastia transorală directă. Umplerea defectului osteolitic a fost realizată prin abord transoral și anestezie generală. Procedura a decurs fără complicații, iar pacientul a rămas neurologic intact după procedură.

Prezența tubului de intubare oro-traheală nu a perturbat vizibilitatea în regiunea de acces, iar dislocarea lui inferior și lateral a fost suficientă pentru o expunere adecvată a oro-faringelui superior și prezintă un obstacol în realizarea procedurii. Totuși, în cazul în care această cale de intubare ar fi cauzat unele dificultăți de manevrare în regiunea de acces, s-ar fi recurs la intubație nazo-traheală.

Pentru dislocarea uvulei am folosit o spatulă maleabilă, manevră simplă și eficientă.

Una din problemele principale ale abordurilor transorale este potențialul de infectare a plăgii postoperatorii sau locului de puncție cu floră a cavității bucale. În acest context considerăm obligatorie inițierea profilaxiei intravenoase cu

o cefalosporină, la etapa premedicației. Rata complicațiilor infecțioase în chirurgia transorală variază între 0% și 6,5%. Se recomandă ca acul de vertebroplastia să fie introdus, fiind îmbrăcat într-un manșon de plastic steril, în calitate de protector.

Trebuie de menționat faptul, că calitatea cimentului acrilic și viscozitatea lui reprezintă parametrii de bază, la care se va atrage atenția în cadrul procedurilor de vertebroplastia cervicală superioară. Recomandăm utilizarea doar a cimentului de viscozitate înaltă, pentru a preveni extravazarea lor în canalul spinal sau în sistemul venos. Omogenizarea adecvată și rapidă a cimentului reprezintă o precondiție pentru obținerea unor proprietăți mecanice înalte a cimentului. Cimentul utilizat, SpinePlex, oferă o stabilitate de 5 ori mai mare decât poate fi asigurată de corpul vertebral.

În concluzie, vertebroplastia transorală reprezintă o metodă de tratament chirurgical, care poate oferi pacienților cu leziuni tumorale osteolitice a segmentului cervical superior o reducere semnificativă a durerilor locale. Această experiență primară arată, că procedura este sigură și eficientă și poate fi utilizată la pacienții cu leziuni cervicale înalte (C1-C3).

Bibliografie

- Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie*. 1987;33:166-168.
- Deramond H, Depriester C, Toussaint P. Vertebroplasty and percutaneous interventional radiology in bone metastases: Techniques, indications, contraindications. *Bull Cancer Radiother*. 1996; 83:277-282.
- Cotten A, Boutry N, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty: State of the art. *Radiographics*. 1998;18:311-323.
- Dufresne AC, Brunet E, Sola-Martinez MT, et al. Percutaneous vertebroplasty of the cervico-thoracic junction using an anterior route: Technique and results. Report of nine cases. *J Neuroradiol*. 1998;2(5):123-128.
- Weill A, Chiras J, Simon JM, et al. Spinal metastases: Indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology*. 1996;199:241-247.
- Tong FC, Cloft HJ, Joseph GJ, et al. Transoral approach to cervical vertebroplasty for multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:1322-1324.
- Cotten A, Dewatre F, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: Effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology*. 1996;200:525-530.
- Feydy A, Cognard C, Miaux Y, et al. Acrylic vertebroplasty in symptomatic cervical vertebral haemangiomas: Report of 2 cases. *Neuroradiology*. 1996;38:389-391.
- Menezes AH, VanGilder JC. Transoral-transpharyngeal approach to the anterior craniocervical junction: Ten-year experience with 72 patients. *J Neurosurg*. 1988;69:895-903.
- Hadley MN, Spetzler RF, Sonntag VK. The transoral approach to the superior cervical spine: A review of 53 cases of extradural cervicomedullary compression. *J Neurosurg*. 1989;71:16-23.

Corresponding author

Bodiu, Aurel, dr., conferențiar

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Chișinău, str. Korolenko, 2

Republica Moldova

Tel.: 205514

E-mail: bodiu.aurel@gmail.com

Manuscript received August 01, 2010; revised manuscript October 09, 2010

PAGES OF HISTORY

Наследие Н. И. Пирогова и его влияние на развитие современной медицинской науки (к 200-летию со дня рождения)

М. В. Мнихович^{1,2}, С. В. Вернигородский³, Н. А. Каминская³, А. В. Павлов¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт морфологии человека

Российская академия медицинских наук, Москва, Российская Федерация

³Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

M. V. Mnikhovich, S. V. Vernigorodsky, N. A. Kaminskaia, A. V. Pavlov

Heritage of N. I. Pirogov and its Impact on Modern Medical Science (To 200 Anniversary of the Birth)

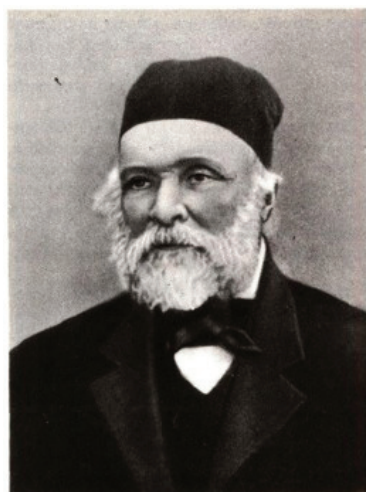
The article analyzes the work N. I. Pirogov, who formed the foundation for the development of modern trends in medicine. The works of N. I. Pirogov covered a wide range of critical issues of clinical and theoretical medicine, pathology, pathological anatomy, such as clinical and biological analysis of inflammation, suppuration, bone pathology, infectious diseases and their control. N. I. Pirogov focused much attention on experimental studies on the development of collateral circulation, pathology, wound healing, shock, and plastic surgery. N. I. Pirogov - creator of the topographic (surgical), anatomy, health organizer, scholar-thinker, and teacher.

Key words: N. I. Pirogov, anatomy, surgery, pathology, inflammation, anesthesia.

Реферат

В статье проведен анализ работ Н. И. Пирогова, ставший фундаментом для развития современных направлений медицины. Работы Н. И. Пирогова охватили широкий круг важнейших вопросов клинической и теоретической медицины, патологии, патологической анатомии, таких как: клинико-биологический анализ воспаления, нагноения, костной патологии, инфекционных заболеваний и борьбы с ними. Большое внимание Н. И. Пирогов уделял экспериментальным исследованиям, посвященным развитию коллатерального кровообращения, патологии раневого процесса, шока, вопросам пластической хирургии. Н. И. Пирогов – это создатель топографической (хирургической) анатомии, организатор здравоохранения, ученый-мыслитель, педагог.

Ключевые слова: Н. И. Пирогов, анатомия, хирургия, патология, воспаление, наркоз.



Николай Иванович Пирогов

(изучение анатомии на замороженных трупах), основателя топографической и хирургической анатомии, пионера в области применения наркоза в условиях

Каждая нация гордится своим историческим прошлым, восхищается своими великими людьми, прославлявшими Родину. В данной статье мы обратились к памяти замечательного русского ученого Николая Ивановича Пирогова – известного врача-хирурга, создателя оригинального метода «ледяной анатомии»

(изучение анатомии на замороженных трупах), основателя топографической и хирургической анатомии, пионера в области применения наркоза в условиях

боевых действий, остроумного экспериментатора, знатока патологической анатомии. Нет в русской медицине имени более прославленного, чем имя хирурга Николая Ивановича Пирогова [4, 8, 10]. Из современников не было равных ему по широте и разносторонности таланта ученого, врача, хирурга, педагога, гуманиста, общественного деятеля [1, 18, 20].

Величайшая заслуга Н. И. Пирогова состоит в том, что он силой своего гения и прозорливости смог не только предвидеть на многие десятилетия вперед, но и заложить основы ряда магистральных разделов медицинской науки и практики. Его вклад в развитие и становление новых направлений и его открытия столь значительны, что они по праву стали бессмертными [5, 9, 17].

Более 100 лет прошло со дня смерти Н. И. Пирогова, а он не только не отдалился от нас, но, напротив, с течением времени мы все больше познаем и оцениваем его неисчерпаемое творческое наследие. Интересна и

**Vivat Pirogoff in aeternum
 Да живет Пирогов в веках**

поучительна биография великого ученого. Он родился в Москве 13(25) ноября 1810 г. в семье военнoслужашего – майора-интенданта. Родители старались дать сыну разностороннее образование. Уже в юные годы Н. И. Пирогов пристрастился к чтению: среди его книг были издания на латинском, немецком и французском языках, которыми он блестяще владел. В 14-летнем возрасте Н. И. Пирогов закончил пансион и по совету друга семьи профессора Е. О. Мухина – анатома, физиолога и терапевта поступил в Московский университет на медицинский факультет. Годы учебы совпали с периодом, крайне неблагоприятным для развития хирургии, ибо преподавание в то время велось с чисто теоретических позиций, было оторвано от практических занятий, от клиники. Студенты не участвовали в операциях, присутствовали в операционной очень редко. За годы учебы будущий великий хирург смог увидеть лишь три операции.

После окончания университета 18-летний Н. И. Пирогов, по рекомендации Е. О. Мухина, был направлен в числе 20 отлично успевающих студентов в Дерптский университет для усовершенствования практических навыков в области хирургии. Уже здесь начали стремительно раскрываться его выдающиеся способности, дарование ученого и хирурга, которые в сочетании с огромным трудолюбием не замедлили дать результаты [9, 10].

В 1832 году он блестяще защитил диссертацию «Является ли перевязка брюшной аорты легко выполнимым и безопасным вмешательством?» [11]. Эта работа по содержанию, анализу данных и выводам определяла принципиально новый, анатомо-физиологический подход к оперативным вмешательствам на сосудах, явилась важным вкладом в мировую науку. Поразительно быстро совершенствовался молодой ученый в избранной им специальности, освоил широкий круг операций, глубоко постиг анатомию. Его успехи обратили на себя внимание, и в 1836 г. Н. И. Пирогов, в возрасте 26 лет, становится профессором Дерптского университета. Он создал выдающиеся научные труды: «Анналы хирургической клиники императорского университета в Дерпте» «Хирургическая анатомия артериальных стволов и фасций», монографию об операциях на ахилловом сухожилии. Эти фундаментальные работы знаменовали собой начало новой эры в хирургии, стали подлинным украшением русской медицины [7, 10, 17, 20].

