

# Arta

# Medica

## Revistă medicală științifico-practică

**Revista oficială  
a Asociației chirurgilor "Nicolae Anestiadi"  
din Republica Moldova**

**Fondator:**

P.P. „Arta Medica”, înregistrată la  
Ministerul Justiției al Republicii Moldova  
la 02.12.2002, nr. 123

**Adresa redacției:**

MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29,  
Spitalul Clinic Republican, et. 12

**Versiunea electronică:**

<http://www.artamedica.md>  
e-mail: [info@artamedica.md](mailto:info@artamedica.md)

**Redactare:**

Editura GUNIVAS

**Relații la telefon:**

Redactor șef: 72-92-47  
Secretar de redacție: 0-6978-7700  
Redactor coordonator: 0-7940-1361  
Director publicație: 20-55-22; 0-7946-4786  
Tirajul ediției 500 ex.  
Revista apare o dată în 2 luni

---

**Tipar executat la** „Tipografia Sirius” S.R.L.  
MD-2012, Chișinău, str. A. Lăpușeanu, 2  
tel./fax (37322) 23-23-52

---

Prima pagină a copertei:  
*Michelangelo Buonarroti*  
**Crearea lui Adam** (Fragment)

**Index de abonament**  
“Poșta Moldovei”: 31739

**Redactor șef:**

**Vladimir HOTINEANU**

**Director publicație:**

**Oleg CONȚU**

**Redactor coordonator:**

**Alexandru FERDOHLEB**

**Secretar de redacție:**

**Eduard BERNAZ**

**Redactor versiune on-line:**

**Igor ȘTEFANEȚ**

**Membrii colegiului redacțional:**

<b>Ion ABABII</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Zinaida ANESTIADI</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Nicolae ANGELESCU</b>	(București, România)
<b>Olivier ARMSTRONG</b>	(Nantes, Franța)
<b>Eugen BENDELIC</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Cristian DRAGOMIR</b>	(Iași, România)
<b>Vlada DUMBRAVA</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Nicolae EȘANU</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Constantin EȚCO</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Victor GHICAVÎI</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Gheorghe GHIDIRIM</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Nicolae GLADUN</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Eva GUDUMAC</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Vladimir KOPCIAK</b>	(Kiev, Ucraina)
<b>Ulrich KUNATH</b>	(Berlin, Germania)
<b>Mihail KUZIN</b>	(Moscova, Rusia)
<b>Leonid LÎȘÎI</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Ion MEREUȚA</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Mihail NECITAILO</b>	(Kiev, Ucraina)
<b>Igor POLIANSKY</b>	(Cernăuți, Ucraina)
<b>Irinel POPESCU</b>	(București, România)
<b>Mihail ȘTEFANEȚ</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Adrian TĂNASE</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Eugen TÂRCOVEANU</b>	(Iași, România)
<b>Grigore TINICĂ</b>	(Iași, România)
<b>Vladimir VIȘNEVSKY</b>	(Moscova, Rusia)
<b>Boris ZAPOROJCENCO</b>	(Odesa, Ucraina)
<b>Grigorii ZAPUHLÎH</b>	(Chișinău, Moldova)

# SUMAR

# CONTENTS

## ARTICOLE ORIGINALE

- Aspecte de regenerare, consolidare și restructurare a alogrefelor osoase, implantate în defecte restante postumorale ale aparatului locomotor  
**I. MARIN** ..... 3
- Recurența insuficienței tricuspide după o corecție reconstructivă – problema tehnicii operatorii ori a funcției de ventricul drept?  
**V. MOSCALU** ..... 7
- Corecția univentriculară a viciilor cardiace congenitale complexe  
**O. REPIN, L. MANIUC, V. CORCEA, ED. CHEPTANARU, AL. MOGÂLDEA, AN. CIUBOTARU** ..... 12
- Dinamica manifestărilor clinice și indicilor hormonalți la pacienții cu gușă toxică difuză depistată primar pe parcursul tratamentului  
**D. HAREA** ..... 17
- Nevralgia de trigemen. Abordare moderna a tehnicii percutane clasice  
**M. IVANOV, I. POEATA** ..... 24

## REFERATE GENERALE

- Endocarditele protezelor valvulare (Articol de sinteză)  
**A. BATRÎNAC, A. URECHE, V. MOSCALU, GH. MANOLACHE** ..... 29
- Funcția diastolică a ventriculului stâng și rolul ei în performanța cardiacă  
**N. SAPOJNIC** ..... 35
- Modelul conceptual al genezei proceselor displastice din segmentul lombosacral al coloanei vertebrale (Studiu analitic)  
**N. ȘAVGA JR., N. ȘAVGA, B. A. КУЦЕНКО** ..... 39
- Alcoolul, metabolismul și imunitatea  
**A. VIȘNEVȘCHI** ..... 43

## STUDII CLINICE

- Evaluarea modificărilor hemodinamicii centrale sub influența izoturonului în comparație cu dopamina la pacienții cu hipotensiune arterială  
**O. GHECEV** ..... 48
- Difetur (inhibitor al NO-sintetazei) în stabilizarea și menținerea hemodinamicii la pacienții cardiochirurgicali  
**N. GHICAVÎI** ..... 53

## CAZURI CLINICE

- Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) de etiologie non-septică pe fondalul sindromului de CID (sindromul de coagulare intravascular diseminat) decompensat. Caz clinic  
**V. COJOCARU, VL. HOTINEANU, A. TĂNASE, N. STOICA, D. COJOCARU, S. CALAȘAN, E. MORARU, A. TOVIȚĂ, O. CUȘNIR** ..... 59

## ORIGINAL ARTICLES

- The aspects of regeneration, consolidation and restructuring of the bone allograftings implanted in the post-tumor residual defects in the locomotorium  
**I. MARIN** ..... 3
- Recurrent Tricuspid insufficiency after repair correction – is this the problem of surgical techniques or right ventricle function?  
**V. MOSCALU** ..... 7
- Univentricular repair of complex congenital heart defects  
**O. REPIN, L. MANIUC, V. CORCEA, ED. CHEPTANARU, AL. MOGÂLDEA, AN. CIUBOTARU** ..... 12
- The dynamics of clinical manifestations and hormone levels in patients with grave's disease primary detected during the therapy  
**D. HAREA** ..... 17
- Trigeminal neuralgia. Modern approach to classical percutaneous technique  
**M. IVANOV, I. POEATA** ..... 24

## GENERAL REPORTS

- Prosthetic valve endocarditis (Review article)  
**A. BATRÎNAC, A. URECHE, V. MOSCALU, GH. MANOLACHE** ..... 29
- Left ventricular diastolic function and its role in myocardial performance  
**N. SAPOJNIC** ..... 35
- The conceptual model of genesis of dysplastic process at lomber-cross region of vertebral column  
**N. ȘAVGA JR., N. ȘAVGA, V. A. KUTSENKO** ..... 39
- Alcohol, metabolism and immunity  
**A. VIȘNEVȘCHI** ..... 43

## CLINICAL STUDIES

- The Evaluation of central haemodynamics changes under the influence of Isoturane compare to Dopamine, at the patients with arterial hypotension  
**O. GHECEV** ..... 48
- Difetur (NO-syntetase inhibitor) – in stabilisation and support on hemodynamic at cardiosurgical patient  
**N. GHICAVÎI** ..... 53

## CLINICAL CASES

- Syndrome of multiple organ dysfunction (SMOD) of non-septic etiology on the basis syndrome of CID. Clinical case  
**V. COJOCARU, VL. HOTINEANU, A. TĂNASE, N. STOICA, D. COJOCARU, S. CALAȘAN, E. MORARU, A. TOVIȚĂ, O. CUȘNIR** ..... 59

**Stimați cititori,**

Indexul de abonament la oficiile "Poșta Moldovei": **31739**

## ARTICOLE ORIGINALE

# ASPECTE DE REGENERARE, CONSOLIDARE ȘI RESTRUCTURARE A ALOGREFELOR OSOASE, IMPLANTATE ÎN DEFECTE RESTANTE POSTTUMORALE ALE APARATULUI LOCOMOTOR

## THE ASPECTS OF REGENERATION, CONSOLIDATION AND RESTRUCTURING OF THE BONE ALLOGRAFTINGS IMPLANTED IN THE POST-TUMOR RESIDUAL DEFECTS IN THE LOCOMOTORIUM

**Ion MARIN**

*Catedra Ortopedie, Traumatologie și Chirurgie de Campanie, USMF "N. Testemițanu"; Spitalul Clinic Traumatologie și Ortopedie Chișinău, Republica Moldova*

### Rezumat

În acest articol sunt prezentate rezultatele aloplastiei osoase a defectelor osteoarticulare apărute după înlăturarea tumorilor benigne și a formațiunilor pseudotumorale la 558 de pacienți, operați în clinică pe parcursul a peste 45 de ani. De asemenea sunt descrise complicațiile apărute postoperator și la distanță, variantele de restructurare a alogrefelor implantate la copii și adulți și argumentată eficiența folosirii alogrefelor formolate în calitate de material plastic în chirurgia reconstructivă la locomotor la pacienții cu patologie oncologică.

### Summary

The results of bone alloplasty of the osteoarticular defects appeared after ablation of the benign tumors and pseudotumoral formations at 558 patients operated in the clinic during more than 45 years are presented. The complications appearing after the operation and a long time after it are elucidated. The variants of restructuring of allograftings implanted at children and adults, efficiency of use of the formalinized allograftings as plastic material in the reconstructive surgery of the locomotorium of the patients suffering from oncologic pathology are described.

### Introducere

Există multe păreri și interpretări controversate în ceea ce privește regenerarea, consolidarea și restructurarea alogrefelor osoase implantate în defecte osteoarticulare restante, apărute după înlăturarea tumorilor benigne și a formațiunilor pseudotumorale la locomotor [6, 17, 19]. Explicația este următoarea: durata de supraveghere și investigare a pacienților în perioada postoperator și la distanță, conform datelor multor autori, nu este identică. De asemenea, diferă criteriile de evaluare a rezultatelor evoluției alogrefelor în intervale de timp diferite. Nu totdeauna se pune un accent determinativ pe arhitectonica structurală a osului utilizat (cortical, spongios, mixt), pe metoda de conservare a alogrefelor (congelare, iradiere, liofilizare, în soluții antiseptice etc.), pe tehnologia confecționării acestor implanturi (mineralizate, demineralizate, compozite etc.). Nu există un algoritm unic de apreciere a indicilor respectivi în diferite situații concrete, care să cuprindă vârsta pacientului, structura tumorii, volumul de rezecție la înlăturarea focarului patologic, tipul și dimensiunile grefei colectate, metoda de conservare, locul implantării, procedeul de fixare a grefei pe osul recipient; agenda aplicării efortului fizic pe parcursul recuperării, evoluția de restructurare a alooosului implantat,

prezența sau lipsa afecțiunilor concomitente, starea grefelor care dau diverse complicații postoperatorii și la distanță (supurație, recidiva tumorii etc.).

Prin urmare, continuarea studiilor științifico-practice în această direcție rămâne actuală: o deosebită importanță prezintă aici experiența acumulată în clinici specializate și publicată în reviste prestigioase. Folosind în clinică aloplastia osoasă timp de peste 45 de ani și studiind pe parcurs rezultatele tratamentului la pacienții operați pe fundal de tumori benigne și procese limitrofe, prezentăm unele dovezi și sugestii, reieșind din experiența noastră personală, care include folosirea pe larg a grefelor conservate în soluție de 0,5% formaldehidă – metodă necostisitoare, eficientă, accesibilă, lipsită de însușiri și particularități dăunătoare asupra organismului uman.

### Material și metode

Experiența noastră (1960-2007) cuprinde 558 de pacienți, defectele restante la care în 450 de cazuri au fost substituite cu alogrefe formalizate, iar în 108 – cu grefe conservate prin alte metode. Contingența pacienților incluși în studiu este următoarea: de gen masculin – 332, de gen feminin – 226; 52,8% aveau vârsta până la 16 ani, 45,2% între 16-50 ani și 2,0% erau trecuți

de 50 ani. La 79,9% din pacienți au fost afectate humerusul, femurul și tibia, și numai la 20,1% focarul patologic s-a dezvoltat în alte oase ale scheletului. Până la internare în clinică, 225 de bolnavi au suportat fracturi patologice. Structura morfologică a tumorilor înlăturate în toate cazurile a fost verificată histologic, fiind determinate următoarele forme nozologice: condromul – la 53 pacienți, osteocondromul – la 3, condroblastomul – la 8, fibromul condromixoid – la 18, osteomul osteoid – la 7, osteoclastomul – la 105, fibromul desmoplastic – la 1, hemangiomul – la 3, adamantinomul – la 1, neurilemumul – la 1, chistul solitar osos – la 164, chistul anevrismal osos – la 12, discondroplazia – la 4, osteodisplazia fibroasă – la 140, fibromul neosteogen – la 33, granulomul eozinofil – la 4.

După înlăturarea focarului patologic defectele restante marginale și parietale intracavitare (n=503) sau segmentare (n=33), de regulă, au fost substituite cu alogrefe osoase corticale scindate. Defectele extremităților articulare (n=22) au fost înlocuite cu alogrefe similare, în majoritatea cazurilor fiind unite cu osul recipient telescopic și cu aloștift cortical osos (confectionat din creasta tibiană) introdus centromedular.

Destinația acestui știft, pe lângă modul de fixare, asigură substituirea cavității canalului centromedular, eliberat din timp de măduva osoasă, măsură ce previne ulterior acumularea de lichid tisular în acest spațiu. De fapt este un principiu original în profilaxia dezvoltării procesului purulent tardiv. În timpul fixării telescopice, la introducerea forțată a extremității distale, conic creionate, a alogrefei în canalul centromedular al osului recipient, în ultimul poate apărea o fractură sub formă de fisură. Pentru stabilizare în acest caz se aplică cerclaj metalic. Această fisură are și aspect pozitiv, deoarece calusul de consolidare paralel implică în regenerat și alogrefa.

După operație și la distanță la 67 de pacienți s-au dezvoltat diferite complicații: periartrită – la 1, secernarea de scurtă durată a plăgii – la 16, proces supurativ în regiunea aloplastiei – la 12, necroza țesuturilor moi în plagă – la 1, fractura alogrefelor – la 5 (inclusiv a extremității articulare – la 1 din ei: alogrefa femurului proximal, consolidată cu osul recipient, la cădere, s-a fracturat la nivelul trohanterian; fragmentul proximal a grefei a fost înlăturat, iar defectul restant s-a endoprotezat monopolar (Fig. 1) – rezultat pozitiv); neconsolidarea grefei cu osul recipient – la 1, recidiva tumorii – la 31.

În 40 de cazuri, în legătură cu complicațiile apărute, s-au efectuat intervenții chirurgicale repetate, la ceilalți pacienți complicațiile au fost lichidate conservator. Rezultatele finale ale tratamentului la 95,2% din pacienți au fost apreciate ca pozitive, la 4,8% – nesatisfăcătoare (amputații, înlăturarea grefelor pe fond de complicații).

### Discuții și concluzii

Alogrefele corticale osoase scindate, implantate în defectele restante posttumorale se consolidează cu osul recipient prin procese cu însușiri de conductibilitate și inductibilitate, iar cu timpul se restructurează: la copii în 2-3 ani (după vârsta de 10 ani acest termen devine mai îndelungat), la maturi – până la 25 de ani și mai mult (cu excepția grefelor din oasele falangiene). Aloștiftul osos, introdus centromedular, în cazurile transplantării de extremități articulare, se consolidează cu pereții alotransplantului și ai osului recipient, însă restructurarea este cu mult mai lentă – până la 40 de ani. Fracturile care apar pe traiectul alogrefelor se consolidează datorită activității inductibile a țesuturilor adiacente. Consolidarea extremităților articulare cu osul recipient se petrece variat: dacă contactul dintre fragmente este bine impactat – predomină calusul intermediar primar, generat de osul recipient. Dacă între fragmente există o fisură de mici dimensiuni, mai întâi apare calusul periostal, care începe de pe osul recipient și se prelungește spre alogrefă sub formă de podișor, fixând ambele componente; paralel calusul intermediar completează spațiul fisural. Când la locul de contact dintr-o parte există o fisură, iar din partea opusă aceasta lipsește, se aplică ambele tipuri de consolidare (Fig. 2).

Restructurarea extremităților articulare alogene la adulți are loc foarte lent și preponderent numai în zona de contact cu osul recipient și pe suprafața de tangență cu țesuturile moi adiacente (în profunzime de câțiva milimetri), iar restul alogrefei rămâne incorporat în regeneratul osos sub formă de endoproteză biologică (Fig. 3), asigurând în majoritatea cazurilor rezultat funcțional și anatomic satisfăcător [12, 18]. Deși alogrefele scindate la maturi se restructurează timp îndelungat, aflându-se incorporate în regeneratul osos, ele pe deplin își confirmă menirea. Majoritatea pacienților operați, la care restructurarea grefelor se prelungește, se simt sănătoși, apti de muncă, se ocupă cu sportul, fac serviciul militar, întemeiază familii, activează în sfera de producere, în gospodărie etc.

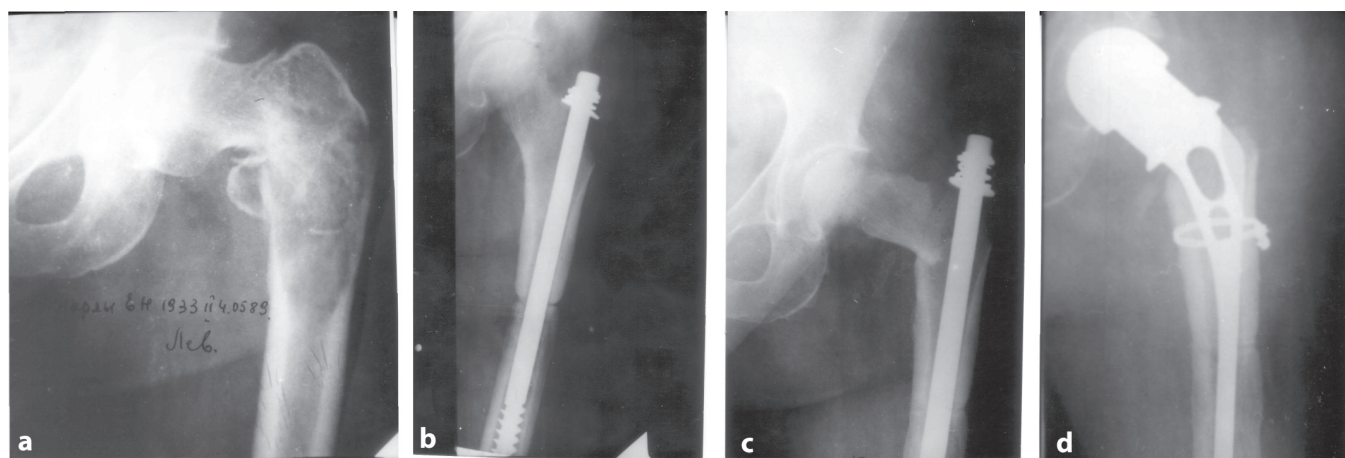


Figura 1. Pacienta N., 56 de ani. Hemangiom la metadiafiza proximală a femurului stâng

a) fractură patologică; b) după aloplastia defectului restant; c) după consolidarea grefei cu osul recipient și fractura transtrohanteriană; d) după endoprotezare și recuperare

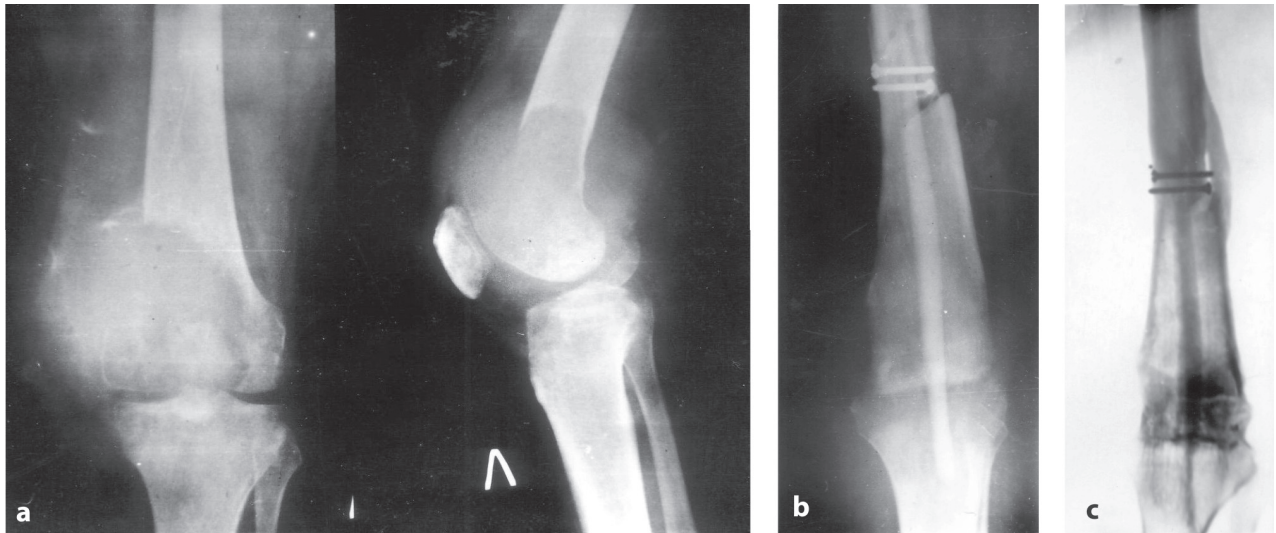


Figura 2. Pacienta C., 35 de ani

a) osteoclastom la epimetadiafiza distală a femurului stâng, radiograma; b) radiograma după aloplastia defectului restant cu alogrefă similară, artrodezată cu osul tibian; c) radiograma după consolidarea fragmentelor osoase și recuperare

În cazurile de complicații purulente sau de recidivă a tumorii, alogrefele sunt supuse procesului de destrucție. Reieșind din cercetările clinico-radiologice și morfologice efectuate în clinică, considerăm necesar de subliniat, că recidiva osteoclastomului benign se dezvoltă în extremitatea alogenă după un stereotip analogic programului genetic inițial, repetând în grefă tabloul evoluției tumorii primare (Fig. 4). Aceasta prezintă specificul țesutului tumoral, genetic programat, de a distruge, inclusiv alogrefa osoasă (cu toate că-i lipsită de vascularizare și inervație). Mecanismul acestui fenomen de oncoagresivitate

poate servi drept model pentru noi investigații fundamentale în această direcție.

În tratamentul și recuperarea ortopedică a pacienților afectați de tumori benigne și procese limitrofe la oase are preponderență, conform datelor noastre, folosirea alogrefelor conservate în soluție 0,5% formaldehidă (pH 7,3-7,4), după metoda prof. Valentina Parfentiev (20]. Teama de acțiuni negative asupra organismului pacienților a acestui conservant este neargumentată și complet subiectivă. Se știe doar că unele soluții infuzionale eficiente, folosite în

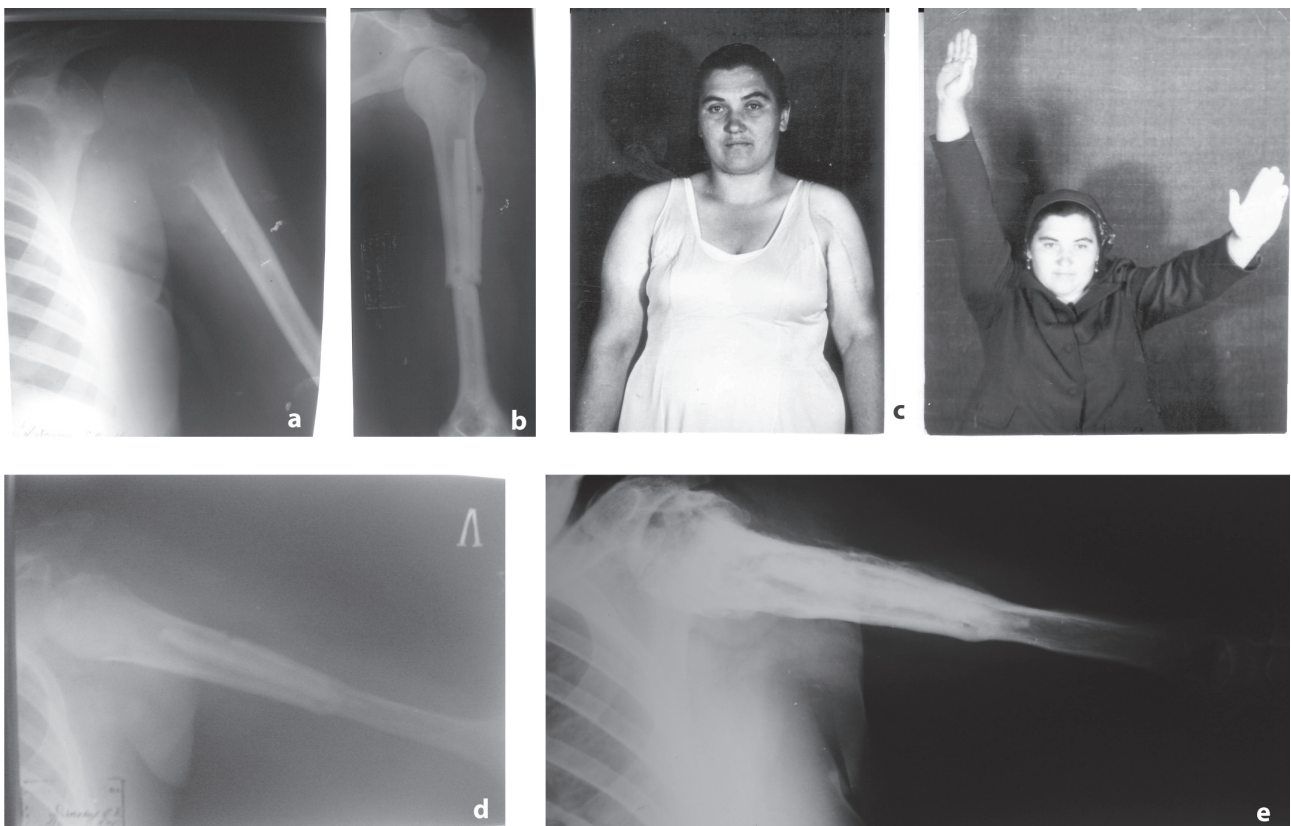


Figura 3. Pacienta D., 19 ani

a) osteoclastom la epimetadiafiza proximală a humerusului stâng; b) după aloplastia defectului restant cu alogrefă similară; c. foto pacientei după recuperare; d) peste 20 de ani după operație; e) peste 40 de ani de la operație

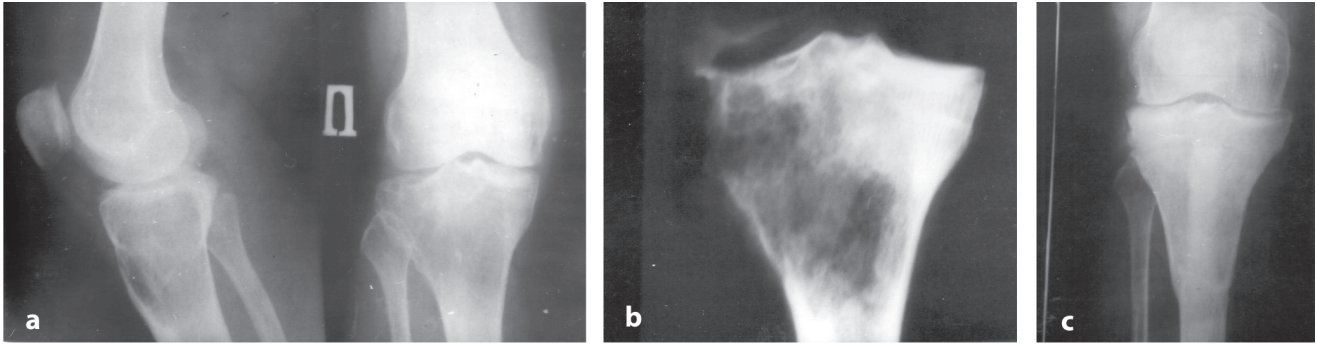


Figura 4. Pacienta U., 48 de ani

a) osteoclastom la epimetadiafiza proximală a tibiei drepte, radiograma); b) radiograma macropreparatului înlăturat; c) radiograma după aloplastia defectului restant cu alogrefă similară, consolidată cu osul recipient; d) radiograma alogrefei înlăturate pe fond de recidivă a tumorii

reanimatologie, sunt confecționate din acetilenă și formaldehidă.

În prezent posibilitățile de folosire a endoprotezelor articulare sunt nelimitate [2] și cu toate acestea, în clinicile prestigioase, paralel se folosește alotransplantarea de extremități articulare și chiar articulații întregi [1, 3, 16], nu numai în cazul tumorilor benigne, dar și celor maligne. Sunt transplantate chiar oase întregi [7, 15].

Pentru substituirea defectelor cavitate în prezent se folosesc diferite materiale costisitoare, care conțin ciment special, carbon, nanohidroxiapatite, matrice osoasă alogenă în asociere cu măduvă osoasă autogenă, grefe celulare compozite etc. [4, 5, 9, 10, 11, 14]; cât este de rațional, va arăta timpul. Însă, pentru substituirea defectelor osoase segmentare, aceste materiale nu satisfac exigențele moderne și nu concurează în această direcție cu grefele alogene tradiționale, care de mult timp au devenit clasice. Prin urmare, folosirea aloplastiei osoase în practica ortopediei reconstrucitive a deschis posibilități largi pentru recuperarea multor bolnavi cu patologie oncoortopedică la

sistemul locomotor, contribuind în multe cazuri la menținerea extremităților afectate [8, 12, 13]. Aceasta se datorează, în primul rând, metodelor moderne de conservare și păstrare a țesuturilor alogene osteoarticulare, care în același timp duc considerabil la slăbirea activității antigene a alogrefoanelor osoase, reducând concomitent incompatibilitatea tisulară, sporind în același timp toleranța recipientului față de grefonul conservat, păstrându-se calitățile osteoplastice. În calitate de material plastic alogrefonul formalizat, utilizat în conformitate cu regulamentul în vigoare, are avantaje evidente și asigură un mare efect economic. În Republica Moldova Laboratorul de colectare, conservare și păstrare a țesuturilor osteoarticulare alogene funcționează din anul 1962. Sinecostul unei grefe formalizate, indiferent de dimensiuni, este de 5\$ USA, grefele fiind distribuite instituțiilor medicale specializate fără plată.

## Bibliografie

- BALSAMO, L. H., MALININ, T. I., TEMPLE, H. T. Distal tibial osteoarticular allografts. Clin. Orthop. Relat. Res., 2007; 459: P.92-95.
- BINI, S., JOHNSTON, J., MARTIN, D. Compliant prestress fixation in tumor prostheses. Orthopedics, 2000; 23(7): P. 707-712.
- KHARRAZI, F. D., BUSFIELD, B. T., KHORSHAD, D. S., HORNICEK, F. J., MANKIN, H. J. Osteoarticular and total elbow allografts reconstrction with severe bone loss. Clin. Orthop. Relat. Res., 2008; 466: P. 205-209.
- LEWIS, V. O. What's new in musculoskeletal oncology. J. Bone Joint Surg. Am., 2007; 89: P. 1399-1407.
- LIANG, X., JIANG, D., NI, W. Clinical observation on nano-hydroxyapatite and polyamide 66 composite in repairing bone defect due to benign bone tumor. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2007; 21 (8): P. 785-788.
- MANKIN, H. J., GEBHARDT, M. C., JENNINGS, L. C., SPRINGFIELD, D. S., TOMFORD, W. W. Long-term results of allograft replacement in management of bone tumors. Clin. Orthop. Relat. Res., 1996; 324: P. 86-97.
- MANKIN, H. J., HORNICEK, J., HARRIS, M. Total femur replacement procedures in tumor treatment. Clin. Orthoped. Relat. Res., 2005; 438: P. 60-64.
- MUSCOLO, D. L., AYEZZA, M. A., APONTE-TIANO, L. A., ABALO, E., FARFALLI, G. Unicdylar osteoarticular allografts of the knee. J. Bone Joint Surg. Am., 2008; 90: P. 206-217.
- ROUGRAFF, B. T., KLING, T. J. Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone marrow. J. Bone Joint Surg. Am., 2002; 84: P. 921-929.
- ДЕЕВ, Р. В., ИСАЕВ, А. А., КОЧИШ, А. Ю., ТИХИЛОВ, Р. М. Пути развития клеточных технологий в костной хирургии. Травматология и Ортопедия России, 2008; 47 (1): 65-74.
- ДУБОК, В. А., ПРОЦЕНКО, В. В., ШИНКАРУК, А. В., АТАМАНЕНКО, О. Н. Новые поколения биоактивных керамик. Травматология, Ортопедия и Протезирование, 2008; 3: 92-95.
- ВИНОГРАДОВА, Т. П., ЛАВРИЩЕВА, Г. И. Регенерация и пересадка костей. Москва «Медицина» 1974: 248 с.
- ВОЛКОВ, М. В. Болезни костей у детей. Москва «Медицина» 1985: 512 с.
- ГРЕБЕНКО, Ю. А. Возможности использования углеродных имплантатов в лечении опухолей длинных костей. Ортопедия, Травматология и Протезирование, 2008; 3: 92-95.
- ЗАЦЕПИН, С. Т. Костная патология взрослых. Москва «Медицина» 2001: 640 с.
- КОРЖ, А. А., ТАЛЫШИНСКИЙ, Р.Р. Гомопластика в лечении опухолей костей. Киев «Здоров'я» 1973: 168 с.
- ЛЕКИШВИЛИ, М. В., РОДИОНОВА, С. С., ИЛЬИНА, В. К., КАСЫМОВ, И. А., ЮРАСОВ, Ю. Б., СЕМЕНОВ, Л. А., ВАСИЛЬЕВ, М. Г. Основные свойства деминерализованных костных аллоимплантатов, изготавливаемых в тканевом банке ЦИТО. Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, 2007; 3: с. 80-86.
- ЛУБЕГИНА, З. П. Костная гомопластика обширных дефектов. Труды I Всесоюзного съезда травматологов и ортопедов. Москва, 1965: с. 389-393.
- МАРИН, И.М. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей костей. Кишинев «Штиинца» 1981: 192 с.
- ПАРФОНТЬЕВА, В., РОЗВАДОВСКИЙ, В., ДМИТРИЕНКО, В. Консервация гомологичных костных аллотрансплантатов. Кишинев «Карта Молдовеняск» 1969: 115 с.

## RECURENȚA INSUFICIENȚEI TRICUSPIDE DUPĂ O CORECȚIE RECONSTRUCTIVĂ – PROBLEMA TEHNICII OPERATORII ORI A FUNCȚIEI DE VENTRICUL DREPT?

### RECURRENT TRICUSPID INSUFFICIENCY AFTER REPAIR CORRECTION – IS THIS THE PROBLEM OF SURGICAL TECHNIQUES OR RIGHT VENTRICULE FUNCTION?

**Vitalie MOSCALU**

*IMSP Institutul de Cardiologie,  
Laboratorul chirurgia cardiacă viciilor dobândite*

#### Rezumat

Scopul lucrării: Stabilirea factorilor de risc ce pot determina recurența insuficienței tricuspide (IT) după o corecție reconstructivă. Metode: Pe parcursul a 15 ani, viciile cardiace tricuspidiene au necesitat corecție în 1004 cazuri, dintr-un lot de 1734 pacienți cu afecțiuni valvulare dobândite. Afecțiunile organice au fost constatate în 138 cazuri, insuficiența tricuspida funcțională (ITF) – în 866 cazuri. Fiecare din ei au fost investigați clinic și ecocardiografic. Operații reconstructive la valva tricuspida au fost posibile în 982 cazuri (97,8%). Au fost efectuate anuloplastia De Vega (442 operații), Cabrol (387 operații), cu inel de suport Carpentier (47 operații), Boyd (6 operații), comisurotomia deschisă (8 operații), comisurotomia deschisă completată cu anuloplastia De Vega (80 operații). Letalitatea spitalicească a alcătuit 4,3%. Rezultate: Postoperator în 195 cazuri (19,1%) s-au înregistrat regurgitații tricuspidiene reziduale mici și moderate. Recurența severă a insuficienței tricuspide în perioada de lungă durată (în mediu 6,8 ani), a fost înregistrată în 63 cazuri (6,2%), 32 din acești pacienți au necesitat reoperații (3,2%). Concluzii: Durabilitatea reconstrucțiilor tricuspidiene depind de condițiile hemodinamice instalate postoperator. Prin metode statistice au fost stabiliți factorii de risc ce pot influența recurența IT după anuloplastie tricuspida.

#### Summary

Objective: The purpose of this study is to assess the risk factors in relapse of severe regurgitations after tricuspid annuloplasty (TA). Methods: During the last 15 years, the tricuspid valve disease needed correction in 1004 from 1734 cases of operated patients. Organic lesions were found in 138 cases, the another 866 patients had a functional tricuspid regurgitation (TR) II-IV degree. They are were investigated clinically and by Eco-cardiography. In 982 cases (97,8%) was done the plastic tricuspid operations: De Vega (442), Cabrol (387), Carpentier ring (47) and Boyd TA (6), commissurotomy with (without) De Vega technique (80/8). Results: In early post operator period in 195 (19,1%) cases was found a mild and moderate TR. The transvalvular gradient in organic lesions decrease from  $8,87 \pm 2,46$  to  $2,57 \pm 1,88$  mm Hg. In follow-up period (6,8 years), the relapse of severe TR was marked in 63 (6,2%) cases. Were reoperated 32 (3,2%) patients with failed reconstructive operations. Conclusions: Durability of the reconstructions depends on the registered homodynamic conditions in postoperative period. Statistical reliable were found the risk factors which have greater influence and determinate the frequency of the relapse TR after annuloplasty.