В 1840 г. Н. И. Пирогова приглашают в Медико-хирургическую академию. Он становится руководителем первой в России «Госпитальной хирургической клиники» и госпиталя на 1000 коек. Однако работа в Академии осложнялась многими обстоятельствами. В медицинских учреждениях царили воровство, интриганство, клевета, казнокрадство, с которыми Н. И. Пирогов не мог смириться. Условия научной деятельности были крайне неблагоприятными: в распоряжении ученого был лишь темный, сырой, полупроветриваемый подвал, отсутствовало необходимое оборудование. В Академии Н. И. Пирогов работал вплоть до начала Крымской войны в 1854 г. Эти годы были периодом дальнейшего расцвета

его научного творчества и практической деятельности. Один за другим выходят его замечательные труды: «Полный курс прикладной анатомии человеческого тела» (1843 – 1848), «Анатомические изображения наружного вида и положения органов, заключающихся в трех главных полостях человеческого тела» (1843 – 1850) и, наконец, выдающаяся работа – 4-томная «Топографическая анатомия по распилам через замороженные трупы» (1852 – 1859).

И далее жизнь не баловала гения русской науки – участие в войнах, работа попечителем в Одесском и Киевском учебных округах, отставка с государственной службы. Последние годы – жизнь в имении Вишня около г. Винница. Умер Н. И. Пирогов 23 ноября (5 декабря) 1881 года на 72-м году от рака слизистой оболочки полости рта.

Вся жизнь Н. И. Пирогова была органически связана с огромным титаническим трудом. Он внес в сокровищницу отечественной и мировой науки поистине неоценимый вклад. Во всех крупных работах Н. И. Пирогова ярко прослеживается их наиболее характерная черта: широкое обобщение фактического материала, глубокий анализ механизмов исследуемых процессов с позиций представления об организме человека как о едином целом.

Прекрасный анатом, виртуозный хирург, знаток патологической анатомии и общей патологии, вдумчивый блестящий клиницист Н. И. Пирогов представляет собой редкое олицетворение идеального образа врача – мыслителя, ученого, практика, гуманиста и патриота.

Труды Н. И. Пирогова охватывали широкий круг важнейших вопросов, таких как клинико-биологический анализ воспаления, нагноения, костной патологии, инфекционных заболеваний и борьбы с ними. Много внимания он уделял экспериментальным исследованиям, посвященным развитию коллатерального кровообращения, патологии раневого процесса, шока и т. д.

Научное наследие Н. И. Пирогова охватывает более 100 названий тем: по анатомии, хирургии, организации медицинского обеспечения войск и др.

Н. И. Пирогов впервые предпринял изучение фундаментальных аспектов анатомии, создал новые, оригинальные методы операций, обосновал и ввел в практику методы общего обезболивания. Н. И. Пирогову принадлежат классическое описание сущности ряда форм патологических процессов и состояний, а также принципов их лечения и профилактики (сепсиса, холеры, травматического шока). В своих работах по топографической анатомии и оперативной хирургии он показал их неразрывную связь, иначе говоря, заложил на материалистических позициях научный фундамент хирургии. Крупнейшей заслугой Пирогова является создание учения о военно-полевой хирургии.

Во главу угла научных изысканий и практической деятельности Н. И. Пирогов положил установление тесной связи медицины с анатомией и физиологией. «...Анатомия не составляет, как многие думают, одну лишь азбуку медицины, которую можно без вреда и за-

быть, когда мы научимся кое-как читать по складам», - писал он. И заканчивает так: «...изучение её также необходимо для начинающего учиться, как и для тех, которым доверяется жизнь и здоровье других» [15].

Н. Н. Бурденко, давший весьма обстоятельный очерк военно-полевой хирургии, отметил, что до Н. И. Пирогова военно-полевая хирургия не базировалась на твердых научных основах, в частности на данных патологической анатомии. Следует добавить к этому, что не базировалась она и на данных нормальной анатомии, что следует из замечаний самого же Н. И. Пирогова: «В медицине я, как врач и начальник, с первого же моего вступления в учебно-практическое поприще поставил в основание анатомию и физиологию в то время, когда это направление, теперь уже общее, было еще ново, не всеми признано и даже многими знаменитыми авторитетами вовсе, и даже для хирургии, отрицаемо».

Клинические проявления болезни, по Н. И. Пирогову - это патологоанатомические и физиологические изменения, происходящие в организме. Вот почему преподавание хирургической анатомии он строил на основе клинических разборов (обсуждений) повреждений и заболеваний, акцентируя внимание на анатомо-хирургических особенностях предстоящей операции, обучению оперативной технике. В работе «Об анатомическом институте» у Н. И. Пирогова есть такое высказывание: «Несмотря на то, что я с лишком 15 лет занимаюсь анатомическими исследованиями, анатомия чисто описательная никогда, однако же, не была предметом моих занятий и главная цель моих анатомических исследований - было всегда приложение их к патологии, хирургии или, по крайней мере, к физиологии; это прикладное изучение анатомии требовало с моей стороны еще и занятий тремя другими науками, а применение анатомии к патологии и хирургии тогда только может быть существенным и тогда только может принести практическую пользу, когда занимающийся имеет перед собой главный предмет применения - постель больного» [15].

Клиническая медицина обязана Н. И. Пирогову тем, что она встала на прочные рельсы «фундаментальных наук - анатомии и физиологии». Н. И. Пирогов считал, что прогресс медицинской науки и практики не только теснейшим образом связан с разработкой и внедрением новых методов и средств диагностики и лечения, но будет обеспечен лишь в том случае, когда эти новшества станут применяться «...на основании данных физиологии и здравого смысла, достаточно научно обоснованы». Это высказывание можно рассматривать как его кредо в понимании задач клинициста, которое перекликается с требованием И. П. Павлова применять на человеке только то, что не раз проверено «в огне эксперимента».

Среди заслуг Н. И. Пирогова на одно из первых мест также следует поставить разработку им основ военно-полевой хирургии, создание принципиально новых концепций не только оказания помощи постра-

давшим в боевых действиях, но и, что не менее важно, - организацию медико-санитарной службы войск [2, 3]. Исходя из понимания войны, как «травматической эпидемии», когда в короткое время большому числу воинов необходимо оказать лечебную помощь, Н. И. Пирогов впервые в истории войн применил систему сортировки раненых и их эвакуацию. Он особенно акцентировал внимание на необходимости четкого руководства всей медицинской службы на войне. Система сортировки раненых по Пирогову в последующее время была развита в военно-медицинской доктрине и сохранила свое значение до сих пор.

В период Крымской войны Н. И. Пирогов отчетливо высказал мысль о сберегательном, щадящем лечении. Хотя эта точка зрения касалась огнестрельных переломов бедра и ранений коленного сустава, она, несомненно, была важнейшей для дальнейшего развития хирургии и, прежде всего, реконструктивной хирургии [12].

Не меньшее значение имели предложенные Н. И. Пироговым гипсовая повязка для иммобилизации конечности при переломах костей, а также экономная резекция суставов, вместо распространенных в то время первичных ампутаций конечностей. Сегодня, когда мы являемся свидетелями широкого внедрения в хирургию реконструктивно-восстановительного направления, основанного на принципах ограничения калечащих операций, стремление сохранить орган, ткань, конечность, вернуть их функциональную полноценность, мы всегда должны помнить о том, что основы этого были заложены более 150 лет назад великим Пироговым.

Н. И. Пирогов, кроме всего прочего, был и талантливым изобретателем. Он изобрел ряд хирургических инструментов. По проекту Н. И. Пирогова была сконструирована транспортная тележка для двух раненых. Н. И. Пирогов широко применял металлические швы на раны мягких тканей, предложил свинцово-шелковые нити для швов и лигирования сосудов. Он, впервые в России, выполнил операции - струмэктомия (1847), резекцию кишки (1849). Ему принадлежит приоритет первого эфирного наркоза в полевых условиях и широкого внедрения в практику этого вида обезболивания. Оценив исключительное значение общего наркоза, он усовершенствовал наркозные аппараты, предложил новые методы введения анестетиков (интратрахеальный, прямокишечный, внутрисосудистый), и в опытах показал перспективность субарахноидальной анестезии [9, 10, 13, 17].

Капитальный труд «Начала общей военно-полевой хирургии», в котором конкретно и сжато, изложены кардинальные вопросы хирургии на войне - не только величественный памятник Н. И. Пирогову. Это сочинение, вышедшее в 1864 г., сразу же было издано в ряде ведущих зарубежных стран. Оно стало настольной книгой военных врачей всего мира на многие десятилетия, вплоть до настоящего времени, и сохранило свое исключительное значение [3, 8, 9, 14]. Особое место в «Началах общей военно-полевой хирургии» заняли вопросы о фасциях,

их свойствах, анатомических особенностях, топографоанатомическом распределении, о значении их в течении и распространении патологических процессов. Особый акцент Н. И. Пирогов ставил на формировании межфасциальных пространств, щелей, отверстий в фасциях с проникающими через них сосудисто-нервными пучками.

Н. И. Пирогов первым, по существу, установил понятие о межорганных пространствах, так демонстративно представленных на прекрасных иллюстрациях его анатомического атласа. Он доказал, какое существенное значение в патологии принадлежит межфасциальным, межорганным сообщениям. По Пирогову топографоанатомические особенности фасций, апоневрозов и серозных оболочек в состоянии повлиять на направления проникающих в организм пульс. Наиболее яркое выражение значения соединительнотканых межорганных прослоек в «Началах...» получилось в описании доступов к сосудам и нервам [6, 7, 18]. Н. И. Пирогов описал также особенности течения патологического процесса в трубчатых и губчатых костях. Взгляд Н. И. Пирогова на войну, как на «травматическую эпидемию», имеет актуальное значение и в наше время.

Многие актуальные проблемы медицины привлекали внимание Н. И. Пирогова – анестезиология, урология, фтизиатрия, патологическая анатомия, судебная медицина, травматология и ортопедия. Он первый описал клиническую картину и патоморфологию гнойного остеомиелита, выделил тифоподобную форму милиарного туберкулеза, за полтора десятилетия до Лангханса описал гигантские клетки.

Наиболее выдающимся трудом Н. И. Пирогова в области патологической анатомии является его знаменитая, всемирно признанная классическая работа - «Патологическая анатомия азиатской холеры, с атласом» (С.-Петербург, 1849), за который Н. И. Пирогов получил полную Демидовскую премию. В ней он впервые дал всесторонний клинико-анатомический и патогенетический анализ этой инфекционной болезни. Этот труд Н. И. Пирогова, до сих пор сохраняющий свое значение, был высоко оценен современниками.

Из воспоминаний известного казанского фармаколога И. М. Догеля становится ясно насколько сильное впечатление оставляли у присутствовавших на вскрытиях, производившимися Н. И. Пироговым. И. М. Догель пишет: «Вся эта обстановка, и в особенности, строго серьезное отношение к делу или, лучше сказать, сильное увлечение самого профессора своим предметом, так подействовало на меня, что я окончательно решил посвятить себя изучению медицинских наук».

Изучая туберкулез, Н. И. Пирогов в своей «Анатомо-патологической лекции», в 1852 году, в противоположность господствовавшему в то время мнению, отмечает существование различных форм туберкулеза. Тщательное микроскопическое изучение препаратов дало возможность Н. И. Пирогову указать на наличие туберкулезных «ячеек», содержащих 3-4 зернышка. Здесь идет речь о гигантских многоядерных клетках, впоследствии

описанных Лангхансом в 1868 году. Современные морфологи знают эти клетки, как клетки Пирогова-Лангханса.

Именно Н. И. Пирогов впервые, во всей широте и глубине, поставил один из центральных, теоретических и принципиально важных, практических вопросов патогенеза болезней человека – вопрос о первичности или вторичности изменений, наблюдаемых клиницистом и прозектором: «... и опыт, и наблюдение, и здравый смысл заставляют нас искать первоначальную причину патологических изменений не в самих пораженных тканях, но в сферах, более отдаленных, обуславливающих питание и жизнеспособность этих тканей, в крови и нервах». Ставя так вопрос не только перед современниками, но в равной мере и перед нами, Н. И. Пирогов поднялся выше господствовавшей в то время гуморальной патологии К. Рокитанского и еще только нарождавшейся клеточной патологии Р. Вирхова.

Н. И. Пирогов пристально изучал вопросы раневого воспаления, рассматривая его, прежде всего с общепатологических и физиологических позиций. Нагноение раны, столь обычное в доантисептической эпохе, он считал определенным этапом в процессе её заживления. Н. И. Пирогов, в рекомендациях, касающихся лечения ран, прямо ставит вопрос о необходимости хирургической обработки раны, указывая, что «заживление нельзя полностью предоставлять силам природы». Обозначая, неизвестное в то время, патогенное действие микробов терминами «миазмы», «заразное начало», он полагал, что гнойное отделяемое раны – есть источник внутригоспитального заражения. Еще в период Севастопольской кампании (1855) Н. И. Пирогов организовал особые подразделения – гнойные отделения для изоляции больных с инфицированными ранами. В качестве противовоспалительных средств Н. И. Пирогов применял растворы азотнокислого серебра, хлористую воду, йодную настойку, а также дренирование ран и другие, доступные в то время способы борьбы с инфекцией. Пироговское учение о ранах и хирургической инфекции сочетается с замечательным описанием часто встречающейся на войне анаэробной инфекции – ее клиническим проявлением и методами борьбы с ней.

Н. И. Пирогов заложил основы грудной хирургии. В «Началах общей военно-полевой хирургии» он не только описал виды проникающих ранений грудной полости и, в частности, пневмоторакс и эмфизему, но и высказал суждения об источниках кровотечения, видах гемоторакса, компенсаторных процессах.

Яркая черта творческого облика Н. И. Пирогова – это исключительная организованность, продуманность, планоность и последовательность. Каждая последующая работа у него нередко была следствием предыдущей. Он, ученый широчайшего диапазона, естественно, не мог пройти мимо такой актуальной проблемы, как хирургия кровеносных сосудов. Еще во время пребывания в Дерптском университете он написал работу «Что нужно иметь в виду при перевязке больших артерий во время операций?», закрепившую анатомо-физиологический

подход к данному виду вмешательства. Логическим продолжением изучения этой многогранной проблемы явилась «Хирургическая анатомия артериальных стволов и фасций» (1837—1838). В этом труде даны не только топографо-анатомические взаимоотношения сосудистой системы с окружающими тканями, но и способы оперативного доступа к сосудам, методы их перевязки. Прекрасные анатомические знания Николая Ивановича Пирогова помогали найти верные хирургические доступы для выполнения различных оперативных приёмов. С исключительной яркостью это им было доказано точнейшими доступами к артериям и другим сосудам с целью перевязки.

Можно с полным правом говорить, что Н. И. Пирогов основал учение о ранениях сосудов. Вопросам сосудистой системы, особенностям анатомического строения и распределения сосудов, конструктивным и динамическим особенностям сосудистой стенки, ее слоев, оперативным доступам к сосудам и способам оперативного вмешательства на них, Н. И. Пирогов уделил одно из основных мест, в своём труде «Начала общей военно-полевой хирургии». В этой работе дано описание перевязки различных артерий: височной, затылочной, язычной, общей сонной, безымянной, подключичной, покрывцово-внутренней грудной, подвздошной (общей, наружной и внутренней), надчревной, бедренной, артерий предплечья, кисти, голени и стопы. Учение Н. И. Пирогова о коллатеральном кровообращении и сегодня представляется вполне современным, так глубоко и тщательно изучены им клиника, симптоматика, осложнения, показания к оперативным вмешательствам при травме артерий. Н. И. Пирогов одним из первых исследовал механизм (патофизиологический и анатомический) первичного кровотечения, а существующим авторитетным точкам зрения смело противопоставил обоснованную концепцию о самопроизвольной остановке кровотечения вследствие падения артериального давления, скручивания оболочек сосуда и тромбирования его просвета. Следует обратить внимание на установленное им значение «*vasa vasorum*» и развитие сосудистого спазма, приводящего к ишемии и гангрене, на разработанные им принципы диагностики (аускультативные признаки) и лечения пульсирующих гематом и травматических аневризм. Многие положения хирургии сосудов, отмеченные Н. И. Пироговым, сохранили свое значение до настоящего времени.

Триумфом Н. И. Пирогова явилось открытие и введение им в практику принципа остеопластики при ампутациях, что было осуществлено при ожесточенном отрицательном отношении к этому принципу и к его классическим операциям со стороны многих, преимущественно зарубежных ученых и практиков. «Но между французскими и английскими хирургами есть такие, писал Н. И. Пирогов, которые не верят даже в возможность остеопластики или же, приписывают ей недостатки, никем, кроме их самих, не замеченные; беда, разумеется, вся в том, что моя остеопластика изобретена не ими» [12]. Н.

И. Пирогов защищал и свою операцию, и свой принцип костнопластической ампутации: «Моей же операции нечего бояться соперничества. Её достоинство не в способе ампутации, а в остеопластике. Важен принцип, доказанный ею несомненно, что кусок одной кости, находясь в соединении с мягкими частями, прирастает к другой, и служит и к удлинению, и к отправлению члена» [12].

Н. И. Пирогов впервые четко и определенно высказал мысль, а точнее убеждение о профилактической роли медицины, был одним из наиболее последовательных сторонников этого направления. В 1870 г он писал: «Я не верю в действия медицины самой по себе на уменьшение смертности масс и особенно в повальных болезнях. Будущее общественной медицины в руках государственной и научной администрации, а не врачебной техники. Только идя рука об руку с рациональными государственными распоряжениями во всех отраслях народного хозяйства и просвещения, медицина может содействовать к уменьшению распространения и к предотвращению болезненностей и тогда этим косвенным путем, а не лечением – может содействовать, наконец, уменьшению смертности масс» [16]. Н. И. Пирогов здесь говорит о социальной роли медицины как государственного института.

Честность – одна из определяющих черт личности Н. И. Пирогова. Он не скрывал и не боялся признавать свои ошибки в научной и практической деятельности, относился к ним критически. Н. И. Пирогов публично на лекциях и занятиях со студентами анализировал сделанные им ошибки. Он искал причины неудачных исходов операций, старался не только понять их сам, но и объяснял присутствующим, в чем именно заключалась ошибка, что следует делать, чтобы ее не повторить.

В «Анналах хирургического отделения клиники университета в Дерпте», написанных в 1837-1839 гг., есть замечательные слова: «...я положил за правило при первом моем вступлении на кафедру ничего не скрывать от моих учеников, и если не сейчас же, то потом немедленно открывать перед ними сделанную мною ошибку, будет ли она в диагнозе или в лечении. В этом духе я написал свои «Клинические анналы», описав в подробности все мои промахи и ошибки, сделанные при посещении больных, и не щадя себя». Его «Анналы» и сегодня не только поражают врачебной и научной принципиальностью и смелостью, но и сохраняют воспитательное деонтологическое значение как образец цельного представления врача о сущности своей деятельности, в основе которой лежит забота о здоровье и жизни человека.

В течение всей жизни Н. И. Пирогов неуклонно придерживался высоких моральных принципов врачебного дела: критически относился к своим профессиональным ошибкам и открыто признавал их, что оказывало большое положительное влияние на русскую медицинскую общественность.

Н. И. Пирогов, справедливо названный знаменитым и чудесным доктором, оперировал и бесплатно лечил немощных, исключительно заботливо относился к раненым солдатам и матросам.