#### Introducere

Insuficiența tricuspidiană (IT) este cel mai frecvent consecința unor afecțiuni, care rezultă dilatarea cavității ventriculului drept (VD).

În lipsa afectărilor organice a cuspelelor valvulare, incompetența valvulară este cauzată de o suprasolicitare a VD de volum ori presiune, cu producerea unei displazii a întregului complex valvular (dilatarea inelului fibrotic, separarea cuspelelor cu formarea unor pseudocomisuri ori fisurări la baza cuspelelor, tensionarea cordajelor cu coborârea nivelului de coaptare a cuspelelor la o dilatare eventuală a VD) [4, 12, 18].

Astfel, așa-numita insuficiența tricuspidiană funcțională (ITF), instalată în afecțiunile polivalvulare este determinată de disfuncția VD, având structural valva tricuspida (VT) normală. Managementul acestora este de cele mai multe ori activ,

în dependență de volumul regurgitant și a gradului de dilatare a inelului fibrotic.

În lipsa unor studii speciale a mecanismului incompetenței valvulare, la efectuarea anuloplastiei tricuspide în perioada precoce postoperatorii se înregistrează regurgitații reziduale la 10-20% din pacienții operați [3, 5, 9, 11, 19, 21, 22, 23].

La un examen ecocardiografic minuțios s-a constatat că dilatarea anulară este disproporțională preponderent la baza cuspei anterioare (80%), posterioare (90%) și septale – nesemnificativ [1, 2, 17].

Au fost stabiliți o serie de factori care ar putea servi ca predictorii a recurenței valvulare după anuloplastie, în deosebi în retractarea cuspelelor valvulare cu deplasarea punctului de coaptare în VD la o distanță > 0,76 cm de la planul valvei, având o arie de așa-numitul tethering > 1,63 cm<sup>2</sup> respectiv [10, 11, 16].

O importanță deosebită au și precondițiile de funcționare a VD. Au fost descrise cazurile de instalare a hipertensiunii pulmonare acute, având ca cauză disfuncțiile protezelor valvulare a părților stânga ale cordului, când VD răspundea cu dilatare la suprasolicitare de volum, micșorare de flux coronarian și ischemie, diminuarea contractilității [7, 8, 13, 23].

Manifestările clinice ale afectării funcționale de VD se caracterizează prin recurența IT, retenție de lichide, micșorarea rezervelor sistolice, prezența aritmiilor severe [6, 11, 19].

Un rol aparte în apariția sindromului de debit cardiac scăzut o are și modificarea independenței dintre VS și VD prin distensibilitatea și limitarea elastației lor [13, 20, 24].

## Material și metode

Pe parcursul ultimilor 15 ani au fost operați 1734 pacienți cu valvulopatii dobândite, 1004 din ei au necesitat corecția patologiilor tricuspide, inclusiv 138 cu stenoză tricuspidiană și 866 cu IT funcțională gr. II-IV.

Lotul de studiu a fost repartizat – 585 femei (58%) și 419 bărbați (42%), vârsta medie a constituit 45,8 ani, termenul mediu de supraveghere postoperatorie de 6,8 ani (1-15 ani).

Operațiile reconstructive la valva tricuspida au fost posibile în 982 de cazuri (97,8%).

Marea majoritate a pacienților la internare prezentau o serie de factori de risc, inclusiv Clasa funcțională NYHA-IV – 811 cazuri (79%), aritmii – 808 cazuri (78,7%). HP avansată – 687 cazuri (66,9%), afectarea contractilității miocardului – 389 cazuri (37,9%).

Diagnosticul instrumental, atât pre - cât și postoperator, se efectua în exclusivitate prin ecocardiografie. Protocolul investigațiilor cuprinde o morfometrie deplină a structurilor cordului, înregistrarea parametrilor hemodinamici, aprecierea calitativă și cantitativă a jeturilor regurgitante, studierea mecanismului de dezvoltare a valvulopatiei.

Patologie organică tricuspidiană a fost stabilită în 138 cazuri (13,4%), la ceilalți pacienți insuficiența tricuspidiană se prezintă funcțională. În clinică a fost acceptată o tactică activă chirurgicală față de aceste patologii, efectuându-se corecția lor, în marea majoritate a cazurilor. Operația era argumentată și prin prezența unor factori predispozanți, ce poartă riscul persistenței patologiei de valvă tricuspida în perioada postoperatorie: dilatarea de inel fibros, episoade de decompensare a hemodinamicii în anamneză, dependență de tratament diuretic, afectare endocarditică infecțioasă, semne de disfuncție a VD.

Tehnici reconstructive efectuate țin de restabilirea coaptării valvulare prin una din metodele binecunoscute de anuloplastie (De Vega – 422, modificarea ei de tip Cabrol – 387, utilizarea inelului de suport de tip Carpentier – 47 cazuri).

La necesitate au fost practicate o serie de tehnici reconstructive suplimentare, ce au asigurat o restabilire adecvată a competenței valvulare:

- suturarea defectelor de cuspe – 76;
- lărgirea suprafeței cuspelor cu pericard autolog – 12;
- rezecția vegetațiilor – 12;
- aplicarea suturilor Alfieri – 12;
- formarea neocordajelor cu suturi Core-Tex – 4;
- aproximarea mușchilor papilari – 2.

Din corecții concomitente au fost efectuate: protezarea ori plastia de valvă mitrală – 550/98 cazuri; protezarea/plastia dublu valvulară – 238/124 cazuri; by-passul coronarian – 36

cazuri; plastia DSA – 8 cazuri; înlăturarea tumorilor cardiace – 5 cazuri.

Letalitatea spitalicească a alcătuit 4,3% (43 cazuri).

În perioada de lungă durată au fost observați 946 (94%) de pacienți în termen de la 1 până la 144 luni, cu un termen mediu de supraveghere de 6,8 ani (81 luni).

Analiza statistică a fost efectuată utilizând metode standarde, incidența fenomenelor a fost comparată prin criteriul student și X<sup>2</sup>, investigațiile multifactoriale au fost acordate în baza analizei succesive Walde.

## Rezultate

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

Evoluția IT a fost semnificativă de la jeturi regurgitante volumetric mari – gr. III-IV în 436 cazuri (43,4%) preoperator, la regurgitații triviale ori de volum mici și moderate în 112 cazuri (11%) și respectiv 83 cazuri (8%) postoperator. În 20 de cazuri (14,5%) postoperator persistau regurgitații reziduale > gr. II după corecția patologiilor organice tricuspidiene (Fig. 1).

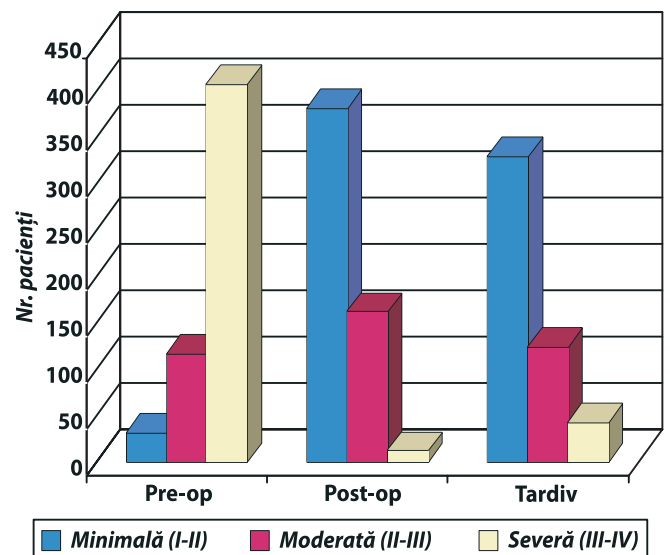


Figura 1. Evoluția postoperatorie a gradului de IT după o corecție reconstructivă

Studiind recurența IT în perioada de lungă durată prin metode statistice, au fost stabiliți o serie de factori de risc ce pot determina recidivul incompetenței valvulare și în patologiile inițial clasificate ca funcționale. Astfel la 43 pacienți (5,1%) a fost stabilit recidivul patologiilor cu manifestări clinice caracteristice. Ecocardiografic s-a înregistrat la VT o insuficiență volumetric semnificativă (gr. III-IV).

Au fost analizați factorii cauzali, ce puteau determina apariția lor în perioada de lungă durată.

Legat de tehnicile operatorii aplicate cel mai frecvent dehiscenta suturilor a fost înregistrată după efectuarea anuloplastiei semicirculare De Vega – 35 de cazuri (8,1%). Modificarea acestei tehnici cu securizarea liniei de suturi conform recomandărilor lui Cabrol a diminuat considerabil acest fenomen până la 6 cazuri (1,6%) (Tab. 1).

Majoritatea autorilor recomandă la acești pacienți implantarea inelelor de suport de tip Carpentier, care exclude apariția



regurgitațiilor recidivante semnificative în perioada de lungă durată.

**Tabelul 1**

Recidivul insuficienței tricuspidiene după operații reconstructive

Tehnica operației	Insuficiența tricupidă funcțională		Viciu tricupid organic	
	Nr. operații	RIT	Nr. operații	RIT
AT De Vega	427	35 (8,1%)	25	2 (8,0%)
AT Cabrol	369	6 (1,6%)	18	1 (5,5%)
AT cu inel Carpentier	41	-	6	1 (16,6%)
AT Boyd	5	2 (40%)	1	1 (100%)
Comisurotomia	-	-	8	3 (37,5%)
Comisurotomia + De Vega	-	-	80	12 (15,0%)
TOTAL:	842	43 (5,1%)	138	20 (14,5%)

Analiza statistică multifactorială a confirmat o dată în plus, că probabilitatea cazurilor de dehiscență a suturilor este statistic veridic mai mare la o dilatare a inelului fibros tricupid > 45 mm (P<0,001, X2 – 1,04) (Tab. 2).

Ca un mecanism suplimentar a recurenței valvulare a fost examinat și retractarea complexului valvular tricupidian la o dilatare excesivă a cavității VD. În seria noastră acest fenomen s-a întâlnit la 36 pacienți, care a cauzat regurgități tricuspidiene moderate (24 cazuri) și severe (12).

Cu toate acestea, cel mai înalt risc de recurență sa constatat la diminuarea considerabilă a contractilității miocardului.

Astfel la o FEVS ≤ 40% coeficientul de risc relativ (CRR) a fost cel mai înalt – 7,57 (P≤0,0001, X2 – 128,84).

Un factor de risc nu mai puțin important este și persistența HP avansate (PSVD ≥50 mmHg), în pofida efectuării unei corecții adecvate a patologiilor de valvă mitrală și aortică (CRR- 4,69). HP determină creșterea postsarcinii de VD, reducerea volumului bătaie sistemică (efectul Anrep), apariția hipotensiunii, reducerea perfuziei tisulare VD, instalarea unei ischemii de perete liber al VD, diminuarea contractilității. Deseori ultima poate aduce la micșorarea PAP, de aceea interpretarea acestui indice trebuie acordată la funcția VD și un debit cardiac efectiv.

Reoperații au necesitat 32 pacienți cu o letalitate spitalicească de 12,5% (4 cazuri).

În timpul operației repetate au fost utilizate noi tehnici reconstructive la 21 pacienți, în 11 cazuri s-a efectuat substituirea valvei tricuspide cu o proteză biologică.

Supraviețuirea de lungă durată după 10 ani de observație postoperatorie a alcătuit la pacienții fără regurgitații tricuspide – 78,12±11,62%, pe când în caz de recidiv al acestor patologii a constituit 56,31±10,22%.

### Discuții

Pe parcursul ultimilor 20 ani problema insuficienței tricuspide a fost comentată în circa 335 articole cu o pondere științifică înaltă. Printre întrebările adresate pentru discuții cele mai multe ori figurează și următoarele:

1. De ce depinde durabilitatea corecției reconstructive a patologiilor VT?

2. Care sunt factorii de risc ce pot determina recurența IT?

**Tabelul 2**

Factorii de risc al recurenței IT după anuloplastie

Cauze	Nr. pacienți fără recidiv de IT (513)	Nr. pacienți cu recidiv de IT (43)	Indicele de diagnostic	Coeficientul de risc relativ	X2	P
Dehiscența anuloplastiei:						
da:	7	7	-10,8	11,93		
nu:	506	36	0,7	0,85	36,0	<0,0001
Debit cardiac scăzut FEVS:						
≤ 40%:	41	26	-8,8	7,57	128,84	<0,0001
41-50%	78	15	-3,6	2,29		
>50%:	394	2	12,2	0,06		
Hipertensiune pulmonară reziduală PAP:						
30-50 mm Hg:	440	14	4,2	0,38	75,02	<0,0001
51-60 mm Hg:	56	22	-6,7	4,69		
>60 mm Hg:	17	7	-6,9	4,91		
Recidivul „bolii mitrale:						
da:	38	22	-8,4	6,91	79,0	<0,0001
nu:	475	21	2,8	0,53		
Diametrul inelului fibros:						
< 45 mm:	385	24	1,3	0,74		
45-50:	96	10	-0,9	1,24	14,01	<0,0001
>50 mm:	32	9	-5,3	3,36		
Retracția complexului valvular:						
mai puțin sever:	141	7	2,3	0,59	10,45	<0,01
moderat:	304	24	0,3	0,94		
sever:	58	12	-3,9	2,47		

3. Care este supraviețuirea pacienților ce necesită reoperație?

Dilatarea inelului VT și instalarea fenomenului de retracție a cuspelelor (tethering) este un mecanism important în dezvoltarea insuficienței tricuspide funcționale. Schimbările în geometria VD prezumtiv cauzează displazia mușchilor papilari și rezultă cu o deficiență în coaptarea cuspelelor valvulare. Tehnicile reconstructive prevăd în primul rând restabilirea ariei inelului fibrotic, dilatarea căruia în primul rând este responsabilă de incompetența valvei. Dar nu întotdeauna o hipercorecție anulară este în stare să înlăture fenomenul de tethering. Gradul de manifestare a acestuia este un predictor independent al persistării regurgitațiilor reziduale la VT recent postoperator [2, 4, 10, 11, 15, 16].

Aplicarea inelelor de suport contribuie la restabilirea geometriei inelului fibrotic, stabilizarea lui în perioada de lungă durată [9].

Majoritatea autorilor menționează că aceste două mecanisme pot deveni hotărâtoare în asigurarea unei corecții efective și durabile în ITF [15, 16].

După datele lui S. I. Reynertson [14] IT volumetric semnificativă deseori evoluează cu apariția unei mobilități patologice a cuspelelor în 25% de cazuri. Și în experiența noastră > 1/3 de pacienți aveau elemente de prolabare a fragmentelor de cuspe, apariția clefturilor, formarea pseudocomisurilor, care sunt un mecanism aparte ce poate menține jetul regurgitant în perioada postoperatorie. O tactică activă în corecția acestora este argumentată.

Nu este încă clar definit, dacă deteriorarea funcției VD este reversibilă o dată cu corecția ITF.

T. Suqimoto [20] a prezentat statistic o interdependență dintre debutul lucrativ al VD de modificările indexului de rezistență arteriolarea pulmonară.

P. M. McCarty [15] a stabilit o rată de 14% regurgitații reziduale după practicarea a 4 tipuri de anuloplastie a VT în termen de 6 luni postoperator. Această prevalență este mult mai înaltă decât în publicațiile analogice ce se referă la plastiile de valvă mitrală, inclusiv în insuficiența mitrală funcțională. Ca factori de risc preoperator al recidivului de regurgitare mai sunt menționate – disfuncțiile VS, implantarea electrozilor endocardiali pentru ECS permanentă, anuloplastiile cu suturi (Peri-Guard, De Vega). În contrast, utilizarea inelelor de suport rezultate stabile bune. Presiunea în VD, diametrul inelului aplicat, clasa funcțională NYHA preoperatorie, chirurgia concomitentă a altor patologii, nu este inclusă ca factor de risc al recidivului valvulopatiei. Conform datelor acestei publicații, reoperații au necesitat 3% de pacienți timp de 8 ani, rata mortalității atingând 38%.

Una din cele mai mari experiențe în efectuarea operațiilor repetate după o reconstrucție a valvei tricuspide în antecedente a fost publicată de J. M. Bernal [3], analizând 1178 de procedee tehnice efectuate timp de 25 ani, cu o rată a reoperațiilor de 7% (74 cazuri). Recurența patologiei tricuspide s-a manifestat intrinsec numai în 0,6% cazuri, celelalte 6,4% – în urma unui recidiv al patologiilor părților stângi ale cordului.

Dehiscenta suturilor semicirculare de tip De Vega a fost menționată de mai mulți autori ca cauză a recidivului IT după operație [5, 19, 22].

Cu toate acestea, Carrier și asociații [15] au raportat o experiență de 25 ani în plastiile tricuspide o stabilitate a

rezultatelor de  $95\pm 3,0$ ,  $93\pm 3,0$ ,  $72\pm 8,0$  la 5, 10, 15 ani după anuloplastia De Vega.

În acest context, K. Kuwaki [7] este de părerea, că pentru a prevenii reoperațiile tricuspide tardive, este important de a nu admite regurgitații reziduale în timpul operației mai mari de gr. 2+.

Câteva studii au fost consacrate rezultatelor de lungă durată după o corecție reconstructivă a patologiilor organice tricuspide și substituția acestor valve cu o proteză mecanică ori biologică [4, 21].

După părerea lui S. K. Singh, [21] repararea trebuie practică ori de câte ori e posibil, în deosebi când experiența chirurgicală îți permite să utilizezi diverse tehnici chirurgicale în salvarea țesuturilor cuspelelor valvulare. Rata operațiilor compromise a alcătuit 1%, mai des când patologia valvulară era asociată cu semne clare de disfuncție a VD.

Studiind contractilitatea fracționară a inelului fibrotic, ca o expresie a funcției VD, T. Colombo [2] menționează o înaltă incidență (57,1%) a rezultatelor negative în urma reconstrucțiilor de valvă tricuspida la pacienții cu fracția de scurtare inelului tricuspidian < 25%.

Comparând două grupuri de pacienți cu stenoza mitrală, la care – în primul caz a fost efectuată anuloplastia tricuspida și în al II-lea – nu, J. Hayashi și coautorii [13] constată, că presiunea sistolică în VD s-a micșorat în ambele grupuri, pe când volumul diastolic și presiunea diastolică finală s-a micșorat numai în grupul cu IT corijată.

Studiile comentate confirmă încă o dată în plus afirmațiile lui R. Frater, [12] cum că „insuficiența tricuspida este un marker târziu al patologiilor valvulare neglijate”.

Prezența acestora de fiecare dată confirmă o disfuncție gravă, uneori ireversibilă, a VD. Pe parcursul mai multor secole acestor disfuncții nu le-a fost acordată atenția cuvenită, fapt ce s-a răsfrânt asupra supraviețuirii și calității vieții pacienților operați.

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

1. Indicii performanței sistolice (FEVD, TAPSE, indicele miocardial de performanță a VD).
2. Măsurările de presiune și volum.
3. Înregistrarea elanței ventriculare.

Pentru a realiza aceste investigații e important de a cunoaște și profilul tisular a VD în diastolă, unele caracteristici electrofiziologice, gradul de acumulare a neurohormonilor și citochinelor, etc. [24].

## Concluzii

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

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

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

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

## Bibliografie

1. Ahraf, M., Anwar, Marcel L. Geleijnse, Folkert J. ten Cate et. al. Assessment of tricuspid valve annulus size, shape and function using real-time three-dimensional echocardiography. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2006; nr. 5; p. 683-687.
2. TIZIANO COLOMBO, CLAUDIO RUSSO, GUGLIELMA RITA CILIBERTO et. al. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: Tricuspid annulus function as guide to tricuspid valve repair. *Cardiovascular Surgery*. 2001; V.9; nr. 4; p. 369-377.
3. JOSE M. BERNAL, DIETER MORALES, CARMEN REVUELTA et. al. Reoperations after tricuspid valve repair. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005; V.130; nr. 2; p. 498-502.
4. JOSE M. BERNAL, JESUS GUTIERREZ-MORLOTE, JAVIER LLORCA et. al. Tricuspid Valve Repair: An Old Disease, a Modern Experience. *Ann Thorac Surg* 2004; 78; p. 2069-75.
5. M. CHIDAMBARAM, SULTAN A. ABDULALI, B. GANESH BALIGA et. al. Long-term Results of DeVega Tricuspid Annuloplasty. *Ann Thorac Surg*. 1987; 43; p. 185-188.
6. KENNETH L. BAUGHMAN, CLAYTON H. KALLMAN SCM, PETER M. YAURCHAK et. al. Predictors of survival after tricuspid valve surgery. *The American Journal of Cardiology*. 1984; v. 54; p. 137-141.
7. KENJI KUWAKI, KIYOFUMI MORISHITA, MASARU TSUKAMOTO et. al. Tricuspid valve surgery for functional tricuspid valve regurgitation associated with left-sided valvular disease. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2001; V. 20; p. 577-582.
8. R. MICHAEL KING, HARTZELL V. SCHAFF, GORDON K. DANIELSON et. al. Surgery for tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement. *Circulation*. 1984; V.70 (suppl I); p. 1-193.
9. KOJI ONODA, FUYUHIKO YASUDA, MOTOSHI TAKAO et. al. Long-term follow-up after carpentier – Edwards ring annuloplasty for tricuspid regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000; V. 70; p. 796-799.
10. SHOTA FUKUDA, JONG-MIN SONG, MARC GILLINOV, et. al. Tricuspid Valve Tethering Predicts Residual Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty. *Circulation*. 2005; 111; p. 975-979.
11. FUKUDA SHOTA, GILLINOV A. MARC, MCCARTHY PATRICK M. et. al. Determinants of Recurrent or Residual Functional Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty. *Circulation*. 2006; V. 114 (1) suppl. I; p. 582-587.
12. ROBERT FRATER. Tricuspid insufficiency. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;125; p. 9-11.
13. JUN-ICHI HAYASHI, HIROFUMI OKAZAKI, SATOSHI NAKAZAWA et. al. Right Ventricular Systolic Performance Before and After Surgery for Tricuspid Regurgitation Associated With Mitral Stenosis. *Japanese Circulation Journal*. 1996; V. 60; N.2; p. 96-101.
14. HENEIN, M. Y., O'SULLIVAN, C.A., LI, W. et. al. Evidence for rheumatic valve disease in patients with severe tricuspid regurgitation long after mitral valve surgery: The role of 3D echo reconstruction. *Journal of Heart Valve Disease*. 2003; V. 12. p. 566-572.
15. PATRIC M. MCCARTHY, SUNIL K. BHUDIA, JEEVANANTHAM RAJESWARAN et. al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127; p. 674-685.
16. KATSUHIKO MATSUYAMA, MASAHIKO MATSUMOTO, TAKAAKI SUGITA et. al. Predictors of Residual Tricuspid Regurgitation After Mitral Valve Surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75; 1826-8.
17. SANDRA I. REYNERTSON, RAMESH KUNDUR, G. MARTIN MULLEN et. al. Asymmetry of Right Ventricular Anlargement in Response to Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. 1999; 100; 465-467.
18. BY JOSE M. REVUELTA. The Forgotten Functional Tricuspid Insufficiency: Is Valve Repair Necessary. *The CardioThoracic Surgery Network*. 2003.
19. RUGGERO DE PAULLS, MARIO BOBBIO, GLANMARIA OTTINO et. al. The De Vega tricuspid annuloplasty. Perioperative mortality and long term follow-up. *J Cardiovasc Surg*, 1990; V.31;512-17.
20. TAKAKI SUGIMOTO, MASAYOSHI OKADA, NOBUCHIKA OZAKI et. al. Influence of Functional Tricuspid Regurgitation on Right Ventricular Function. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66; 2044-50.
21. STEVE K. SINGH, GILBERT H. L. TANG, MANJULA D. MAGANTI et. al. Midterm Outcomes of Tricuspid Valve Repair Versus Replacement for Organic Tricuspid Disease. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82; 1735-41.
22. SHIGENOBU, M., SOGABE, O., TSUJI, K. et. al. Factors influencing the efficacy of De Vega's annuloplasty for secondary tricuspid regurgitation. *Acta Med Okayama*. 1992; 46(2); 123-8.
23. TAKAKI SUGIMOTO, MASAYOSHI OKADA, NOBUCHIKA OZAKI et. al. Long-term evaluation of treatment for functional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: Characteristic differences based on primary cardiac lesion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999; V. 117; n. 3.
24. TAKAKI SUGIMOTO, MASAYOSHI OKADA, NOBUCHIKA OZAKI et. al. Influence of functional tricuspid regurgitation on right ventricular function. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998; V. 66; p. 2044-2050.

# CORECȚIA UNIVENTRICULARĂ A VICIILOR CARDIACE CONGENITALE COMPLEXE

## UNIVENTRICULAR REPAIR OF COMPLEX CONGENITAL HEART DEFECTS

**Oleg REPIN, Liviu MANIUC, Vasile CORCEA, Eduard CHEPTANARU,  
Alexandru MOGÂLDEA, Anatol CIUBOTARU**

*IMSP Institutul de Cardiologie, laboratorul chirurgia viciilor cardiace congenitale*

### Rezumat

*Scopul:* Anastomoza cavopulmonară totală (ACPT) este un procedeu paliativ, care este aplicat la pacienții cu un singur ventricul funcțional și are drept scop excluderea inimii din circuitul venos sistemic. Astfel, sângele din venele cave este redirecționat în artera pulmonară, ocolind cordul.

*Metode:* În perioada 2000-2008, 38 pacienți cu ventricul unic au suportat corecții univentriculare stadializate. Vârsta pacienților era cuprinsă între 2 luni și 30 ani, cu o medie de 9,1 ani. Toți pacienții au suportat intervenții chirurgicale anterioare, precum banding de arteră pulmonară (18 pacienți), valvotomie pulmonară (1 pacient), șunt Blalock-Taussig modificat și central (10 pacienți), atrioseptostomie (1 pacient). Anastomoza cavopulmonară bidirecțională s-a aplicat la 10 pacienți, iar anastomoza cavopulmonară totală – la 4 pacienți.

*Rezultate:* În perioada imediat postoperatorie a decedat un pacient. Restul au fost externati în stare relativ satisfăcătoare. Rezultatele la distanță nu au semnalat decesuri.

*Concluzii:* Procedeu Fontan a fost supus numeroaselor modificări timp de 30 ani, ceea ce a dus la scăderea morbidității și mortalității pacienților cu ventricul unic. Totuși, selecția pacienților și operațiile stadializate în procedeu Fontan au contribuit enorm la o evoluție mai bună a acestor pacienți.

### Summary

*Objective:* The total cavopulmonary connection (TCPC) is a palliative surgical procedure used in patients with one functioning ventricle that excludes the heart from the systemic venous to pulmonary artery pathway. Blood in the superior and inferior vena cava is diverted directly to the pulmonary arteries.

*Patients and methods:* From 2002 to 2008, 38 patients (mean age 9.1 years, range 2 months to 30 years) with single ventricle underwent different types of staged one and one half ventricle repair. All patients underwent previous surgery which included: pulmonary artery banding in 18, pulmonary valvotomy-1, Blalock-Taussig - 10, and atrioseptostomy in one. Ten patients underwent a bidirectional Glenn shunt and four TCPC.

*Results:* There was one hospital death. All the patients were discharged home in good clinical conditions. There were no late deaths.

*Conclusions:* Operations of univentricular repair can be performed with low early mortality and good functional long-term results.

### Introducere

Din spectrul larg de malformații cardiace se pot evidenția și anomalii, ce se caracterizează prin lipsa dezvoltării celor doi ventriculi. Semnul esențial al ventriculului unic (VU) este reprezentată prin comunicarea celor două atrii prin intermediul valvelor mitrale și tricuspide cu ventriculul comun, unic. În acest caz structura inimii este tricamerală. Există mai mulți termeni pentru acest viciu: „ventricul comun”, „ventricul primitiv”, „cord tricameral cu două atrii”, „cord tricameral cu ventricul unic”, „ventricul unic cu cameră rudimentară de eiecție”, „cord univentricular”.

#### Hemodinamica

Baza dereglărilor hemodinamice o constituie prezența compartimentului ventricular unic, unde se amestecă fluxul sangvin arterial cu cel venos. Aorta și artera pulmonară au originea nemijlocit din ventricul sau din camera rudimentară. Presiunea în ambele vase va fi sistemică, astfel că în lipsa stenozei arterei pulmonare, din momentul nașterii copilului, se dezvoltă hipertensiunea în circuitul mic. Rezistența mică

a vaselor pulmonare după naștere duce la o hipervolemie marcantă în circuitul mic. Odată cu mărirea minut-volumului circuitului pulmonar crește volumul sângelui care vine din atriul stâng în ventricul, depășind volumul sângelui din atriul drept. La acești pacienți hipoxemia arterială este nesemnificativă.

Existența îndelungată a fluxului sangvin mărit în circuitul mic duce la creșterea rezistenței vaselor pulmonare și la micșorarea fluxului sangvin pulmonar, având drept consecință hipoxemia. Prezența stenozei sau atreziei arterei pulmonare duce deasemenea la micșorarea fluxului sangvin în circuitul mic, astfel că în ventricul se vor amesteca o cantitate relativ mai mică de sânge arterial cu o cantitate mai mare de sânge venos. Acești pacienți suferă de hipoxemie pronunțată.

Studiile efectuate de S. Rahimtoola și coautorii [14] au demonstrat că în unele cazuri gradul hipoxemiei arteriale depinde nu doar de stenoza arterei pulmonare și modificările structurale ale vaselor circuitului mic, dar și de divizarea intraventriculară a fluxurilor sangvine și poziția vaselor magistrale. În aceste cazuri și în condiții egale autorii au arătat că gradul hipoxemiei

arteriale este mai mare la pacienții cu vasele magistrale transpoziționate, contrar cazurilor cu transpoziție corijată.

**Evoluția naturală și pronostic**

Datele literaturii arată o evoluție și pronostic nefavorabile pentru acest viciu [10, 12]. Aproximativ 75% de pacienți cu VU decedază în primul an de viață [10, 12, 14, 15]. O mortalitate mai mare se determină la pacienții cu hipertensiune pulmonară decât la cei cu stenoza arterei pulmonare.

Cauzele cel mai frecvente de deces sunt tulburările de ritm, insuficiența cardiacă pe fondalul pneumoniei, hypoxemia progresantă.

**Materiale și metode**

În perioada anilor 2002-2008 în secția Chirurgia Malformațiilor Cardiace Congenitale au fost operați 38 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 30 ani, care au fost selectați pentru corecția univentriculară.

Indicațiile pentru efectuarea intervențiilor etapizate au servit următoarele patologii: (Tab.1)

**Tabelul 1**

Tipurile de vicii cardiace

Patologia	Nº
Atrezia valvei tricuspide	11
Atrezia valvei mitrale	4
Cale dublă de intrare	10
Atrezia arterei pulmonare cu septul interventricular intact	1
Calea dubla de iesire din VD cu "struddling valve"/"noncommitted" DSV	2
Anomalia Ebstein (tip D)	2
Canal atrioventricular complet cu ventriculi nebalansați	8
Total	38

În total au fost efectuate 44 operații. Tipurile de intervenții sunt prezentate în Tabelul 2. Inițial, în prima etapă, 28 pacienți au suportat diverse intervenții paliative: în caz de hipertensiune pulmonară – îngustarea arterei pulmonare, în caz de stenoză sau atrezie de arteră pulmonară – aplicarea anastomozelor intersistemice. La 8 pacienți s-a aplicat anastomoză modificată Blelock-Taussing din stânga, la 2 pacienți – șunt central. La 2 pacienți cu defect septal atrial și restrictiv cu hipertensiune pulmonară venoasă s-a efectuat excizia septului interatrial: într-un caz – în condițiile circulației extracorporale, în alt caz – prin clamparea fără perfuzie a venelor pulmonare.

**Tabelul 2**

Operațiile efectuate

Tipurile de operații	Nº
Anastomoze sistemico-pulmonare la malformații cu flux pulmonar scăzut	10
Îngustarea arterei pulmonare la malformații cu flux pulmonar mărit.	18
Excizia septului interatrial (operația Blalock-Hanlon)	2
Anastomoza cavopulmonară bidirecțională – Glenn	10
Etapa finală a procedurii Fontan	4
Corecția drenajului venos pulmonar total aberant	1
Plastia valvei atrioventriculare comune	1

Anastomoza cavopulmonară (Glenn) s-a aplicat în cazul când presiunea medie în artera pulmonară nu depășea 15 mm Hg. Manometria s-a efectuat în timpul angiografiei la 6 pacienți, intraoperator – la 8 pacienți. Planul investigației angiografice a inclus: 1) ventriculografia; 2) atriografia dreaptă sau stângă; 3) introducerea substanței de contrast în camera accesorie; 4) angiopulmonografie în proiecția axială a trunchiului pulmonar. Etapa finală a procedurii Fontan s-a realizat la 4 pacienți. În toate cazurile anastomoză cavopulmonară s-a aplicat prin tehnica conduitului extracardiac.

**Aspectele diagnosticului invaziv în caz de ventricul unic:**

1. Evaluarea funcțională prin chocardiografie și/sau ventriculografie:

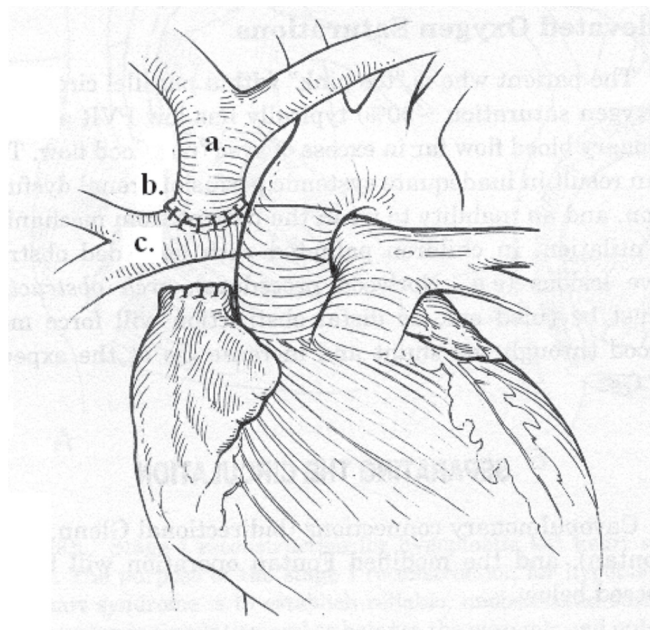
- Funcția ventriculului sistemic (fracția de ejecție, dimensiunile, presiunea telediastică);
- Funcția valvei atrioventriculare (insuficiență).

2. Evaluarea anatomiei viciului prin angiografie:

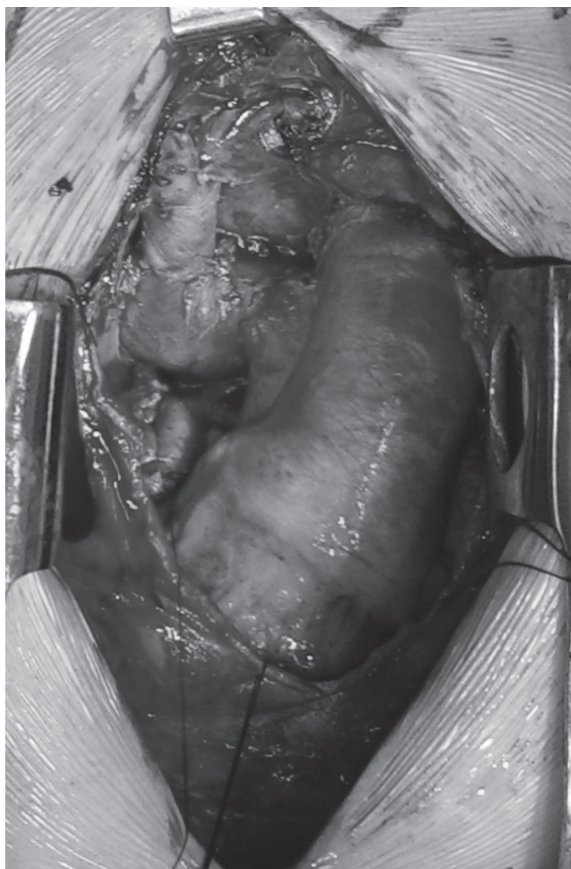
- Dimensiunea arterei pulmonare și anatomia ei: hipoplazie, distorsiune, stenoză; Anatomia și competența șunturilor sistemico-pulmonare;
- Anatomia bandului arterei pulmonare;
- Anatomia sistemului venos: dimensiunea venei cave superioare, prezența venei cave; superioare stângi, drenarea venei cave inferioare;
- Anatomia tractului de ejecție a ventriculului sistemic.

3. Evaluarea hemodinamicii prin cateterism cardiac:

- Presiunile din artera pulmonară (direct sau POCP) și rezistența;
- Presiunea medie atrială și telediastică ventriculară;
- Debitul cardiac și raportul fluxului pulmonar către cel sistemic (Qp/Qs);
- Saturațiile sângelui arterial și venos;
- Gradientul presional al tractului de ejecție din ventriculul sistemic.