Н. И. Пирогов – истинный подвижник в медицине, способствовал тому, чтобы хирургия в России развивалась как самостоятельная дисциплина.

Н. И. Пирогов был выдающийся научный организатор, эти качества он проявил и в деле подготовки молодых ученых, в создании большой школы хирургов. Как писал В. А. Оппель, вся русская медицина, все русские врачи считали себя учениками Н. И. Пирогова.

Более 150 лет имя Пирогова – выдающегося ученого и врача, не сходит со страниц мировой печати. Проблемы, над которыми работал Николай Иванович, и в наши дни остаются актуальными. Медицинская наука, и особенно хирургия, обязана Н. И. Пирогову не только многими блестящими открытиями и твердо установленными фактами, но и важнейшими широкими обобщениями. Многие научные школы в нашей стране и за рубежом развивают наследие Н. И. Пирогова. Созданные им научные направления продолжают жить в исследованиях и практической деятельности многих поколений врачей и ученых, способствуют развитию знаний в медицине. В этом бессмертие Великого Сына земли русской – Н. И. Пирогова [10]. Как маяки, исключительной силы и верного ориентира, светят на путях развития отечественной и мировой науки имена многих замечательных ученых, золотыми буквами вписанные в историю человечества, и, несомненно, одно из самых достойных мест среди них принадлежит Николаю Ивановичу Пирогову [10].

Литература

1. Бакулев АН. Значение Н. И. Пирогова, его учеников и последователей в истории отечественной и мировой хирургии. Пироговские чтения, 1956. М.: Медгиз, 1957;9-25.
2. Вишневецкий АА. Термические ожоги — важнейшая проблема военно-полевой хирургии. Пироговские чтения, 1965. М.: Медицина, 1966;10-30.
3. Завалишин НИ. Н. И. Пирогов и его принципы организации медицинской помощи на войне. Пироговские чтения, 1958. М.: Медгиз, 1959;7-25.
4. Каиров ИА. Педагогическая деятельность Н. И. Пирогова. Пироговские чтения, 1960. М.: Медгиз, 1961;36-47.
5. Кульчицкий КИ, Кланца ПА, Собчук ГС. Н. И. Пирогов в усадьбе Вишня. Киев: “Здоровья”, 1981.

6. Куприянов ВВ. Научное наследие Н. И. Пирогова в анатомии и его значение для медицины. *Архив АГЭ*. 1960;103-13.
7. Куприянов ПА. Н. И. Пирогов как хирург и анатом. Пироговские чтения, 1960. М.: Медгиз, 1961;8-24.
8. Лопухин ЮМ. Лекции по топографической анатомии и оперативной хирургии. М., 1994;14.
9. Оппель ВА. История русской хирургии. Критический очерк. Вологда, 1923;409.
10. Петровский БП. Николай Иванович Пирогов. Труды пироговских чтений. М.: Медицина, 1986;7-16.
11. Пирогов НИ. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством? (Диссертация). М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1951.
12. Пирогов НИ. Севастопольские письма. Собрание сочинений. Т. VI, часть II. Москва, 1961.
13. Пирогов НИ. О перевязке Ахиллова сухожилия. Том I. М., 1957;113-161.
14. Пирогов НИ. Вопросы жизни. Дневник старого врача, писанный исключительно для самого себя, но не без задней мысли, что может быть, когда-нибудь прочтет и кто другой (5 ноября 1879 – 22 октября 1881) / Пирогов Н. И. СПб: ВМеДА, 2008;392.
15. Пирогов НИ. Об анатомическом институте. В кн.: Пирогов Н. И. Севастопольские письма и воспоминания. М., 1950;476.
16. Пирогов НИ. Доклады губернской земской управы полтавскому земскому собранию 6-го очередного созыва в октябре 1870 г. Полтава, 1870;293.
17. Радужкевич ВП. Значение идей и трудов Н. И. Пирогова для развития советской хирургии. Пироговские чтения, 1967. М.: Медицина, 1969;7-38.
18. Тарасов ЛА. Хирург и анатом, педагог и патриот (Н. И. Пирогов). Барнаул, 1981.
19. Разумовский ВИ. Николай Иванович Пирогов. Его жизнь, научно-общественная деятельность и мировоззрение (публичная лекция, читанная в Казани 29 ноября 1906 г.). СПб., 1907;29.
20. Шевченко ЮЛ. От «ледяной анатомии» до компьютерной томографии (актовая речь 18 декабря 2009 г. к 150-летию со дня издания Н. И. Пироговым «Иллюстрированной топографической анатомии распилов, произведенных в трех измерениях через замороженное человеческое тело» (1851-1859). М.: РАЕН, 2009;20.

Corresponding author

Mnikhovich, Maxim Valerievich, M.D., Ph.D., Assistant Professor
Department of Normal and Topographic Anatomy

I. P. Pavlov State Medical University of Riazani

9, Visokovoltnaia Street

Riazani, 390026, Russia

Tel.: +79036418285

E-mail: mnychmaxim@yandex.ru

Manuscript received July 14, 2010; revised manuscript October 01, 2010

Boris Parii – personalitate marcantă în comunitatea medicală și farmaceutică a Republicii Moldova

V. Valica

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemițanu”

Boris Parii – Eminent Personality in the Medical and Pharmaceutical Community of Republic of Moldova

Professor Boris Parii was an important person of the medical and pharmaceutical community of the Republic of Moldova. He entered national and international scientific life through his competence and hard work; wrote over 180 papers in science education including 3 monographs, 1 handbook in therapeutic pharmacology, 12 patents, and 4 compendiums of methodological and pharmacological guidelines. Boris Parii contributed to the foundation of the National Institute of Pharmacy, where he worked as director for more than 10 years. He became the Laureate of the National Premium in science and technology due to his scientific performance in 2004.

Key words: Boris Parii, professor, pharmacology.

Б. И. Парий - выдающаяся личность в медицинском и фармацевтическом обществе Республики Молдова

Профессор Парий Борис Иванович был и остается выдающейся личностью в медицинском и фармацевтическом сообществе Республики Молдова. Он стал известен на национальном и международном уровне благодаря компетентности и трудолюбию, будучи автором и соавтором более 180 научных работ, в том числе 3 монографий, 1 руководства в области терапевтической и прикладной фармакологии, 12 патентов, 4 сборников, методических указаний. Б. И. Парий был в числе основателей Национального Института Фармации, которым руководил на протяжении 10 лет. В 2004 году стал Лауреатом Национальной Премии в области науки и техники.

Ключевые слова: Борис Иванович Парий, профессор, фармакология.

În noiembrie 2009 multregretatul Boris Parii a întors cea din urmă filă a biografiei sale. Depășind sfârșitul vieții ca experiență supremă a condiției umane, a pătruns în spațiul etern al personalităților, care au părăsit lumea pământească. La 22 noiembrie se va împlini 1 an de la trecerea în neființă a distinsului profesor universitar Boris Parii, doctor habilitat în medicină, șef al Laboratorului Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor al Centrului Științific în Domeniul Medicamentului de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, director-fondator al Institutului Național de Farmacie, specialist de categorie superioară în domeniul farmacologiei.

Un pios omagiu îi aduc astăzi cei care l-au cunoscut, apreciat și stimat. Îl comemorăm, fiindcă avem ferma convingere, că a fost și va rămâne o personalitate reprezentativă și un nume de rezonanță în domeniul profesiei medicale și farmaceutice din Moldova și alte țări.

Viitorul savant, pedagog, profesor Boris Parii este descendent dintr-o frumoasă viță de țărani, cu rădăcini viguroase, adânc implantate în fosta așezare de pe Prut, satul Șarbaca, raionul Râșcani. I-a fost predestinat să se nască la 25 martie 1944 într-o casă de mari gospodari ai satului, nespuse de respectați în localitate - Ion Parii și Vera Cucută, oameni harnici, sinceri, cu trainice tradiții strămoșești. Spiritul disciplinat și rigurozitatea, în care și-a petrecut copilăria într-un cuib părintesc cu cinci copii, dar mai ales onestitatea, pentru care părinții săi erau atât de bine cunoscuți, nu l-au părăsit niciodată.

Avea o dragoste neobișnuit de pronunțată față de satul de baștină. Se mândrea cu calificativul - șarbăcean. A regretat mereu

dispariția satului sub apa Prutului odată cu înălțarea, acum 35 de ani, a barajului de la Costești-Stânca (1). Deseori în amintirile sale mângăia cu dor vetrele scumpe - căsuța părintească, pridvorul, lanurile și potecile, lunca din valea Prutului.

Casa bătrânească a încălzit sufletele și a bucurat ochii celor cinci copii ai soților Ion și Vera Parii, Boris fiind următorul după fratele Ion. Frații mezini Victor și Petru, care de asemenea au devenit medici experimentați, urmând calea fraților mai mari, și sora Iulia i se adresau respectuos „bădică”. Destinul lumesc al lui Boris Parii a fost strâns împletit de soarta fraților și a neamului în întregime care l-a lansat în lume.

În 1957 a absolvit școala primară din satul natal, iar în anul 1961 termină cu medalie de aur școala medie din satul Vărătic, raionul Râșcani. În același an ia cu succes admiterea la Facultatea de Medicină Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, absolvindu-l cu mențiune în anul 1967. Din primul an de studenție se încadrează cu râvnă în studii, evidențiindu-se prin sârguință, menținută pe întreaga perioadă de învățământ, având un cult anume pentru cunoaștere, fiind sociabil, binevoitor, deschis, cumpătat la vorbă, cu o memorie de invidiat.

Pregătirea profesională excelentă a absolventului Boris Parii a determinat propunerea comisiei de repartizare a Institutului de Medicină, condus de academicianul Vasile Anestiadi, de a continua studiile imediat după absolvire în aspirantură la Catedra de Farmacologie. Capabil, echilibrat, modest, dornic de a se afirma în domeniul de referință dl Boris Parii a fost observat și selectat pentru serioasa muncă de cercetare științifică.