**Figura 1. Anastomoză cavopulmonară superioară bidirecțională (Glenn) – schemă**



**Figura 2. Anastomoză cavopulmonară superioară bidirecțională (Glenn) – aspect intraoperator; a. – vena cavă superioară; b. – anastomoza Glenn; c. – artera pulmonară dreaptă**

## Rezultate

În perioada postoperatorie a decedat o pacientă (2,6%) cu ventriculi nebalansați în canalul atrioventricular complet. Ea a fost operată în mod urgent din cauza complicațiilor apărute în timpul cateterismului cardiac. Având în vedere că investigația nu a fost finisată și anomaliile concomitente – drenajul venos pulmonar total aberant și vena cavă superioară stângă – au fost depistate intraoperator, a fost modificată și tactica chirurgicală. S-a aplicat tehnica de dublu Glenn (anastomoza venei cave drepte și celei stângi cu artera pulmonară dreaptă și, respectiv, stângă) și corecția drenajului venos pulmonar total aberant. Pacienta a decedat la ziua a 8-a postoperator din cauza insuficienței poliorganice. Toate operațiile Fontan s-au efectuat în condițiile circulației extracorporale. Anastomoza Glenn (Fig. 1) la 6 pacienți a fost aplicată în condițiile circulației extracorporale și la 4 – fără circulație extracorporală, folosind un șunt temporar dintre vena cavă superioară și atriu drept cu heparinizarea parțială a sângelui. În toate cazurile, la aplicarea anastomozei Glenn, s-a păstrat fluxul prin artera pulmonară, iar în cazul atreziei ei – fluxul prin șunturile aplicate anterior. Într-un caz, din motivul hipertensiunii restante, s-a efectuat îngustarea arterei pulmonare. Tuturor pacienților postoperator li s-a indicat dopamină timp de 24-192 ore. Pentru micșorarea postsarcinii s-a indicat nitroprusiat de natriu. Nici la un pacient nu a fost nevoie de realizat comunicarea dintre conduit și atriu cu scop de decompresie. La toți 14 pacienții care au suportat operația Glenn și Fonten s-a determinat transudare pleurală, ceea ce a necesitat drenarea cavității pleurale drepte

timp de 3-5 zile; 6 pacienți au necesitat puncții multiple timp de 30 zile postoperator. Într-un caz s-a determinat transudare pleurală peste 2 luni de la operație. Saturația sângelui după aplicarea anastomozei cavopulmonare a constituit 78%-94% (în medie 87,6%).

## Discuții

Metoda optimală de tratament chirurgical al pacienților cu diverse variante de ventricul unic la momentul dat nu este complet rezolvată și depinde mult de nivelul de pregătire a echipelor, care tratează acești pacienți (cardiolog, chirurg, anesteziolog-reanimatolog etc.) [4, 5, 7].

Letalitatea operatorie înaltă, dificultatea actului chirurgical, limitarea indicațiilor, tulburările frecvente ale ritmului, deseori necesitatea finisării prin corecție 1,5 ventriculară – iată doar unii din factori de care va depinde selecția procedurii operator. Iată de ce pacienții cu VU la momentul dat sunt supuși operațiilor atât paliative, cât și radicale.

Operațiile paliative sunt mai preferabil de efectuat copiilor de vârstă fragedă și pacienților cu vicii cardiace asociate, în prezența cărora corecția radicală este imposibil de realizat. Selectarea procedurii paliativ depinde de mărimea fluxului sangvin din mica circulație [12]. În caz de flux mărit în circuitul mic și hipertensiune pulmonară se va efectua îngustarea arterei pulmonare. Cu toate că această operație va duce la creșterea hipoxemiei arteriale, oportunitatea ei prezintă și unele dubii. Acest act chirurgical duce la micșorarea dereglărilor hemodinamice și asigură protecția circuitului mic de dezvoltarea formei sclerotice ale hipertensiunii.

În caz de stenoză marcantă a arterei pulmonare și hipoxemie arterială este indicată aplicarea anastomozei între vasele sistemice și cele pulmonare, de preferință după Blelock-Taussing.

Chiar și efectuarea acestor tipuri de operații necesită cunoașterea detaliată a anatomiei viciului. Astfel, îngustarea arterei pulmonare poate duce la dezvoltarea stenozei subaortice în caz de origine a aortei de la camera accesorie; aplicarea anastomozei în caz de un DSA restrictiv poate duce la dereglarea reînnoirii venoase pulmonare și agravarea stării pacientului [3, 8, 12].

În anul 1971 F. Fontan și E. Baudet [1] au descris un nou procedeu paliativ, aplicat în caz de atrezie valvei tricuspide. Principiul acestei metode este separarea circulației sistemice de cea pulmonară prin redirecționarea fluxului sangvin din atriu drept direct în artera pulmonară, ocolind ventriculul. În așa mod, în timpul operației nu se corijează structura cordului, ci doar dereglările hemodinamice. Astfel, acest procedeu a fost denumit metoda corecției hemodinamice sau operația Fontan.

De la implementarea în clinică a operației Fontan au trecut mai bine de 35 ani. Având în vedere succesul care l-a avut această metodă, cu timpul indicațiile s-au lărgit. Au fost stabilite și criteriile de selectare a pacienților pentru această operație.

După părerea lui A. Choussat și coaut. [2], pacientul ideal pentru operația Fonten trebuie să corespundă următoarelor criterii:

### Indicații (A. Choussat, 1977)

1. Vârsta cuprinsă între 4-15 ani;
2. Ritm sinusal;
3. Drenaj venos sistemic normal;
4. Dimensiuni normale ale AD;

5. Presiunea medie în AP mai mică de 15 mm Hg;
6. Rezistența vasculară pulmonară mai mică de 4 U/m;
7. Raportul dimensiunilor AP/Ao mai mic de 0.75;
8. FE ventriculară  $\geq 60\%$ ;
9. Lipsa disfuncției valvei A-V;
10. Lipsa efectelor negative ale șunturilor aplicate anterior.

Actualmente aceste criterii au fost lărgite (Tab. 3):

Tabelul 3

Criterii de operabilitate

	relative	esențiale
Vârsta	< 2	< 1 an
Rezistența vasculară pulmonară	> 2 Un.	> 4 Un.
Presiunea medie în artera pulmonară	> 15 mm Hg	> 25 mm Hg.
Presiunea telediastolica	> 10 mm Hg	> 15 mm Hg
Fracția de ejecție	< 45%	< 30%
Regurgitarea la valva atrioventriculară	moderată	pronunțată

În urma acumulării experienței s-a demonstrat, că ipotezele inițiale despre funcția de pompă a atrului drept și posibilitatea dezvoltării ventriculului drept hipoplazic sunt eronate, și în realitate au efect negativ în perioada postoperatorie precoce și tardivă. M. de Leval et al. [2] în experiment au demonstrat, că utilizarea atrului și homogrefelor valvulare duc la flux turbulent al sângelui și ca rezultat la pierderea energiei cinetice a fluxului sangvin.

A fost propusă anastomoza cavopulmonară totală. Actualmente se utilizează două modificări ale operației date: 1) conduit extracardiac; 2) tunel intraatrial (Fig. 3 și 4). Un plus al acestei metode este micșorarea stazei venoase în canal, comparativ cu conexiunea atripulmonară directă, de aceea se micșorează rata trombogenezii atriale. Având în vedere că partea cea mai mare a atrului este izolată de dilatare presională, probabilitatea apariției dereglărilor de ritm este foarte mică. Sinusul coronar deasemenea se află în zona cu presiune mică [4, 5].

În practica noastră am preferat utilizarea conduitului extracardiac din considerentele ratei mai joase de apariție a dereglărilor de ritm. Conform datelor expuse în literatura despecialitate, rata acestor complicații este mai joasă comparativ cu operația clasică și este mai puțin frecventă în varianta conduitului extracardiac [5, 8, 13].

O altă problemă importantă, apărută odată cu lărgirea indicațiilor pentru operația Fontan, este insuficiența valvei atrioventriculare sistemice și prezența ventriculului unic drept [3, 4].

Conform datelor multor autori cele mai bune rezultate au fost obținute în cazul atreziei valvei tricuspide și a ventriculului stâng cu cale dublă de intrare. În aceste variante anatomice există un ventricul stâng bine dezvoltat și valvă mitrală competentă, ce va face posibilă asigurarea unui statut funcțional pe parcursul vieții pacientului cu circulația Fontan [9, 10, 13].

O situație complet diferită apare în cazul ventriculului unic drept sau a canalului atrioventricular complet cu ventriculi nebalansați. În aceste cazuri ventriculul drept și valva tricupidă lucrează în condițiile circulației sistemice, astfel că prezența chiar și a unor anomalii cardiace neînsemnate vor duce la o insuficiență valvulară gravă și la dezvoltarea timpurie a disfuncției ventriculare drepte. Conform datelor literaturii operațiile plastice pe valva atrioventriculară

comună sunt tehnic dificile și, de regulă, fără succes. Dacă persistă vreo suspiciune la incompetență este indicată protezarea [4, 7, 11].

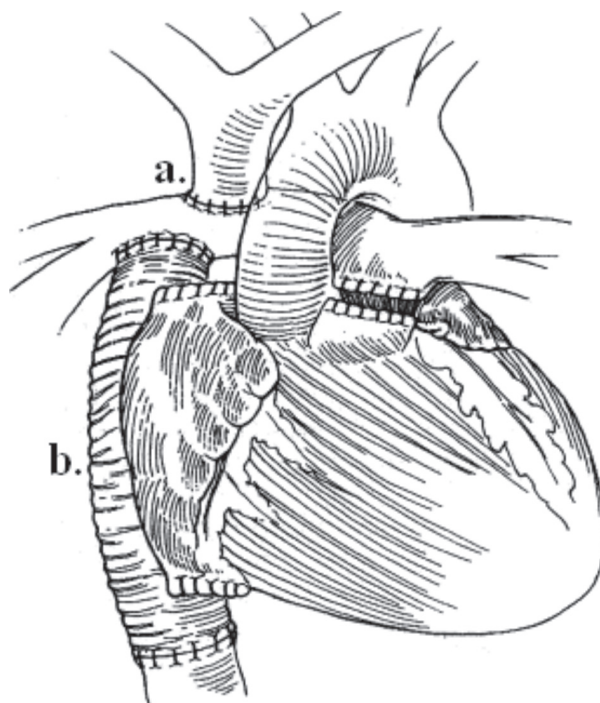


Figura 3. Operația Fontan – varianta conduitului extracardiac (anastomoză cavopulmonară totală)



Figura 4. Aspect angiografic postoperator (anastomoză cavopulmonară totală): a) vena cavă superioară; b) conduit extracardiac

În grupul nostru de pacienți într-un caz s-a efectuat anuloplastia prin suturarea valvei AV comune cu rezultat postoperator bun. În aceste cazuri aplicarea la timp a anastomozei cavopulmonare va șunta ventriculul sistemic, ceea ce va duce la evitarea supraîncărcării lui și la micșorarea impactului asupra valvei AV și va permite păstrarea contractilității pe o durată mai mare. În același timp anastomozele intersistemice duc la o supraîncărcare cu volum a ventriculului sistemic, ce poate fi fatală pentru pacient. În grupul nostru au fost 8 pacienți cu varianta anatomică preponderent de ventricul drept și la 2 din

ei s-a aplicat anastomoza cavopulmonară. Rezultatele la distanță sunt satisfăcătoare în toate cazurile.

Cu toate că prima operație a fost efectuată mai mult de 6 ani în urmă, majoritatea intervențiilor au fost înfăptuite în ultimii 2 ani. Între timp s-a mărit și numărul pacienților de vârstă fragedă, care au nevoie de aceste operații.

## Încheiere

Bazându-ne pe analiza experienței proprii, dar și pe datele de literatură, putem concluziona despre posibilitatea efectuării acestor tipuri de operații cu o letalitate joasă și rezultate postoperatorii satisfăcătoare imediate și la distanță. Pentru alegerea etapei chirurgicale corecte este indicată efectuarea cateterismului cardiac.

---

## Bibliografie

1. FONTAN, F., BAUDET, E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26 (1971), p. 240–248.
  2. DE LEVAL, M. R., KILNER, P. and GEWILLING, M. et al. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations: Experimental studies and early clinical experience, *J Thorac Cardiovasc Surg* 96 (1988), pp. 682–695.
  3. ANDERSON, P. A., SLEEPER, L. A. and MAHONY, L. et al., Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study, *J Am Coll Cardiol* 52 (2008), pp. 85–98.
  4. MAHLE, W. T., COHEN, M. S. and SPRAY, T. L. et al. Atrioventricular valve regurgitation in patients with single ventricle: impact of the bidirectional cavopulmonary anastomosis, *Ann Thorac Surg* 72 (2001), pp. 831–835.
  5. KUMAR, S. P., RUBINSTEIN, C. S. and SIMSIC, J. M. et al. Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: a concurrent comparison, *Ann Thorac Surg* 76 (2003), pp. 1389–1397.
  6. KIM, S. J., KIM, W. H. and LIM, H. G. et al. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure, *J Thorac Cardiovasc Surg* 136 (2008), pp. 108–116
  7. d'UDEKEM, Y., IYENGAR, A. J. and COCHRANE, A. D. et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes, *Circulation* 116 (Suppl) (2007), pp. I-157–I-164.
  8. KHAIR, Y. P., FERNANDES, S. M. and MAYER, J. E. Jr. et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery, *Circulation* 117 (2008), pp. 85–92.
  9. ONO M., BOETHING D. and GOERLER H. et al. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation—effect of fenestration on late morbidity, *Eur J Cardiothorac Surg* 30 (2006), pp. 923–929.
  10. GERSONY, W. M. Fontan operation after 3 decades: what we have learned, *Circulation* 117 (2008), pp. 13–15
  11. SCHEURER, M. A., HILL, E. G. and VASUKI, N. et al. Survival after bidirectional cavopulmonary anastomosis: analysis of preoperative risk factors, *J Thorac Cardiovasc Surg* 134 (2007), pp. 82–89.
  12. FRANKLIN, R. C., SPIEGELHALTER, D. J., SULLIVAN, I. D., ANDERSON, R. H., THOELE, D. G., SHINEBOURNE, E. A. and DEANFIELD, J. E. Tricuspid atresia presenting in infancy. Survival and suitability for the Fontan operation, *Circulation*. 1993;87:427–439.
  13. SITTIWANGKUL, R., AZAKIE, A., Van ARSDEL, G. S., WILLIAMS, W. G. and McCRINDLE, B. W., Outcomes of tricuspid atresia in the Fontan era, *Ann. Thorac. Surg.*, 2004; 7(3):889–894.
  14. RAHIMTOOLA, S. H., ONGLEY, P. A. and SWAN, H. J. C. The Hemodynamics of Common (or Single) Ventricle, *Circulation*, Jul 1966; 34: 14–23.
  15. БУРАКОВСКИЙ, В. И., БОКЕРИЯ, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия, Москва. Медицина, 1989.
-



# DINAMICA MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI INDICILOR HORMONALI LA PACIENȚII CU GUȘĂ TOXICĂ DIFUZĂ DEPISTATĂ PRIMAR PE PARCURSUL TRATAMENTULUI

## THE DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND HORMONE LEVELS IN PATIENTS WITH GRAVE'S DISEASE PRIMARY DETECTED DURING THE THERAPY

Dumitru HAREA

Catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

### Rezumat

**Introducere:** Dinamica manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului hipertiroidiei subclinice (HS) simptomatice, comparativ cu hipertiroidia manifestă (HM), este puțin cunoscută. **Scopul lucrării:** constă în studierea dinamicii manifestărilor clinice și statusului hormonal la pacienții cu gușă difuză toxică (GDT) pe parcursul tratamentului. **Materiale și metode:** studiul include 130 pacienți (20 bărbați și 110 femei) cu GDT, cu vârsta medie  $38,23 \pm 10,52$  ani și durata medie a maladiei  $6,88 \pm 3,26$  luni, precum și de 20 persoane sănătoase. Pacienții au fost divizați în 4 grupe: cu hipertiroidie (tireotoxicoză) subclinică (15,38% pacienți), ușoară (16,15%), medie (29,23%) și gravă (39,23%). Pacienții au fost supravegheați timp de 12 luni de tratament (cu tiamazol). La fiecare etapă a monitorizării (la prima adresare și peste 0,5, 1, 3, 6 și 12 luni de la inițierea tratamentului) s-a efectuat examenul clinic și apreciată funcția glandei tiroide, prin dozarea hormonilor tiroidieni. **Rezultate:** Peste 3 luni de tratament la pacienții cu GDT persistă fatigabilitatea, transpirațiile, palpitațiile, nervozitatea, iar cei cu HS devin asimptomatici. În tireotoxicoza subclinică și ușoară normalizarea hormonilor tiroidieni survine peste 1-3 luni de tratament, iar în medie și gravă peste 6-12 luni. Normalizarea nivelului tireotropinei (TSH) survine la toți peste 6-12 luni. **Concluzii:** Eutiroidia clinică survine mai devreme comparativ cu eutiroidia biochimică. Normalizarea indicilor hormonalii depinde de severitatea tireotoxicozei, fiind mai precoce în formele ușoară și subclinică, comparativ cu formele medie și gravă. Drept criterii de apreciere a eficacității tratamentului servește normalizarea nivelului atât de hormoni tiroidieni, cât și de TSH. **Cuvinte-cheie:** hipertiroidie subclinică, gușă difuză toxică, tireotoxicoză, dinamica manifestărilor clinice, dinamica hormonilor tiroidieni, hormonul tireostimulator.

### Summary

Compared with overt hyperthyroidism (OH), the dynamics of clinical manifestations of symptomatic subclinical hyperthyroidism (SH) during treatment is little known. **Objective Subjects and methods:** The study included 130 patients (20 men and 110 women) with Grave's disease, with average age  $38,23 \pm 10,52$  years and average disease duration of  $6,88 \pm 3,26$  months and 20 healthy people. Patients were divided into 4 groups: with subclinical (15,38% patients), mild (16,15%), medium (29,23%) and severe (39,23%) hyperthyroidism (thyrotoxicosis). Patients were supervised for 12 months of treatment (with tiamazol). At each stage of monitoring (on the first addressing and over 0.5, 1, 3, 6 and 12 months after initiation of treatment) is carried out clinical examination and thyroid function is assessed by thyroid hormone dosage. **Results:** After 3 months of treatment in patients with OH persist fatigue, sweating, palpitation, nervousness, but those with SH are asymptomatic. In SH and easy thyrotoxicosis normal thyroid hormone occurs over 1-3 months of treatment, but in medium and serious thyrotoxicosis on average over 6-12 months. Normalization of thyroid-stimulating hormone level (TSH) occurs at them all over 6-12 months. **Conclusions:** Clinical euthyroidism is achieving earlier compared with biochemical euthyroidism. Normalization of hormone level depends on the severity of thyrotoxicosis, being more in the early and mild forms of thyrotoxicosis compared with medium and serious forms. As criteria for assessing the effectiveness of treatment are the normalization of thyroid hormones and TSH levels. **Key words:** subclinical hyperthyroidism, Grave's disease, thyrotoxicosis, evolution of clinical manifestations, evolution of thyroid hormones levels, thyroid-stimulating hormone.

### Introducere

Tabloul clinic în GDT la debutul bolii este bine cunoscut: este divers și include semne și simptome de afectare a diferitor organe și sisteme, în primul rând a sistemului cardiovascular și sistemului nervos central [3, 10]. Spre deosebire de hipertiroidia manifestă, hipertiroidia subclinică se prezintă clinic mai des asimptomatic, iar când sunt prezente, manifestările clinice sunt mai puțin pronunțate și nu atât de specifice [2, 17]. Sunt

puține studii care examinează manifestările clinice și calitatea vieții la pacienții cu HS [8]. În genere, importanța clinică a HS rămâne încă de stabilit, tratamentul HS este controversat, iar dinamica manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului HS simptomatice este puțin cunoscută [2, 8, 17].

La pacienții cu GDT, după câteva luni de tratament, cu toate că se obține eutiroidie clinică și nivelul hormonilor tiroidieni se normalizează, nivelul seric al TSH rămâne micșorat pe

parcursul a săptămâni ori luni. Deși cauza veridică a persistenței nivelului scăzut de TSH nu este cunoscută, aceasta poate fi atribuită recuperării tardive a interrelației axului tiroidă-hipofiză după o durată îndelungată de exces de hormoni tiroidieni [9]. În ultimul timp sunt descrise alte mecanisme sugestive. Prummel et al. (2000) relatează faptul că celulele foliculo-stelate din hipofiza anterioară posedă receptori pentru TSH, iar secreția de TSH poate fi reglată prin intermediul acestora cu ajutorul unui mecanism feed-back paracrin [14]. Astfel, anticorpii anti-receptor TSH prin acțiune în calitate de ligand pe receptorii TSH intrahipofizari, pot cauza supresia secreției de TSH [14]. Brokken et al. (2001) relatează că anticorpii tireostimulatori suprimă nivelul seric de TSH independent de nivelul hormonilor tiroidieni periferici [4].

### Scopul lucrării

Studierea dinamicii manifestărilor clinice și statusului hormonal tiroidian la pacienții cu gușă toxică difuză pe parcursul tratamentului.

### Material și metode

Studiul include 130 de pacienți cu GDT primar depistată și 20 persoane sănătoase (în total 150 subiecți). Raportul bărbați-femei a constituit 1/5,5 (20 bărbați și 110 femei), iar vârsta medie a fost  $38,23 \pm 10,52$  ani (cuprinsă în limitele de la 18 până la 54 ani). Durata medie a maladiei a constituit  $6,88 \pm 3,26$  luni. Diagnosticul endocrin a fost stabilit prin examen clinic, determinări hormonale (nivel crescut al hormonilor tiroidieni totali – triiodtironina (TT3 > 2,8 nmol/l) și tiroxina (TT4 > 160 nmol/l), asociat cu nivel scăzut al tireotropinei (TSH < 0,1 mUI/l) și examen ecografic al tiroidei (caracter difuz al modificărilor și absența formațiunilor de volum). Prezența procesului autoimun tiroidian a fost constatat prin determinarea anticorpilor anti-tireoperoxidază (AntiTPO) și anticorpilor anti-receptor TSH (ultimii au fost apreciați doar la 32 pacienți). Drept HS au fost considerate cazurile cu nivelul de TSH < 0,1 mUI/l și nivelul TT3 și TT4 în limitele valorilor normale de referință.

Lotul studiat a fost împărțit în 4 grupe în dependență de severitatea și gradul de manifestare a tireotoxicozei. Astfel, repartitia pe grupe a fost următoarea: pentru subclinică 20 pacienți (15,38%) – grupul 1, pentru tireotoxicoza ușoară 21 pacienți (16,15%) – grupul 3, pentru medie 38 pacienți (29,23%) – grupul 4 și pentru gravă 51 pacienți (39,23%) – grupul 5. Persoanele sănătoase (grupul 1 din studiu) au format lotul martor.

Pacienții au primit tratament antitiroidian după principiul clasic de tratament și supraveghere ale GDT. În calitate de preparat antitiroidian a fost utilizat thiamazolul. Dozele inițiale, în dependență de severitatea tireotoxicozei, au constituit 20-40 mg/zi. După normalizarea hormonilor tiroidieni, dozele au fost scăzute treptat până la dozele de menținere, care au constituit 5-15 mg/zi. În calitate de betablocatori a fost utilizat metoprololul (50-100 mg/zi) sau propranololul (30-120 mg/zi).

Toți pacienții au fost supravegheați pe o perioadă de 12 luni de la inițierea tratamentului. La fiecare etapă a monitorizării (prima spitalizare momentul internării și peste 0,5, 1, 3, 6 și 12 luni de tratament) a fost efectuat examenul clinic, apreciate funcția glandei tiroide (prin dozarea hormonilor serici TT3, TT4, TSH) și persistența procesului autoimun

intratiroidian (prin determinarea AntiTPO și anticorpilor tireostimulatori).

### Rezultatele proprii

La toți pacienții cu GDT au fost prezente semne și simptome clinice caracteristice acestei afecțiuni. La pacienții cu HS, similar HM, în tabloul clinic au predominat semnele și simptomele cardiovasculare și neuropsihice. Manifestările clinice, evaluate inițial până la începutul tratamentului, și după 1 și 3 luni de tratament sunt prezentate în Tabelul 1.

Analiza dinamică a manifestărilor clinice la pacienții cu HM a prezentat o ameliorare continuă a tuturor semnelor și simptoamelor clinice după 1 și 3 luni de tratament. Concomitent, unele din acestea, regresând în prima lună, au dispărut spre luna a treia de tratament (Tabelul 1).

La pacienții cu HS, comparativ cu HM, manifestările clinice regresează mai rapid, astfel încât în luna a 3-a de tratament toți pacienții au devenit asimptomatici.

Dinamica parametrilor clinici cardiovasculari în dependență de forma clinică și gradul de severitate a hipertiroidiei. Grupele de studiu, inițial au fost comparate între ele, apoi fiecare grup în parte a fost comparat cu grupul de control. Rezultatele obținute la pacienții cu tireotoxicoză subclinică și ușoară sunt prezentate în Tabelul 2.

Analiza rezultatelor obținute după 2 săptămâni de tratament a demonstrat evoluție similară a manifestărilor clinice în tireotoxicoza subclinică și ușoară. Astfel, frecvența contracțiilor cardiace (FCC) s-a micșorat semnificativ ( $P < 0,001$ ) în ambele grupe. Aceeași dinamică de normalizare a prezentat și tensiunea arterială. Tensiunea arterială sistolică (TAS) și tensiunea arterială pulsatilă (TAP) se micșorează semnificativ ( $P < 0,001-0,01$ ), iar tensiunea arterială diastolică (TAD) se majorează ( $P < 0,01-0,05$ ) pentru ambele grupe după tratament. Analiza comparativă a relatat dispariția diferenței ( $P > 0,05$ ) cu grupul martor, pe parcursul primelor 2 săptămâni de tratament, privind toți parametrii clinici studiați (FCC, TAS, TAD și TAP), atât la pacienții cu HS, cât și la cei cu tireotoxicoză ușoară. Din această cauză indicii cardiovasculari, la etapele de 1 și 3 luni de tratament pentru pacienții cu tireotoxicoză subclinică și ușoară, nu au fost examinați.

Rezultatele obținute la pacienții cu tireotoxicoză medie sunt prezentate în Tabelul 3.

Comparativ cu valorile inițiale, peste 2 săptămâni de tratament, se micșorează FCC ( $P < 0,001$ ), valorile TAS ( $P < 0,05$ ) și TAP ( $P < 0,01$ ) și crește TAD ( $P < 0,05$ ). Aceeași tendință de micșorare a FCC ( $P < 0,001$ ), TAS ( $P < 0,05-0,01$ ), TAP ( $P < 0,001$ ) și de creștere a TAD ( $P < 0,05-0,01$ ) se menține pe toată perioada de evidență, în prima și a treia lună de tratament. Concomitent, valorile obținute devin similare celor din lotul martor ( $P > 0,05$ ) pentru TAS peste 2 săptămâni de tratament, pentru TAD și TAP peste 1 lună de tratament, iar pentru FCC peste 3 luni de tratament.

Rezultatele obținute la pacienții cu tireotoxicoză gravă sunt prezentate în Tabelul 4.

După 2 săptămâni de tratament s-a stabilit următoarea dinamică a indicilor cardiovasculari (comparativ cu valorile inițiale): a scăzut vădit FCC ( $P < 0,001$ ), TAS ( $P < 0,05$ ) și TAP ( $P < 0,001$ ). Pe parcursul întregii perioade de tratament, la 1 și 3 luni, continue scăderea semnificativă a valorilor FCC ( $P < 0,001$ ), TAS ( $P < 0,01$ ), TAP ( $P < 0,001$ ) și creșterea TAD

Tabelul 1

Frecvența semnelor clinice la pacienții cu gușă difuză toxică inițial și pe parcursul tratamentului

		Hipertiroidie manifestă			Hipertiroidie subclinică		
		inițial	1lună	3luni	inițial	1lună	3luni
Gușă	Gușă	100%		100%	100%		
	Uniformă	67%			100%		
	Predomină un lob	33%					
	Gr1-2	22%		31%	100%		
	Gr2-3	56%		63%			
	Gr3-4	22%		6%			
Semne oculare	Prezența cel puțin a 3 semne	62%		14%	20%	0	0
Oftalmopatie		73%	73%	73%	0	0	0
<b>Semne de tireotoxicoză:</b>							
Semne de hipermetabolism	Fatigabilitate	100%	76%	42%	95%	40%	0
	Transpirații	89%	52%	16%	55%	10%	0
	Termofobie	95%	47%	0	40%	0	0
	Subfebrilitate	37%	0	0	0	0	0
Manifestări cardiovasculare	Palpitații	93%	74%	23%	95%	15%	
	Tahicardie sinusală	86%	14%		30%	0	0
	Fibrilație atrială	14%	13%	13%	0	0	0
Manifestări neuro-psihe	Nervozitate	85%	31%	9%	90%	40%	
	Tremor	100%	57%	0	35%	0	0
	Emotivitate	76%	24%	6%	85%	35%	0
	Neliniște	76%	22%	0	0	0	0
	Insomnie	71%	0	0	0	0	0
	Anxietate	70%	16%	0	0	0	0
	Hiperchinezie	67%	12%	0	0	0	0
	Tahilalie	50%	0	0	0	0	0
Manifestări digestive	Apetit crescut	73%	17%	0	60%	0	0
	Apetit păstrat	27%			40%		
	Pierdere ponderală	86%	0	0	90%	0	0
	Până la 10 kg	63%			100%		
	Între 10-20 kg	26%					
	Mai mult de 20 kg	11%					
	Accelerarea tranzitului intestinal (inclusiv diaree)	50%	7%	0	10%	0	0

Tabelul 2

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză subclinică și ușoară pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică					Ușoară				
		inițial	P 1-2	0,5 luni	P 2-2.1	P 1-2.1	inițial	P 1-3	0,5 luni	P 3-3.1	P 1-3.1
		1	2	2.1			3		3.1		
Ps	74,9± 4,79	86,5 ± 5,27	**	77,6 ± 5,90	***	a	92,8± 6,07	***	77,5± 6,05	***	a
TAS	127,25± 9,93	136,2 ±14,54	*	125,75 ± 7,5	**	a	138,5 ± 12,68	**	128,25± 8,2	**	a
TAD	71,25± 7,23	65,5 ± 6,86	*	69,75 ± 4,72	*	a	65,5 ± 6,05	**	70± 5,62	*	a
TAP	56± 6,86	72,3± 11,53	***	57,0 ±7,15	***	a	73,0 ± 12,18	***	58,25±8,8	***	a

Notă: \*\*\* - P<0,001; \*\* - P<0,01; \* - P<0,05; a - P>0,05;

(P<0,001). În același timp, valorile TAS devin similare grupului martor (P>0,05) peste 2 săptămâni de tratament, iar valorile TAD, TAP și frecvenței contracțiilor cardiace doar peste 3 luni de tratament.

Dinamica parametrilor hormonalți în dependență de forma clinică și gradul de severitate a hipertiroidiei

Parametrii s-au studiat până și la 0,5, 1, 3, 6 și 12 luni după inițierea tratamentului. Grupele de studiu, inițial au fost

Tabelul 3

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză medie pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Medie										
		inițial	P 1-4	0,5 luni	P 4-4.1	P 1-4.1	1 lună	P 4-4.2	P 1-4.2	3 luni	P 4-4.3	P 14.3
	1	4		4.1			4.2			4.3		
Ps	74,9± 4,79	105,57± 6,33	***	80,72 ± 4,01	***	***	78,71± 5,26	***	*	76,86± 5,82	***	a
TAS	127,25± 9,93	138,21± 12,49	**	128,39± 5,62	*	a	127,32± 7,76	*	a	125,18± 6,87	**	a
TAD	71,25± 7,23	63,21± 7,23	***	66,79 ± 7,1	*	*	68,93± 5,67	*	a	69,46± 4,38	**	a
TAP	56±6,86	75,71± 9,20	***	60,35± 7,32	**	*	58,39± 8,28	***	a	56,43± 6,65	***	a

Notă: \*\*\* -  $P < 0,001$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \* -  $P < 0,05$ ; a -  $P > 0,05$ ;

Tabelul 4

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză gravă pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică										
		inițial	P 1-5	0,5 luni	P 5-5.1	P 1-5.1	1 lună	P 5-5.2	P 1-5.2	3 luni	P 5-5.3	P 1-5.3
	1	5		5.1			5.2			5.3		
Ps	74,9± 4,79	125,84± 7,56	***	85,25± 5,44	***	***	81,06± 3,93	***	***	77,68± 5,79	***	a
TAS	127,25± 9,93	138,28± 12,48	**	131,09± 9,22	*	a	129,53± 7,97	**	a	128,91± 9,48	**	a
TAD	71,25± 7,23	59,38± 6,69	***	64,69± 4,74	***	***	67,19± 5,67	***	*	70,63± 6,19	***	a
TAP	56±6,86	78,91± 10,29	***	65,00± 10,31	***	***	61,93± 9,59	***	*	59,22± 8,34	***	a

Notă: \*\*\* -  $P < 0,001$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \* -  $P < 0,05$ ; a -  $P > 0,05$ ;

Tabelul 5

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu hipertiroidie subclinică pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.2
T3	1,73 ± 0,42	2,80 ± 0,16	2,69 ± 0,31	2,34± 0,35	1,9± 0,39	1,88± 0,37	1,73± 0,32
T4	119,85 ± 22,68	156,55 ± 9,33	154,6 ± 21,7	145,7± 19,81	134,35± 14,04	126,8± 22,63	107,2± 21,24
TPO	101,0 ± 0,00	477,5 ± 185,54	400 ± 182,6	280± 75,83	190± 65,19	153,2± 61,65	166,2± 154,77
TSH	1,83 ± 0,94	0,025 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,2± 0,2	1,01± 0,54	1,56± 0,81	2,48± 0,99

comparate între ele, apoi fiecare grup în parte a fost comparat cu grupul de control. Analiza dinamică a nivelului TT3 și TT4 a constatat persistența tendinței de scădere semnificativă a acestora pe parcursul întregii perioade de evidență comparativ cu nivelul inițial în toate grupele studiului. Evoluție similară, dar de creștere suportă TSH-ul începând cu prima lună de tratament.

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu HS pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelul 5, diferențele fiind descrise în text.

Cu toate că conform definiției HS se caracterizează prin valori normale ale hormonilor tiroidieni periferici în asociere cu nivel suprimat de TSH, analiza comparativă a valorilor

grupului martor cu HS tratată arată menținerea unei diferențe semnificative ( $P < 0,001$ ) la 1 lună de tratament pentru toți hormonii (T3 T4 și TSH). Lipsa diferenței, comparativ cu lotul martor ( $P > 0,05$ ), atât pentru TT3 cât și pentru TT4, se observă doar la a 3-a lună de tratament, iar pentru TSH doar la a 6 lună de tratament. Spre lunile 6-12 de tratament se normalizează și nivelul anticorpilor antiTPO ( $P > 0,05$ ).

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu tireotoxicoză ușoară și medie pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelele 6 și 7 respectiv, diferențele fiind descrise în text.

La pacienții cu tireotoxicoză ușoară și medie, nivelul hormonilor TT3 și TT4, cu toate că se menține net mai mare ( $P < 0,001-0,05$ ) pe parcursul primelor 3 luni de tratament

Tabelul 6

Dinamica evoluției indicilor paraclini la pacienții cu tireotoxicoză ușoară pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Ușoară					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	3	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5
T3	1,73 ± 0,42	3,23 ± 0,57	2,42± 0,38	2,33± 0,31	1,96± 0,33	1,8± 0,29	1,78± 0,27
T4	119,85 ± 22,68	225,3 ± 48,94	175,65± 22,41	165,1± 15,7	137,9± 21,54	124,1± 21,13	115,3± 22,77
TPO	101,0 ± 0,00	400,0 ± 120,0	335± 137,23	270± 170,88	172,5± 71,82	125± 20,82	102,5± 12,58
TSH	1,83 ± 0,94	0,025 ± 0,026	0,12± 0,07	0,26± 0,22	0,77± 0,49	2,19± 0,99	2,81± 0,81

Tabelul 7

Dinamica evoluției indicilor paraclini la pacienții cu tireotoxicoză medie pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Medie					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	4	4.1	4.2	4.4	4.4	4.5
T3	1,73 ± 0,42	4,74± 0,94	3,05 ± 0,37	2,35± 0,37	1,95± 0,2	1,79± 0,28	1,82± 0,21
T4	119,85 ± 22,68	240,04± 44,15	185,1 ± 20,36	159,43± 19,65	136,68± 15,36	127,79± 17,32	117,1± 16,96
TPO	101,0 ± 0,00	852,0± 1207,5	665,4 ± 917, 18	614± 776,2	234± 155,18	176± 139,03	141± 100,15
TSH	1,83 ± 0,94	0,022± 0,03	0,04 ± 0,05	0,74± 0,48	0,8± 0,43	1,03± 0,32	1,63± 0,45

Tabelul 8

Dinamica evoluției indicilor paraclini la pacienții cu tireotoxicoză gravă pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Gravă					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	5	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5
T3	1,73 ± 0,42	7,64± 1,81	4,67± 1,25	4,04± 1,01	2,44± 0,38	2,15± 0,41	1,99± 0,38
T4	119,85 ± 22,68	299,97± 64,45	212,± 39,32	195,53± 25,67	158,19± 26,73	132,91± 22,35	126,19± 21,55
TPO	101,0± 0,00	852,0± 1207,5	665,4 ± 917, 18	348,89± 151,2	345,56± 151,34	177,78± 73,62	161,11± 80,38
TSH	1,83 ± 0,94	0,022± 0,03	0,04 ± 0,05	0,21± 0,16	0,8± 0,41	0,7± 0,3	1,87± 0,42

comparativ cu lotul martor, scade treptat și se cuprinde în limitele normei de referință peste 1 lună pentru TT3 și peste 3 luni pentru TT4. Dispariția diferenței, comparativ cu lotul martor a indicilor ambilor hormoni tiroidieni TT3 și TT4, s-a constatat peste 6 luni de tratament ( $P>0,05$ ).

Nivelul TSH peste 2 săptămâni de tratament în tireotoxicoza medie a rămas în limitele semnalate până la tratament ( $P>0,05$ ), iar în cea ușoară a crescut ( $P<0,001$ ).

Având tendință constantă de creștere ( $P<0,001$ ) pe toată durata evidenței, comparativ cu nivelul până la tratament, nivelul TSH devine similar ( $P>0,05$ ) grupului de control peste 6 luni de tratament pentru tireotoxicoza ușoară și peste 12 luni pentru medie.

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu tireotoxicoză gravă pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelul 8, diferențele fiind descrise în text.

Analiza indicilor hormoni TT3 și TT4 a demonstrat tendință de scădere pentru ambii începând cu prima lună de tratament, însă normalizarea acestora se semnaleză mult mai târziu, inițial nivelul TT4, care doar la 12 luni devine similar grupului martor ( $P>0,05$ ), apoi și TT3. Nivelul TT3 și la 12 luni de tratament se mai menține mai mare comparativ cu grupul de control ( $P<0,05$ ). Cu toate că nivelul de TSH crește progresiv ( $P<0,001$ ) pe toată perioada de evidență, el rămâne scăzut comparativ cu norma ( $P<0,001$ ) și doar peste 12 luni atinge limitele lotului martor ( $P>0,05$ ).

Pentru toate grupele studiate, în cursul tratamentului titrul anticorpilor antiTPO, față de cu nivelul inițial, a scăzut, paralel cu scăderea nivelului hormonilor tiroidieni și creșterea TSH, totodată, comparativ cu lotul martor, acesta se menține constant crescut pe tot parcursul perioadei de evidență. De menționat faptul că la pacienții cu tireotoxi-

coză gravă și medie valorile medii inițiale ale antiTPO au fost mai mari (Tabelul 2), iar scăderea acestora mai lentă pe parcursul tratamentului comparativ cu tireotoxicoza subclinică și ușoară. Titru pozitiv al anticorpilor antireceptor TSH (anti-rTSH) a fost prezent la toți 32 pacienți studiați (100%) și a constituit la debutul bolii  $21,51 \pm 14,14$  U/l, fiind semnificativ mai mare ( $P < 0,001$ ) în comparație cu lotul martor ( $1,0 \pm 0,0$  U/l). Analiza dinamică a nivelului anti-rTSH a constatat lipsa diferenței semnificative ( $P > 0,05$ ) peste 1 și 3 luni de tratament (respectiv  $17,92 \pm 13,20$  U/l și  $17,76 \pm 16,45$  U/l) comparativ cu nivelul inițial.

## Discuții

Unul din obiectivele studiului a fost aprecierea dinamică a manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului. Datele studiului nostru confirmă diversitatea manifestărilor clinice prezente la pacienții cu GDT și menționată în literatura de specialitate [1, 3, 19, 20, 22]. Similar altor studii [10, 11, 20], în studiul nostru cele mai frecvente semne clinice au fost: fatigabilitatea, tremurul, palpitațiile, intoleranța temperaturilor ridicate, transpirațiile, scăderea ponderală și nervozitatea. Ameliorarea simptomelor clinice a fost observată în scurt timp după inițierea terapiei specifice cu antitiroidiene de sinteză și betabloclatori. Scăderea semnificativă a FCC, îmbunătățirea indicilor valorilor tensiunii arteriale, iar la unii pacienți s-a observat adaos ponderal sau chiar dispariția unor semne clinice, s-au înregistrat în primele săptămâni de tratament. Peste 1 lună de tratament tahicardia sinusală se menținea doar la 14% pacienți și nu era prezentă la nici un pacient peste 3 luni de tratament. Concomitent, doar la 1 pacient cu fibrilație atrială s-a observat restabilirea ritmului sinusal. Similar datelor proprii, în studiul efectuat de F. Osman et al. [13], din parametrii hemodinamici FCC și valorile tensiunii arteriale devin similare grupului de control după tratament, iar prevalența crescută a fibrilației atriale persistă. În acest studiu, din manifestările clinice au predominat palpitațiile care au persistat în ambele grupe de hipertiroidie (manifestă și subclinică) chiar și după restabilirea eutiroidiei.

Oftalmopatia endocrină, considerată afecțiune autoimună independentă [22, 23], ocupă un loc deosebit în tabloul clinic al GDT. La pacienții investigați de noi oftalmopatia endocrină, în diverse grade de manifestare, s-a determinat la 73% pacienți. Persistența oftalmopatiei, cu scăderea intensității manifestărilor peste 1 și 3 luni de tratament se explică prin evoluție independentă a oftalmopatiei comparativ cu cea a tireotoxicozei [22, 23].

În studiul nostru, la pacienții cu HS manifestările clinice au fost similare HM, unele semne având aceeași frecvență (fatigabilitatea, palpitațiile, nervozitatea, emotivitatea, pierderea ponderală). Aceste semne, într-o proporție mult mai mică, persistau și peste o lună de tratament specific, dar au dispărut spre luna a 3-a. Date similare au fost redată și de alți autori [16, 21] J. A. Sgarbi et al. [16] relatează că la pacienții cu HS, similar HM, după atingerea eutiroidiei, a scăzut semnificativ FCC și numărul total de bătăi cardiace, numărul de contracții atriale și ventriculare precoce pe parcursul a 24 ore. În studiul efectuat de O. Yönm et al. [21] în grupul de pacienți cu HS supuși tratamentului cu antitiroidiene frecvența tuturor manifestărilor clinice sa micșorat pe parcursul tratamentului. S-a observat că frecvența fatigabilității, nervozității, palpitațiilor, transpirațiilor,

apetitului crescut s-a micșorat esențial, iar tremurul a dispărut peste 3 luni de tratament.

Alt obiectiv al studiului a fost aprecierea dinamică a nivelului hormonilor tiroidieni și TSH pe parcursul tratamentului. Scăderea nivelului hormonilor tiroidieni T3 și T4 sub influența tratamentului a fost treptată și, în dependență de severitatea tireotoxicozei, normalizarea lor se evidențiază peste 1-3 luni în formele ușoară și subclinică și peste 6 luni în formele medie și gravă de tireotoxicoză. Pe o perioadă mai îndelungată rămâne neschimbat (suprimat) nivelul seric al TSH-lui. Durata acestei persistențe la fel este în dependență de severitatea tireotoxicozei, în formele ușoară și subclinică atingând 6 luni, iar în formele medie și gravă până la 12 luni. Aceste particularități ale evoluției bolii sub tratament se observă și în alte studii de specialitate [5, 6, 7]. În studiul efectuat de Y. J. Chung et al. [7] normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni se atinge respectiv peste  $2,5 \pm 1,6$  luni pentru TT3,  $2,4 \pm 1,5$  luni pentru TT4 și  $2,0 \pm 1,2$  luni pentru fT4, în timp ce nivelul seric al TSH se restabilește peste  $8,7 \pm 5,9$  luni. În plus, în acest studiu, se remarcă că persistența supresiei nivelului TSH la pacienții cu GDT pe parcursul tratamentului poate fi explicată prin severitatea tireotoxicozei și timpul de normalizare a hormonilor tiroidieni. În studiul efectuat de L. J. S. Brokken et al. (2003) [5] eutiroidismul a fost obținut la toți pacienții după  $6,7 \pm 1,5$  luni de tratament cu antitiroidiene; la acest moment nivelul hormonilor serici, cu excepția TSH, fiind în limitele normale de referință. În studiul efectuat de C. Carella et al. [6] toți pacienții au devenit eutiroidici clinic și biochimic peste 7-9 luni de la începutul tratamentului. În acest studiu, din momentul când hormonii tiroidieni ating limitele valorilor de referință, au fost necesare 6-12 luni pentru ca nivelul seric de TSH să devină mai mare de 1,0 mUI/l.

Similar dinamicii TSH, pentru dispariția anti-rTSH de asemenea este necesară o perioadă îndelungată de tratament. În studiul nostru am observat că peste 3 luni de tratament nivelul anti-rTSH, având tendință de scădere, rămâne similar celui inițial. M. Tătaru-Abagiu et al. [18] relatează despre prezența nivelului crescut la 83,33% pacienți cu GDT, iar evaluarea după 1 an de tratament a evidențiat normalizarea acestora în procent de 31,03%.

Privitor la tireotoxicoza subclinică, în studiul nostru diferența semnificativă a valorilor TT3 și TT4, comparativ cu lotul martor, dispare în luna a treia, iar a TSH în luna a șasea de tratament. În studiul efectuat de J. A. Sgarbi et al. [16] la pacienții cu HS, peste 6 luni de tratament, la obținerea eutiroidiei, nu s-a înregistrat o diferență semnificativă comparativ cu grupul de control pentru hormonii tiroidieni și TSH. În acest studiu nivelul seric al fT4, fiind în limitele normale la inițierea tratamentului, scade semnificativ după obținerea eutiroidiei, iar nivelul seric al TSH atinge valorile normale în mediu peste 2,5 luni. În studiul efectuat de S. Gulseren et al. [12] durata de recuperare a hipertiroidiei subclinice de la începutul tratamentului a constituit  $9,1 \pm 6,9$  luni.

Datele obținute în dinamica tratamentului demonstrează că în procesul de echilibrare a tireotoxicozei simptomele clinice determinate de efectul nivelului crescut al hormonilor tiroidieni asupra sistemului simpato-adrenal se ameliorează în perioada inițială de tratament, pe când scăderea veridică a nivelului de hormoni tiroidieni se desfășoară mai treptat și depinde de gravitatea tireotoxicozei. La pacienții cu tireotoxicoză ușoară, normalizarea indicilor hormonală are loc la etapele mai timpu-

rii, peste 3 luni, pe când în formele gravă și medie peste 6-12 luni de tratament.

Totodată, păstrarea de durată a fenomenului de supresie a TSH (timp de peste 6-12 luni) demonstrează dereglarea interrelației inverse în axa tiroidă – hipofiză în GDT drept una din verigile esențiale în patogenia acestei afecțiuni. Astfel, persistența supresiei nivelului de TSH în dinamica tratamentului poate servi drept confirmare a valorii acestui parametru pentru supravegherea de durată a tratamentului cu antitiroidiene de sinteză la pacienții cu GDT și indică necesitatea continuării tratamentului cu antitiroidiene după normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni T3 și T4.

### Concluzii

- Utilizarea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză și beta-blocatori asigură ameliorarea simptomelor clinice în primele săptămâni de tratament.
- Manifestările clinice sunt prezente și atunci când nivelul hormonilor tiroidieni ating valori în limitele normale de referință.

- Eutiroidia clinică survine mai devreme comparativ cu eutiroidia biochimică. În dependență de severitatea și gradul de manifestare a tireotoxicozei, eutiroidia clinică se obține în prima lună de tratament pentru tireotoxicoză ușoară și subclinică și în luna a 3-a pentru tireotoxicoza medie și gravă.
- Eficacitatea tratamentului în sensul normalizării indicilor hormonalți depinde de severitatea tireotoxicozei, fiind mai evidentă și mai precoce în formele ușoară și subclinică (la 3-6 luni de tratament), comparativ cu forme medie și gravă (peste 6-12 luni de tratament).
- Pentru obținerea normalizării nivelului TSH este nevoie de tratament cu antitiroidiene în doze de menținere pe o perioadă mai îndelungată (6-12 luni).
- Drept criterii de apreciere a eficacității tratamentului servesc nu doar normalizarea nivelului de hormoni tiroidieni, dar și normalizarea nivelului de TSH.

### Bibliografie

1. BECHER, K.L. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism second edition Philadelphia 1995: p. 404-412.
2. BIONDI, B., COOPER, D. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction *Endocrine Reviews* 2008; Vol. 29 (1): p. 76-131.
3. BRENT, G. Graves' disease *New England Journal of Medicine* 2008 Vol. 358(24): p. 2594-25605.
4. BROKKE, L.J.S., SCHEENHART, J.W.C., WIERSINGA, W.M., PRUMMEL, M.F. Suppression of serum TSH by Graves' IgG: evidence for a functional pituitary TSH receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 Vol. 86(10): p. 4814-4817.
5. BROKKE, L.J.S., WIERSINGA, W.M., PRUMMEL, M.F. Thyrotropin receptor autoantibodies are associated with continued thyrotropin suppression in treated euthyroid Graves' disease patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 Vol. 88(9): p. 4135-4138.
6. CARELLA, C., MAZZIOTTI, G., SORVILLO, F., PISCOPO, M., CIOFFI, M., PILLA, P., NERSITA R., IORIO S., AMATO G., BRAVERMAN LE, ROTI E. Serum Thyrotropin Receptor Antibodies Concentrations in Patients with Graves' Disease Before, at the End of Methimazole Treatment, and After Drug Withdrawal: Evidence That the Activity of Thyrotropin Receptor Antibody and/or Thyroid Response Modify During the Observation Period *Thyroid*. 2006, Vol. 16(3): p. 295-302.
7. CHUNG, Y.J., LEE, B.W., KIM, J.Y., JUNG, J.H., MIN, Y.K., LEE, M.S., LEE, M.K., KIM, K.W., CHUNG, J.H. Continued suppression of serum TSH level may be attributed to TSH receptor antibody activity as well as the severity of thyrotoxicosis and the time to recovery of thyroid hormone in treated euthyroid Graves' patients *Thyroid*. 2006 Vol. 16(12): p. 1251-1257.
8. COOPER, D. Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; Vol. 92(1): p. 3-9.
9. FRANKLYN, J.A. 1994 The management of hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine* Vol. 330: p. 1731-1738.
10. GINSBERG, J. Diagnosis and management of Graves' disease *The Canadian Medical Association Journal* 2003 Vol. 168 (5): p. 575-595.
11. GREENSPAN, F.S., *The Thyroid Gland in Greenspan F.S., Gardner D.G. Basic and Clinical Endocrinology. Seventh edition. Lange and McGraw-Hill* 2004: p. 215-295.
12. GULSEREN, S., GULSEREN, L., HEKIMSOY, Z., CETINAY, P., OZEN, C., TOKATLIOGLU, B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction *Archives of Medical Research* 2006 Vol. 37(1): p. 133-139.
13. OSMAN, F., FRANKLYN, J.A., HOLDER, R.L., SHEPPARD, M.C., GAMMAGE, M.D. Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improve with treatment in patients with hyperthyroidism. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; Vol. 49(1): p. 71-81.
14. PRUMMEL, M.F., BROKKE, L.J.S., MEDURI, G., MISRAHI, M., BAKKER, O., WIERSINGA, W.M. Expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in the folliculo-stellate cells of the human anterior pituitary. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 Vol. 85(11): p. 4347-4353.
15. ROSS, D.S., DANIELS, G.H., GOUVEIA, D. 1990 The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 71: p. 764-769.
16. SGARBI, J.A., VILLACA, F., GARBELINE, B., VILLAR, H.E., ROMALDINI, J.H. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 Vol. 88(4): p. 1672-1677.
17. SURKS, M.I., ORTIZ, E., DANIELS, G.H., SAWIN, C.T., COL, N.F., COBIN, R.H., FRANKLYN, J.A., HERSHMAN, J.M., BURMAN, K.D., DENKE, M.A., GORMAN, C., COOPER, R.S., WEISSMAN, N.J. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; Vol. 291(2): p. 228-238.
18. TĂTĂRU-ABAGIU, M., BISTRICEANU, M., POPESCU, M., BISTRICEANU, I., ZAMFIR, G. Cercetarea evoluției sub tratament a anticorpilor antitiroidieni la pacienții cu afecțiuni autoimune tiroidiene *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* 2006 Vol. 5(1): p. 11-21.
19. WEETMAN, A.P. *Autoimmune Diseases in Endocrinology* Humana Press Totowa, New Jersey; 2008: p. 117-137.
20. WEETMAN, A.P. Graves' disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000 Vol. 343(17): p. 1236-1248.
21. YÖNEM, O., DÖKMEŞA, H.S., ASLAN, S.M., ERSELCAN, T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? *Endocrine journal* 2002; Vol. 49(3): p. 307-314.
22. ДЕДОВ, И.И., МЕЛЬНИЧЕНКО, Г.А., ФАДЕЕВ, В.В. *Эндокринология*. Москва 2000: с. 172-189.
23. ПОТЕМКИН, В.В. *Эндокринология* Москва, Медицина 1999: с. 140-191.

# NEURALGIA DE TRIGEMEN. ABORDARE MODERNA A TEHNICEI PERCUTANE CLASICE

## TRIGEMINAL NEURALGIA. MODERN APPROACH TO CLASSICAL PERCUTANEOUS TECHNIQUE

Marcel IVANOV<sup>1</sup> MD, PhD, BSc, Ion POEATA<sup>2</sup> MD, PhD, Professor

<sup>1</sup>Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Liverpool, United Kingdom

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență « Sf. Treime », Iași, Romania

### Rezumat

Scopul acestei lucrări este de a prezenta termocoagularea percutana cu radiofrecvența transforamen oval ghidata de neuronavigație în tratamentul nevralgiei de trigemen esențiale. Metode. Utilizarea neuronavigatiei în vederea localizării cu precizie maxima a foramenului oval a fost utilizata la 4 pacienți cu nevralgie de trigemen în perioada 01.12.2006 – 30.04.2007. Toți patru pacienți au dezvoltat farmacorezistența la tratamentul medicamentos al nevralgiei de trigemen. Vârsta pacienților a fost între 62 și 78 ani. Rezultate. Neuronavigatia oferă o precizie crescută în timpul localizării foramenului oval în vederea termocoagulării cu radiofrecvența a ganglionului Gasser, ducând la sporirea confortului neurochirurgului în momentul atingerii țintei și reducerea riscului de posibile complicații ale acestei proceduri. Concluzii. Termocoagularea cu radiofrecvența percutană transforamen oval ghidata de neuronavigatie este o metoda sigura și promițătoare pentru tratamentul nevralgiei de trigemen primare rezistent la medicamente, oferind controlul bun al durerii și reducerea riscului complicațiilor existente în timpul «vanatorii» foramenului oval în metoda clasica.

### Summary

The objective of this work is to present preliminary results of neuronavigation-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation in the treatment of trigeminal neuralgia. Methods. Percutaneous radiofrequency thermocoagulation guided by neuronavigation was used in four patients with trigeminal neuralgia admitted to our hospital between 01.12.2006 and 30.04.2007. All patients developed pharmacoresistance to drugs used in the treatment of trigeminal or have had adverse effects due to drug toxicity. The age of the patients was between 62 and 78 years. Results. All the patients had an immediate pain relief after the percutaneous thermocoagulation guided by neuronavigation. In one case where, trigeminal neuralgia was secondary to petroclival meningioma the pain has recurrence shortly after the operation. Neuronavigation is a useful tool that gives to the neurosurgeon the comfort of direct visualization of instrument position in any time of the operation. It helps preoperative planning of the optimal trajectory for needle insertion and together with intraoperative stimulation provides an increased precision of foramen ovale targeting, reducing the risk of complication associated with this procedure. Conclusion. Percutaneous thermocoagulation guided by neuronavigation in the treatment of essential neuralgia is a safe and promising procedure. It gives a good pain control and reduce the risk of postoperative complications caused by hunting of foramen ovale.

### Introducere

Nevralgie esențială de trigemen, afecțiune cu incidență de 3-5 cazuri la 100 000 populație<sup>6,7,14</sup> caracterizată prin dureri deosebit de puternice în teritoriul unui sau a mai multor ramuri ai nervului trigemen are propusă mai multe tehnici de tratament. Din momentul descrierii de către Hartel în 1912 a rizo- tomiei trigemenale transovale percutane, infiltrația cu glicerol<sup>4</sup> sau alcool, termoleziune prin radiofrecvență<sup>14,16</sup>, compresiune cu balon<sup>12</sup>, radiochirurgia stereotactica<sup>8,11</sup> – toate au fost folosite pentru distrugerea fasciculelor nervoase ai nervului trigemen în vederea tratamentului nevralgiei de trigemen. Astăzi termocoagularea prin radiofrecvență percutana<sup>3,14,16</sup> alături de radiochirurgia stereotactica<sup>8,11</sup> reprezintă metodele ablative de prima alegere în tratamentul acestei afecțiuni, la pacienți la care terapia medicamentoasă s-a dovedit a fi ineficientă sau pacientul a dezvoltat rezistența la medicamente<sup>1,16</sup>. Se pare că termocoagularea cu radiofrecvență percutana este mai eficientă decât când se dorește dispariția durerii, însă este asociată cu o rată de complicații mai mare comparativ cu

radiochirurgia stereotactica<sup>10</sup>. În mod clasic termocoagularea cu radiofrecvență trans foramen oval este ghidata de fluoroscopie care nu întotdeauna poate oferi o precizie înaltă în vederea șintirii foramenului oval. Numeroase complicații datorate „vânătorii” de foramen oval au fost descrise în literatura<sup>3,8</sup>. Mai târziu ghidarea de către CT a puncției foramenului oval a ameliorat acuratețea punționării și a redus rata de complicații. Termocoagularea cu radiofrecvență percutana ghidata de neuronavigație a fost descrisă relativ recent de neurochirurghi din Japonia și China<sup>9,16,17</sup> (din 2003). Noi prezentăm experiența noastră asupra primelor 4 cazuri de nevralgie de trigemen tratați în clinica noastră prin termocoagularea cu radiofrecvență transforamen oval percutana ghidata de neuronavigație.

### Material și metode

Toți pacienții incluși în studiul nostru au fost diagnosticați cu nevralgie de trigemen conform criteriilor Clasificării Internaționale a Cefaleei (International Classification of Headache Disorders). Nevralgia de trigemen este definită de Asociația



Internaționala pentru Studiul Durerii ca afecțiune unilaterală caracterizată prin dureri scurte de intensitate mare, sub formă de curent electric, cu instalare și terminare bruscă limitată la distribuția la unul sau mai multe ramuri ai nervului trigemen. Durerea este adesea provocată de stimuli triviali, inclusiv spălarea, bărbieritul, curățitul dinților sau alimentația și adeseori începe spontan. Mici arii din pliul nasolabial sau mandibulă pot fi în mod particular susceptibile la percepția durerii. Durerea dispare după perioade variabile. Trei din patru pacienți au avut o nevralgie de trigemen esențială, care nu răspunde la tratament conservator timp de cel puțin 6 luni. Al patrulea pacient a avut o nevralgie de trigemen secundară unui meningism petroclival. Toți pacienți diagnosticați cu nevralgie primară a trebuit să corespundă următoarelor criterii:

- A. Atacuri paroxistice de durere care durează de la o fracțiune de secundă până la două minute și afectează una sau mai multe ramuri ai nervului trigemen
- B. Durerea are cel puțin una din următoarele caracteristici:
  - i. Intensă, ascuțită, superficială
  - ii. Este precipitată de factori declanșatori
- C. Atacurile au caractere stereotipice la un pacient dat, având întotdeauna aceleași caracteristici (topografie, intensitate etc.)
- D. Nu există un deficit neurologic evident

Examenul CT sau RMN a fost folosit în studiul nostru în primul rând pentru a exclude o patologie asociată nevralgiei de trigemen și în al doilea rând pentru realizarea de reconstrucții 3D necesară pentru planificarea operației și pentru neuronavigație.

## PROCEDURA ȘI TEHNICA

Toți pacienți au primit premedicație cu Atropina (0,5 mg intramuscular) și sedați cu Propofol intravenos de către anestezist, conform protocolului din spitalul nostru. Pe durata intervenției au fost monitorizate frecvența cardiacă, presiunea arterială și saturația sanguină în oxigen.

### Tehnica chirurgicală

Achiziția de imagini și planificarea preoperatorie. La fiecare pacient s-a realizat scanarea CT cu secțiuni de maxim 2 mm. Imaginile obținute au fost transferate la stația de lucru a sistemului de neuronavigație (Radionics), în stația de lucru FIG.1a s-a realizat reconstrucția 3D a bazei craniului. FIG.2. De asemenea s-a realizat conturarea pe secțiuni CT a foramenului oval și a structurilor anatomice importante din vecinătate la nivelul bazei craniului (sinus cavernos, canalul carotidian etc.) cu reconstrucția ulterioară în 3D Pe imaginea reconstruită se stabilește punctul-țintă (foramen oval) și punctul de intrare (aproximativ la 2-3 cm lateral de comisura labială de aceeași parte) FIG.3. Traseul punționării realizat de softul sistemului de neuronavigație (Radionics) este verificat pe parcursul aprofundării pentru a exclude unele structuri osoase din calea punționării și la nevoie se modifică punctul de intrare la fiecare pacient în parte, în funcție de particularitățile anatomice individuale.

### Înregistrarea intraoperatorie a pacientului

Pacientul este poziționat pe masa de operație în decubit dorsal, cu fața în sus. Pe capul se aplica un cadru de referință dinamic (DRF) care pe tot parcursul intervenției trebuie să

rămână în aceeași poziție fixă, alunecarea lui pe cap putând duce la erori de precizie. O alta variantă fiind fixarea capului pacientului în cadru Mayfield cu fixarea la aceasta a cadrului de referință, astfel încât raportul spațial între acesta și pacient să fie constant pe tot parcursul operației. Pentru înregistrarea pacientului noi am folosit marcherii adezivi sau cei anatomici (tragus, unghiul intern și extern al ochiului, vârful nasului și inserția piramidei nazale). Cu aceasta metodă pe care am folosit-o la 3 pacienți precizia obținută a fost de egală sau mai bună de 4 mm. O altă variantă este recunoașterea automată a conturului feței, după selectarea aleatorie a minim 25 de puncte de la acest nivel. Softul sistemului de navigație recunoaște spațial punctele selectate la nivelul feței și le suprapune peste conturul 3D virtual realizat din imaginile CT/RMN. Astfel la doi pacienți la care s-a folosit aceasta metodă precizia obținută a fost mai mare de 1,6 mm. Menționăm că la un pacient a fost folosit înregistrarea folosind atât repere anatomice cât și recunoașterea automată a conturului feței, acuratețea fiind de 4 și 1,6 mm respectiv.

### Procedura operatorie

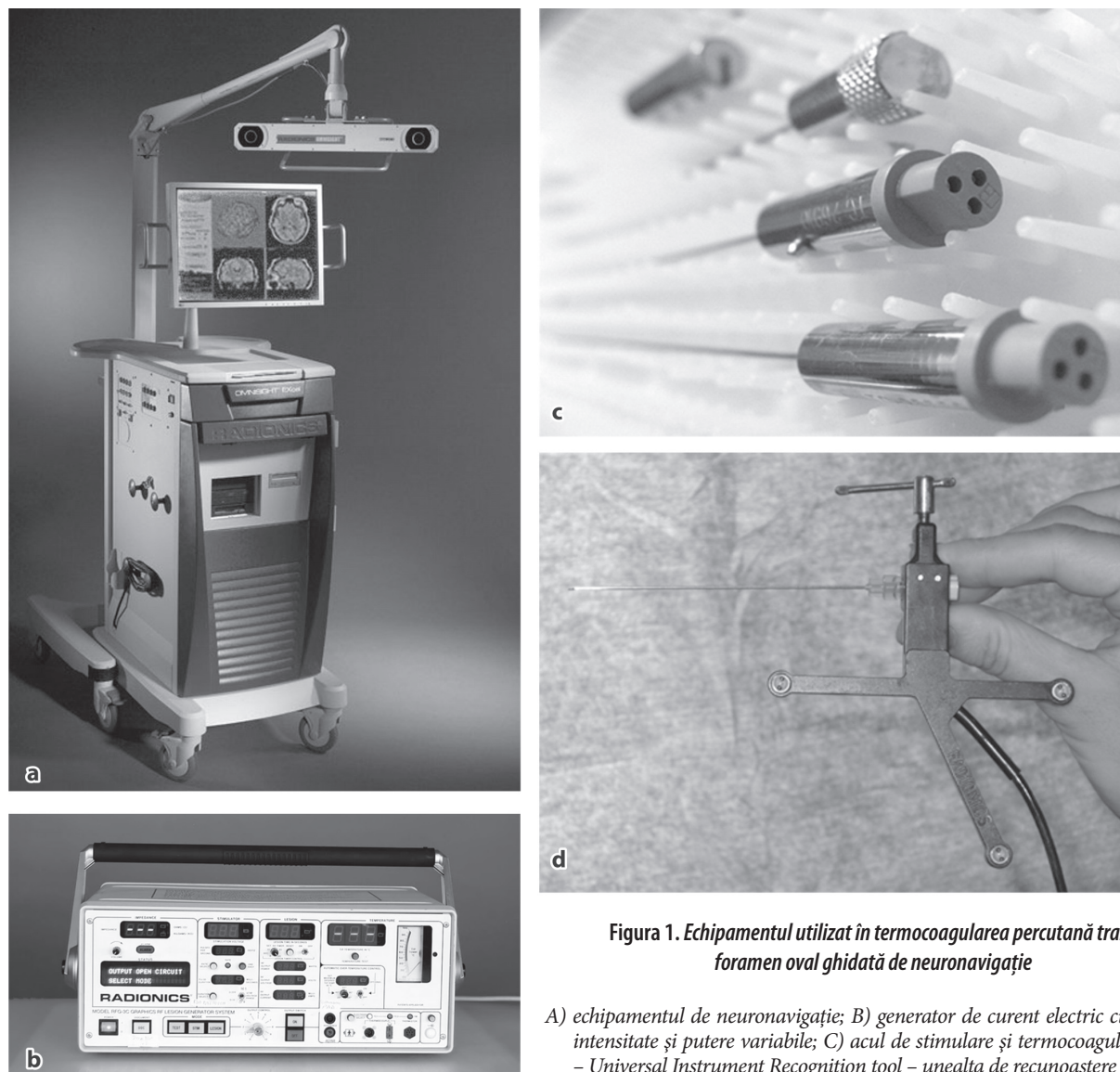
După înregistrarea pacientului se găsește locul de intrare stabilit preoperator (la aproximativ 2 cm lateral de comisura labială omolaterală) și se infiltrază locul de intrare cu xilina 1%. Pe acul de punționare introdus în teacă se aplică așa zisa unealta de recunoaștere a instrumentului universal (UIR) și acest instrument se înregistrează. FIG. 1d Drept urmare, acul devine vizibil pentru sistemul de navigație. Se stabilește unghiul de intrare și se introduce acul pe direcția stabilită preoperator.

După atingerea țintei prestabilite (foramen oval) pacientul este trezit din anestezie și se stabilește prin stimulare cu curent electric de intensitate mică (sub 1 V) și frecvență de 100 Hz localizarea sa în ganglionul Gasser. Pentru aceasta se folosește un generator de curent cu intensitate, frecvență și putere variabilă (Radionics) FIG.1b,c În cazul în care pacientul declară ca simte paretezii pe același traiect pe care a fost durerea, sau dacă se declanșează criza durerii stereotipică, înseamnă că poziția este corectă. Se fac trei leziuni cu temperaturi de 60, 65 și 70 grade Celsius și durata de 60, 70, 70 secunde respectiv. Înaintea începerii leziunii pacientul trebuie din nou anesteziat cu propofol. La sfârșitul operației pacientul ar trebui să simtă o discretă hipoestezie la testarea dermatomului corespunzător ramului de trigemen afectat.

### Discuții

Nevralgia de trigemen esențială este un sindrom relativ rar, asociat cu simptomatologie devastatoare. Deși majoritatea pacienților răspund inițial la tratamentul medicamentos, în timp aproximativ 50% dezvoltă rezistență sau intoleranță la acest tratament. Tratamentul recomandat pentru acești pacienți este fie decompresiunea microvasculară a rădăcinii nervului trigemen (la pacienți tineri) fie terapie invazivă, din care termocoagularea prin radiofrecvență și radiochirurgia stereotactică sunt procedurile de elecție.

Deși decompresiunea microvasculară neurochirurgicală pare a oferi cele mai bune rezultate pe termen lung, tehnicile minim invazive au devenit tot mai populare prin controlul bun al durerii, prin invazivitate redusă și prin posibilitatea de a repeta cu ușurință procedura în cazul de recidivă.



**Figura 1. Echipamentul utilizat în termocoagularea percutană trans foramen oval ghidată de neuronavigație**

A) echipamentul de neuronavigație; B) generator de curent electric cu frecvență, intensitate și putere variabile; C) acul de stimulare și termocoagulare D) UIR – Universal Instrument Recognition tool – unealta de recunoaștere universală

Punționarea corectă a foramenului oval este unul din cei mai importanți pași în tehnicile percutane, iar pentru realizarea cu succes a acesteia traiectoria de intrare a acului este deosebit de importantă. Zona de intrare ideală în foramenul oval se află la limita posteromedială a foramenului<sup>16</sup>. Rata complicațiilor datorate punționării incorecte a acestui foramen descrisă de diverși autori este cuprinsă între 5%-7%. Complicațiile descrise pot fi de gravitate diferită, aici fiind descrise leziuni de nerv optic, hemoragie intracraniană, leziuni de arteră carotidă, fistulă carotido-cavernosă, leziuni de alți nervi cranieni, hematom facial etc<sup>2,5,6,15</sup>.

În metoda clasică de reperaj al foramenului oval se folosește radiografia / radioscoopia care presupune iradierea repetată atât a pacientului cât și a personalului din sala de operație, alături de necesitatea impusă de a purta echipament de protecție pe toată durata intervenției pentru personalul din sală. Alți autori au propus ca această punționare să fie efectuată sub control CT3. Tehnica de neuronavigație prezentată în articol elimină necesitatea expunerii intraoperatorii la radiații, oferind posibilitatea de a naviga pe baza imaginilor CT și RMN achiziționate în prealabil cu o precizie ridicată. Pe toată durata intervenției se cunoaște poziția vârfului acului de termocoagulare în raport cu ținta (ganglionul Gasser) dar și în raport cu alte structuri

anatomice importante care nu trebuie lezate. Acestea din urmă pot fi ușor conturate pe imaginile CT și RMN și reconstruite ulterior în 3D intraoperator. Astfel șansa de a produce o leziune a acestor structuri scade considerabil.

Din dificultățile întâmpinate de autori, dar care pot fi cu ușurință eliminate de producătorii de echipamente medicale trebuie menționate următoarele:

- lungimea acului de termocoagulare la pacienți cu un cap mai mare uneori pare a fi insuficientă din cauza reducerii lungimii „utile” prin aplicare asupra acului a UIR (Universal Instrument Recognition tool). Aceasta poate uneori împiedica pătrunderea vârfului acului la adâncimea necesară.

- Echipamentul de neuronavigație nu știe să recunoască modificarea curburii a acului, adesea întâmpinată la trecerea prin țesuturi cu densitate mai crescută, astfel încât pot apărea erori de precizie la nivelul vârfului instrumentului. Această problemă poate fi redusă prin creșterea durității a acului de punționare (modificarea materialului sau a grosimii acului).

Metoda de termocoagulare percutană a ganglionului Gasser ghidată de neuronavigație este multpromițătoare, oferind neurochirurgului o șansă de a planifica mai bine intervenția cu reducerea riscului de complicații. Tehnica de neuronavigație recent dezvoltată este o metodă simplă de localizare în

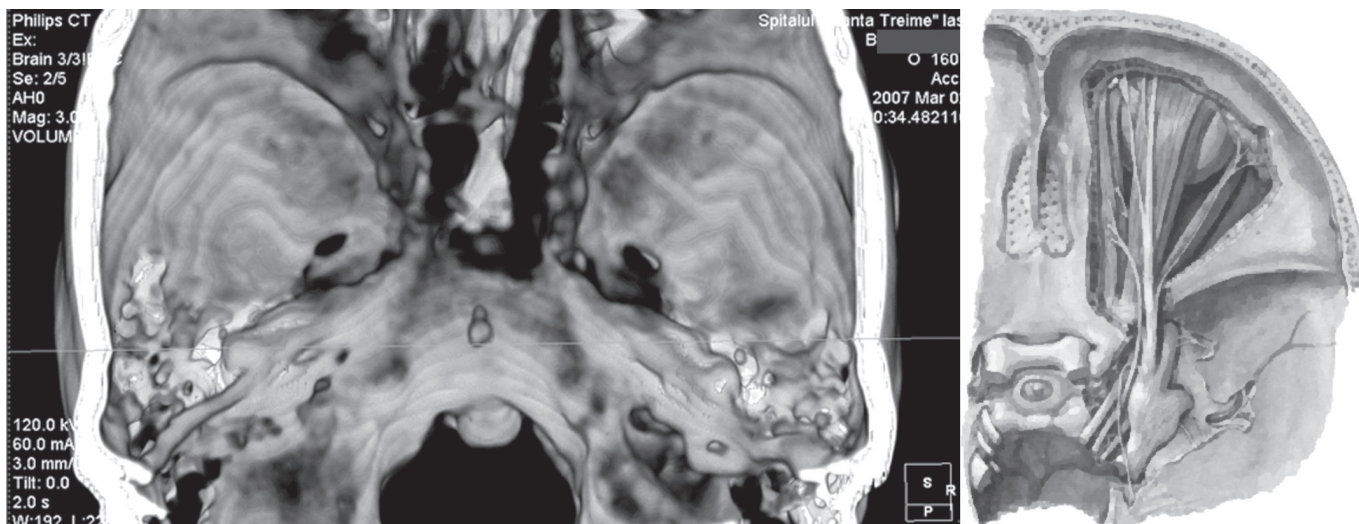


Figura 2. Imagine de reconstrucție 3D a bazei craniului pentru planificarea opearatorie

neurochirurgie care este practic o veriga între neurochirurgia stereotactica și cea clasică, fiind în același timp o veriga între imaginile CT/RMN digitale și structurile anatomice reale a fiecărui pacient în parte. În ciuda dificultăților inițiale legate de curba de învățare de manipulare a echipamentului, rezultatele preliminare a utilizării acestei tehnici în tratamentul nevralgiei de trigemen sunt încurajatoare și mult promițătoare. De asemenea al doilea control intraoperator (funcțional) realizat prin stimularea cu curent electric de intensitate mică după intrarea în foramen oval permite termocoagularea fibrelor corespun-

zătoare ramului afectat al nervului trigemen cu păstrarea celorlalte ramuri<sup>13</sup>.

În concluzie rezultatele noastre sprijină ideea că neuronavigația crește rata de succes și reduce rata de complicații majore în timpul termocoagulării percutane a ganglionului Gasser pentru nevralgia de trigemen.

Studiul ulterior asupra unui lot mai mare de pacienți cu o perioadă de urmărire mai prelungită vor încerca să definească parametrii optimi pentru terapia cu radiofrecvență a pacienților cu nevralgia de trigemen.