Pas cu pas, în ascensiune, a urcat apoi treptele ierarhice, caracteristice corpului profesoral didactic – de la asistent, lector superior, conferențiar până la profesor universitar. În aceste funcții dl Boris Parii și-a manifestat veritabila vocație pedagogică, cu un talent deosebit transmițând ceea ce cunoștea studenților, fiind înalt apreciat de discipoli. Ca pedagog și cercetător a lăsat în urma lui imaginea unui om plin de abnegație, generos și simplu, energic și entuziast, beneficiind de o gândire logică deosebită. S-a dăruit semenilor săi și a reușit să găsească un loc în sufletele lor.

La vârsta de 28 de ani (1972) susține teza de doctor în medicină, sub conducerea remarcabilului savant-farmacolog, profesorului Efim Alexeevici Muhin, cu denumirea „Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адреномиметиков и их комбинаций”. Din anul 1979 până în 1991 îl aflăm la Institutul Agricol „M. Frunze” din Chișinău în funcție de lector superior și conferențiar la Catedra Terapie, specialitatea Medicină Veterinară, unde își continuă munca pedagogică și activitatea pe tărâmul științific. În 1995 susține teza de doctor habilitat în științe medicale în cadrul Consiliului Științific Specializat al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” cu tema „Majorarea eficacității medicamentelor și prognozarea efectelor lor secundare”. A fi om de știință dedicat, a considerat-o cea mai înaltă apreciere a muncii sale, servind și promovând știința cu credință și pasiune, urmând pe parcursul activității sale frumoasele tradiții, preluate de la iluștrii profesori pe băncile *Alma-Mater*.

În timp, meritele sale profesionale au fost recunoscute de către instanțele superioare. Din anul 1991 până în 1996, prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, dl Boris Parii deține funcția de director al Centrului Științific Farmaceutic și de Producție, de șef al Direcției principale a MS RM pentru aplicarea în practică a medicamentelor (1992-1993). Contribuie la fondarea în 1996 a Institutului Național de Farmacie (INF) prin fuzionarea Centrului Științific Farmaceutic și de Producție cu Laboratorul de Stat pentru Control și Certificare a Medicamentelor. Profesorul Boris Parii și-a fructificat cugetul, forțele, talentul întru prosperarea INF, care, în temei constituie principalul bilanț al muncii sale, activând mai mulți ani aici în postura de director (1996-2005). La această instituție a încheiat un colectiv minunat, devenind inima, sufletul și speranța echipei sale, având tot sprijinul și susținerea organelor de conducere în domeniu, a colaboratorilor și colegilor săi. Domnul Boris Parii era un conducător cu experiență, atent în lucru, energic și exigent. Manifesta multă diplomație în relațiile de colaborare cu alte organe de stat, instituții și organizații (2).

Prin cunoștințele vaste și experiența dobândită de-a lungul anilor în activitatea sa, prin dinamismul și puterea de muncă neobișnuită, prin capacitatea organizatorică domnia sa a reușit să imprime un anumit stil de muncă în cadrul INF. A contribuit la poziționarea INF la nivel național și internațional, inclusiv participarea la lucrările Comisiei Internaționale a Țărilor CSI în domeniul medicamentului. A optat pentru o aliniere a științei farmaceutice și medicale din Republica

Moldova la standardele europene, reprezentând cu cinste INF în cadrul mai multor reuniuni, congrese, expoziții naționale și internaționale. Multiplele inițiative ale dlui Parii au făcut să crească potențialul INF. A contribuit la crearea și dezvoltarea bazei tehnico-materiale, implementarea metodelor moderne de cercetare pentru obținerea medicamentelor indigene pe baza materiilor prime locale, a pledat insistent pentru susținerea și dezvoltarea producției farmaceutice naționale, pentru un sistem farmaceutic, care ar corespunde cerințelor înaintate de organismele internaționale. Scânteia ideii edificării unei noi clădiri pentru INF a fost a dlui Boris Parii.

O altă latură a personalității sale multilaterale a constituit-o apropierea de istoria medicamentului. Putea vorbi ore întregi despre medicament. Aduna amănuntele la un loc pentru a compune o viziune de ansamblu asupra medicamentului, având un spirit de cunoaștere dezvoltat. A preferat studiul și documentarea, uneori fără repaus. S-a atașat de farmacologie în tinerețe și i-a rămas fidel toată viața, studiind, în special, aspectul clinic al medicamentului, privindu-l prin prisme de filozofie, religie, fizică, chimie, fiziologie, biologie, medicină, farmaceutică, de materie și spirit. A studiat trecutul, s-a bucurat de prezentul Medicamentului și a muncit mult pentru ascendența lui în Viitor (5). Datorită calităților sale manageriale, unanim recunoscute, dl Boris Parii a participat la inițierea și realizarea numeroaselor acțiuni în domeniul medicamentului.

Rezultatele cercetărilor științifice i-au adus recunoașterea din partea celor mai distinși savanți în domeniu. Dumnealui a reușit să se impună în viața științifică prin competență și muncă asiduă, având în palmare peste 180 lucrări științifico-didactice, inclusiv 3 monografii, 1 manual în domeniul farmacologiei terapeutice și aplicative, 4 compendii, 4 inovații, elaborări metodice, ghiduri farmacoterapeutice. Este autorul a 12 brevete de invenție, printre care: „Procedeu de vitaminizare a fructelor”; „Procedeu de obținere a pulberilor în formă amorfă”; „Metodă de tratament a șocului”; „Procedeu de obținere a soluției de acid acetilsalicilic”. Ultimul brevet în 1996, la Salonul de Inventică din Pittsburgh (SUA) a fost menționat cu Medalia de Argint (2). Toate lucrările sale sunt rezultatul unor îndelungate și rafinate cercetări.

Trebuie menționată activitatea profesorului Boris Parii în pregătirea și editarea în coautorat cu mentorii săi, profesorul Constantin Matcovschi și multregretatul academician Vasile Procopișin a celor 4 îndrumare/compendii pentru medici și farmaciști: Medicamente omologate în Republica Moldova (1999), Compendium Medicamentorum (2001), Ghid Farmacoterapeutic (2004, 2006). Aceste îndrumare au completat vidul informațional privind medicamentele autorizate în țară, ajutându-i pe medici și farmaciști să se orienteze în sortimentul preparatelor medicamentoase de pe piața farmaceutică din Republica Moldova (6).

Rigoarea organizatorică și puterea sa de muncă, calitățile manageriale excepționale au fost apreciate și remarcate de instanțele superioare din domeniu. În anul 2004 pentru ciclul de lucrări „Elaborarea medicamentelor noi autohtone și

implementarea lor în practica medicală” a devenit Laureat al Premiului Național în domeniul științei și tehnicii. În același an, ca membru activ al Secției Medicale a AȘM, a fost ales membru al Adunării Generale a AȘM. A fost îndrumător la unele teze de doctorat și doctor habilitat.

Ultimii ani de viață științifică profesorul Boris Parii i-a dedicat unui preparat medicamentos combinat *Neamon-hepa*, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În anii 2007-2009 deține funcția de șef al Laboratorului Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor al instituției respective, continuându-și activitatea și în cadrul Agenției Medicamentului (secția Evaluare farmacologică cu grupul GLP).

Dl Boris Parii a manifestat o înaltă responsabilitate civică. A muncit cu studenții mai multe veri la „țelină”, la lucrările agricole de toamnă din țară. Fără a-și cruța sănătatea a participat la campania de lichidare a consecințelor avariei de la Centrala Atomică Cernobâl (1986), devenind titular al Medaliei de Stat: „*За отличие в воинской службе – I степень*”.

Prin voia destinului, într-un moment de răscruce a vieții sale, biografia i-a fost străpunsă de o boală nemiloasă, fiind amenințat de iminența unui sfârșit prematur. Aceasta i-a comprimat existența și i-a accelerat ritmul. Parcă făcuse un „pariu” cu viața și ținea să-l câștige. A supraviețuit bolii datorită unui nemaipomenit optimism, efort de voință, spirit de luptător, care-i erau prieteni și aliați.

În toate posturile, pe care le-a avut de-a lungul timpului, a fost un entuziast și factor activator eficient. Avea darul de a dinamiza colectivul, în care se afla, și de al menține într-un echilibru continuu. Asculța colegii, le accepta sugestiile, dar își argumenta convingător propriile atitudini. Știa să țină cont de orice opinie și orice motivație adversativă. Își oferea sfaturile cu o deosebită generozitate, înțelegere și omenie față de semenii săi, iar față de mentorii și iluștrii săi predecesori în ale profesiei purta un profund respect.

Întreaga sa existență s-a distins prin capacitatea de a se dedica unor valori perene - știința, educația, cultura. De asemenea, așa cum mărturisea, toată viața lui de adult, a tins să-și facă datoria pentru părinți, pentru școala unde a învățat, satul său, universitatea de pe meridianul chișinăuean, pentru promoția de medici 1961-1967, pentru neamul și țara lui. Trebuie de menționat că până în ultimele zile de viață s-a străduit să rezolve cât mai multe lucruri importante. A făcut-o cu aceeași ardoare și sacrificiu, care i-au caracterizat toată activitatea.

Dl Boris Parii a fost energic ca un *perpetuum mobile*, întreprinzător, plin de idei și posedat de dorința de a crea medicamente autohtone, de a înființa la Chișinău un Muzeu al Medicamentului și un Muzeu al Satului Moldovenesc. Spre regret, multe din intențiile sale au rămas nerealizate.

La sfârșit de toamnă 2009 se stinge. S-a stins un Om cum rar se poate întâlni, nu numai un profesionist, ci o adevărată

forță. Prin trecerea în nemurire a domnului Boris Parii s-a pierdut un Om deosebit, o inconfundabilă personalitate, un mare cărturar. Om creator, om cercetător, om muncitor și de principiu, Boris Parii și-a creat o lume cu propriile sale forțe. Și-a realizat destinul cu pricepere, cutezanță și optimism, pregătindu-se astfel pentru mântuirea divină și limpezind cărările celor ce-l vor urma (7).