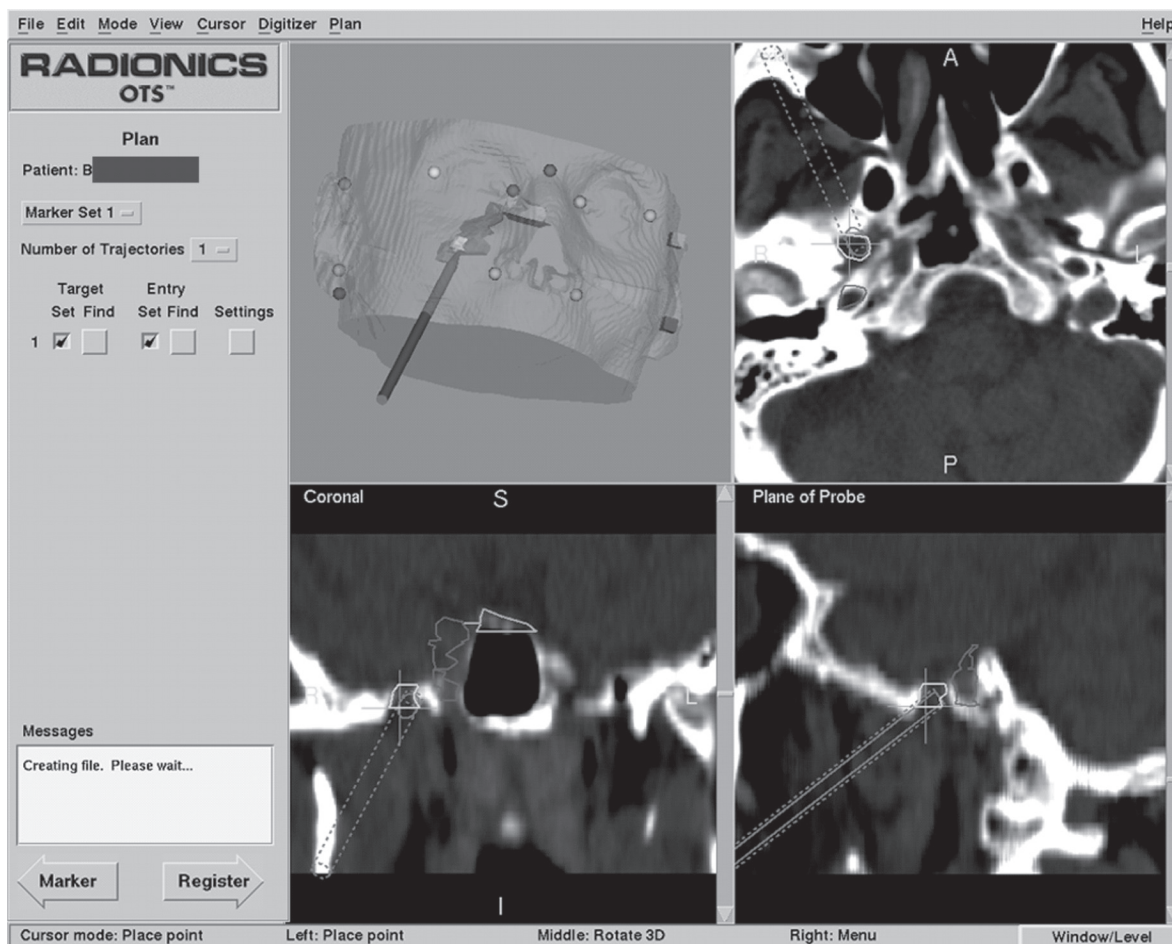


Figura 3. Imagine de planificare a abordului de foramen oval de pe sistemul de neuronavigatie

---

**Bibliografie**

1. BALE RJ, LAIMER I, MARTIN A, et al: Frameless stereotactic cannulation of the foramen ovale for ablative treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 59:ONS394-401; discussion ONS402, 2006
  2. GOKALP HZ, KANPOLAT Y, TUMER B: Carotid-cavernous fistula following percutaneous trigeminal ganglion approach. *Clin Neurol Neurosurg* 82:269-272, 1980
  3. GUSMAO S, OLIVEIRA M, TAZINAFFO U, et al: Percutaneous trigeminal nerve radiofrequency rhizotomy guided by computerized tomography fluoroscopy. Technical note. *J Neurosurg* 99:785-786, 2003
  4. HAKANSON S: Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery* 9:638-646, 1981
  5. HERRENDORF G, STEINHOFF BJ, VADOKAS V, et al: Transitory fourth cranial nerve palsy due to foramen ovale electrode placement. *Acta Neurochir (Wien)* 139:789-790, 1997
  6. KANPOLAT Y, SAVAS A, BEKAR A, et al: Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery* 48:524-532; discussion 532-524, 2001
  7. KITT CA, GRUBER K, DAVIS M, et al: Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. *Pain* 85:3-7, 2000
  8. KONDZIOLKA D, LUNSFORD LD, FLICKINGER JC: Stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 18:42-47, 2002
  9. LEE JY, LUNSFORD LD, SUBACH BR, et al: Brain surgery with image guidance: current recommendations based on a 20-year assessment. *Stereotact Funct Neurosurg* 75:35-48, 2000
  10. LOPEZ BC, HAMLYN PJ, ZAKRZEWSKA JM: Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 54:973-982; discussion 982-973, 2004
  11. MATHEWS ES, SCRIVANI SJ: Percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia. *Mt Sinai J Med* 67:288-299, 2000
  12. NATARAJAN M: Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression: experience in 40 patients. *Neurol India* 48:330-332, 2000
  13. SINDOU MP: Neurophysiological navigation in the trigeminal nerve: use of masticatory responses and facial motor responses evoked by electrical stimulation of the trigeminal rootlets for RF-thermorhizotomy guidance. *Stereotact Funct Neurosurg* 73:117-121, 1999
  14. SWEET WH, WEPSIC JG: Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 40:143-156, 1974
  15. TAHA JM, TEW JM, Jr.: Comparison of surgical treatments for trigeminal neuralgia: reevaluation of radiofrequency rhizotomy. *Neurosurgery* 38:865-871, 1996
  16. XU SJ, ZHANG WH, CHEN T, et al: Neuronavigator-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation in the treatment of intractable trigeminal neuralgia. *Chin Med J (Engl)* 119:1528-1535, 2006
  17. YANG Y, SHAO Y, WANG H, et al: Neuronavigation-assisted percutaneous radiofrequency thermocoagulation therapy in trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 23:159-164, 2007
-

## REFERATE GENERALE

**ENDOCARDITELE PROTEZELOR VALVULARE (ARTICOL DE SINTEZĂ)**  
PROSTHETIC VALVE ENDOCARDITIS (REVIEW ARTICLE)**Aureliu BATRÎNAC, Andrei URECHE, Vitalie MOSCALU, Gheorghe MANOLACHE**

IMSP Institutul de Cardiologie,

Laboratorul științific de chirurgie al viciilor cardiace dobândite

**Rezumat**

Scopul lucrării: sunt puse în discuție unele aspecte ce țin de patogeniza, microbiologia, morfologia, diagnosticul clinic și instrumental, metodele de tratament al endocarditei protezelor valvulare (EPV).

Materiale și metode: articolul prezintă o sinteză a literaturii ce cuprinde mai multe surse bibliografice de ultima oră la aceasta temă.

Rezultate: datele expuse nu confirmă o diferență clară în frecvența EPV între protezele mecanice și cele biologice. Riscul infecțiilor cauzate de proteză este cel mai mare în primele 3-6 luni postoperator, ulterior scade cu câte 0,4-1,2 % pe an. Ca agent patogen în primul an postoperator predomină *S.epidermidis*, 87% din acestea sunt metilicilin rezistente. Ecografia transesofagiană are o sensibilitate de diagnostic al disfuncțiilor cauzate de EPV în proporție de 82-96%.

Concluzii: standardul de aur în diagnosticul EPV rămâne obținerea culturilor sangvine și controlul ecocardiografic în dinamică. Tratamentul chirurgical este obligatoriu în cazurile de EPV agresivă, având avantaje în comparație cu tratamentul conservator și având o recurență mică a infecției în perioada de durată.

**Summary**

Objective: Some aspects that care about pathogenesis, microbiology, morphology, clinical diagnosis and best treatment strategies of prosthetic valve endocarditis (PVE), are put into the discussions.

Methods and materials: The article presents a synthesis of the literature that holds many bibliographical resources of this subject of latter-days.

Results: The exposed data do not confirm a clear difference in the frequency of PVE with mechanical and biological prosthesis. The risk of prosthetic infections is the biggest in the first postoperative 3-6 months, subsequently diminishing to 0.4-1.2% per year at late follow-up. As the pathogen agent in the first postoperative year with prevalence of *S.epidermidis*, 87% of these are metilicilin resistant. The transoesophageal EcoCG has a sensibility of diagnosis caused by dysfunctions of PVE of 82-96%.

Conclusion: The golden standard in diagnosis of PVE remains the obtaining of blood culture and dynamic Ecocardiografic examinations. In the aggressive course of PVE the surgical treatment is necessary, considerably diminishing the mortality comparing with conservative treatment and having a low recurrence of the infection in the long-term period.

**Introducere**

Endocardita infecțioasă, care afectează atât valvele native cât și cele protezate, reprezintă o infecție foarte serioasă. Este de menționat faptul, că atunci când o proteză valvulară devine infectată, consecințele pot fi mult mai grave, iar managementul acestei patologii este complex [2, 7]. De aceea, este important de a discuta separat patogeniza, microbiologia, patologia, particularitățile clinice, diagnoza și metodele de tratament al endocarditei protezelor valvulare (EPV).

**Patogeneza**

EPV poate apărea precoce sau tardiv postoperatoriu. EPV care se stabilește până la 30 zile postoperatoriu (unii autori insistă la termenul de 6-12 luni) se definește ca fiind precoce. Endocardita tardivă este declanșată, de obicei, după 6-12 luni de la momentul chirurgical [1, 4]. Timpul de la operație până la

apariția infecției pe protezele valvulare reflectă diferite mecanisme patogenice, care la rândul lor pot influența epidemiologia, microbiologia, patologia și manifestările clinice.

**Infecția precoce**

Microorganismele pot atinge protezele valvulare prin contaminarea directă intraoperatorie sau, cel mai des, prin răspândirea hematogenă în decursul primelor zile sau săptămâni postoperator. Agenții patogeni au acces direct pe manjeta sintetică a protezei valvulare, dar pot afecta și țesutul perivalvular împreună cu suturile plasate pentru fixarea protezei, dat fiind faptul că toate aceste structuri nu sunt endotelizate în decursul a 3-4 luni după implantarea protezei [1]. Inițial, postoperatoriu, manjeta protezei valvulare, inelul cardiac, suturile care fixează proteza se acoperă cu proteinele gazdei, cum ar fi fibronectina și fibrinogenul, la care pot adera și iniția infecția diferite microorganisme. Infecția apărută în decursul a câteva luni

postoperatoriu este cel mai des cauzată de microorganisme care fac parte din infecțiile nozocomiale, cel mai des întâlniți fiind stafilococii, bacilii gram negativi și speciile *Candida* [3, 14]. EPV precoce postoperatoriu deseori se complică cu infecții perivalvulare, formarea abceselor și dehiscenta suturilor, ce rezultă în formarea jetului regurgitat paravalvular. Se consideră că valvele mecanice ar fi mai predispușe la EPV precoce comparativ cu cele biologice (presupunerea este bazată pe niște studii mai vechi, iar datele din studiile recente nu confirmă acest lucru) [5, 18].

#### **Infecția tardivă**

Infecțiile tardive sunt variate. Patogeneza EPV tardivă, în general, a fost postulată ca fiind asemănătoare cu cea a endocarditei pe valvele native. Pe protezele valvulare se poate forma trombus, care servește ca bun aderent pentru microorganismele ce cauzează infecția. Așadar, germeii patogeni, care produc EPV tind a fi bacteriemici izolați și abili să adere la trombii formați pe valvele protetice și, deci, sunt similari cu agenții patogeni care provoacă endocardita valvelor native. Cu excepția cazurilor, când EPV tardivă este cauzată de stafilococul auriu sau de alți agenți înalt virulenți, țesuturile perivalvulare sunt mai rar afectate, deoarece ele sunt deja endotelizate și astfel sunt protejate de acțiunea directă a agenților patogeni. EPV tardivă se caracterizează ca fiind mai puțin evazivă, mai rar se complică cu abcese perivalvulare și dehiscenta protezei, în majoritatea cazurilor infecția fiind localizată izolat pe inelul sintetic al protezei sau pe cuspele protezelor biologice [1, 3, 4, 10].

În acest context ar fi de menționat faptul că pe parcursul anilor, după implantarea protezelor biologice, cuspele lor încep să se calcifice, suprafața lor se modifică și devin un bun substrat pentru formarea trombilor și a ulterioarei infecții. Ca rezultat, rata infecțiilor pe protezele biologice crește în timp, comparativ cu protezele mecanice [10].

#### **Epidemiologia**

Riscul dezvoltării EPV este o expresie tipică în funcție de noroc sau probabilitatea apariției infecției la un moment dat în timp și nu este uniformă după înlocuirea valvulară. Riscul apariției EPV este cel mai mare în decursul primelor 3 luni postoperatoriu, rămâne același timp de 6 luni, ca mai apoi să se stabilească la cifra de aproximativ 0,4-1,2% pe an, care se va menține practic constant pe parcursul vieții purtătorului de proteză cardiacă. Procentul pacienților la care se dezvoltă EPV în decursul primului an de la operație este de 1-3%, confirmat de studiile cu urmărire activă postoperatorie; la 5 ani procentajul cumulativ este de 3-6% [3].

Cu toate că în unele studii concluziile diferă, în general, în decursul primului an după operație, endocardita se dezvoltă aproape egal pe protezele aortice și pe cele mitrale, tot în egală măsură sunt afectate protezele mecanice și cele biologice. Însă, după cum s-a menționat mai sus, protezele biologice în comparație cu cele mecanice poartă un risc mai mare pentru dezvoltarea EPV tardive de la 18 luni postoperatoriu [18]. Ținem să atenționăm, că atunci când o valvă cardiacă este înlocuită pentru endocardită infecțioasă indiferent de faptul, infecția era activă sau era tratată până la operație, probabilitatea declanșării EPV, atât precoce, cât și tardive, este mult mai înaltă. Bacteriemia nozocomială suportată de un purtător de proteză cardiacă este un factor important în dezvoltarea EPV.

#### **Microbiologia**

În timp ce diferiți germeni pot provoca cazuri sporadice de EPV, în mod obișnuit, microbiologia acestei patologii este relativ predictibilă când EPV sunt împărțite în precoce și/sau tardive. Cei mai frecvenți agenți patogeni întâlniți în cazul EPV precoce (de obicei în primele 2-3 luni de la implantare) sunt stafilococii coaguloso-negativi, urmați de *S.aureus*, bacilii gram-negativi, enterococii și fungii. Când EPV apare între 3 și 12 luni postoperatoriu, microorganismele responsabile de dezvoltarea infecției sunt stafilococii coaguloso-negativi, *S.aureus* și în proporție mai mică enterococii și streptococii [5].

EPV apărută tardiv postoperatoriu (după 12 luni de la intervenția chirurgicală) este în general cauzată de aceeași agenți patogeni ca și endocardita valvelor native, deoarece, cum s-a mai menționat, EPV tardivă apare în urma bacteriemiei tranzitorii la pacienții ambulatori. Stafilococii coaguloso - negativi sunt responsabili, în cel puțin 10% din cazurile EPV tardive. Alți agenți patogeni, care provoacă EPV tardivă, în ordinea descrescătoarei frecvenței sunt: Streptococii, *S.aureus*, Enterococii, bacilii din grupul HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, speciile *Eikenella* și *Kingella*) [10].

Aproape în exclusivitate, printre stafilococii coaguloso - negativi, care cauzează EPV în decursul primului an după operație, se însămânțează *S. epidermis*. Până la 87% din acești agenți sunt meticilin-rezistenți și, prin urmare, rezistenți la toate antibioticele beta-lactamice. În contrast, aproape jumătate din stafilococii coaguloso-negativi, ce cauzează EPV tardivă, sunt specii non-epidermice și doar 22-30% sunt meticilin-rezistenți [24].

#### **Patologia**

Patologia intracardiacă provocată de infecția protezelor mecanice, mai ales, în decursul primelor luni după operație, indică necesitatea inițierii cât mai urgente a terapiei țintite. Invazia perivalvulară, de obicei în asociere cu dehiscenta protezei valvulare și cu regurgitare paravalvulară, este depistată în 40% din cazuri; în 15% din cazuri se determină abces miocardial. Într-un articol, apărut recent în literatura de specialitate, la 80% din bolnavi cu EPV precoce s-a observat o extensie perivalvulară a infecției [7, 9, 13, 19, 20]. Uneori, infecția protezei valvulare aortice poate să se extindă transanular, ceea ce cauzează pericardită. Adesea, însă, ea se extinde spre porțiunea membranoasă a septului interventricular cu disruperea sistemului conductor, ce rezultă blocuri cardiace de diverse gradații. Vegetațiile masive pot bloca elementul de închidere a protezei cu dezvoltarea regurgitației importante sau pot uzurpa orificiul protezei, cauzând stenoză funcțională.

#### **Manifestările clinice**

Pacienții cu EPV prezintă simptome și semne similare celor întâlnite în endocardita valvelor native. Sunt însă cazuri, când EPV apare precoce postoperatoriu, înainte ca pacientul să fie externat și atunci manifestările stării după operație sau a altor complicații pot predomina, împiedicând diagnosticul corect.

#### **Semnele și simptomele infecției invazive**

Frecvența înaltă a infecțiilor invazive rezultă, în primul rând, în rata înaltă de modificare a murmurilor cardiace; în al doilea rând – progresarea insuficienței cardiace și modificările parvenite pe traseul ECG (tulburări de conductibilitate), care

survin mai des ca în cazurile endocarditei pe valvele native. Un alt semn, care apare cu frecvența de aproape 40% în cazurile de EPV, este embolia arterială. Complicațiile din partea sistemului nervos central, cum ar fi ictusul primar ischemic sau hemoragic, apar la 20-40% dintre bolnavii cu EPV [15,16,17].

Disfuncțiile protezelor valvulare, febra ce persistă mai mult de 9-10 zile în ciuda unei terapii intense cu antibiotice, noi tulburări de conductibilitate apărute la ECG și mai cu seamă, evidența ecocardiografică a formării abceselor perivalvulare sunt manifestările tipice ale infecției invazive. Aceste semne se întâlnesc cu o frecvență de 60-70% în toate cazurile de EPV. Semnele sunt cu mult mai accentuate atunci când este afectată proteza valvei aortice și atunci când EPV se dezvoltă în decursul primului an după operație [4, 22].

### Diagnosticul

Rezultatele investigațiilor de laborator în EPV sunt similare celor obținute în cazurile de endocardită pe valvele native.

#### Culturile sangvine

În absența unei terapii cu antibiotice culturile sangvine vor fi pozitive la 90% din pacienții cu EPV. Deoarece bacteriemia este continuă, culturile vor fi pozitive, indiferent de momentul prelevării – atunci când febra atinge punctul cel mai înalt, sau la subfebrilitate.

Culturile sangvine pot fi negative atunci când se obțin de la pacienții care s-au aflat timp îndelungat sub tratament cu antibiotice sau atunci când EPV este cauzată de microorganisme greu de însămânțat cum ar fi: speciile *Legionella*, speciile *Bartonella*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma hominis*, specii de fungii diferiți de speciile *Candida* și organismele din grupul HACEK [17, 19].

#### Ecocardiografia

În prezent s-a ajuns la un acord unanim, precum că posibilitatea efectuării ecocardiografiei transesofagiene poate îmbunătăți semnificativ diagnosticul și rezultatele tratamentului EPV. Chiar dacă ecocardiograma transtoracică și transesofagiană se completează una pe alta în diagnosticul acestei patologii, ținem să menționăm, că după datele multiplelor studii, ecocardiografia transesofagiană are o sensibilitate de 82-96% în comparație cu numai 17-36% pentru cea transtoracică. Diagnosticul precis se poate obține indiferent de poziția protezei valvulare – aortică, mitrală sau tricuspidiană. Ecocardiografia transtoracică permite o vizualizare suficientă a suprafețelor ventriculare a protezelor mitrale, aortice și tricuspidiene, pe când ecocardiografia transesofagiană furnizează imagini de o calitate superioară a suprafețelor atriale a protezelor mitrale și tricuspidiene, cât și a suprafeței dintr-o parte aortei și a valvei în această poziție. Ecocardiografia transesofagiană este indiscutabil superioară în vizualizarea mai ales a protezelor în poziția mitrală.

De asemenea, ecocardiografia transesofagiană este de un mare folos în detectarea abceselor, fistulelor și a leak-ului paraprotetic, în disfuncțiile valvulare.

Atunci când EPV este în stadiul de debut, rezultate negative ecocardiografice pot fi obținute la 86-94% din cazuri. În atare situații, dacă sunt motive pentru suspectarea EPV, investigația trebuie repetată peste 7-10 zile și, de obicei, atunci se pot depista semnele evidente de afectare infecțioasă a protezelor valvulare [6, 19].

### Rezumat

Pentru identificarea pacienților cu EPV este nevoie de un index înalt de suspiciune și o apreciere cât mai corectă a semnelor subtile a endocarditei. Obținerea a trei sau patru culturi sangvine pe o anumită perioadă de timp și a unei investigații ecocardiografice este extrem de importantă în perioada de evaluare.

Criteriile Duke pentru diagnosticul EI generează o abordare complexă în diagnosticarea atât a endocarditei pe valvele native, cât și a endocarditei protezelor cardiace. Conform unui studiu criteriile Duke pentru EPV definite s-au depistat numai în 76% dintre toate cazurile de EPV confirmate patomorfologic, pe când 24% au fost clasificate ca EPV posibilă. Implementarea mai pe larg a ecocardiografiei transesofagiene ar putea mări sensibilitatea criteriilor Duke pentru diagnosticul pozitiv al EPV [6,11,15,17,23].

Așadar, standardul de diagnosticare a pacienților cu suspjecție la EPV include obținerea culturilor sangvine și controlul ecocardiografic, rezultatul acestor investigații fiind interpretate în conformitate cu criteriile Duke pentru diagnosticul EI. Folosind acest algoritm, am putea obține un diagnostic rapid și precis al acestei patologii complicate, ce ar permite inițierea promptă a tratamentului selectiv pentru fiecare caz în parte.

#### Tratamentul endocarditelor pe protezele valvulare

Infecția protezei valvulare poate fi greu atât de diagnosticat cât și de menajat. Tratamentul optimal al endocarditei de proteza valvulară (EPV) necesită:

- identificarea microorganismului cauzativ;
- selectarea regimului bactericid de o eficacitate demonstrată;
- înțelegerea patologiei intracardiace și a complicațiilor secundare ale EPV;
- intervenția chirurgicală de cele mai multe ori este indicată, în special atunci când infecția se răspândește pe țesutul perivalvular și structurile cardiace adiacente.

Tratamentul EPV doar cu agenți antimicrobieni în multe cazuri nu dă rezultate pozitive din cauza disfuncției protezei valvulare, care deseori complică evoluția patologiei. În așa mod tratamentul EPV trebuie început în spital, de preferință în instituțiile în care există serviciul cardiocirurgical. Pacienții trebuie să rămână internați până când dispăre febra și decade necesitatea intervenției chirurgicale.

Este foarte important să fie izolat agentul cauzal la pacienții cu suspjecție de EPV. Din acest punct de vedere se recomandă stoparea administrării antibioticului pe 2-3 zile pentru prelevarea hemoculturii în cazul în care evoluția patologiei nu este agresivă și hemodinamica este compensată. Această amânare permite obținerea culturilor de sânge adăugătoare fără a fi influențate de acțiunea antibioticelor și este îndeosebi indicată pacienților, care sau aflat timp îndelungat sub tratament antimicrobial cu hemoculturi inițial negative. Totodată, antibioticoterapia empirică poate fi inițiată imediat după prelevarea primelor însămânțări sangvine la pacienții cu debut acut sau instabilitate hemodinamică și la cei care necesită intervenție chirurgicală de urgență [21].

#### Terapia antimicrobiană

Regimurile antimicrobiene folosite în tratamentul EPV cauzate de agenți specifici, în general, sunt identice cu cele

folosite în tratamentul EI pe valve native. Stafilococii, care deseori cauzează EPV, reprezintă o excepție. Durata terapiei de obicei este mai îndelungată la EPV comparativ cu endocardita valvelor native. EPV ar trebui să fie tratată cu un agent sau cu o combinație de agenți antimicrobieni, care acționează bactericid în privința microorganismului depistat, într-un termen de cel puțin șase săptămâni.

#### **EPV de origine stafilococică**

Opțiunile de tratament al EPV cauzată de stafilococ sunt aceleași, indiferent de faptul este agentul patogen coagulazonegativ sau *Staphylococcus aureus*. În alegerea agentului antimicrobian este importantă sensibilitatea microorganismului la meticilină și/sau la alte antibiotice beta-lactamice.

#### **Sensibilitatea la meticilină**

Penicilina semisintetică rezistentă la penicilază (nafcilina, oxacilina) reprezintă un remediu de primă importanță în tratamentul EPV cauzate de stafilococul sensibil la meticilină, pe când vancomicina rămâne o opțiune valoroasă în tratamentul EPV cauzate de agenți rezistenți la meticilină. La pacienții cu reacții alergice la penicilină, dar fără reacții anafilactice, oxacilina sau nafcilina pot fi înlocuite cu o cefalosporină din prima generație [24].

Menționăm și faptul că terapia combinată ar trebui luată în considerație în fiecare caz aparte de EPV stafilococică. Atunci, când agentul patogen este sensibil la gentamicină, aceasta din urmă poate fi folosită ca al doilea preparat antimicrobian în regimul de triplă antibioticoterapie (care în mod ideal conține și rifampicină). Aminoglicozidul trebuie administrat în primele două săptămâni de tratament, după care trebuie exclus și se va continua terapia cu ceilalți doi agenți antimicrobieni pe termen de cel puțin patru săptămâni. În caz că microorganismul/e este rezistent la gentamicină, se folosește un aminoglicozid alternativ, la care se determină sensibilitatea agentului cauzativ al infecției.

Dacă se stabilește că stafilococul este rezistent la toți aminoglicozizii existenți, atunci, ca al doilea preparat în combinația de trei antibiotice se folosește un fluoroquinolon, la care microorganismul este sensibil. În acest caz se recomandă de a administra cele trei preparate pe toată perioada de tratament [2, 24].

#### **Rifampicina**

Despre rifampicină se spune ca ar avea capacitatea deosebită de a nimici stafilococii aderați la materialele implantate, afirmare bazată pe date obținute in vitro, modele experimentale pe animale, dar și în observații clinice. Acest antibiotic este un component esențial în diferite regimuri de tratament al EPV de origine stafilococică. Trebuie însă de reținut că celulele bacteriene posedă o rată înaltă de mutații intrinsece pentru gena ce controlează locul de acțiune al rifampicinei.

Pentru prevenirea apariției rezistenței la rifampicină, schemele recomandate în tratamentul EPV vor conține două antibiotice adiționale, care vor fi deja indicate pacientului până la administrarea rifampicinei. În caz că agentul izolat nu este sensibil la cele două antibiotice selectate pentru tratament, monoantibioticoterapia cu un preparat specific antistafilococic trebuie inițiată cu cel puțin 3-5 zile înainte de administrarea rifampicinei. Această strategie poate reduce numărul total de stafilococi la locul infecției și în așa mod ar diminua riscul apariției tulpinilor rifampicin-rezistente [2, 24].

#### **EPV de origine streptococică**

Regimul penicilină plus gentamicină este recomandat pentru inițierea terapiei EPV cauzată de streptococii penicilin-sensibili. Gentamicina trebuie administrată doar în primele două săptămâni de tratament. În caz că microorganismul izolat nu se dezvoltă într-un mediu ce conține streptomycină cu o concentrație de 1000  $\mu\text{g/ml}$ , streptomycină poate fi folosită în locul gentamicinei. Penicilina, un cefalosporin sau vancomicina pot fi folosite ca monoterapie în cazul când administrarea aminoglicozidelor este contraindicată.

Dacă se apreciază că streptococul este relativ rezistent la penicilină, aminoglicozidul trebuie administrat pe toată perioada tratamentului, care este de patru-șase săptămâni. Administrarea aminoglicozidului într-o priza zilnică nu este recomandată.

Pacienților, care prezintă reacții alergice imediate (urticarie, anafilaxie) la penicilină, li se va indica vancomicina, pe când la cei cu reacții alergice întârziate vor fi utile cefotaxima sau ceftriaxona [2, 20,23].

#### **EPV de origine enterococică**

Pentru a obține un efect bactericid asupra enterococilor avem nevoie de o interacțiune sinergică al unui agent cu activitate asupra membranei celulare (penicilina, ampicilina sau vancomicina) cu un aminoglicozid (gentamicină sau streptomycină). Condițiile pentru a obține această interacțiune sunt: microorganismul trebuie să nu prezinte rezistență la preparatele cu acțiune asupra membranei celulare la concentrații serice, care pot fi obținute in vivo; trebuie să nu fie rezistent la gentamicină în concentrații de 500  $\mu\text{g/ml}$  și de 1000  $\mu\text{g/ml}$  la streptomycină. Creșterea în mediu ce conține astfel de concentrații de aminoglicozide indică rezistența înaltă la aceste preparate și nu permite de a obține sinergismul dorit în cazul folosirii lor. Rezistența la gentamicină în asemenea concentrații presupune că sinergismul nu poate fi obținut nici cu netilmicină, tobramicină, ampicilină ori canamicină. Rezistența înaltă la gentamicină și streptomycină se datorează existenței a două gene separate; din care considerente, sensibilitatea microorganismului trebuie testată separat pentru fiecare din aceste medicamente.

Cefalosporinele nu sunt active în privința enterococilor și, de asemenea, nu interacționează cu aminoglicozidele în vederea obținerii sinergismului bactericid. Această clasă de medicamente nu trebuie folosită în tratamentul EPV enterococice. În ultimii ani a crescut incidența rezistenței la antibiotice printre enterococi, necesitând ca fiecare specie de enterococi ce cauzează endocardita să fie minuțios testată cu scopul de a obține un regim sinergic. Rezistența la penicilină/ampicilină de cele mai multe ori este cauzată de alterări în proteinele ce leagă penicilina. În atare situații vancomicina este agentul de elecție cu acțiune asupra membranei celulare a microorganismului; ocazional *E.fecalis* poate fi rezistent la penicilină și ampicilină din cauza producției  $\beta$ -lactamazei. În cazurile expuse mai sus, ca opțiune se mai poate administra și ampicilina-sulbactam.

Atunci când enterococul este rezistent atât la streptomycină cât și la gentamicină, sinergismul este imposibil de obținut și aminoglicozidele nu trebuie folosite. În situația în care rezistența înaltă a enterococilor nu permite obținerea efectului bactericid, este indicat un curs îndelungat de 8-12 săptămâni cu un agent activ asupra membranei celulare. Menționăm faptul că



în acest caz șansa tratamentului antimicrobian de a fi eficient se situează sub 40%.

Terapia optimală a EPV cauzată de *E. faecium* rezistent la vancomicină, care de asemenea este rezistent la penicilină, ampicilină și cu rezistență înaltă la gentamicină și streptomycină încă nu a fost stabilită. Deși quinupristin-dalfopristin și linezolidul sunt menționați în câteva studii ca fiind activi în privința acestui germene, eficacitatea lor în tratamentul EPV cauzată de *E. faecium* nu este cunoscută [2, 20, 23, 24].

Intervenția chirurgicală trebuie indicată cât mai precoce în cazul infecției înalt rezistente cu enterococi. În perioada pre- și intraoperatorie se administrează terapia supresivă bacteriostatică, care trebuie să fie obligatoriu continuată în decurs de până la 4 luni postoperator.

#### *EPV fungică*

Amfotericina B (în doză de 0,7-1,0 mg/kg corp/24 ore) este preparatul de elecție în tratamentul EPV fungice. În cazul EPV cauzate de micelii (speciile *Aspergillus* sau *Mucor*), se vor utiliza doze mai mari de amfotericină B (1,0-1,5 mg/kg corp/24 ore). Deseori, pentru a obține un efect sinergic mai bun în tratamentul EPV fungice, amfotericina B este combinată cu flucitozina (150 mg/kg corp/24 ore divizată în patru prize, doza fiind ajustată în dependență de funcția renală).

Trebuie însă de luat în considerație că majoritatea experților insistă asupra intervenției chirurgicale precoce, care este considerată ca element standard în tratamentul EPV fungice. Într-un studiu realizat referitor la tratamentul EPV fungice s-a stabilit că din 15 pacienți operați, pe fondal de administrare a preparatelor antifungice menționate mai sus, 10 (67%) au supraviețuit pe parcursul supravegherii de 4,5 ani și, dimpotrivă, printre cei tratați numai medicamentos letalitatea a fost peste 90%. Luând în considerație faptul că mai mulți experți menționează riscul înalt de recidivă a EPV fungice, terapia supresivă cu fluconazol (200-400 mg per os/ 24 ore) este de obicei prescrisă pentru o perioadă îndelungată [14, 18, 20].

#### *EPV cauzată de germenii din grupul HACEK*

Unii dintre acești germeni sunt rezistenți la ampicilină grație posibilității de a produce β-lactamaza. Dar, deoarece toți acești germeni sunt deosebit de sensibili la acțiunea cefalosporinelor din generația III, terapia recomandată în așa cazuri va conține ceftriaxonă sau cefotaximă, administrate pentru o perioadă de timp, de cel puțin 6 săptămâni. Atunci când nu sunt semne de disfuncție a protezei, EPV cauzată de germenii din grupul HACEK poate fi cu succes vindecată utilizând numai terapia antimicrobiană [2, 24].

#### *EPV cu culturi negative*

În absența datelor clinice pentru o etiologie specifică, terapia EPV cu culturi negative trebuie să includă cel puțin vancomicina și gentamicina, iar pentru EPV tardivă (după 12 luni de la operație) regimul de tratament va fi completat cu ceftriaxonă sau cefotaximă, pentru a cuprinde în spectrul antimicrobian și germenii din grupul HACEK. Trebuie totuși întreprinse măsuri energice pentru a identifica agentul cauzativ al infecției.

În caz că febra persistă în ciuda tratamentului empiric administrat, este indicată intervenția chirurgicală, unul din scopuri fiind obținerea intraoperatorie a vegetațiilor pentru evaluarea lor microbiologică [2, 3, 4, 18].

#### *Tratamentul chirurgical al EPV*

Simptomele specifice patologiei date, cum ar fi apariția de sufluri noi, care presupun disfuncția valvulară, insuficiența cardiacă congestivă moderat-severă, febra persistentă mai mult de 10 zile în ciuda antibioticoterapiei țintite, apariția dereglărilor noi de conductibilitate intracardiacă, sunt asociate cu o rată înaltă de mortalitate. Aceste semne servesc și ca indicatoare ferme a extinderii infecției spre țesutul perivalvular și a disfuncției protetice, complicații severe în EPV, care nu pot fi tratate numai cu antibioticoterapie. Infecția agresivă este caracteristică pentru EPV, în special când apare în primele 12 luni după operație și mai cu seamă când se implică proteza aortică [1, 7, 9].

Printre pacienții cu EPV complicată rata de supraviețuire precoce este mai înaltă la cei tratați chirurgical în comparație cu cei care au primit numai tratament conservator; totodată, pacienții operați au o mai mică rată de recidivă, reinternare și mortalitate tardivă [8, 11, 21].

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical la pacienții cu EPV sau dezvoltat în baza înțelegerii mai precise a patologiei intracardiacă și conștientizării prezenței riscului de reinvasie a infecției pe valvele din nou implantate. Unele dintre indicații sunt absolute, pe când altele necesită o analiză prudentă a raportului risc/beneficiu. Spre deosebire de pacienții cu una sau mai multe indicații majore pentru chirurgie, există și pacienți, la care tratamentul antimicrobian de unul singur poate fi încununat de succes. Pentru acești pacienți este caracteristic instalarea mai tardivă a infecției (mai mult de 12 luni după implantarea protezei), infecția cu streptococ viridans, grupul HACEK, enterococi și absența semnelor clinice și instrumentale de răspândire a infecției sau de disfuncție a protezei [6, 9, 13, 19].

#### *Disfuncția de proteză*

Reușita tratamentului pacienților cu EPV, ce prezintă insuficiență cardiacă congestivă moderată sau severă cauzată de disfuncție de proteză, crește în cazul efectuării operației cât mai precoce. Sunt foarte puțini pacienți cu EPV care supraviețuiesc până la 6 luni în cazul tratamentului doar cu antibiotice, pe când, după intervențiile chirurgicale efectuate la timp, supraviețuirea constituie 44-64%. Bolnavii cu proteze instabile și hipermobile, din cauza dehiscentei suturilor de ancorare, au tendința de a se decompensa rapid, fapt care duce la insuficiență cardiacă progresivă. Ca și în cazurile de EI pe valvele native, intervenția chirurgicală pentru corecția disfuncției valvulare și a insuficienței cardiace trebuie efectuată până la dezvoltarea insuficienței cardiace severe și incurabile. Nu există dovezi care ar demonstra că amânarea intervenției cu scopul de a stabiliza starea bolnavului ar duce la rezultate mai bune sau ar reduce recurența endocarditei. De fapt, mortalitatea operatorie la acești pacienți este proporțională cu severitatea dereglărilor hemodinamice către momentul intervenției.

Totuși, există un număr mic de pacienți care răspund adecvat la terapia antibacteriană și rămân hemodinamic compensați în pofida existenței disfuncției valvulare. Deși acești pacienți au nevoie de tratament chirurgical, are sens de a amâna implantarea protezei după un curs prelungit de antibioticoterapie.

Pacienții cu EPV, complicată cu invazia perivalvulară a infecției, au o rată înaltă de mortalitate în cazul tratamentului doar medicamentos. Dimpotrivă, printre cei operați, chiar și când se practică proceduri reconstructive complexe, supra-

viețuiesc până la 80%. În caz că EPV recidivează, intervenția chirurgicală este deseori indicată, fiindcă recidiva este de obicei cauzată de o infecție perivalvulară nerecunoscută [17, 18, 25].