Dispariția sa în neantul veșniciei reprezintă o mare pierdere pentru comunitatea medicală și farmaceutică națională, lăsând un gol imposibil de acoperit în sufletul familiei îndurerate, a celor care i-au cunoscut capacitatea de dăruire profesională și umană.

Farmacolog de vocație, filozof prin meditație, savant eminent, dl Boris Parii s-a înscris cu pagină nemuritoare în Cartea de Istorie a Medicinii și Farmaciei, cauză pentru care a luptat cu perseverență, cu un inegalabil entuziasm, bazat pe dorința fermă de a contribui din plin la ascensiunea perpetuă a prestigiului Patriei și Profesiei.

La un an de la plecarea sa spre eternitate, dl Boris Parii își menține în continuare prezența prin lucrările sale, prin discipoli și prieteni, prin familia sa: soția - Feodosia, feciorii - Radu și Sergiu, nepoții - Patric-Ion și Dan, nepoțica - Maria-Daniela, prin frații săi și soră.

Fie ca cel mai mare respect și cele mai frumoase amintiri să dăinue prin ani peste cel care a fost Boris Parii.

P.S. „Medicamentul de la Adam până la Ștefan cel Mare și Sfânt” (5) este ultima carte cu semnătura sa. Aici găsim un mesaj pentru cei rămași pe pământ de la regretatul Boris Parii: „Viața e cel mai mare dar de la Dumnezeu dat Omului, iar sănătatea e neapărat partea componentă a vieții. Dacă trăiești înseamnă, că deja ești sănătos. Bucurați-vă de viață”.

Bibliografie

1. Stici I. Șarbaca-satul de sub apă. Chișinău, 1999;181.
2. Safta V. Boris Parii: scurt fișier biografic. *Pro Farmacia*. 2004;3:8.
3. Parii B. Efecte specifice și nespecifice ale medicamentelor - mecanisme la nivel molecular. *Akademios*. 2007;4:62-65.
4. Parii B. The dependence between physico-chemical and allergenic properties of xenobiotics. *NBC Risks. Current Capabilities and future perspectives for protection*. NATO science Series. Vol. 25. London: Kluwer academic publishers. 1999;459-467.
5. Parii B, Rusnac L, Ungureanu A. Medicamentul de la Adam până la Ștefan cel Mare și Sfânt. Chișinău, 2006;303.
6. Matcovschi C, Procopișin V, Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006;1424.
7. Valica V. In memoriam: Boris Parii. *Curierul Medical*. 2010;1:69.

Corresponding author

Valica, Vladimir, dr. h. farm., profesor
Centrul Științific în Domeniul Medicamentului
USMF „Nicolae Testemițanu”
Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165
Tel.: 205454, 205438
E-mail: valicavlad@gmail.com

Manuscript received June 15, 2010; revised manuscript October 07, 2010



Unul din Bărbații viguroși ai Neamului, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, chirurg de renume, Ministrul Sănătății, domnul Vladimir Hotineanu rotungește o vârstă a împlinirilor, a realizărilor, o vârstă frumoasă, care îți dă dreptul să etalezi cu demnitate și mândrie niște succese destul de importante, dar Cronos îți rezervează cu generozitate încă mulți ani pentru noi și noi realizări. O figură prominentă pe firmamentul culturii medicale basarabene la început de mileniu, o personalitate eminentă și prodigioasă, care prin formarea sa ca specialist, prin talentul său managerial, prin capacitatea sa proverbială de muncă, fără îndoială, rămâne a fi un etalon al profesionalismului și un exemplu demn de urmat pentru generațiile de medici care vin.

Vladimir Hotineanu s-a născut la 1 octombrie 1950, în orașul Kâzâl-Orda, Republica Kazahstan, unde i-au fost deportați părinții și bunicii în 1941, în urma represiunilor staliniste ca și alte mii de familii de gospodari și oameni cumsecade ai acestui multpătimit pământ. Părinții, oameni destoinici și cinștiți, și-au educat cei doi copii, pe Vladimir și Tamara, în spiritul onestității, al demnității de neam, al cultului pentru muncă. Oameni harnici și gospodari fiind, în acele condiții vitrege, și-au întemeiat totuși o gospodărie, dar au ținut din tot sufletul să-și aducă copiii pe meleagurile natale.

Vladimir și-a dorit extrem de mult să devină medic și, studiind cu vocație și dăruire, prin munca sa asiduă de student a ajuns acolo, unde și-a dorit. În 1968 a absolvit școala medie și în același an a devenit student al Institutului de Stat de Medicină, pe care îl absolvă în 1974 cu brio. Și-a văzut visul cu ochii, cu atât mai mult, că a ales ceea ce e mai greu de făcut în medicină – chirurgia. Încă student fiind, din iunie 1971 până în august 1974 lucrează în calitate de felcer în Spitalul de Traumatologie și Ortopedie al MS al RSSM. În perioada 1974-1975 și-a făcut debutul la spitalul orașenesc din Tiraspol. A urmat o perioadă de trei ani de activitate în calitate de chirurg în cadrul spitalului din Sărăteni, Telenești. Iar din septembrie 1978 până în octombrie 1980 urmează ordinatura clinică a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

Fiind remarcat pentru eforturile depuse în studiu și pentru resursele sale intelectuale neordinare, este delegat la Institutul de Chirurgie în numele lui A. V. Vișnevschi al Academiei de Științe a URSS, Moscova, pentru pregătirea disertației de doctor în medicină. În noiembrie 1983 este numit asistent la Catedra Chirurgie generală. După o activitate fructuoasă în domeniul chirurgiei, acumulând o experiență impunătoare, susține teza de doctor în medicină cu tema: „Перспективы применения

открытой брюшной полости в лечении послеоперационного перитонита”, iar în martie 1984 i se conferă titlul de candidat în științe medicale.

Teza de doctor habilitat în medicină o susține în 1990 cu tema: “Открытый метод лечения послеоперационного перитонита”. Iar în 1991 devine profesor în cadrul Catedrei Chirurgie spitalicească nr. 2 și peste un an este desemnat în calitate de șef al acestei catedre. În aprilie 1993 i se conferă titlul științific de profesor universitar. Dar strălucita carieră a distinsului profesor continuă să cucerească noi și noi culmi. Energetica și harul, calitățile Dlui de manager iscusit, fac ca în ianuarie 1995 să fie promovat în funcția de prorector în probleme de medicină clinică.

În toți acești ani de muncă temeinică a publicat 6 monografii, consacrate chirurgiei hepatobiliopancreatice. Activitatea sa didactică s-a soldat cu un rezultat solid de 464 de lucrări științifice și metodice publicate, inclusiv timp de 10 ani (1999-2009) au văzut lumina tiparului 308 lucrări. În calitatea sa de profesor universitar a contribuit mult la formarea tinerilor medici, a transmis cu generozitate toate cunoștințele și abilitățile, pe care le posedă. A elaborat 6 manuale și teste la chirurgie, 8 ghiduri și compendii, elaborări metodice, care prin valoarea lor didactică sunt de un real folos pentru instruirea studenților, doctoranzilor, medicilor în devenire.

Este la fel de prolific și în domeniul proprietății intelectuale. Fiind un strălucit inventator și implementând în activitatea cotidiană propriile invenții și inovații, obține 7 patente.

Este membru al Academiei Jefferson din New York și al Asociației Internaționale de Chirurgie Hepatobiliopancreatică din România și Rusia, al Asociației Chirurgilor „Nicolai Pirogov” din Moscova, membru corespondent al Academiei de Științe și Arte din Paris, Franța ș. a. În ultimii 10 ani a participat la o multitudine de foruri științifice internaționale, conferințe, congrese, simpozioane. Cu multă înțelepciune și perseverență conduce Catedra Chirurgie nr. 2.

Calitățile de chirurg prominent, cele de manager foarte responsabil au dus la numirea Dlui în iunie 1998 în postură de Viceministru al Sănătății, unde și-a făcut munca cu multă abnegație și entuziasm, pricepere și talent.

Pentru activitatea prodigioasă de zi cu zi, pentru munca titanică este decorat cu mai multe distincții guvernamentale: Meritul Civic, 1995; Om Emerit, 2000; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, 2004; Medalia „Nicolae Testemițanu”, 2005.

Și pentru că este un om cu un simț deosebit al responsabilității, cu onestitate și competență a fost numit în înalta funcție de Ministru al Sănătății.

Deci, la această semnificativă aniversare, venim cu mărturii de înaltă considerație pentru Domnul Ministru al Sănătății și pentru Chirurgul de excepție, care este Vladimir Hotineanu și îi dorim multe succese notabile în activitatea Dlui, o viață lungă, plină de realizări importante, optimism, energie tinerească, o sănătate stabilă și fericire alături de cei dragi.

Vivat! Crescat! Floriat!

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



Frumusețea vieții noastre este dobândită tocmai prin aceea, că fiecare om oferă vieții tot ce are mai frumos. Dnă profesor Larisa Lupu, cu ocazia acestui tandru jubileu Vă spunem: **Vivat, professore!**

Omul nu are un cuvânt mai nobil pentru a arăta cine este, decât numele său. Numele vorbește de la sine, Larisa Lupu: șef catedră Limbi Moderne, doctor în filologie, profesor universitar, Om Emerit.

Omul și destinul său reprezintă ceva inseparabil, care se provoacă și se creează reciproc. Personalitatea profesorului Larisa Lupu a marcat destinul Larisa Lupu, destin împlinit prin cunoașterea adevărului vieții, care constă în arta de a trăi frumos și de a te dărui fără rezerve. Calitățile decisive în formarea dnei Larisa Lupu, doctor în filologie, profesor universitar, șef catedră Limbi Moderne, sunt:

- Inteligența, căci aceasta determină simplitatea gândirii, modestia cugetului și este un suport pentru inteligență, lingvistică care înseamnă pătrunderea și convingerea în cunoașterea cuvintelor, în cunoașterea lucrurilor, în cunoașterea de sine;
- Libertatea prin asumarea unui risc în luarea de decizii în mediul academic și în climatul lingvistic;
- Respectul pentru om, pentru adevărul lingvistic, pentru tot ceea ce face și pentru cine face. Capacitatea dnei profesor Larisa Lupu de a respecta și de a se respecta este proverbială, pentru că totul începe cu respectul de sine, celelalte decurg de aici;
- Înțelepciunea, căci numai omul înțelept se simte fericit atunci când dobândește propria lui aprobare;
- Caracterul care înseamnă voința conformistă. Savantul Larisa Lupu este o doamnă de caracter, care acționează potrivit valorilor lingvistice-profesionale, recunoscute ca valabile;
- Pasiunea și dragostea pentru filologia autohtonă, pentru neam, căci numai acestea dau naștere veritabililor specialiști, capabili a se consacra artei lingvistice-profesionale.

Larisa Lupu (Ababii) se naște la 15 septembrie 1940, în satul Petrușeni, raionul Râșcani. Aici, la țară, unde suflarea pământului emană omenie, cutezanță, inocență, puritate, Dumneai face primul efort de a cunoaște viața, căci fiecare destin uman este „o întrebare pusă din nou spiritului Universului” (M. Eminescu).

Studiile medii, apoi studiile universitare la Universitatea Pedagogică „Alec Russo” din Bălți (pe atunci Institutul Pedagogic), facultatea Limbi Străine, specialitatea Limba Franceză, Limba și Literatura Română definitivează visul dnei Larisa Lupu de „a munci în miezul limbii”, vorba poetului Grigore Vieru.

După absolvirea cu mențiune a facultății, este recomandat în funcție de lector la aceeași facultate. Aici face primele investigații lingvistice, demonstrând și cultivând deprinderi de veritabil cercetător. În 1972 este numită în funcție de inspector (Limba Franceză), Ministerul Învățământului din Republica Moldova, funcție în care activează timp de 2 ani.

Din 1973 profesează la catedra Limbi Moderne. Aici își manifestă din plin talentul, iscusința, tactul în accepția unei adevărate măiestrii pedagogice. Dna Larisa Lupu rămâne însă fidelă activității științifice. În 1982 susține cu succes teza de doctor în filologie. Este autorul mai multor articole, monografii, care tratează diverse probleme lingvistice de limba franceză, dar și de metodologie a predării limbilor moderne în USMF „Nicolae Testemițanu”. Dna profesor universitar Larisa Lupu este coautorul manualelor de Limba Franceză, destinate școlilor autohtone (clasele VIII-X). În 1993 suplinește funcția de conferențiar universitar. În 1997, devine șef catedră Limbi Moderne, funcție care-i permite etalarea unor calități de iscusit conducător și organizator. Prin asiduitate, perseverență, calități de cercetător, în 2000 devine profesor universitar. În același an, prin comasarea a două catedre, este numită șef catedră Limbi Moderne și Latină; actualmente (din 2008) deține postul de șef catedră Limbi Moderne.

Întreaga experiență acumulată în decursul profesării la această catedră este oglindită în cele două manuale de Limba Franceză (anii I-II), destinate mediciniștilor de la USMF „Nicolae Testemițanu”, coautorul și redactorul cărora este Domnia Sa.

Aceste manuale documentează întreg cursul *Limba Franceză și Terminologie Medicală*, propus studenților și care, prin originalitatea lui, este unic în Republica Moldova.

În 1986 dnei Larisa Lupu i se decernează medalia Veteran al Muncii, conform Decretului Prezidiului Suprem din Republica Moldova, iar din septembrie 2005, Domnia Sa devine deținătoarea titlului onorific de Om Emerit.

Întotdeauna, prin tot ceea ce face, profesorul Larisa Lupu se grăbește să facă bine, fiind generoasă și loială, deaceia Dumnezeu a răsplătit-o, dăruindu-i o viață împlinită și frumoasă, plină de respect și de dragoste, sentimente oferite de semenii săi. Destinul Larisa Lupu este un model pentru colegii și discipolii D-ei, un model de a trăi și de a profesa frumos.

La mulți ani!

Cu profund respect,

Eugenia Mincu, dr., conferențiar

Șef catedră Limba Română și Terminologie Medicală
USMF „Nicolae Testemițanu”



Reprezentant de frunte al cohorței profesoriale a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Chișinău, slujitor cu credință a lui Hipocrat, care își aduce aportul la prosperarea ocrotirii sănătății poporului nostru, șeful catedrei Diagnostic de laborator clinic, Vasile Niguleanu la 8 august a împlinit remarcabila vârstă de 70 de ani.

Legându-și viața pentru totdeauna de facultatea de Medicină, Vasile Niguleanu pe parcursul celor 40 de ani de activitate avea să devină Magistru al miilor de medici din țară și de după hotarele ei. Dumnealui a conștientizat încă în anii activității de debut la facultate, că fără cercetări științifice profesorul nu-și poate încununa cu succes propriile sale viziuni pedagogico - didactice. Pentru titularul de la catedră, susține reputatul pedagog și savant, “este o condiție *sine qua non*” să realizeze în mod continuu investigații științifice, să-și creeze un sistem propriu, care să fie realizat la orele de curs și prin propriile publicații de profil. Dar până la realizarea practică a acestor teze, retrospectiv, expunem două etape mai importante, care au contribuit în mod hotărâtor la realizarea onoratului profesor.

Mama, văzându-și feciorul rămas orfan din război, hotărî să-l dea la școală mai departe, să aibă și el o bucată de pâine pe masă. Cu atât mai mult că Școala de Felceri din orașul Bălți era aproape de satul natal Ruseni, Edineț. Au contat mult, desigur și calitățile intelectuale ale tânărului Vasile Niguleanu, ager la minte, harnic și avan la carte.

Și încă un amănunt important: pe parcursul activității sale profesorul Vasile Niguleanu a avut drept pilon de suflet personalitatea ilustrului medic - savant și ostaș al cetății, regretatul Nicolae Testemițanu, despre care spune “Ferice de profesorul, viața căruia s-a măsurat nu după numărul de ani trăiți, dar prin intensitatea sufletului, care a emanat o nespuse de valoroasă energie, devenind etalon de slujire, izvorât din esența sapiențială a leului. Persoană cu o deosebită grijă față de cadrele științifice naționale, în centrul atenției sale avându-i pe cei mai talentați medici rurali și urbani, inclusiv elita proaspeților absolvenți ai Universității. Printre aceștia, desigur, a fost și Vasile Niguleanu”.

Deci, viitorul profesor universitar Vasile Niguleanu nu a fost surprins, când în anul 1963 deveni doctorand la Academia Medico-militară “Kirov” din Sankt-Petersburg. Dar apărui o situație imprevizibilă. Conducătorul lui științific, profesorul A. A. Zorkin din Sankt-Petersburg, prin concurs a fost transferat la Universitatea de Medicină și Farmacie din Chișinău, în calitate de șef de catedră Fiziologie patologică. Astfel Vasile Niguleanu continuă doctorantura în propria sa *Alma Mater*.

Teza de doctor în medicină a fost consacrată temei: „Studierea modificărilor metabolismului tisular în unele organe și a funcției lor în cadrul șocului traumatic”. Rezultatele studiilor realizate au pus în evidență modificările intensității proceselor metabolismului energetic celular și necesitățile integrale ale celulelor și țesuturilor în oxigen în acest proces patologic, ceea ce a permis de a indica unele noi căi de tratament și profilaxie a șocului.

Lui Vasile Niguleanu îi aparține înțaietatea studierii integrale a acizilor nucleici, aminoacizilor, hormonilor cortico-suprarenalelor și a unor enzime din sistemul bioenergetic în procesul evoluției șocului traumatic experimental. Rezultatele cercetărilor științifice, obținute în acest domeniu, constituie temelia tezei de doctor habilitat în medicină dedicată temei: „Importanța sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal în mecanismele dereglărilor metabolismului diferitor organe, provocate de grave traume mecanice”.

În baza rezultatelor obținute a fost formulată o nouă direcție științifică în domeniul patogeniei dereglărilor și adaptării metabolismului energetic și proteic intracelular în cadrul traumelor mecanice grave, evaluate mecanismele reglării acestor procese și căile eficiente de corecție.

Profesorul Vasile Niguleanu a participat activ la forurile naționale și internaționale, prezentând rapoarte consacrate problemelor șocului traumatic.

După susținerea celei de a doua teze, a devenit prin concurs șef al catedrei Diagnostic de laborator clinic, fondată de dumnealui. În cadrul catedrei respective colectivul de colaboratori a elaborat un important set de materiale instructive și indicații metodice pentru cursanți, utilizate în domeniul medicinei de laborator, care s-au bucurat de un real succes.

Sub egida dlui Vasile Niguleanu au fost susținute 3 teze de doctor în medicină, a patra teză fiind în stadiu de finisare.

Cu ocazia remarcabilului jubileu, membrii catedrei Diagnostic de laborator clinic și toți discipolii Dumneavoastră, Vă doresc să aveți încă multe succese notabile în activitatea didactică și să Vă bucurați de sănătate, optimism și o energetică tinerească.

La Mulți Ani!

Valentin Gudumac, dr. h., profesor
Catedra Diagnostic și laborator clinic
USMF „Nicolae Testemițanu”



**Boris
Curajos**

70 de ani

Biografia Dlui Boris Curajos constituie de fapt un parcurs profesional, o afirmare deplină a unui Profesor, care a ajuns pe aceste culmi ale măiestriei grație perseverenței, asiduității și dragostei enorme pentru copii și medicină.

Născut la 22 octombrie 1940, în comuna Sofia, Drochia, își face studiile între anii 1946-1956 la școala medie din satul natal. Studiile universitare le efectuează la Chișinău, între anii 1956-1962, la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, facultatea de pediatrie. În perioada anilor 1962-1965 activează în calitate de medic-șef al spitalului din Obreja Veche, raionul Fălești. Mai apoi urmează doctorantura (1965-1969), pe care o obține prin concurs la catedra de Chirurgie Pediatrică. În calitatea sa de doctorand profită de ocazia fericită de a fi selectat de academicianul Natalia Gheorghiu, patriarhul școlii moldovenești de chirurgie pediatrică, care îl include printre discipolii săi.