#### **Microorganismele care impun tratament chirurgical**

Persistența bacteriemiei necătând la tratamentul antimicrobian ghidat impune intervenția chirurgicală ca ultima măsură. EPV cauzată de *S.aureus* se asociază cu o rată de mortalitate de 70% când este tratată doar medicamentos (J. P. Kuyvenhoven et al., 1994). Complicațiile intracardiace survenite la acești bolnavi măresc de 13,7 ori riscul de deces. Dimpotrivă, mortalitatea poate fi redusă de 20 ori prin intervenția chirurgicală efectuată prompt, pe fondal de tratament antimicrobian țintit (B. W. Lytle et al., 1996). Supraviețuire înaltă a fost obținută chiar dacă erau prezente sau absente complicațiile intracardiace. Maimulte studii concluzionează că EPV, cauzată de *S.aureus*, îndată ce este diagnosticată, trebuie tratată chirurgical pe fondal de administrare de antibiotice [11, 13].

Practica curentă denotă că și în cazul EPV provocate de alți germeni (cum ar fi *P.aeruginosa*, speciile *Candida* ori alți fungi, enterococii), care sunt rezistenți la tratamentul antimicrobian modern, intervenția chirurgicală este opțiunea cea mai recomandată [14].

#### **Emboliile**

Frecvența complicațiilor embolice este mai înaltă la pacienții cu EI pe valvele native cu vegetații mai mari de 10 mm în diametru, în comparație cu cele cu dimensiuni mai mici. Date comparative pentru pacienții cu EPV nu există. Totodată, nu-

mărul complicațiilor embolice este asemănător în EI pe valve native și EPV, iar rata emboliilor scade progresiv sub tratament efectiv cu antibiotice.

Deși prevenirea emboliilor ce cauzează morbiditate înaltă este un obiectiv oportun, până în prezent încă nu a fost demonstrat că intervenția chirurgicală reduce incidența emboliilor la pacienții cu EPV cu vegetații masive, dar fără alte complicații. Respectiv, riscul de embolizare, fără a servi o indicație chirurgicală propriu-zisă, ar trebui luat în considerație în evaluarea clinică generală și în planul de menajare a acestor pacienți [10, 12, 16].

#### **Rezultatul tratamentului chirurgical în EPV**

Tehnici complexe de reconstrucție a valvei aortice sau mitrale și a structurilor de suport sunt indicate pentru eficientizarea tratamentului pacienților cu EPV. Practica demonstrează că în centrele cardiochirurgicale cu experiență bogată, nivelul mortalității operatorii a bolnavilor cu EPV agresivă variază de la 10 la 30%, atunci când fără intervenție chirurgicală mortalitatea atinge 100%.

Recurența EPV după operația repetată apare la 6-15% dintre bolnavi; tratamentul chirurgical în recidiva EPV sau în disfuncția valvei reprotectate este necesar în 18-26% de cazuri. Deși aceste cifre par a fi semnificative, ele sunt totuși cu mult mai mici în comparație cu cele ale mortalității anticipate la folosirea în exclusivitate a tratamentului antimicrobian.

Supraviețuirea la 5 ani după intervenția chirurgicală pentru EPV este satisfăcătoare și se situează între 54 și 82% [1, 5, 6, 18, 21].

#### **Bibliografie**

1. ABE, T., TSUKAMOTO, M., KOMATSU, S. Surgical treatment of active infective endocarditis - early and late results of active native and prosthetic valve endocarditis // *Jpn. Circ. J.* - 1996. - Vol. 57. - n. 11. - P. 1080-1088.
2. ALESTIG, K., HOGEVIK, H., OLAISON, L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 343-56.
3. ARVAY, A., LENGYEL, M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2:340.
4. BEN ISMAIL, M., HANNACHI, N., ABID, F. et al. Prosthetic valve endocarditis. A survey. *Br Heart J* 1987; 58:72.
5. CHASTRE, J., TROUILLET, J.L. Early infective endocarditis on prosthetic valves // *Eur. Heart. J.* - 1999. - Vol. 8. - P. 21-28.
6. DZAVIK, V., COHEN, G., CHAN, K. L. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 18. - №7. - P. 1829-1833.
7. FINK, A. M. Endocarditis - after valve replacement surgery. *AJN. Febr.* 2006. vol 106, N 2
8. HABIB, G., TRIBOUILLO, C., THUNY, F. et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91;954-959
9. GORDON, S. M., SERKEY, J. M., LONGWORTH, D. L. et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: The Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1388.
10. HORSKOTTE, D., PIPER, C., NIEHUES, R. et al. Late prosthetic valve endocarditis. *European Heart J* 1995; 16 (Suppl B):39.
11. KUYVENHOVEN, J. P., VAN RIJK-ZWIKKER, G.L., HERMANS, J. et al. Prosthetic. Valve endocarditis: analysis of risk factors for mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:420
12. OLAISON, L., PETERSSON, G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:235-251
13. LYTLE, B. W., PRIEST, B. P., TAYLOR, P. C. et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:198.
14. MUEHRCKE, D. D. Fungal Prosthetic valve endocarditis // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1995. - Vol. 7. - №1. - P. 20.
15. NETTLES, R.E., McCARTY, D. E., COREY, R. G. et al. An evaluation of the Duke criteria in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1401.
16. PANSINI, S., DI SUMMA, M., PATANE, F. et al. Risk of recurrence after reoperation or prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997; 6:84.
17. ROE, M. T., ABRAMSON, M. A., LI, J. et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. *Am Heart J* 2000; 139:945.
18. RUTLEDGE, R, KIM, B. J., APPLEBAUM, R. E. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg* 1985; 120:469.
19. STEWART W. J., SHAN K. The diagnosis of prosthetic valve endocarditis by echocardiography: [Review] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1995. - Vol. 7. - № 1. - P. 7-12.
20. TORNOS P. Management of prosthetic valve endocarditis: a clinical challenge. *Heart* 2003;89:245-246
21. YU, V.L., FANG, G. D., KEYS, T. F. et al. Prosthetic valve endocarditis: Superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1073.
22. БЕЛОВ Б. С. Инфекционный эндокардит (часть I). *Русский медицинский журнал* 2003; Том 11, № 15.
23. БЕЛОВ Б. С. Инфекционный эндокардит (часть II). *Русский медицинский журнал* 2003; Том 11, № 18.
24. ГУРЕВИЧ М. А., ТАЗИНА С. Я. Особенности современного инфекционного эндокардита. *Русский медицинский журнал* 1998; Том 6, № 16.
25. ДЗЕМШКЕВИЧ С. Л., ИВАНОВ В. А., ШЕВЕЛЕВ И. И. Новые методические подходы к хирургии инфекционного протезного эндокардита // Второй Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. и сообщ. - СПб., 1993. - Ч. 1. - С. 45-46.

# FUNCȚIA DIASTOLICĂ A VENTRICULULUI STÂNG ȘI ROLUL EI ÎN PERFORMANȚA CARDIACĂ

## LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND ITS ROLE IN MYOCARDIAL PERFORMANCE

Nadejda SAPOJNIC

cercetător științific

IMSP „Institutul de Cardiologie”, laboratorul „Hipertensiuni arteriale”

### Rezumat

Funcția diastolică a ventriculului stâng (VS) joacă un rol important în fiziologia cardiacă și performanța miocardică. Lusitropia este abilitatea cardiomiocitului de a se relaxa. Statutul lusitropic este determinat atât de influențe biochimice cât și biomecanice ale inimii. Stimularea  $\beta$ -adrenergică alterează funcția diastolică prin fosforilarea fosfolambanului. Troponina I, o proteină reglatorie a procesului de cuplare excitație-contrație, este vitală pentru menținerea statului diastolic. Colagenul extracelular determină rigiditatea camerală. Proprietățile pasive ale ventriculului stâng sunt evaluate în faza diastazei și contracției atriale. Disfuncția diastolică este responsabilă pentru 1/3-1/2 din toate cazurile de insuficiență cardiacă congestivă.

Examenul Doppler ecocardiografic este o metodă neinvazivă și sigură de evaluare a funcției diastolice și se realizează prin măsurarea presiunilor și volumelor cu obținerea unei curbe, care ilustrează relația presiune-volum sistolică și diastolică. Tratamentul farmacologic este selectat în dependență de tipul și stadiul disfuncției diastolice.

### Summary

Left ventricular diastolic function plays an important role in cardiac physiology and myocardial performance. Lusitropy, the ability of the cardiac myocytes to relax, is affected by both biochemical events within the myocyte and biomechanical events in left ventricle.  $\beta$ -Adrenergic stimulation alters **diastole** by enhancing the phosphorylation of phospholamban. Troponin I, a regulatory protein involved in the coupling of excitation to contraction, is vital to maintaining the diastolic state; depletion of troponin I can produce diastolic dysfunction. Extracellular collagen determines myocardial stiffness. The passive properties of the left ventricle are most accurately measured during the diastasis and atrial contraction phases of **diastole**. Diastolic dysfunction is responsible for more than 1/3 to 1/2 of congestive heart failure cases. Doppler echocardiography is the accepted, reliable method for diagnosing diastolic dysfunction. Diastolic abnormalities can be conceptualized by using pressure-volume loops that illustrate myocardial work and both diastolic and systolic pressure-volume relationships. Pharmacological therapy is tailored to the cause and type of diastolic dysfunction.

### Introducere

Funcția diastolică a ventriculului stâng (VS) joacă un rol important în fiziologia cardiacă și performanța miocardică. Lusitropia este abilitatea cardiomiocitului de a se relaxa. Statutul lusitropic este determinat atât de influențe biochimice și biomecanice (relaxarea activă), cât și de proprietățile biofizice ale inimii (rigiditatea pasivă).

#### Conceptual, diastola ventriculară poate fi divizată în 4 faze [1]:

1. Relaxarea isovolumetrică – perioada de la închiderea valvei aortice (VAo) până la deschiderea valvei mitrale (VM). Este ergodependentă și nu contribuie la umplerea ventriculară.
2. Umplerea rapidă – survine imediat după deschiderea VM și este responsabilă pentru 80-85% din umplerea VS [1]. Este determinată de gradientul transmitral de presiune.
3. Umplerea lentă sau diastasis – determină doar 5% din capacitatea de umplere ventriculară.
4. Contractia atrială – contribuția reprezintă doar 15% din volumul ventricular restant, dar rolul devine crucial în menținerea debitului cardiac în timpul efortului fizic, tahicardiei, funcției sistolice/diastolice compromise la

vârstnici, la care umplerea ventriculară pasivă precoce se alterează, dar umplerea globală este menținută datorită unei importante contribuții ale sistolei atriale. La ei, 30% din debitul cardiac depinde de această contracție.

Relaxarea miocardică are loc în mai multe etape ergodependente, care încep prin disocierea  $Ca^{2+}$  de la troponina C, detașarea actino-miosinică, fosforilarea fosfolambanului (inhibitor reversibil al pompei  $Ca^{2+}$ -ATP-azei sarcoplasmice) cu sechestrarea  $Ca^{2+}$  în reticulul endoplasmatic (RE), urmată de extruzia  $Ca^{2+}$  din citoplasmă și revenirea sarcomerelor la starea de repaus. Stimularea  $\beta$ -adrenergică alterează diastola prin catalizarea fosforilării fosfolambanului. Troponina I, proteină reglatorie-cheie în cuplarea excitației-contrație, este vitală pentru realizarea normală a funcției diastolice; depleția de troponină I poate induce disfuncție diastolică. La nivel cameral, acest proces rezultă în declinul presiunii în VS la un volum constant al camerei ventriculare (relaxare isovolumetrică), apoi urmează umplerea ventriculară, care se realizează la presiuni variabile (relaxare auxotonică). Relaxarea auxotonică este influențată de rigiditatea pasivă. Relaxarea pasivă (rigiditatea) reprezintă modificarea presiunii intracamerale indusă de modificările

de volum ( $dp/dV$ ), invers proporțional distensibilității. Ea este influențată de proprietățile viscoelastice ale miocardului. Matricea extracelulară include colagen, fibronectină și elastină, dar și mai este o sursă de factori de creștere. Adeziunea cardiomiocitului către matricea extracelulară este realizată via integrale, receptori membranari, care transduce excitația mecanică din ambianța celulei într-o cascadă de evenimente enzimatice intracelulare. Matricea de colagen este determinanta majoră a rigidității miocardului, iar excesul acesteia cauzează disfuncție diastolică.

### Definiție și importanță clinică

Insuficiența cardiacă diastolică (ICD) este un sindrom clinic caracterizat prin semne și simptome ale IC în prezența unei FE păstrate ( $\geq 0.50$ ) și funcției diastolice anormale [2].

Disfuncția diastolică (DD) este definită ca anomalii de umplere și relaxare ventriculară [2].

Deci, dacă DD descrie o anomalie a proprietăților mecanice ale cordului, ICD descrie un sindrom clinic.

DD este responsabilă pentru circa 40% din toate cazurile de insuficiență cardiacă congestivă (ICC) [2]. Prevalența este semnificativ mai înaltă la afro-americani, femei și progresa odată cu vârsta, astfel că după 80 ani depășește pe cea a IC sistolice. O anchetă Framingham arată că 50% din pacienți cu IC au funcție sistolică păstrată, mortalitatea anuală fiind de 6,2%, comparativ cu 18,9% la pacienți cu IC prin disfuncție sistolică [3]. Rata anuală a mortalității prin ICD reprezintă 2-3% [4]. Studiile prospective, care examinează prevalența ICD printre pacienții spitalizați, au arătat că aceasta reprezintă aproximativ 50% printre pacienții cu vârstă peste 70 ani [3]. Dovezile demonstrează că la această categorie de pacienți rata mortalității prin ICD este virtual similară cu cea prin IC sistolică [2]. Costul estimat al tratamentului pacienților cu ICD reprezintă 25% din costul total al tratamentului ICC [2].

### Tabloul clinic

Semnul cel mai precoce al ICD este dispneea la efort. Rigiditatea camerală sporită determină impotența creșterii volumului telediastolic la efort. Ca rezultat, volumul-bătăie nu va spori adecvat necesităților și se va instala congestia venoasă pulmonară, care poate să se manifeste prin dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee în caz de puseu hipertensiv, tahidisritmii.

Examenul fizic evidențiază distensie venoasă cervicală (50%), fibrilație atrială (peste 75% din pacienți cu ICD), zgomotul III-IV cardiac, raluri pulmonare, deplasarea apexului cardiac [2].

### Cauzele principale ale ICD sunt [3]:

1. Reducerea distensibilității diastolice VS prin:
  - diminuare primitivă a distensibilității camerei VS prin alterare intrinsecă a miocardului (cardiomiopatii restrictive prin hemocromatoză, fibroză și amiloidoză);
  - o îngroșare parietală prin remodelare concentrică a VS, întâlnită în HTA, stenoză aortică și cardiomiopatie hipertrofică. VS se contractă bine, dar rigid, se umple greu, antrenând o reducere a volumului telediastolic și o creștere importantă a presiunii telediastolice și a presiunii în amonte;
  - o prelungire ischemică a relaxării;
  - compresie extrinsecă (tamponada pericardică).
2. Încetinirea relaxării. Relaxarea VS poate fi prelungită în caz de remodelare concentrică a VS (HTA, cardiomiopatii

hipertrofice, ischemie miocardică, infiltrație parietală cu substanță nemusculară), când umplerea este încetinită și necesită pentru a fi optimă toată durata diastolei. Când aceasta e redusă, de ex. în tahicardie, umplerea este insuficientă cu condiționarea: creșterii presiunii în amonte în atrium stâng cu periclitarea golirii acestuia, rezamorarea VS cu reducerea volumului sistolic și oferind explicația absenței simptomelor funcționale între puseuri.

3. Dereglări de ritm. În tahidisritmii (fibrilație atrială), când relaxarea este încetinită, contractia atrială poate furniza 40% din umplere, iar dispariția ei duce la apariția unui puseu congestiv.

ICD se caracterizează printr-o creștere a presiunii de umplere a VS, coexistând cu o funcție sistolică păstrată. În primul timp, VS se umple prin creșterea presiunii în amonte (atrium stâng, apoi capilarul pulmonar) cu apariția semnelor congestive și riscului de disritmii atriale. Într-un stadiu mai evoluat, VS nu se poate umple complet în telediastolă, deoarece volumele telediastolic și sistolic sunt reduse.

### Se cunosc 3 stadii ale DD [2]:

Stadiul I: reducerea umplerii ventriculare în protodiastolă în prezența unei presiuni normale în VS și AS cu complianță nealterată. Complianța reprezintă distensibilitatea VS sau modificările de volum față de variațiile de presiune ( $dV/dP$ ). Clinic, pacientul este asimptomatic în repaus, dar poate prezenta reducerea capacității de efort, datorită umplerii ventriculare anormale.

Stadiul II (pseudonormalizare): presiunea de umplere a AS și VS sporesc, iar complianța VS scade semnificativ. Clinic pacienții prezintă dispnee de efort.

Stadiul III (final): alterare restrictivă severă a umplerii ventriculare și complianță ventriculară redusă sever. Clinic, pacienții prezintă diminuarea marcată a capacității funcționale, disritmii atriale (fibrilație atrială, aritmii supraventriculare). Acest stadiu reprezintă, de fapt, insuficiența cardiacă diastolică.

The European Study Group on Diastolic Heart Failure propune 3 condiții obligatorii pentru diagnosticarea ICD [5]:

- Semne sau simptome de ICC;
- Funcție sistolică normală sau ușor compromisă
- Dovezi ale anomaliilor de relaxare, umplere, distensibilitate sau rigiditate diastolică.

Aceste criterii au fost supuse numeroaselor critici, astfel că Levi și Vasan înaintează criteriile proprii pentru diagnosticarea ICD [6]:

- Semne și simptome clinice certe de ICC, care răspund la tratament diuretic;
- Dovezi obiective ale funcției sistolice păstrate ( $FE > 0.50$ ) timp de 72 ore de la un eveniment acut, asociat ICC;
- Dovezi obiective ale DD.

### Explorări complementare

Examenul radiologic denotă stază venocapilară pulmonară perihilară, cardiomegalie sau indice cardiotoracic normal.

### Măsurarea funcției diastolice

Cateterismul stâng permite evaluarea funcției diastolice pasive a VS prin calculul rigidității camerale, conținând presi-

unea telediastolică și volumul VS, presiunea diastolică minimă, presiunea diastolică cu/sau fără umplere rapidă și contribuția atrială. Metoda este considerată „standard de aur” în evaluarea funcției diastolice VS.

Examenul Doppler ecocardiografic este o metodă neinvazivă și sigură de evaluare a funcției diastolice și se realizează prin măsurarea presiunilor și volumelor cu obținerea unei curbe, care descrie în telesistolă o linie dreaptă, care caracterizează elastața maximă și în diastolă o curbă, care caracterizează complianța ventriculară. Alterarea funcției sistolice modifică curba elastaței, iar alterarea funcției diastolice modifică curba complianței. În ICD organismul are de ales între a restaura presiunile normale și a suporta un debit cardiac scăzut sau să mențină debitul cu prețul unei presiuni crescute, astfel că curba respectivă se deplasează în sus și la stânga.

Evaluarea funcției diastolice poate fi divizată în mod arbitrar în determinarea parametrilor relaxării active și rigidității pasive. Parametrii relaxării active sunt:

- Viteza maximă a fluxului mitral (E) – viteza fluxului transmitral în protodiastolă. Pe parcursul relaxării ventriculare, odată cu descreșterea presiunii VS, viteza fluxului transmitral crește, generând unda E la examenul Doppler ecocardiografic. În mod normal, viteza cea mai mare a fluxului transmitral se înregistrează în diastolă precoce (protodiastolă), imediat după deschiderea valvei mitrale (VM). Creșterea treptată a presiunii în VS determină descreșterea gradientului presional transmitral. Rata descreșterii gradientului presional este denumită timpul de decelerare a undei E (TD), care este un indicator al complianței ventriculare; cu cât presiunea în VS crește mai rapid, cu atât devine mai scurt TD.

- Con tracția atrială (unda A) – reprezintă gradientul presional transmitral în telediastolă, produs de contracția atrială. Presiunea în AS crește odată cu contracția atrială în faza IV a diastolei (telediastolă), sporind gradientul presional transmitral și producând o nouă deflecție la examenul Doppler ecocardiografic, determinând viteza undei A mitrale. Con tracția atrială depinde de complianța, volumul și contractilitatea AS, deoarece aceasta are loc în mod normal după relaxarea completă a VS. Dat fiind faptul, că contribuția contracției atriale la umplerea VS în diastolă reprezintă ~ 30%, la examenul ecocardiografic unda A mitrală are o amplitudine mai mică comparativ cu unda E mitrală, iar raportul  $E/A > 1$ .

#### **Modificările ecocardiografice conform stadiilor de progresie a DD sunt:**

Stadiul I – dimensiunile AS sunt normale, dar la examenul ecocardiografic poate apărea „hipocontractil”. Funcția sistolică este normală. Velocitatea fluxului transmitral în protodiastolă (unda E) e puțin redusă, viteza undei A puțin majorată, raportul  $E/A \leq 1$  și TD prelungit.

Stadiul II – viteza fluxului transmitral apare normală (creșterea vitezei undei E și diminuarea vitezei undei A), iar TD e normal din cauza sporirii presiunii în AS în contrapondere descreșterii presiunii în VS în protodiastolă. Această pseudo-normalizare poate condiționa erori de diagnostic ai DD. AS este mărit în dimensiuni, iar presiunea telediastolică în AS și VS sunt crescute.

Stadiul III – presiunile de umplere sunt marcat majorate, AS hipocontractil, mărit în dimensiuni. Presiunea în AS e mărită, dar viteza fluxului transmitral protodiastolic scade brusc din

cauza majorării rapide a presiunii în VS necompliant, astfel că telediastola produce o umplere minimă sau chiar absența ei.

#### **Mai recent, relaxarea activă isovolumetrică este cuantificată prin calculul**

- peak-ului descreșterii instantanee a presiunii VS imediat după închiderea VAO ( $-dP/dt$ );
- timpului de relaxare isovolumetrică (TRIV) – intervalul de timp de la închiderea VAO și până la deschiderea VM;
- timpului descreșterii presiunii isovolumetrice a VS ( $\tau$ ). Acesta este cel mai utilizat parametru de evaluare a relaxării isovolumetrice și reflectă timpul necesar descreșterii presiunii în VS cu 2/3 de la inițial.

Distensibilitatea sau complianța VS (relaxarea auxotonică) ( $dV/dP$ ) promovează dovezi diagnostice suplimentare pentru DD și se caracterizează prin creșterea presiunii telediastolice VS sau presiunii venopulmonare medii în prezența unui volum telediastolic normal sau scurtarea TD a undei A. Poate fi examinată atât prin examen Doppler ecocardiografic, cât și prin metode radionuclide și RMN.

Rigiditatea se contrapune distensibilității și e definită ca modificarea presiunii indusă de modificările de volum ( $dP/dV$ ). Este de fapt, rezistența VS la presiunea sistolică înaltă; este mai mică la volume mici și sporește la volume mai mari.

Dopplerul tisular evaluează viteza de relaxare regională. Ventriculografia isotopică determină indicii de umplere ventriculară rapidă și e mai practică decât Dopplerul cardiac, datele furnizate fiind mai ușor de interpretat.

În final, determinarea nivelului seric al neurohormonului peptidului natriuretic B este un test sanguin important în evaluarea ICD. Peptidul natriuretic atrial (ANP) și peptidul natriuretic B (BNP) sunt sintetizați de către miocitele atriale și respectiv ventriculare. Sporirea presiunii în AS se soldează cu eliberarea imediată a ANP, în timp ce BNP reflectă o suprasolicitare cu volum sau presiune de durată. Ca răspuns la stresul hemodinamic, BNP este eliberat în circulația sangvină cu inducerea natriurezei, vasodilatației, inhibiției sistemului renin-angiotensină-aldosteron. BNP este un marker biochimic puternic al disfuncției diastolice atunci, când disfuncția sistolică este absentă. Activitatea plasmatică sporită a BNP este un predictor independent pentru ICC, este mai exact decât datele clinice pentru diferențierea cauzelor de dispnee.

#### **Tratamentul DD**

La fel ca și în IC sistolică, se recomandă evitarea efortului fizic marcat și dieta cu restricție de sare. Suprasolicitarea fizică determină creșterea frecvenței contracțiilor cardiace și scurtarea diastolei cu majorarea anormală a presiunii în AS.

Nu există un tratament farmacologic lusitrop specific ICD. Principiile generale de management, recomandate de ACC/AHA [7], prevăd controlul hipertensiunii arteriale, prezervarea ritmului sinusal, înlăturarea ischemiei miocardice și diminuarea suprasolicitării cu volum.

Reglatorii fluxului ionic includ blocantele canalelor de  $Ca^{2+}$  și agenți  $Ca^{2+}$ -sensibilizatori. Antagoniștii canalelor de  $Ca^{2+}$  ameliorează relaxarea miocardică și cresc umplerea ventriculară. Ele scad concentrația citosolică de  $Ca^{2+}$  și reduc postsarcina. Antagoniștii nondihidropiridinici (diltiazem, verapamil) pot fi benefici în această situație, deoarece nu

produc vasodilatație periferică și activare simpatică. Agenții  $Ca^{2+}$ -sensibilizatori sporesc sensibilitatea miofilamentelor către  $Ca^{2+}$  cu efect inotrop pozitiv. Levosimendanul prezintă un inotropism moderat, iar la pacienții cu stadii finale de ICC acesta sporește rata relaxării miocardice. La concentrații înalte, levosimendanul inhibă fosfodiesteraza III.

Intervenții asupra sistemului nervos autonom. Agoniștii  $\beta$ -adrenergici, ca Xamoterolul, sporesc AMP-c intracelular și prin aceasta acționează direct asupra lusitropiei, prezentând o potență lusitropică de 4 ori mai înaltă decât inotropică. Totuși, utilizarea de durată a acestui grup de medicamente este însoțită de creșterea mortalității și morbidității prin IC.  $\beta$ -adrenoblocantele sunt recomandate pentru efectul lor bradicardisant, prelungesc diastola și ameliorează condițiile de umplere ventriculară și ale relaxării. Carvedilolul,  $\beta$ -blocant cu proprietăți de  $\alpha_1$ -antagonist, determină vasodilatație cu diminuarea postsarcinii și tensiunii parietale ale VS, ameliorează sensibilitatea baroreceptorilor cu devierea sistemului nervos autonom de la hiperreactivitate simpatică și micșorează stressul oxidativ. Datorită acestor efecte carvedilolul este recomandat în tratamentul IC.

Inhibitorii de fosfodiesterază, enzimă care catalizează degradarea ATP cu formarea AMP-c, amplifică contractilitatea miocardică. Milrinona pare să accelereze captarea  $Ca^{2+}$  de către reticulul endoplasmatic (RE) via creșterea activității

$Ca^{2+}$ -ATP-azei reticulare. Acest grup de medicamente poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu exacerbări acute ale ICC, dar cu probabilitatea sporirii mortalității.

Agenți neurohumorali – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC), antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA) și antagoniștii aldosteronului, sunt utilizați pentru ameliorarea relaxării ventriculare și încetinirea /reversia remodelării VS.

Astfel, cel mai bun tratament al DD/ICD este cel etiologic.

### Concluzii

DD joacă un rol major în ICC și progresia majorității patologiilor cardiovasculare. Semnele și simptomele cele mai precoce ale ICD includ dispnee de efort și fibrilația atrială. Chiar dacă cateterismul cardiac rămâne a fi „standardul de aur” în evaluarea diagnostică a DD, ecocardiografia Doppler reprezintă o metodă practică și de încredere pentru stadializarea ICD.

În pofida absenței unor date certe referitoare la tratamentul specific al ICD, recomandările curente prevăd identificarea cauzelor, înlăturarea factorilor de risc modificabili, controlul semnelor și simptomelor și încetinirea progresiei proceselor cardiomiopatie.

---

### Bibliografie

1. PENELOPE, S., VILLARS, SHANNAN K. HAMLIN et al. -Role of Diastole in Left Ventricular Function, I: Biochemical and Biomechanical Events. Am J of Critical Care. 2004; 13(5):394-402.
  2. PENELOPE S.VILLARS, SHANNAN K. HAMLIN et al. -Role of Diastole in Left Ventricular Function, II: Biochemical and Biomechanical Events. Am J of Critical Care. 2004; 13(6):453-468.
  3. RADU S., MĂDĂLINA RADU – Insuficiența cardiacă diastolică. EMC.ro/23.03.2004.
  4. ZILE M., DIRK L. – New concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. Diagnosis, Prognosis and Measurements of Diastolic Function. Circulation.2005; 105:1387-1393.
  5. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J.1998; 19:990-1003.
  6. VASAN R. S., LEVY D. –Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation.2000; 101:2118-2121.
  7. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult . Circulation. 2005;112:e154-e235.
-

## MODELUL CONCEPTUAL AL GENEZEI PROCESELOR DISPLASTICE DIN SEGMENTUL LOMBOSACRAL AL COLOANEI VERTEBRALE (studiu analitic)

### THE CONCEPTUAL MODEL OF GENESIS OF DYSPLASTIC PROCESS AT LOMBAR-CROSS REGION OF VERTEBRAL COLUMN

Nicolae Șavga jr.<sup>1</sup>, Nicolae Șavga<sup>2</sup>, B. A. Куценко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> - doctor în medicină, conferențiar cercetător, Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF; „Nicolae Testemițanu”, laboratorul „Infecții chirurgicale la copii”

<sup>2</sup> - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF; „Nicolae Testemițanu”

<sup>3</sup> - доктор медицинских наук, ГУ Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко, АМН Украины, Харьков

#### Rezumat

Echilibrul vertebro-pelvic sagital al persoanelor sănătoase înseamnă o combinație adecvată între parametrii de formă ai coloanei și bazinului. Forma bazinului, definită de indicele pelvic, determină poziționarea capătului sacral. Forma coloanei se modifică de la un spate plat până la un spate cifotic. Forma coloanei se adaptează configurației bazinului, iar gradul lordozei crește în paralel cu valoarea înclinației sacrale, asigurând un raport favorabil între coloană și bazin. În unele cazuri, însă, acest raport este incorect, iar coloana poate fi îndoită inclusiv la un indice pelvic inferior sau poate aparține plată la valori elevate ale indicelui pelvic. Aceste combinații pot fi mecanic ineficiente și astfel se poate explica apariția durerilor posturale în segmentele inferioare ale spatelui. Eventuale studii ulterioare, care să compare bazele de date ale populației normale cu cele apreciate pe fond de patologie (dereglări vertebrale), ar putea descifra dacă există în realitate forme mai bune de bazin și niște proporții mai adecvate între coloană și bazin pentru realizarea unui echilibru sagital perfect, și dacă se poate explica printr-un scenariu mecanic apariția durerii spinale joase.

#### Summary

The vertebral-basin sagittal balance at healthy persons – is a combination between the vertebral and basinal parameters of form. The form of the basin quantitatively determined as basin member, shows the position of the cross end. The form of the vertebral column changes, from flat to bent back. The form of the vertebral column is adapted to the basin form, the grade of lordosis grows along with the meaning of the cross bending, ensuring a good relationship between the vertebral column and basin. But in some cases, this interrelation is incorrect, and the vertebral column can be bended at a lower basin rate or flat at a higher rate of the basin number. This combination is mechanically ineffective and this can be one of the reasons of appearance of the positions diseases in lower back sides. The further studies, comparing normal population database with pathology database (with vertebral breaches), will allow to define, is there best forms of the basin and the best correlations between spine and basin for optimum sagittal balance, and will be able mechanically to explain the pain in lower division of the back.

#### Reperete teoretice de constituire a modelului conceptual

Conform clasamentelor de sistem elaborate de V. M. Glușkov și colab. (1), toate sistemele se subdivid în trei clase.

Sisteme deterministe (genetice), care se manifestă obligatoriu, indiferent de factorii aleatorii de mediu, când deteriorarea sistemului este condiționată doar de calitățile interioare ale sistemului în sine.

Sisteme probabilistice (aleatorii), condiționate doar de acțiunea mediului, indiferent de calitățile interioare ale organismului uman, de exemplu suprasolicitățile, prin care dereglarea sistemului se relaționează doar de factorii externi.

Sisteme probabilist-deterministe (plurifactoriale), condiționate atât de proprietățile interioare ale organismului uman,

cât și de influența factorilor de mediu exterior, care sunt de caracter aleator.

Homeostazia sistemului poate rămâne în echilibru un termen indefinit, dacă nu intervine acțiunea factorilor din afară, dar atunci când calitățile interioare ale sistemului acționează concomitent cu factorii patogeni din exterior sistemul se poate defecta.

Afecțiunile policondiționate apar datorită calităților interioare deficiente în condiția expunerii la factori de mediu patogeni. Factorii interni sunt definiți de predispunerea ereditară, care însumează o multitudine de caracteristici. Cantitatea acestor caracteristici depinde de anomaliile condiționate genetic, de statutul sistemului endocrin, cardiovascular, a celui imun, digestiv, de starea sistemului nervos central și periferic etc. Factorii patogeni de mediu extern sunt la fel de numeroși: gravitația, radiațiile ionizante, factorii meteo, infecțiile bacte-

riene și virale, fumatul, alcoolul etc. Modelarea teoriei despre originea (geneza) afecțiunii multifactoriale este posibilă doar dacă se iau în calcul toate calitățile interioare ale organismului în raport cu toți factorii de mediu patogen care concură, dar pentru că șirul de proprietăți ale mediului intern tinde spre infinit, iar numărul de factori patogeni ai mediului este nelimitat, adevărata origine a deformațiilor de coloană, cum ar fi cazul domeniului abordat de noi, se poziționează tot mai aproape, dar nu se poate atinge la modul definitiv. Iată de ce singura cale posibilă la momentul actual este cea de cunoaștere a caracteristicilor umane dominante, condiționate de predispozițiile ereditare și a factorilor primordialii de mediu exterior cunoscuți la moment. Orice teorie modernă despre deformarea coloanei, cât de perfectă ar fi, este doar de ea și se va perfecționa pe măsura aflului de cunoștințe noi sub acest aspect.

#### Noțiuni (poziții) de suport

Pentru crearea modelului conceptual al genezei displazice este neapărată prezența pozițiilor incipiente care pot fi considerate demonstrate sau axiome.

Principalele motive ale factorilor, patologiilor multifactoriale se împart în două grupe:

- caracteristica particularităților interne ale organismului;
- factorii mediului extern.

Factorii de mediu intern se disting sub aspect funcțional și structural.

Factorii funcționali se consideră drept reacții ale organismului în ansamblu: adaptarea, homeostazia, compensarea, degenerarea, factorii trofici. La cei structurali se atribuie factorii de ordin anatomic și cei histologici. În ceea ce se referă la geneza proceselor displastice în segmentul lombosacral al coloanei vertebrale, atunci printre cauzele de gen structural cele mai importante se consideră următoarele circumstanțe:

- displaziile segmentelor vertebrale motorii (SVM);
- parametrii anatomici ai echilibrului vertebro-pelvic;
- modificarea histopatologică a elementelor SVM în urma proceselor degenerative.

Deformabilitatea complexului anterior al SVM crește în cazul corpurilor vertebrale de formă alungită, la majorarea înălțimii discale, diminuarea apofizelor vertebrale trasverse (suprafață de  $\leq 3 \text{ cm}^2$ ). Fermitatea complexului posterior de sprijin descrește (deformabilitatea crește) în caz de: aplazia sau hipoplazia apofizelor articulare, spina bifida ocluta, hipoplazia apofizelor spinoase și arcurilor vertebrale, hipoplazia segmentului interarticular al arcului sau defectele acestuia. Și din contra, fermitatea complexului de sprijin posterior crește (deformabilitatea scade) în: hiperplazia apofizelor articulare, hiperplazia arcurilor și apofizelor spinoase.

Fermitatea SVM se diminuează în urma proceselor distructive patologice sau poate crește din nou în urma proceselor reparative.

Complexul vertebro-sacral, fiind un element al sistemului locomotor, are funcția de menținere a poziției de verticalitate a corpului prin minimizarea efortului muscular și repartitia optimă a sarcinilor. Construcția și funcționarea complexului vertebro-sacral se definește prin noțiunea de pârghie vertebro-sacrală frontală și sagitală (PVS), care se implică definitiv în geneza proceselor displastice din segmentul lombosacral al coloanei vertebrale.

Parametrii PVS se compun din parametrii coloanei și ai bazinului. Există câțiva parametri definiți. Cei mai adecvați și recunoscuți sunt parametrii definiți de către G. Duval-Beaupere [10, 11]. Conturul sagital al coloanei vertebrale variază și este specific pentru fiecare subiect. Modificarea conturului sagital este legată intim cu deviațiile centurii scapulare. Parametrul anatomic principal al bazinului, denumit înclinarea bazinului (incidența), este esențial pentru reglarea echilibrului pelvic (parametrii PVS sunt arătați în Fig. 1).

Parametrii vertebrale includ și cifoza toracică (CT) și lordoza lombară (LL) măsurată în grade. La parametrii pelvieni se referă de asemenea: I – înclinarea bazinului, ST – înclinarea în sens orizontal a suprafeței superioare a sacrului, PT – deviația pe verticală a bazinului. I parametru este stabil la fiecare individ, parametrii ST și PT sunt valori constante, suma lor fiind egală cu 1.

Parametrii PVS sunt interdependenți. Conform datelor de analiză regresională Legaye et al. (20,21,22) la un subiect normal:  $LL = 0,32TK - 0,06PI + 1,12ST - 0,79PT \pm 5,51$ .

După datele lui Duval-Beaupere [233, 234]:

$$LL = (1,087SS + 21,61) \pm 4,16$$

$$ST = (0,548PI + 12,07) \pm 6,39$$

La persoane sănătoase după Duval-Beaupere [233,234]:

$$ST=40,54, \quad PT=10,84, \quad I=51,4 \quad (\text{la copii } I=47,4), \quad LL=59,6$$

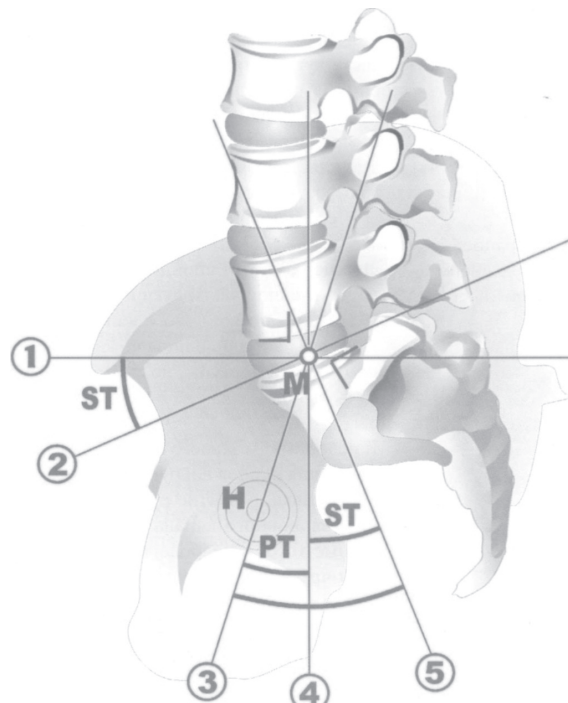


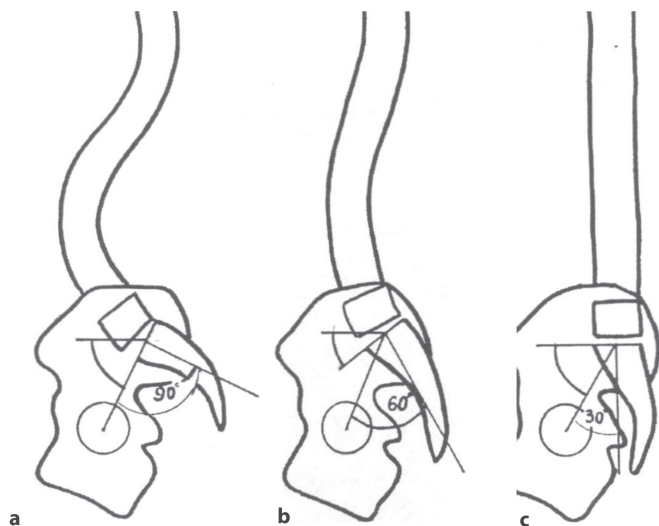
Figura 1. Modificarea deviației sacrului (ST), înclinării bazinului (PT) și a unghiului de expresie (incidența) (I) pe radiografiile de profil.

Drept repere servesc punctul median M al lamei superioare de joncțiune a vertebrei S1, planul lamei superioare a vertebrei S1 (2) și centrul H al capurii osului femural, suprapuse una peste alta pe radiografii (linia 5) perpendiculară la planul lamei superioare de joncțiune (S1). ST desemnează unghiul dintre liniile 1 și 2, PT – unghiul între liniile 3 și 4, și I unghiul între liniile 3 și 5. Dar pentru că liniile 4 și 5 sunt perpendiculare cu liniile 1 și 2, atunci ST de asemenea se poate prezenta ca fiind unghiul dintre liniile 4 și 5, așa că  $I = PT + ST$

Prin urmare, configurația coloanei în secțiune sagitală se determină de următorii parametri (Fig. 2): cu cât mai mare



este I, cu atât mai accentuată este lordoza în poza verticală. Și din contra, în cazul unor valori mai reduse ale parametrilor bazinului este mai puțin exprimată lordoza lombară și cifoza toracică.



**Figura 2. Variante de configurație a coloanei vertebrale în funcție de parametrul bazinului:**  
a)  $l=90^\circ$  (hiperlordotică); b)  $l=60^\circ$  (normală); c)  $l=30^\circ$  (hipolordotică).

Reflecțiile relatate anterior se referă la parametrii EVPS, dar exact la fel se pot interpreta și parametrii echilibrului sagital regional și intsegmental.

Funcția de menținere sau de schimbare a poziției aparatului locomotor în spațiu este determinată de sistemul de control postural. Acest sistem deține un rol important în susținerea echilibrului vertebro-pelvic, iar dereglarea subsistemului senzorial, ca și a celui motor, generează dezechilibre, redistribuirea patogenică a solicitărilor și tensiuni excesive diformizante pe anumite elemente ale SVM.

Sistemul de control al poziției spațiale a corpului, în particular a poziției verticale se compune din două subsisteme: senzorial și motor. Subsistemul senzorial dispune de un acceptor de informație proprioceptivă, vestibulară și vizuală despre poziția posturală, un bloc de ghidare cu element care decide corectitudinea sau incorectitudinea pozei și semnalizează subsistemului motor.

Datele emise de subsistemul senzorial parvin în calitatea de date inițiale spre acceptorul sistemului motor, iar informația este prelucrată de către blocul de ghidare a subsistemului motor după care se decide strategia de menținere a poziției adoptate sau corectarea acesteia.

Rezultatul de acțiune a aparatului locomotor este analizat de subsistemul senzorial și se emite o nouă decizie etc.

Eroarea subsistemului senzorial, când se adoptă o soluție incorectă vizavi de poziția adecvată sau față de o poziție inadecvată, conduce la emiterea unei decizii eronate a subsistemului motor în raport cu strategia de menținere a pozei incorecte sau cu strategia motorie de modificare a pozei corecte. Și în primul și în al doilea caz erorile subsistemului senzorial conduc la destabilizarea echilibrului vertebro-pelvic.

În fiecare din aceste situații discorecția posturală stabilă conduce la blocajul funcțional al SVM prin concursul reflexelor, redistribuirea miotonice necondiționate, prin suprasolici-

tările miogene ale anumitor elemente ale SVM, redistribuirea solicitărilor și prin stările de încordare deformantă.

Forțele gravitaționale și momentele miogene care acționează asupra SVM se sumează algebric. Gravitatia, mai exact solicitările excesive sau discordante, constituie un factor patologic universal în majoritatea covârșitoare a maladiilor ortopedice, în particular și acelor ce afectează coloana și articulațiile.

În biomecanică unul din parametrii de suport este geometria maselor, care reprezintă o totalitate de parametri, ce permit determinarea masei oricărui segment de corp uman, modelarea axelor de inerție a unor segmente separate de corp sau a corpului în ansamblu. Cel mai important parametru de geometrie a maselor este centrul comun de greutate (CCG).

În raport cu coloana și bazinul centru CCG se apreciază pe zona suprasacrală a corpului. În punctul marcat de coordonatele CCG acționează o forță de gravitație, care echivalează cu masa și este orientată vertical spre inferior (spre centrul Pământului). Cu ajutorul metodei barocentrice G. Duval-Beaupere [11] s-a determinat că CCG se poziționează de asupra segmentului coxofemural al corpului în fața corpului vertebral Th9. După datele lui G. Duval-Beaupere, raportul dintre axul CCG al coloanei și bazinului definește EVPS. Axul CCG trece prin fața premonitoriumului, la distanța de 3,5 cm spre înapoia centrului schițat între capurile de os femural (al articulațiilor coxofemorale).

Factorii patogenetici și sanogenetici la care ne-am referit și care determină dezvoltarea procesului displastic au fost redați panoramic în Tabelul 1.

**Tabelul 1**

Factorii patogenetici și sanogenetici care concură la dezvoltarea procesului displastic

Factori patogenetici	Factori sanogenetici
Dezechilibru vertebro-pelvic sagital (diminuarea sau majorarea I, ST, deviația în sens negativ sau pozitiv a axului CCG în raport cu articulațiile coxofemorale și segmentul lombosacral).	Echilibru vertebro-pelvic sagital (I și ST optime, poziționarea optimă a axului în raport cu articulațiile coxofemorale și segmentul lombosacral)
Displazii ale segmentului lombosacral care diminuează fermitatea (cresc deformabilitatea) sau, din contra, cresc exagerat rigiditatea segmentului lombosacral	Structură normală a segmentului lombosacral.
Procese degenerative	Procese reparatorii
Defecțiunea sistemului senzorio-motor de control al poziției (aparitia blocajelor funcționale și a suprasolicitărilor musculare în SVM)	Funcționarea normală a sistemului de control senzorio-motor.

Coraportul dintre factori patogenetici și factori sanogenetici este cel care determină apariția procesului displastic și progresiunea acestuia, stoparea apariției sau anularea progresiunii acestuia.

Unica modalitate directă de lichidare a dezechilibrului pozitiv sau negativ al segmentului lombosacral este apariția (formare) listezei anterioare sau posterioare a vertebrei (ante- sau retrolistezis).

Reieșind din mecanismele de apariție a dislocării vertebrale ca modalitate directă de restabilire a EVPS, ipotetic se cere desenarea unui mecanism indirect de diminuare a disbalanței pe calea luxației sacrului în raport cu oasele bazinului la nivelul articulațiilor sacroiliace.

Se știe că în antilistează pentru reducerea parametrului ST, adică creșterea suprafeței de sprijin a corpului vertebral L<sub>5</sub>, se produce retroversia bazinului cu verticalizarea osului sacral. Planșeul superior SI se situează mai orizontal, în schimb articulațiile coxofemorale se detașează și mai mult de la axul CCG și dezechilibrul vertebro-pelvic se accentuează și mai mult. În caz de retrolistezis apare un tablou inversat.

Acțiunea suprasarcinii gravitaționale asupra segmentului lombosacral din cauza dezechilibrării suportului sacral (creștere sau diminuare) determină posibilitatea potențială de formare a ante- sau retrolistezei, care se poate realiza sau nu. Cât de puternice nu ar fi forțele gravitaționale, care acționează asupra segmentului lombosacral, ele nu vor atinge limita de rezistență ce li se opune prin DIV și complexul posterior de suport și nu vor produce leziuni, dar ele suscită forțe reactive de orientare inversă dezvoltate de tensiunile interioare ale țesuturilor vizate, adică stări de tensiune deformantă a SVM. Cu cât mai mică este siguranța și rezistența SVM, cu atât mai mare devine probabilitatea transformării deformației posibile în una reală. Anume generarea de tensiuni excesive repetate și cumulative determină modificarea SVM conform legii lui J. Wolffa [22].

În caz de defecțiune a sistemului senzorial-motor de control postural, pe lângă forțele de gravitație, asupra SVM acționează forțele miotonice, prin blocajul funcțional.

În condiția rezistenței scăzute a SVM (displastice sau destructive) suprasolicitarea lui prin dezechilibrarea verte-

brosacrală și blocadele funcționale cu tensionare musculară persistentă (în principal a m. iliopsoas), generează starea de tensiune deformantă a SVM, care conform legii lui J. Wolffa, va aduce la remodelarea acestuia în vederea atenuării sau anulării disbilanțului sagital. Ante- sau retrolisteza sunt o modalitate specială de compensare a dezechilibrului vertebro-pelvic.

De rând cu displazia, un alt factor cauzativ al deformațiilor din segmentul vertebral lombar sub formă de hiperlordoză sau cifoză, precum s-a menționat pe exemplul antelistezei și retrolistezei, este dezechilibrul VPS (creșterea sau reducerea parametrilor I și ST). Prin urmare, legitățile de suscitare a deformațiilor adverese de acest gen sunt similare.

### Concluzii

Echilibrul vertebro-pelvic sagital al persoanelor sănătoase înseamnă o combinație adecvată între parametrii de formă ai coloanei și bazinului. Forma bazinului, definită de indicele pelvic, determină poziționarea capătului sacral. Forma coloanei se modifică de la un spate plat până la un spate cifotic. Forma coloanei se adaptează configurației bazinului, iar gradul lordozei crește în paralel cu valoarea înclinației sacrale, asigurând un raport favorabil între coloană și bazin. În unele cazuri, însă, acest raport este incorect, iar coloana poate fi îndoită inclusiv la un indice pelvic inferior sau poate aparține plată la valori elevate ale indicelui pelvic. Aceste combinații pot fi mecanic ineficiente și astfel se poate explica apariția durerilor posturale în segmentele inferioare ale spatelui. Eventuale studii, care să compare bazele de date ale populației normale cu cele apreciate pe fond de patologie (dereglări vertebrale), ar putea descifra dacă există în realitate forme mai bune de bazin și niște proporții mai adecvate între coloană și bazin pentru realizarea unui echilibru sagital perfect, și dacă se poate explica printr-un scenariu mecanic apariția durerii spinale joase.

### Bibliografie

1. ГЛУШКОВ, В. М. Методы математической биологии: общие методы анализа биологических систем. Киев.: Вища школа, 1980. 289 с.
2. КОЗЫРЕВ, Г. С. Возрастные особенности положения центра тяжести у человека. Ученые записки Харьковского гос. университета. Труды института биологии. 1947. Т. 25. с. 259-274.
3. КОЗЫРЕВ, Г. С. Методика определения центра тяжести и ее значение при исследовании ортопедических больных. Ортопедия, травматология и протезирование. 1939. №2. с. 82-89.
4. КОРЖ, Н. А., ПРОДАН, А. И., КОЛЕСНИЧЕНКО, В. А. Концептуальная модель патогенеза остеохондропатии позвоночника. Ортопедия, травматология, протезирование. 2001. №3. с.81-90.
5. МИТБРЕЙТ, И. М., БЕЛЕНЬКИЙ, В. Е. О положении равнодействующей веса тела у больных спондилолистезом. Труды Рижского НИИ травматологии и ортопедии. 1975. Т.13. с. 407-411.
6. СИМЕНАЧ, Б. И. Теоретико-методологическое обоснование концепции "Ортопедическая артрология". Ортопедия, травматология и протезирование, 1994. – N 23. – С. 49-51.
7. ШМИДТ, И. Р., ЗАСЛАВСКИЙ, Е. С., РИЦНЕР, М. С. Некоторые генотипические и средовые факторы при остеохондрозе позвоночника. Геронтология и гериатрия. Киев, 1980.
8. АИНАРА, Т., ТАКАHASHI, К., YOMAGATA, М. Biomechanical functions of the iliolumbar ligament in L5 spondylolysis. Orthop. Scien., 2000. p. 238-242.
9. CHOSA, E., TOTORIBE, K. Biomechanical study of lumbar spondylolysis based on a three-dimensional finite element method. Orthop. Res., 2004 Jan.-22(1):158-63.
10. DUVAL-BEAUPERE, G., BOISANBERT, B., HESQUET, J. Sagittal profile of normal spine, changes in spondylolisthesis. Severe spondylolisthesis. Darmstadt: Springer, Steinkoppt, 2003. p.21-32.
11. DUVAL-BEAUPERE, G., ROBAIN, G. Les rapports anatomiques du point d'application de la masse du srgment corporel supportive par chaque etage vertebral. Ann. Kinesither. 1989. V.16. p. 1-7.
12. DIAEONESCU, N. VELEANU, C. KLEEP, H. Coloana vertebrala. București: Ed. Med., 1977.
13. FURDUI, T., LACUSTA, V. Sistemul somato-visceral regulatorenergetic system fiziologic de regulare a homeostaziei informațional-energetice a organismului uman. The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy. 2000. №24. p. 99-102.
14. LEE, C. K. Accelerated degeneration of the segment adjacent to lumbar fusion. Spine. 1988. V. 13. p. 375-377.
15. LEE, C. K., CHUNG, S. S., KIM, Y. S. Postoperative changes of pelvic parameters and sagittal alignment in isthmic spondylolisthesis. Eur. Spine J. 2006. V. 15, Suppl. 4. p. S449.
16. LEE, L., CHUNG, S. S. PARK, M. S. Significance of pelvic incidence in the evolution of abnormal sagittal curvature. Eur. Spine J. 2002. V.11. p.26.
17. LEGAYE, J. Pelvic incidence: a fundamental pelvic parameter for three dimensional regulation of spinal sagittal curves. Eur. Spine J. 1998. V.7. p. 99-103.
18. LEGAYE, J. Sagittal equilibration of the spine: relationship between pelvic and sagittal spinal curves in the standing position. Fachis. 1993. V.5. p.215-226.
19. LEGAYE, J. The femoro-sacral posterior angle: an anatomical sagittal pelvic parameter usable with dome-shaped sacrum. Eur. Spine J. 2007. V. 16. p. 219-225.
20. PARIS, S.V., Movement, stability and low back pain. New York, 1997. p. 319-330.
21. VAZ, G., ROUSSOULY, E., BERTHONAU, E., DIMNET, J. Sagittal morphology and equilibrium of pelvis and spine. Eur.: Spine J, 2002. V. 11. p. 80-87.
22. WOLFF, J., Das Gesetz der transformation des khochens. Berlin: Hirschwald, 1892.

# ALCOOLUL, METABOLISMUL ȘI IMUNITATEA

## ALCOHOL, METABOLISM AND IMMUNITY

Ana **VIȘNEVȘCHI**

Doctor în științe medicale, cercetător științific coordonator, Laboratorul Fiziopatologie USMF "N. Testemițanu"

### Rezumat

Prezenta revistă a presei are ca scop reflectarea aspectelor contemporane privind metabolismul alcoolului etilic, modificările homeostazice în cazul consumului acut sau cronic al acestuia, precum și rolul metaboliților în patogenia dezvoltării patologiilor ficatului, pancreasului, sistemului nervos central și periferic, sistemului cardiovascular, pulmonar, sistemului digestiv. Hipoglicemia severă este una din complicațiile dramatice rezultată în cadrul intoxicației acute cu etanol și survine la indivizii care și-au epuizat rezervele de glicogen ca urmare a carenței alimentare sau pe fondal de dismetabolisme glucidice preexistente. Hiperglicemia este consecința pancreatitei alcoolice sau a nivelului crescut de catecolamine circulante. Alcoolul împiedică transportul în plasmă a proteinelor destinate exportului, iar acumularea acestora în hepatocit determină distrofiile. Etanolul influențează reactivitatea imunologică: abuzul cronic este asociat cu imunosupresie iar intoxicația acută cu alcool scade nivelul mediatorilor proinflamatori. La un consum cronic de alcool crește nivelul de lipolizaharide în sânge care contribuie la activarea celulelor Kupffer. În cadrul consumului excesiv de alcool are loc permeabilizarea barierei intestinale cu translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în patul sanguin. Consumul cronic de alcool reduce activitatea citotoxică a celulelor NK. **Concluzii.** 1. Metabolismul alcoolului este un proces complex, cu variații individuale privind absorbția, distribuția și eliminarea acestuia. 2. Alcoolul induce dishomeostazii glucidice, lipidice, protidice cu repercusiuni negative asupra organismului integru. 3. Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înăscută cât și imunitatea dobândită.

### Summary

Presented literature review reflects some contemporaneous aspects regarding ethylic alcohol metabolism, homeostatic changes in case of acute or chronic consumption of this, as well as the role of its metabolites in pathogenetic mechanism of liver, pancreas, central nervous system, cardiovascular system, pulmonary system and digestive system diseases development. Severe hypoglycemia is one of the most dramatic complications in acute alcohol intoxication and occur in individuals with exhausted glycogen storages as results of alimentary insufficiency or in combination with preexisting carbohydrates dishomeostasias. Hyperglycemia is a result of associated pancreatitis or is due to increased catecholamine level in the blood stream. Alcohol impedes plasma transportation of protein for export and their accumulation in the liver cause dystrophy. Alcohol influences the immunological reactivity; chronic alcohol abuse is associated with immunosuppression and acute alcohol intoxication decrease the proinflammatory mediators level. During a chronic alcohol intake the blood level of lipopolysaccharide is increased that contribute to activation of Kupffer cells. In excessive alcohol intake there is increased permeability of intestinal barrier with translocation of bacteria from intestinal lumen into vascular bed. Chronic alcohol consumption decrease cytotoxic activity of NK cells. **Conclusions.** 1. Alcohol metabolism is a complex process with large individual variations related to absorption, distribution and elimination. 2. Alcohol induces carbohydrates, lipids and protein dishomeostasis with negative effects on the integrative physiologic functions of the body. 3. Long-term ethanol abuse affects both innate and adaptive immunity.

### Introducere

Potrivit unui studiu realizat de compania Nielsen referitor la consumul de produse alcoolice pe plan mondial, republica Moldova se regăsește în topul țărilor cu o rată de consum de alcool ridicată pe locul al patrulea, cu o medie de 13,2 litri/cap locuitor matur. Abuzul cronic de alcool reprezintă o problemă medicală majoră cu repercusiuni socio-economice importante [13, 28, 33]. Ciroza hepatică este una din cauzele de bază a decesurilor în populația de vârstă mijlocie, în special la bărbați, rata mortalității fiind direct proporțională cu rata consumului de alcool [23]. Etanolul și metaboliții acestuia provoacă leziuni neurologice, cardiace, pancreatice, determinând și incidența crescută a tumorilor tractului digestiv și respirator. Efectul toxic al etanolului este în relație directă cu nivelul alcoolemiei. În farmacocinetica alcoolului se urmăresc trei procese consecutive: absorbția în stomac și intestinul subțire, distribuția în

organism și metabolizarea cu eliminarea acestuia din organism. Cea mai mare parte a alcoolului este metabolizată în ficat prin convertirea inițială în aldehydă acetică și ulterior în acetate. Atât aldehyda acetică, cât și acetatul sunt responsabili de dezvoltarea diferitor leziuni hepatice în cadrul abuzului cronic de alcool.

**Scopul** prezentei reviste a presei constă în reflectarea aspectelor contemporane privind metabolismul alcoolului etilic, modificările homeostazice în cazul consumului acut sau cronic al acestuia, precum și rolul metaboliților în patogenia dezvoltării patologiilor ficatului, pancreasului, sistemului nervos central și periferic, sistemului cardiovascular, pulmonar, sistemului digestiv.

#### *Metabolismul alcoolului*

Hepatocitele posedă sisteme capabile de a metaboliza etanolul, localizate în trei compartimente celulare diferite: alcool dehidroge-

naza (ADH) localizată în citosol, sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE) situat în reticulul endoplasmatic și catalaza, localizată în peroxisomi [7, 16]. Inițial, etanolul este metabolizat spre acetaldehidă, care ulterior, sub acțiunea acetaldehid dihidrogenazei (ALDH), se metabolizează în acetat (Fig. A).

#### **Sistemul alcool dehidrogenazei (ADH)**

Alcool dehidrogenaza umană (EC 1.1.1.1) este o metaloenzimă zinc dependentă, codificată pe cinci locusuri diferite a cromozomului 4, fiind reprezentată de șapte izoenzime ADH1-ADH7 [1, 3, 20]. Cu toate acestea, izoenzimele, care participă în procesul de metabolizare a alcoolului se referă la clasele I, II și IV. Izoenzimele din clasa I sunt localizate la nivelul ficatului și constau din de trei subunități:  $\alpha$ ,  $\beta$ , și  $\gamma$  (ADH1, ADH2 și ADH3) respective, izoenzima din clasa II este reprezentată de ADH4 și este de asemenea localizată la nivel de ficat, izoenzima clasa IV (ADH7) este o formă homodimerică  $\sigma$  localizată în stomac. Clasa III include ADH5 ( $\chi$  ADH), care posedă o afinitate redusă pentru etanol și, prin urmare, nu participă la procesul de oxidare a acestuia. Unele studii au demonstrat prezența la nivelul ficatului și stomacului a ADH6.

#### **Figura A. Metabolismul hepatic al alcoolului**

##### **ADH gastrică**

Prezența izoenzimelor ADH din clasa I, III și IV în stomacul uman este deja demonstrată [4, 5]. Nivelul seric de alcool este semnificativ mai redus atunci când alcoolul este administrat pe cale orală, decât în cadrul administrării intravenoase a volumelor egale. Acest fenomen poate fi lămurit prin faptul că metabolizarea etanolului începe la nivelul mucoasei stomacale sub influența izoenzimei  $\sigma$ ADH a alcool dehidrogenazei. ADH gastrică este responsabilă pentru unele particularități etnice și dependente de vârstă în procesul de metabolizare a alcoolului. Izoenzima  $\sigma$ ADH este prezentă la majoritatea populației din Caucaz, în timp ce la populația asiatică această izoenzimă lipsește sau prezintă nivel foarte redus [24, 25, 32]. Diferențe marcante privind nivelul acestei izoenzime au fost raportate la indivizii de sex diferit [6]. Administrarea intravenoasă a alcoolului în doze egale, determină concentrații similare în ser la bărbați și la femei. Din contră, atunci când aceeași doză de etanol se administrează pe cale orală, nivelul alcoolemiei este semnificativ mai mare la femei decât la bărbați, deși această diferență dispăre după vârsta de 50 de ani. Această diferență în valoarea alcoolemiei este determinată de activitatea scăzută la femei a izoenzimelor  $\sigma$ ADH stomacale. În plus, diferențele în procesul de metabolizare a alcoolului la femei și bărbați devin evidente în cadrul alcoolismului cronic. La femeile cu alcoolism cronic nivelul alcoolemiei nu depinde de modul de administrare (orală sau intravenoasă) a alcoolului. Astfel, la femeile alcoolice se apreciază o pierdere totală a barierei gastrice față de alcool. Acest fenomen poate fi unul dintre factorii de bază care cresc susceptibilitatea femeilor față de efectele toxice ale alcoolului. Importanța stomacului în procesul de metabolizare a alcoolului de asemenea este susținută de faptul că utilizarea frecventă a medicamentelor precum aspirina sau antagoniștii  $H_2$  receptorilor scad activitatea ADH gastrice și/ sau cresc viteza de evacuare a conținutului stomacal și respectiv contribuie la creșterea nivelului de alcool în sânge. Aceste efecte negative sunt mai evidente după consumul de alcool în doze moderate.

#### **Rolul ADH bacteriocolonice în metabolizarea alcoolului**

Prezintă interes și calea bacteriocolonică de metabolizare a alcoolului. În cadrul acesteia, etanolul intracolonic este inițial oxidat la acetaldehidă sub acțiunea ADH bacteriene, apoi acetaldehida este oxidată fie de acetaldehid dehidrogenaza mucoasei colonice fie de acetaldehid dehidrogenaza bacteriană la acetat. O parte din acetaldehidă poate fi absorbită în circulația portală și metabolizată în ficat. Această cale bacteriocolonică explică reducerea unora dintre calorile corespunzătoare cantității de alcool ingerat. Datorită activității scăzute a acetaldehid dehidrogenazei din mucoasa colonică, cantități crescute de acetaldehidă pot fi depistate în colon (de fapt cele mai mari cantități de acetaldehidă în timpul metabolismului alcoolului, se pot depista în colon și nu în ficat).

Acetaldehida colonică induce și unele fenomene clinice:

1. 1) diareea asociată consumului de alcool;
2. 2) riscul de polipi colonici și cancer asociate consumului crescut de alcool;
3. 3) poate acționa hepatotoxic, datorită absorbției în circulația portală și metabolizării ei în ficat; în plus ea antrenează și o endotoxină derivată din intestin, care contribuie la hepatotoxicitatea asociată alcoolului.

#### **Calea catalazei de metabolizare a alcoolului**

Oxidarea alcoolului în afara sistemului ADH se produce în proporție de 20-50%. Sistemul catalazic detine un rol minor datorită capacității limitate a hepatocitului de a genera  $H_2O_2$ , iar reducerea activității catalazei afectează nesemnificativ procesul de metabolizare a alcoolului.

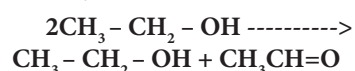
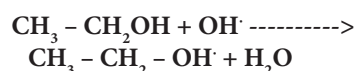
#### **Sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE)**

Studii experimentale demonstrează că administrarea cronică de etanol produce o creștere a vitezei de metabolizare intrahepatică a acestuia, fără creșterea activității alcooldehidrogenazei. În acest mod s-a pus în evidență un alt nivel subcelular de degradare a etanolului – sistemul microsomal.

În cadrul acestui sistem există două cai distincte de metabolizare: una care utilizează radicalii liberi și se desfășoară în prezența NADPH-ului ca donator de electroni, iar alta, independentă de radicalii liberi și de prezența NADPH-ului, care utilizează pentru metabolizare hidroperoxidii organici. SMOE utilizează pentru metabolizarea etanolului radicalul hidroxil, NADPH-ul ca donator de electroni (ioni de hidrogen) și citocromul P-50 (implicat în activitatea de detoxifiere a drogurilor). Studii experimentale ale ratei epurării etanolului din sânge prin metabolizarea lui pe calea SMOE, au dovedit o viteză de epurare mult mai mare decât pe calea ADH-ului citoplasmatic.

$$\text{SMOE viteza de epurare} = 10 \text{ mM / l}$$

$$\text{ADH viteza de epurare} = 1 \text{ mM / l}$$



Sursa de radicali liberi (mai ales de  $\text{OH}$ ) este reprezentată de reducerea univalentă a oxigenului molecular cu formarea succesivă a formelor sale reactive: superoxidul, hidroxiradicalul și în final, apa oxigenată.

### **Modificările metabolice induse de oxidarea etanolului de către ADH**

Oxidarea alcoolului este efectuată predominant pe calea alcooldehidrogenazei, care reclamă drept acceptor NADH<sup>+</sup>. Din reacție rezultă un exces de NADH. Reoxidarea acestuia necesită creșterea sintezei acizilor grași, transformarea piruvatului în lactat, creșterea nivelului de glicerofosfat și a sintezei acidului aminolevulinic [36]. Regenerarea NAD este desăvârșită prin translocarea echivalenților reduși din citosol în mitocondrii, unde furnizează echivalenți de H<sup>+</sup> lanțurilor de transport ai electronilor prin cedarea fosfaților macroergici.

Întârzierea reoxidării NADH duce la scăderea raportului NAD/ NADH, această inversare fiind incriminată în majoritatea dezordinilor metabolice provocate de intoxicația alcoolică. Inversarea raportului NAD/NADH induce proliferarea reticulului endoplasmatic neted și creșterea nivelului enzimelor microsomale implicate în sinteza trigliceridelor (acilcoenzima A, glicerofosfat aciltransferaza, fosfataza acidă). Acetatul este deviat spre sinteza de acizi grași. Cercetări în vivo, pe ficatul de soareci au demonstrat existența unui șunt al acizilor grași în trigliceride, cu reducerea formării de fosfolipide.

La concentrații mari, de peste 1,1 g‰, oxidarea alcoolului determină producerea unui exces de acetaldehidă, substanță de o mare toxicitate. Catabolizarea acetaldehidei se face predominant în mitocondrii, rata de metabolizare fiind mai redusă decât a alcoolului. Nivelul acetaldehidemiei scade prompt când concentrația alcoolului în sânge ajunge sub 1g‰. Acest efect este mai evident în intoxicația cronică cu alcool față de cea acută, evocând implicarea SMOE. Acetaldehida provoacă leziuni mitocondriale, care în continuare vor împiedica metabolizarea acetaldehidei (cerc vicios). Producerea de acetaldehidă crește, iar conversia la acetat este redusă. Hidrogenul este utilizat la convertirea acidului piruvic la acid lactic, care va fi produs în exces. Hiperlactacidemia conduce la acidoză metabolică, precum și la o creștere a nivelului seric de acid uric. Scăderea globală a cantității de acid piruvic la nivelul căii de metabolizare a glucozei duce la hipoglicemie.

Acetaldehida este implicată în producerea leziunilor patomonice hepatitei alcoolice: condensarea proteinei intracelulare, care determină distrucția structurilor microtubulare și tumefierea hepatocitelor. Aceste leziuni sunt responsabile de dezvoltarea procesului de necroza și a inflamației, prezente în cadrul hepatitelor alcoolice acute.

Inversarea raportului NAD/NADH induce de asemenea creșterea disponibilității de glicerofosfat, principalul factor responsabil de esterificarea acizilor grași. În procesul de oxidare a alcoolului, prin modificarea potențialului de oxidoreducere, echilibrul dintre glicerolfosfat/ dihidroxiaceton-fosfat este deplasat în favoarea compusului redus. Sinteza trigliceridelor crește paralel cu creșterea nivelului de glicerofosfat. Sau studiat efectele alcoolului asupra sintezei de trigliceride cu ajutorul glicerolului marcat și s-a demonstrat formarea dublă sau triplă a trigliceridelor, în timp ce cantitatea de fosfolipide rămâne neinfluențată. Concomitent cu creșterea sintezei de trigliceride, scade nivelul acizilor grași liberi din plasma sanguină.

Anumiți echivalenți de H<sup>+</sup> sunt transferați în mitocondrii prin intermediul diferitor mecanisme de transport. Datorită reducerii activității ciclului Krebs, mitocondriile vor utiliza echivalenții H<sup>+</sup> proveniți din oxidarea alcoolului și nu pe cei rezultați din oxidarea acizilor grași în cadrul ciclului Krebs. În acest fel, acizii grași, care în mod normal reprezintă principala

sursă de energie pentru ficat, sunt înlocuiți de alcool. Reducerea oxidării acizilor grași sub acțiunea alcoolului a fost demonstrată pe secțiuni de ficat, pe ficat perfuzat și pe hepatocite izolate și poate fi explicată prin blocarea beta-oxidării acizilor grași. Din oxidarea alcoolului rezultă cantități importante de acetat, care ar putea fi convertite în corpi cetonici de către ficat. În plus, blocarea ciclului Krebs poate contribui la supraproducerea de acetyl-CoA, care provine din oxidarea acizilor grași. Creșterea nivelului de NADH și scăderea piruvatului conduc la dezvoltarea cetoacidozei datorită creșterii nivelului de hidroxibutirat. Dacă raportul hidroxibutirat/ acetoacetat în condiții normale este egal cu unu, la etilici acesta crește la valoare doi.

Oxidarea alcoolului interferează, de asemenea, cu metabolismul glucidic determinând blocarea metabolismului galactozei și mai ales blocarea neoglucogenezei protidice. Aceste perturbări sunt implicate în producerea hipoglicemiei la etilici. Hipoglicemia severă este una dintre complicațiile dramatice intoxicației acute cu alcool și se datorește cel puțin în parte, blocării neoglucogenezei hepatice drept consecință a inversării raportului NAD/NADH. Hipoglicemia survine cu predilecție la indivizii care și-au epuizat rezervele de glicogen ca urmare a carențelor alimentare sau la care prexistau dismetabolisme glucidice. Sunt descrise și hiperglicemii atribuite pancreatitelor de origine alcoolică sau creșterii nivelului catecolaminelor circulante. Perturbările în toleranța glucozei s-ar putea datora și scăderii utilizării periferice a glucozei.

Implicarea alcoolului în metabolismul proteic hepatocitar este similară acțiunii asupra metabolismului lipidic. În stadiile precoce, proteinele se acumulează în hepatocit, iar creșterea cantității de proteine solubile este însoțită de retenție hidrică. Alcoolul împiedică transportul în plasmă a proteinelor destinate exportului și abolește sinteza mitocondrială a acestora.

### **Influența etanolului asupra reactivității imunologice**

Abuzul cronic de etanol este asociat cu imunosupresie, persoanele care consumă abuziv alcool sunt mai puțin rezistente față de infecțiile de origine bacteriană sau virală [18]. La alcoolici de asemenea este crescută incidența maladiilor cardiovasculare (cardiomiopatii, hipertensiune arterială, infarct miocardic) și a sindromului de detresă respiratorie a adultului [17]. Abuzul cronic de alcool poate conduce la dezvoltarea leziunilor hepatice toxice, care în 20% cazuri rezultă în ciroză hepatică [19, 38]. De menționat faptul că intoxicația acută ocazională cu etanol crește riscul apariției afecțiunilor cardiovasculare, iar consumul moderat de etanol (15- 45 gr/24 ore) exercită efecte pozitive asupra organismului, manifestate prin descreșterea ratei patologiilor cardiovasculare, scăderea riscului dezvoltării demenței și a maladiei Alzheimer la persoanele în etate [17].

Studiile epidemiologice privind studierea consecințelor etanolului asupra organismului au demonstrat că unul din factorii-cheie, care determină efectele pozitive sau negative, este nivelul alcoolemiei. Consumul alcoolului în doze mici poate provoca starea de anxietate și tensiune a organismului, dozele mari de alcool provoacă depresie profundă a sistemului nervos central.

### **Efectele etanolului asupra răspunsului inflamator**

Inflamația este reacția de răspuns a organismului la leziune și reprezintă prima linie de apărare împotriva microorganismelor patogene.

Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înăscută, cât și imunitatea dobândită. Spre exemplu, intoxicația acută cu etanol este asociată cu scăderea producerii de mediatori proinflamatori, iar abuzul cronic de alcool induce nivel crescut de citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul necrozei tumorale (TNF), interleukinele 1 și 6 (IL-1; IL-6) [14, 18, 26].

Mai multe studii efectuate în *vivo* și în *vitro* demonstrează că alcoolul utilizat în doze mari inhibă producerea de citokine proinflamatorii ca răspuns la acțiunea componentelor microbiene. Etanolul inhibă sinteza de TNF și IL-1 $\beta$  de către macrofagii alveolari, indusă de lipopolisaharidele microbiene [10, 21]. În cadrul expunerii acute a organismului la doze mari de etanol are loc atenuarea răspunsului inflamator, dar totuși acest tip de consum al alcoolului este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a unor boli de origine inflamatorie. Acest efect paradoxal poate fi determinat de inducerea sintezei proteinelor fazei acute (care sunt marcheri ai reacției inflamatorii) în cadrul consumului etanolului în doze exagerate. La populația umană, cel mai redus nivel al proteinelor fazei acute este apreciat la persoanele care utilizează etanol în doze moderate; pe când persoanele care nu utilizează alcool și cei care fac abuz de alcool prezintă un nivel crescut al acestor marcheri proinflamatori [2, 29].