Tânărul doctorand, mai apoi asistent la catedră, se face remarcat destul de repede, mai ales prin preocupările sale și interesul față de urologia pediatrică.

În 1970 susține teza de doctor în științe medicale cu tema: „Цистоуретрография и цистоманометрия в диагностике урологических заболеваний у детей”. După câțiva ani de muncă istovitoare în domeniu, acumulând o experiență bogată în chirurgia pediatrică, în 1997 susține teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema: „Diagnosticul și tratamentul chirurgical diferențiat al stenozei congenitale a uretrei posterioare și consecințele ei la copil”. Din 1997, pentru mai bine de 2 ani, destinul îi este marcat de personalitatea prolifică și proteică a urologiei pediatrice moderne din Moldova.

Profesorul Boris Curajos operează mult și diferite cazuri chirurgicale, în special anomalii congenitale și afecțiunile urologice dobândite.

A dovedit chiar de la începuturi calități de specialist, dar nu exclusivist, ci concentrat cu sufletul, priceperea și antena cunoașterii către tot ceea ce înseamnă Chirurgie Pediatrică: abdominală, urologie, nou-născuți, etc.

În colaborare cu neîntrecuta șefă a Clinicii și Catedrei de Chirurgie pediatrică, dr. hab. în medicină, profesor universitar Natalia Gheorghiu scrie în 1986 monografia „Cistouretrografia la copii”.

În 1970 devine asistent universitar la Catedra Chirurgie Pediatrică, condusă pe atunci de academicianul Natalia Gheorghiu. Apoi, din 1973 până în 1997 activează în calitate de conferen-

țiar universitar la Catedra Chirurgie Pediatrică, iar în 1998 i se conferă titlul de profesor universitar la aceeași catedră. Acesta a fost un început strălucit de carieră didactică a profesorului universitar Boris Curajos, pe care a șlefuit-o și a perfecționat-o în munca sa nobilă de zi cu zi.

Operează mult și cu precizie, cu virtuozitate și eleganță, din vârful bisturiului și al foarfecelui, atent până la detaliu asupra „hemostazei îngrijite”, cum îi place să consemneze în protocolul operator.

Sub bagheta și conducerea Domniei Sale s-au format generații de urologi pediatri valoroși. Publică o serie de rapoarte asupra unor operații originale și ridică Urologia Pediatrică la rangul de chirurgie mare.

Colaborează cu mari urologi ai contemporaneității cum ar fi: Ghirei Bairov, Valter Derjavin, Alexandru Pesamosca, etc. Sub conducerea profesorului Boris Curajos au fost pregătite și susținute 1 teză de doctor habilitat și 3 teze de doctor în medicină. Este autorul a peste 211 lucrări științifice.

O preocupare majoră, cu numeroase și importante contribuții ale profesorului, au fost traumatismele renourinare. Dar rămâne interesat în special de anomalii congenitale ale ureterelor și uretrei.

Boris Curajos este primul, care a introdus noi tehnici de diagnostic și tratament al acestor anomalii. În postura sa de Om, Cadru Didactic, Savant, profesorul Boris Curajos este caracterizat de urologi ca fiind un caracter integru și vertical, cu accente de violență uneori, mai ales în fața imposturii și incorectitudinii. În calitatea sa de chirurg este, printre altele, un tehnician strălucit, care deși a ales urologia ca specialitate și a contribuit cu întreaga sa activitate la dezvoltarea acesteia, continuă și astăzi cauza academicianului Natalia Gheorghiu, întemeietoarea urologiei moderne moldave. Profesorul și-a desfășurat activitatea și în cadrul mai larg al chirurgiei pediatrice, respectând mereu și omagiind maiestrii în domeniu. Toate aceste frumoase și rare calități s-au întrunit în Omul Boris Curajos, figură remarcabilă a începuturilor Urologiei Pediatrică din Republica Moldova. De altfel, profesorul Boris Curajos este nu numai un medic strălucit, ci și un Om de o aleasă cultură. De-a lungul strălucitei sale cariere profesorul Boris Curajos a primit și primește numeroase manifestări ale recunoașterii atât la nivel național, cât și internațional. Este membru al Consiliului de Experți, membru al ședințelor de Profil Chirurgie și Urologie etc. Toate acestea îl așează pe un loc de cinste în panteonul medicinei moldave, ca pe un pioner al Urologiei Pediatrică, ca pe un remarcabil autor de însemnătate mondială și ca pe un spirit academic adevărat.

DOMNULE PROFESOR BORIS CURAJOS! Noi, colegii, Vă aducem un omagiu cu ocazia jubileului Dvoastră și Vă dorim multă sănătate, energie creatoare, bucurii, realizări importante în tot ce faceți.

LA MULȚI ANI ȘI TOȚI FERICIȚI!

Eva Gudumac, dr. h., profesor, academician
Șef Catedră Chirurgie, Ortopedie și Anestezologie Pediatrică
USMF „Nicolae Testemițanu”



Sergiu Russu la vârsta lui PYTHAGORAS (70), a devenit un reprezentant notoriu al Biomedicinii autohtone, un veritabil Practitioner al Patologiei magna, în spațiul Pruto-Nistrean.

Patologia – disciplina care studiază leziunile organelor la nivel macroscopic, microscopic și molecular – este una din științele de bază ale practicii medicale, având un rol important în definirea cu certitudine a diagnosticului proceselor morbide (“la fel cum ne este Patologia, așa ne este și practica medicală” William Osler).

Medicina moldavă trebuie să se alinieze la exigențele practice ale Patologiei moderne. În sfera occidentală PRACTITIONER, *de facto*, stă mai sus de orice grad de evaluare. Asemenea profesioniști-patologiști în RM necesită să fie descoperiți, apreciați și ocrotiți.

Sergiu Russu – Șeful Departamentului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Republican, administrând cel mai diversificat (generalizat și specializat) Centru de Patologie autohtonă, implementează standardele europene, promovează, *de facto*, doctrinele strategice ale PRACTICII MEDICALE.

Absolvind Institutul de Stat de Medicină din Chișinău cu brio în 1963, majoritatea anilor trăiți îi petrece în Alma Mater la Catedra de Anatomie Patologică: doctorand, asistent, docent, prodecan, secretar științific. Între timp este invitat să accepte funcția de Vice-Director al Institutului de Fiziologie al Academiei de Științe a Moldovei, unde înalta competență, spiritul investigativ și conduita impecabilă a Domniei Sale ne-a servit drept etalon. A avut marele noroc de a fi timp îndelungat sub tutela clasicului Anatolii Strukov, faimosul patologist,

care i-a documentat expertiza lui I. V. Stalin. Domnia Sa îl caracterizează pe Dr. Emeritus, docentul S. P. Russu ca pe “un patologist al viitorului”, “virtuos profesionist”. Tot Domnia Sa, raportul “Ultrastructura miocardului la reumatici” prezentat la sesia Institutului de Reumatism (Moscova) îl apreciază “practic stringent necesar” și “teoretic foarte original”. Monografia “Энзимы артерий и Атеросклероз”, evaluată de acad. A. Strukov, la moment este atât de valoroasă, încât Dlui Sergiu Russu i se conferă titlul „Laureat al premiului de Stat (1977)” cu insigna de aur și o impunătoare sumă de bani. În acele timpuri rar de tot se publicau lucrări științifice în Occident: cenzuri, expertize le stopau din start, or, articolul lui S. Russu „Considérations sur le caractère histoenzymologique des enzymes hydrolytiques de la paroi des artères au stade intimal de l’Athérosclérose” *Ann. Anat. Pathol. (Paris)* 1969;14:267 este publicat „de urgență”(!) la Paris, iar datele devin de maximă rezonanță, utilizate în tratate fundamentale, implementate în serioase centre pe mapamond.

Sergiu Russu devine unul dintre primii autori în literatura mondială, care descoperă structura histochimică a enzimelor în substratul arterial. Anterior, în mai 1966 la Moscova la conferința tuturor Catedrelor de Anatomie Patologică s-au recomandat accentuat aceste rezultate de excepție pentru a fi implementate în practică.

Sergiu Russu s-a manifestat ca un superb cadru didactic universitar, exigent, corect, foarte dotat; studenții i-au răspuns cu deosebit sentimentalism, numindu-l „comisar Catani”(etalon al esteticului din filmul italian). În calitate de prodecan, conluvrând foarte reușit cu decanul facultății curative, ilustrul profesor Efim Muhin, aduc un foarte mare aport în avansarea nivelului de instruire a studenților – eveniment documentat „la concret” în concluziile comisiilor ministerelor Unionale (a sănătății și învățământului superior, 1978).

Sergiu Russu integrează și o familie exemplară: soția, Margareta, doctor în medicină, conferențiar universitar; fiii: Sergiu – chirurg, practitioner; Eugeniu – doctor în medicină.

Fie ca 22 octombrie (ziua de naștere) să o sărbătoriți adecvat legităților LONGEVITY – etern!

Vasile Anestiade

*Exponent of International Academy of Pathology
Univer. Prof., M.D., Ph.D., academician*

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Foaia de titlu va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

2. Rezumatele vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

3. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții și concluzii. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

Atriclele de sinteză nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. Tabelele și figurile să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. Bibliografia în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

**Bd. Ștefan cel Mare, 192
 MD-2004, Chișinău,
 Republica Moldova
 Telefon: (+37322) 222715
 Fax: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Титульный лист включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

2. Рефераты печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. Текст статей клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

Обзорные статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. Список литературы печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

**Пр. Стефана Великого, 192,
 MD-2004 Кишинёв,
 Республика Молдова
 Телефон: (+37322) 222715
 Факс: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**

GUIDE FOR AUTHORS

* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. The title page includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

2. The abstract should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. The text of articles for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. Tables and figures type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Professor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

**192, Bd. Stefan cel Mare
 Chisinau, MD-2004,
 Republic of Moldova, Europe
 Telephone: (+37322) 222715
 Fax: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**