În afara efectelor exercitate asupra nivelului de citokine, etanolul de asemenea tulbură producerea mediatorilor inflamatori nonproteici, în particular sinteza metaboliților acidului arahidonic [15, 35]. În cadrul intoxicației acute cu etanol la șobolani s-a observat o creștere a nivelului metaboliților acidului arahidonic. Nivel crescut al prostaglandinei E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) a fost determinat la stimularea cu etanol a monocitelor umane. Efectele biologice relevate de creșterea nivelului PGE<sub>2</sub> apreciate la alcoolici, se manifestă prin scăderea funcției fagocitare a monocitelor, scăderea producerii de citokine precum și proliferarea T limfocitelor.

Corelația dintre consumul cronic de alcool și incidența infecțiilor pulmonare este deja stabilită [34]. Mecanismele care determină creșterea riscului dezvoltării infecțiilor pulmonare implică tulburarea funcțiilor macrofagilor alveolari, manifestată prin creșterea nivelului de specii reactive ale oxigenului cu scăderea nivelului de glutatation în fluidul epitelial [12, 22]. În afară de aceasta, etanolul poate afecta aparatul mucociliar al sistemului respirator. Mișcarea constantă a cililor aparatului mucociliar joacă un rol esențial în procesul de epurare a căilor aeroconductorii. S-a demonstrat că etanolul exercită efect bifazic asupra mobilității ciliare, concentrațiile joase ale alcoolemiei (0.01% - 0.1%) cresc motilitatea cililor, iar concentrațiile mari de etanol (2%) scad motilitatea acestora. Deci, expunerea organismului la nivele moderate de etanol poate augmenta, iar abuzul de etanol poate reduce procesul de epurare mucociliară.

Efectului proinflamator al etanolului utilizat cronic este confirmat prin dezvoltarea la persoanele respective a leziunilor hepatice, patogenia cărora are la bază reacția inflamatorie. Celulele Kupffer – macrofagii rezidenți din ficat – servesc ca sursă majoră de mediatori proinflamatori (TNF și specii reactive de oxigen). Acești mediatori sunt implicați în procesul de moarte celulară, inflamație și fibroză hepatică. În cadrul abuzului cronic de alcool crește nivelul de lipopolizaharide (LPS) în sânge, care contribuie la activarea celulelor Kupffer [8]. Bacteriile prezente în lumenul ileonului și în colon prezintă sursa potențială de lipopolizaharide în sânge. În condiții normale LPS nu penetrează epiteliul intestinal, dar în cadrul

consumului excesiv de etanol are loc permeabilizarea barierei intestinale cu translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în patul sanguin. Odată pătrunse în sânge, lipopolizaharidele bacteriene activează celulele Kupffer care secretă TNF, IL-1, IL-6 și chemokine. Aceste molecule cresc permeabilitatea sinusoidelor hepatice și contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare.

Celulele NK (natural killer) reprezintă circa 15% din totalul limfocitelor sanguine. Ele derivă din măduva osoasă și au origine comună ca și celulele T. Din punct de vedere morfologic, celulele NK sunt mari, granulate, având citoplasma mai bogată decât celelalte limfocite cu granulații azurofile. Celulele NK nu au nici unul din receptorii de antigen caracteristici limfocitelor T sau B și de aceea sunt numite celule „nule”. Celulele NK au viața scurtă și reprezintă o linie importantă, primordială în evoluție, cu rol esențial în mecanismele de apărare înăscută a organismului: sunt active în respingerea grefelor și a celulelor modificate sub raport genetic. Funcția celulelor NK este de a recunoaște și a liza anumite celule tumorale și celule infectate cu virusuri. Acțiunea definitorie a celulelor NK este citotoxicitatea.

Atât consumul ocazional în doze mari cât și consumul cronic de etanol scad activitatea citotoxică a celulelor NK. În plus, consumul cronic de alcool reduce numărul celulelor NK. Scăderea reactivității imune mediate de celulele NK în cadrul alcoolismului cronic poate explica incidența crescută a cancerului la alcoolici. Celulele NK activate sunt implicate în reducerea fibrozei hepatice prin distrugerea celulelor stelate care produc colagen în ficat [30].

#### *Etanolul și fagocitoza*

Un alt component de bază al imunității înăscute este abilitatea celulelor fagocitare de a fagocita și a prezenta antigenul celulelor T. Atât consumul ocazional, cât și consumul cronic de alcool afectează potențialul fagocitar și abilitatea celulelor prezentatoare de antigen de a expresa antigenul și moleculele costimulatorii pe suprafața lor [9, 27]. Studii experimentale au demonstrat efectul imunomodulator al etanolului asupra procesului de fagocitoză. Investigațiile recente au aprofundat cunoștințele despre efectul etanolului asupra fagocitozei. Administrarea intratraheală a endotoxinelor (LPS) induce procesul de migrare și activare a polimorfonuclearilor, precum și activarea macrofagilor alveolari. Studiile efectuate de Zhang et. al. arată că în cadrul intoxicației acute cu etanol are loc nu numai inhibiția procesului de migrare a neutrofilelor, dar și blocarea procesului de activare a acestora, manifestată prin diminuarea expresiei CD11b. Aceste studii denotă că etanolul inhibă producerea peroxidului de hidrogen de către macrofagii alveolari. Datele complementare arată că expunerea acută la alcool scade expresia receptorilor CD11b/c, CD18 pe suprafața fagocitelor indusă de endotoxine. Unele studii experimentale efectuate, demonstrează un raspuns celular specific în cadrul expunerii la etanol. După trei ore de la administrarea alcoolului la animale s-a observat o amplificare a chemotaxiei și eliberarea de superoxid de către neutrofilele circulante. Din contra, aceeași perioadă de expunere la alcool scade eliberarea superoxidului și chemotaxia celulelor Kupffer. Ingestia cronică de etanol scade atât viabilitatea cât și capacitatea fagocitară a macrofagilor alveolari. Acest fenomen de atenuare a activității fagocitare a macrofagilor alveolari poate contribui la creșterea riscului dezvoltării proceselor inflamatorii în pulmoni.

## Concluzii

1. Metabolismul alcoolului este un proces complex, cu variații individuale privind absorbția, distribuția și eliminarea acestuia.

2. Alcoolul induce dishomeostazii glucidice, lipidice, protidice cu repercusiuni negative asupra organismului integru.

3. Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înăscută, cât și imunitatea dobândită.

## Bibliografie

1. AGARWAL D. P., Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes, *Pathol Biol* 49 (2001), pp. 703–709.
2. AVERINA M., NILSSEN O., ARKHIPOVSKY V. L., KALININ A. G. BROX, J. C-reactive protein and alcohol consumption: is there a U-shaped association? Results from a population-based study in Russia. *The Arkhangelsk study, Atherosclerosis* 188 (2006), pp. 309–315.
3. BOSRON W. F., EHRRIG T., LI T-K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 126-135.
4. BORRAS E., COUTELLE C., ROSELL A., FERNANDEZ-MUIXI F., BROCH M., CROSAS B., HJELMQVIST L et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in europeans: The ADH2\*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3\*1. *Hepatology* 2000; 31: 984-989.
5. BLASCO C., CABALLERÍA J., PARÉS A., LLIGONA A., DEULOFEU R., LLUIS J., CABALLERÍA L., et al. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes do not influence the development of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36 (suppl 1): 143.
6. BARAONA E., ABITTAN C. S., DOHMEN K., MORETTI M., POZZATO G., CHAYES Z. W., SCHAEFER C., LIEBER C. S., Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 502-507.
7. ZAKHARI, S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol. Res. Health* 2006; 29, 245–254.
8. BAUTISTA A. P., Chronic alcohol intoxication primes Kupffer cells and endothelial cells for enhanced CC-chemokine production and concomitantly suppresses phagocytosis and chemotaxis. *Front. Biosci.* 7 (2002), pp. a117–a125.
9. BLANDER J. M., Coupling Toll-like receptor signaling with phagocytosis: potentiation of antigen presentation. *Trends Immunol.* 28 (2007), pp. 19–25.
10. BOE D.M., NELSON S., ZHANG P., QUINTON L. and BAGBY G.J., Alcohol-induced suppression of lung chemokine production and the host defense response to *Streptococcus pneumoniae*. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 27 (2003), pp. 1838–1845.
11. BRODIE M.S., SCHOLZ A., WEIGER T.M. and DOPICO A.M., Ethanol interactions with calcium-dependent potassium channels. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 31 (2007), pp. 1625–1632.
12. BROWN L. A., PING X. D., HARRIS F. L. and GAUTHIER T. W., Glutathione availability modulates alveolar macrophage function in the chronic ethanol-fed rat. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 292, 2007, pp. L824–L832.
13. CALABRESE E. J. and BALDWIN L. A., Ethanol and hormesis. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 2003, pp. 407–424.
14. DAI Q. and PRUETT S.B., Ethanol suppresses LPS-induced Toll-like receptor 4 clustering, reorganization of the actin cytoskeleton, and associated TNF-alpha production. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30, 2006, pp. 1436–1444.
15. DOLGANIUC A., BAKIS G., KODYS K., MANDREKAR P. and SZABO G., Acute ethanol treatment modulates Toll-like receptor-4 association with lipid rafts. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30, 2006, pp. 76–85.
16. GINTER E., SIMKO V. Alcoholism: recent advances in epidemiology, biochemistry and genetics. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(5):307-11.
17. GIGLEUX I., GAGNON J., ST-PIERRE A., CANTIN B., DAGENAIS G.R. and MEYER F. et al., Moderate alcohol consumption is more cardioprotective in men with the metabolic syndrome. *J. Nutr.* 136, 2006, pp. 3027–3032.
18. GORAL JOANNA, KARAVITIS JOHN, KOVACS ELIZABETH J., Exposure-dependent effects of ethanol on the innate immune system. *Alcohol, Volume 42, Issue 4, June 2008, p.237-247.*
19. HINES I.N. AND WHEELER M. D., Recent advances in alcoholic liver disease III. Role of the innate immune response in alcoholic hepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287, 2004, pp. G310–G314.
20. JORNVAL H., HÖÖG J-A. Nomenclature of alcohol dehydrogenases. *Alcohol* 1995; 30: 153-161.
21. JOSHI P. C., APPLEWHITE L., RITZENTHALER J. D., ROMAN J., FERNANDEZ A. L. and EATON D. C. et al., Chronic ethanol ingestion in rats decreases granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression and downstream signaling in the alveolar macrophage. *J. Immunol.* 175, 2005, pp. 6837–6845.
22. KOOP, D. R. Alcohol metabolism's damaging effects on the cell: a focus on reactive oxygen generation by the enzyme cytochrome P450 2E1. *Alcohol. Res. Health* 2006; 29, 274–280.
23. LIEBER C. S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin. Chim. Acta* 1997; 257: 59-84.
24. LI T-K., YIN S-J., CRABB D, O'CONNOR S., RAMCHANDANI VA. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 136-144.
25. LI T-K. Pharmacokinetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 5-12.
26. MITZI G., B. CHENG, R. FAN and S. PRUETT. The role of stress mediators in modulation of cytokine production by ethanol. *Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 239, Issue 1, 15 August 2009, Pages 98-105.*
27. OAK S., MANDREKAR P., CATALANO D., KODYS K. and SZABO G., TLR2- and TLR4-mediated signals determine attenuation or augmentation of inflammation by acute alcohol in monocytes. *J. Immunol.* 176, 2006, pp. 7628–7635.
28. O'BRIEN M. JR., LU B., ALI N.A., MARTIN G. S., ABEREGG S. K. and MARSH C. B. et al., Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 35, 2007, pp. 345–350.
29. PRUETT B. S. and PRUETT S. B., An explanation for the paradoxical induction and suppression of an acute phase response by ethanol. *Alcohol* 39, 2006, pp. 105–110.
30. RADAIEVA S., SUN R., JARUGA B., NGUYEN V. T., TIAN Z. and GAO B., Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 130, 2006, pp. 435–452.
31. SAEED R. W., VARMA S., PENG T., TRACEY K. J., SHERRY B. and METZ C.N., Ethanol blocks leukocyte recruitment and endothelial cell activation in vivo and in vitro. *J. Immunol.* 173, 2004, pp. 6376–6383.
32. SHEN Y. C., FAN J. H., EDENBERG H. J., LI T-K, CUI Y-H, WANG Y-E et al. Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China an effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1272-1277.
33. SIMPURA J. Trends in alcohol consumption in EU countries. in Peters TJ de. *Alcohol misuse: An European perspective.* Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1996: 1-22.
34. SISSON J. H., Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol* 41, 2007, pp. 293–307.
35. SZABO G., DOLGANIUC A., DAI Q. and PRUETT S. B., TLR4, ethanol, and lipid rafts: a new mechanism of ethanol action with implications for other receptor-mediated effects. *J. Immunol.* 178, 2007, pp. 1243–1249.
36. THIELE, G. M. et al. The chemistry and biological effects of malondialdehyde-acetaldehyde adducts. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25, 2185–2245.
37. WHITFIELD J. B. Alcohol and gene interactions. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(5):480-7.
38. ZENG T, XIE KQ. Ethanol and liver: recent advances in the mechanisms of ethanol-induced hepatosteatosis. *Arch Toxicol.* 2009 Jul 9.
39. ZHANG P., G. J. BAGBY, M. XIE, D. A. STOLTZ, W. R. SUMMER and S. NELSON, Acute ethanol intoxication inhibits neutrophil beta2-integrin expression in rats during endotoxemia. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22 (1998), pp. 135–141.

## STUDII CLINICE

# EVALUAREA MODIFICĂRILOR HEMODINAMICII CENTRALE SUB INFLUENȚA IZOTURONULUI ÎN COMPARAȚIE CU DOPAMINA LA PACIENȚII CU HIPOTENSIUNE ARTERIALĂ

## THE EVALUATION OF CENTRAL HAEMODYNAMICS CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF ISOTURANE COMPARE TO DOPAMINE, AT THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPOTENSION

**Oxana GHECEV**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”  
Clinica de anesteziology și reanimatologie nr. 2.*

### Rezumat

Rezultatele acumulate în urma mai multor studii experimentale și clinice demonstrează cu certitudine, că evoluția clinică și pronosticul pacienților cu hipotensiune arterială de diversă genăză în mare măsură depinde de capacitățile adaptive și compensatorii ale organismului. În același timp, tot mai frecvent se menționează că un indicator al proceselor de adaptare a organismului agreat poate fi considerată starea funcțională de adaptare a sistemului cardiovascular (SCV) și în special hemodinamica centrală cu mecanismele cardiace și extracardiace de compensare a perturbărilor activității sistemului cardiovascular. Analiza dinamică a schimbărilor unor parametri ai hemodinamicii centrale și ai mecanismelor de reglare extracardiacă, după părerea multor autori, permite de a preciza starea proceselor adaptive a organismului precum și rezolvarea unor probleme de diagnostic, tratament și reabilitare a pacienților în stare gravă și critică. În acest context, în scopul realizării obiectivelor actualului studiu, au fost apreciate modificările hemodinamicii centrale sub influența terapiei inotrope cu izoturon versus dopamină, la pacienții cu hipotensiune arterială, provocată de factori diferiți. Au fost studiate și evaluate modificările hemodinamicii centrale sub influența izoturonului, în comparație cu dopamina, la pacienții cu hipotensiune arterială. Studiul a fost efectuat pe 101 bolnavi cu stări de șoc. Bolnavii au fost împărțiți în 2 loturi: lotul A (lotul de studiu) a inclus 51 bolnavi cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă, cu administrare de izoturon și lotul B (lotul martor) care a inclus 50 de bolnavi, cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă cu administrarea dopaminei. Analiza comparativă a stării funcționale a hemodinamicii la utilizarea dopminei și izoturonului, arată că ambele mențin funcția de pompă cardiacă, ameliorează perfuzia tisulară, mențin metabolismul oxibiotic. *Cuvinte-cheie:* șoc, hipotensiune arterială, hemodinamică centrală, sistem cardiovascular, izoturon, dopamină.

### Summary

It was estimated due to experimental and clinic studies the clinical evolution of the patients with arterial hypotension of various genesis depends on adaptive and compensatory abilities of the human organism. In that time adaptive function of cardiovascular system and especially central hemodynamics with cardiac and extracardiac compensatory mechanisms can be considered as indicators of adaptive processes of affected organism. Many authors consider that the strict monitoring of the central hemodynamics and extracardiac compensatory mechanisms offers information about the real estate of adaptive processes as well as resolving some problems in diagnosis, treatment and clinical rehabilitation of the critical patients. As well, doing with seeking the objectives of this study, we've appreciated the evolution of the central hemodynamics under the inotrop therapy with izoturon VS dopamine drug medication, in the any hypotonic patients. It has been studied the central haemodynamics changes under the influence of Isoturane compare to dopamine, at the patients with severe arterial hypotension. The research has been made on 101 patients in shock. These patients were separated into two groups: A (study cohort) that included 51 patients who were administered complex intensive care with the Isoturane and B (witness cohort) that included 50 patients who were administered complex intensive care with the dopamine. The comparative analysis of the functional haemodynamic state after the use of Dopamine and Isoturane, relates that both of them maintain the function of cardiac pump, ameliorates the tisular perfusion, maintain oxibiotic metabolism. *Key words:* shock, arterial hypotension, central hemodynamics, izoturon, dopamine, cardiovascular system.

### Introducere

Rezultatele acumulate în urma mai multor studii experimentale și clinice cu certitudine demonstrează, că evoluția clinică și pronosticul pacienților cu hipotensiune arterială de

diversă genăză depinde în mare măsură de capacitățile adaptive și compensatorii ale organismului [2, 3].

În același timp, tot mai frecvent se menționează că un indicator al proceselor de adaptare a organismului agreat



poate fi considerată starea funcțională de adaptare a sistemului cardiovascular și în special hemodinamica centrală cu mecanismele cardiace și extracardiace de compensare a perturbărilor activității sistemului cardiovascular [1, 4].

Analiza dinamică a schimbărilor unor parametri ai hemodinamicii centrale și a mecanismelor de reglare extracardiace, după părerea multor autori, permite de a preciza starea proceselor adaptive a organismului, precum și rezolvarea unor probleme de diagnostic, tratament și reabilitare a pacienților în stare gravă sau critică.

### Scopul lucrării

Evaluarea modificărilor hemodinamicii centrale sub influența terapiei inotrope cu izoturon versus dopamină la pacienții cu hipotensiune arterială.

### Materiale și metode

Obiectivul de studiu al acestor investigații l-au alcătuit 101 bolnavi cu șoc de diferită geneză aflați în stare critică, care au beneficiat de tratament intensiv în secțiile ATI a IMSP SCM „Sfânta treime” și IMSP SCM nr. 1.

Toți pacienții au urmat un tratament convențional conform principiilor generale de terapie intensivă a stărilor critice, apelând la următoarele mijloace: contracararea dereglărilor hemodinamice și ale ritmului cardiac în cadrul hipotensiunii arteriale, reechilibrarea metabolică prin corecția echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic, aport caloric și nutritiv, corecția anemiei, suportul activității vitale a organelor afectate care prezintă un anumit grad de insuficiență funcțională.

Grupul de pacienți aflați în studiu au fost împărțiți în două loturi egale, conform scorului APACE II, fără diferențe semnificative de vârstă, sex și greutate, cu o conduită de terapie intensivă complexă.

Lotul A (lotul de studiu) a inclus 51 bolnavi cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă cu administrarea de izoturon.

Lotul B (lotul martor) a inclus 50 bolnavi cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă cu administrarea dopaminei.

Lotul C (lotul de control) a inclus 20 de persoane cu hemodinamică euhinetică, cu valori optimal fiziologice.

Vârsta pacienților a fost variată, cu prevalența celor de 40-60 ani. Vârsta medie obținută a fost cea de 45,7±2,3 ani. Diferențe relevante după acest indice în loturile de studiu nu au fost remarcate.

Monitoring-ul bolnavilor a inclus: reografia integrală computerizată după Tișcenko, TAs, TAd, TAm, ECG, PVC, SaO<sub>2</sub>, frecvența respirației, volumele respiratorii, echilibrul acidobazic (pH-ul, PaO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PvCO<sub>2</sub>, bicarbonatul actual – AB, bazele tampon – BB, bicarbonatul plasmatic – SB, excesul de baze – BE, bioxidul de carbon total – CO<sub>2</sub> total), radiografia cutiei toracice, coagulograma, hemograma, indicii biochimici, diureza orară.

Au fost inițiate 5 etape de studiu: etapa I-a – la depistarea stării de șoc, etapa a II-a – după 15 min, etapa a III-a după 30 min, etapa a IV-a – după 45 min, etapa a V-a – după 60 min de la administrarea terapiei vasopresorii.

Doza utilizată pentru Izoturon: inițial s-a administrat i/v în bolus 0,6-0,9-1,2 mg/kg, cu instalarea perfuziei prin seringă automată i/v 10 mcg/kg/min.

Doza utilizată pentru dopamină: prin seringă automată perfuzie i/v 10-15 mcg/kg/min.

### Rezultate și discuții

În scopul realizării obiectivelor actualului studiu inițial au fost apreciați parametrii hemodinamicii centrale la indivizii lotului de control, valorile obținute fiind considerate în continuare optimal fiziologice și utilizate pentru analiza comparativă a rezultatelor obținute în loturile de studii.

Parametrii principali ai hemodinamicii centrale, determinați în loturile de studiu la etapele de cercetare, sunt expuși în Tabelul 1.

La etapa a II-a de studiu, după inițierea tratamentului cu inotrope, valorile PAS exprima o tendință ușoară de majorare cu 6% în lotul B și cu 9% în lotul A, față de nivelul inițial, dar rămăneau în continuare scăzute cu 26,6-28,5% comparativ cu lotul sănătos.

La etapa a III-a de studiu PAS continua să crească, atingând o majorare de 15,6% față de etapa inițială în lotul B și peste 20,7% – corespunzător în lotul A de studiu.

La etapa a IV-a de studiu PAS exprima în ambele loturi o creștere semnificativă cu 34,5-35,2% comparativ cu etapa I-a ( $p < 0,05$ ) și constituia 126,00±1,29 mm col Hg pentru lotul B și 127,17±1,32 mm col Hg pentru lotul A, atingând practic nivelul valorilor optimal fiziologice.

Spre etapa a V-a de cercetare s-a observat aceeași tendință, PAS manifestând o creștere față de etapa inițială cu 37,2% pentru pacienții lotului B și peste 40,9% – pentru pacienții lotului A.

Nivelul PAD la etapa inițială de cercetare la fel s-a dovedit a fi micșorat cu 31,7-35,5% ( $p < 0,05$ ) față de valorile optimal fiziologice și constituia 55,22±3,04 mm col Hg în lotul B și 52,16±2,27 mm col Hg în lotul A, comparativ cu 80,80±0,76 mm col Hg în lotul convențional sănătos.

După inițierea tratamentului cu inotrope, la etapa a II-a de studiu, PAD s-a majorat cu 7,3% față de nivelul inițial la pacienții lotului B și cu 12,8% în lotul A, continuând a rămâne scăzut cu 22,7-24,4 % în comparație cu lotul sănătos.

La etapa a III-a de studiu valorile PAD în lotul B exprima o majorare de 20,4% față de etapa inițială. În lotul A această creștere era mai semnificativă, atingând peste 29,9% ( $p < 0,05$ ). În același timp, comparativ cu valorile lotului sănătos, acestea rămăneau scăzute cu 5,6-11,3%.

Spre etapa a IV-a de cercetare nivelul PAD sa majorat cu 30,4% în lotul B și constituia 79,76±1,37 mm col Hg, rămânând cu 1,3% mai jos de norma fiziologică.

În lotul A PAD a crescut cu 35,5%, constituind 80,80±0,76 mm col Hg, corelând cu nivelul valorilor optimal fiziologice.

La etapa a V-a de cercetare, pe fondalul terapiei aplicate, PAD s-a menținut în limitele valorilor optimal fiziologice, exprimând o creștere față de etapa inițială cu 33,1% pentru lotul B și circa 37,8 % – pentru pacienții lotului A.

Modificări similare au fost observate și în dinamica valorilor PAM la etapele de cercetare, care au corelat cu dinamica PAS și PAD în ambele loturile de studii.

Evaluarea parametrilor înregistrați la etapa inițială în ambele loturi de studiu a scos în evidență o tahicardie semnificativă, frecvența contracțiilor cardiace (FCC) fiind majorată cu 58,7-64,4% comparativ cu valorile înregistrate în lotul convențional sănătos ( $p < 0,05$ ) și constituia 117,2±2,38 b/min în lotul B și 121,41±2,1 b/min în lotul A, față de 73,86±2,0 la cei sănătoși.

Tabelul 1

Parametrii hemodinamicii centrale sub influența izoturonului versus dopmina la pacienții cu hipotensiune arterială

	Lot sănătos	Loturi de studiu	etapele studiului				
			I	II	III	IV	V
PAS (mm col Hg)	126,00 ±1,29	Lot B	82.50±4.07**	90.10±3.12**	102,18± 2,61**	126,00±1,29**	129,42±1,67**
		Lot A	80.83±3.59*	92.5±2.31**	109,17± 2,04	127,17±1,32	132,12±2,36**
PAD (mm col Hg)	80,80 ±0,76	Lot B	55.22±3.04*	61.13±3.84	71,67 ± 3,07	79,76±1,37	81,92±0,92
		Lot A	52.16±2.27*	62.45±2.61*	76,25 ± 2,39	80,80±0,76	82,69±1,28**
PAM (mm col Hg)	100,12 ±0,81	Lot B	68,33± 1,67*	75.61±4.16*	86.92±2.84	102.88±1.02	105.55±2.59**
		Lot A	63,41± 2,07**	77.47±3.25	92.92±2.21	103.98±1.04	107.41±1.82**
FCC (b/min)	73,86 ±2,0	Lot B	117,2±2,38**	110,1±2,33**	104,4±2,17	101,7±0,97	99,82±0,82*
		Lot A	121,41±2,1**	109,2±31,79	99,77±1,77	96,72 ± 2,05	85,83±1,46**
VE (ml)	76,85 ±0,96	Lot B	58,02±1,65**	63,46±1,62	68,55±1,51	74,04 ± 2,5	77,63 ± 2,8*
		Lot A	59,17 2,02***	65,98±1,60	69,51±1,65	76,96 ± 2,5	80,40 ± 3,42
MVC (l/min)	4,86 ±0,12	Lot B	3,63±0,17*	3,76± 0,15**	4,03 ± 0,39	5,01±0,13***	5,20±0,17**
		Lot A	3,57±0,15***	3,68± 0,18**	4,26 ± 0,32	5,14±0,14**	5,26±0,2***
IE (ml/m <sup>2</sup> )	44,14 ±1,21	dopmină	32,59± 1,47	35,31± 1,15*	38,97±1,08	41,15±0,94*	42,62±0,79
		izoturon	30,58±0,66**	35,31± 1,37	39,68±1,5	41,90±1,49*	43,81±1,44***
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	3,74 ±0,09	Lot B	2,20±0,08**	2,30 ± 0,07	2,78 ± 0,1	3,89±0,16***	3,90±0,17**
		Lot A	2,39 ± 0,05	2,65± 0,16**	2,98± 0,24**	3,93±0,16*	3,96±0,18*
RVP (n×sec×cm <sup>-5</sup> ×m <sup>2</sup> )	1508,3 ±39,3	Lot B	1114,6± 39,3**	1369,05± 58,4*	1524,21± 62,8	1643± 41,11***	1714,6± 49,26*
		Lot A	1146,3± 42,6**	1224,21± 51,8	1484± 35,14	1587,9± 43,9**	1669,0 ± 55,4
LVS (kg/m <sup>2</sup> )	71,68 ±1,07	Lot B	56,51± 3,77**	57,64± 4,99	62,4 1± 4,94	66,05±3,04	70,99±1,55
		Lot A	54,11± 1,9*	59,41± ,90**	65,18± 2,83**	69,10±2,72*	73,42±1,03*
Saturația Hb în O2( %)	98,1 ± 1,9	Lot B	92,02±1,6***	93,65± 1,84***	94,72± 1,76**	95,51± 1,84**	96,72± 2,05**
		Lot A	91,72±1,5*	92,65± 1,67	95,11 ± 1,55	96,62± 1,9	97,31 ± 2,1
Necesitatea în O2 a miocardului (ml)	92,9,27 ±1,21	Lot B	96,69±2,24**	99,85± 1,90***	107± 1,67*	126,6± 1,48*	127,4± 1,61*
		Lot A	98,14±1,82**	99,01 ±2,83**	106± 2,1**	121,3± 1,42*	112± 1,25*

Semnificația P &lt; 0,05\*, P &lt; 0,01\*\*, P &lt; 0,001\*\*\*

FCC, la etapa a II-a de cercetare, în lotul B a manifestat o ușoară tendință de micșorare cu 9,63% față de inițial, exprimând totodată valori încă crescute, cu 49% în comparație cu parametrii optimal-fiziologici. În același timp în lotul A de studiu, această scădere a atins 16,5% față de etapa I-a iar valorile rămăneau cu 47,8% majorate comparativ cu parametrii optimal fiziologici.

La etapa III-a de studiu FCC în lotul B s-a micșorat cu 17,3% comparativ cu etapa I de cercetare, dar rămănea majorată cu 41,4% față de lotul C, convențional sănătos, valorând 104,4±2,17 b/min față de 73,86±2,0 b/min. În lotul A aceste modificări au fost mai evidente FCC atingând 29,3% față de nivelul inițial și rămănea majorată cu 35,1% (p<0,05), față de lotul C convențional sănătos, constituind 99,77±1,77 b/min versus 73,86±2,0 b/min la sănătoși.

La etapele a IV-a și a V-a în lotul B FCC s-a menținut sporită cu 37,7-35,15% față de valorile optimal fiziologice, deși exprima o scădere nesemnificativă cu 21-23,5% față de etapa inițială. În lotul A, FCC s-a micșorat semnificativ cu 33,9-48,2% comparativ cu etapa inițială (p<0,05), iar față de lotul convențional sănătos valorile rămăneau a fi sporite cu 30,9-16,2%.

Volumul de ejeție (VE) la etapa inițială de cercetare constituia 58,02±1,65 ml în lotul B și 59,17±2,02 ml în lotul A, față de 76,85±0,96 în lotul sănătos ( p<0,05), ceea ce exprima o diminuare cu 23-24,5% .

La etapa a II-a de studiu la pacienții ambelor loturi, VE s-a majorat nesemnificativ cu 7,1-8,8% față de nivelul inițial, menținându-se la valori scăzute cu 17,4-14,2% în comparație cu lotul sănătos.

La etapa a III-a valorile VE în loturile de studiu au manifestat modificări identice. Astfel, față de etapa inițială, VE s-a majorat cu 13,2-13,7%. În același timp, comparativ cu valorile lotului sănătos, acestea rămăneau scăzute cu 9,5-10,8%.

La etapa a IV-a de cercetare VE s-a majorat cu 20,8% față de stadiul inițial în lotul B și constituia 74,04±2,5 ml, rămânând cu 3,7% micșorat față de norma fiziologică.

În lotul A VE a crescut cu 23%, față de etapa inițială, atingând astfel nivelul valorilor optimal fiziologice.

La etapa a V-a de cercetare, pe fondalul terapiei aplicate, VE s-a menținut în limitele valorilor optimal fiziologice, exprimând o creștere față de etapa inițială cu 25,5% pentru lotul B și circa 27,6% – pentru pacienții lotului A.

Studiul datelor recepționate la etapa inițială a depistat și o scădere autentică a minut volumului cardiac (MVC) în ambele loturi cu 25,3-26,5% și alcătuia 3,63±0,17 l/min în lotul B și 3,57±0,15 în lotul A, față de 4,86±0,12 l/min în lotul convențional sănătos.

La etapa a II-a de cercetare, după inițierea tratamentului cu inotrope, MVC a manifestat o creștere nesemnificativă cu 2,2-2,7% față de nivelul inițial atât în lotul cu dopamină, cât și cu izoturon.

La etapa a III-a s-a menținut aceleași tendințe, însă mai evident în lotul A, unde MVC a atins o majorare de 14,2% față de etapa inițială ( $p < 0,05$ ), pe când în lotul B această creștere era doar de 8,2% comparativ cu nivelul inițial.

Spre etapa a IV-a MVC a crescut în lotul B cu 28,4% și constituia  $5,01 \pm 0,13$  l/min, iar în lotul A cu 32,3%, constituind  $5,14 \pm 0,14$  l/min, depășind cu 3,1-5,8% valorile lotului convențional sănătos.

La etapa a V-a MVC a atins o creștere de 32-34% în comparație cu etapa I-a, în același timp depășind valorile optimal fiziologice cu 6,7-8,2% mai evident în lotul A.

Modificările indicelui de ejeție (IE) și indicelui cardiac (IC) în loturile de studiu s-au dovedit a fi asemănătoare cu dinamica VE și MVC la etapele de cercetare.

IE la etapa inițială era vădit micșorat în comparație cu valorile convențional fiziologice cu 26,2% pentru lotul B și cu 30,7% pentru lotul A ( $p < 0,01$ ).

La etapa a II-a de studiu, IE s-a majorat cu 6,5% față de nivelul inițial în lotul B și cu 11,6% în lotul A, continuând a rămâne scăzute cu 19,1-20,1% în comparație cu lotul sănătos.

La etapa a III-a IE în lotul B exprima o majorare de 14,5% față de etapa inițială. În lotul A majorarea era mai semnificativă, acesta atingând peste 20,6% ( $p < 0,01$ ). În același timp IE comparativ cu valorile lotului sănătos, rămânea scăzut cu 10,1-11,7%.

Spre etapele IV și V de cercetare IE a atins un nivel majorat cu 19,4-22,8% în lotul B, rămânând cu 6,8-3,4% încă micșorat față de norma fiziologică.

În lotul A IE creștea mai semnificativ – cu 25,6-29,7% față de nivelul inițial, corelând la etapa a V-a cu nivelul valorilor optimal-fiziologice.

Pentru IC, valorile înregistrate la etapa inițială exprimau o scădere cu 36,1% pentru lotul B și cu 41,2% pentru lotul A ( $p < 0,01$ ) și constituiau  $2,20 \pm 0,08$  l/min/m<sup>2</sup> în lotul B și  $2,39 \pm 0,05$  l/min/m<sup>2</sup> în lotul A, față de  $3,74 \pm 0,09$  l/min/m<sup>2</sup> în lotul convențional sănătos.

Aceste valori ale IC au corelat conform datelor din literatură cu tipul hipochinetic de hemodinamică centrală și a fost apreciat la majoritatea pacienților.

La etapa a II-a de cercetare în ambele loturi s-a observat o creștere ușoară a IC – cu 6,95-12,7% față de nivelul inițial, însă valorile rămâneau cu 28,5-29,15% scăzute față de valorile optimal fiziologice.

La etapa a III-a IC a crescut în ambele loturi cu 15,5-15,7% față de etapa inițială ( $p < 0,05$ ), dar comparativ cu lotul sănătos sau dovedit a fi vădit micșorat cu 20,4-25,7%. La etapele IV și V de cercetare, IC în lotul B de studiu a atins o creștere de 45,2-45,5% în comparație nivelul inițial, în același timp depășind valorile fiziologice cu 4,01-4,3%. În lotul A de studiu la aceleași etape de cercetare, IC exprima o creștere de 41-42% în comparație cu nivelul inițial la etapa I-a și depășea valorile optimal fiziologice din lotul sănătos cu 5,01-5,9%.

Rezistența vasculară periferică (RVP) la etapa inițială s-a dovedit a fi micșorată în ambele loturi de studiu cu 24-26,1% ( $p > 0,05$ ) și constituia  $1114,6 \pm 39,3$  pentru lotul B și  $1146,3 \pm 42,6$  pentru lotul A, comparativ cu 1508,3 $\pm$ 39,3 valori înregistrate în lotul convențional sănătos. La etapa a II-a de cercetare RVP a manifestat o creștere în ambele loturi cu 5,2-16,9% față de etapa I-a și valorile ei rămâneau scăzute cu 9,2-18,8% față de valorile lotului convențional sănătos. De menționat că în lotul B aceste modificări erau mai manifeste.

La etapa a III-a în lotul B RVP se majora față de nivelul inițial cu 27,15%, depășind cu 1,05% chiar și nivelul valorilor optimal fiziologice. În lotul A RVP creștea cu 22,4% față de etapa inițială, rămânând cu 1,3% mai mică comparativ cu valorile optimal fiziologice ( $p < 0,01$ ).

La etapele IV și V de cercetare RVP a continuat să crească cu 35-39,7% față de perioada de început în lotul B și cu 29,3-34,7% în lotul A, depășind nivelul optimal-fiziologic cu 8,9-13% pentru lotul B și cu 5,3-10,7% pentru lotul A.

Lucrul ventricolului stâng (LVS) la etapa I-a de cercetare era evident micșorat cu 21,2-24,5% comparativ cu valorile optimal fiziologice și valorifica  $56,51 \pm 3,77$  kg/m<sup>2</sup> pentru lotul B și  $54,11 \pm 1,9$  kg/m<sup>2</sup> pentru lotul A, față de  $71,68 \pm 1,07$  kg/m<sup>2</sup> în lotul convențional sănătos.

După cum se vede, la etapa a II-a de cercetare LVS s-a majorat nesemnificativ cu 1,6% față de etapa inițială în lotul B și cu 7,4% corespunzător în lotul A ( $p < 0,05$ ). În același timp, comparativ cu lotul sănătos, valorile LVS exprimau o scădere de 17,1-19,6%.

La etapa a III-a în lotul B LVS exprima o creștere de 8,3% față de etapa I-a, iar comparativ cu lotul sănătos manifesta o scădere de 12,9%. În lotul A schimbările erau mai semnificative, atingând o majorare de 15,4% față de perioada incipientă și menținând o scădere de 9,1% comparativ cu valorile lotului sănătos ( $p < 0,05$ ).

La etapele IV și V de cercetare LVS în lotul B, a continuat să crească cu 13,3-20,2% față de etapa I-a, dar rămânea micșorat cu 7,9-1% comparativ cu lotul sănătos. Concomitent, LVS creștea mai evident în lotul A cu 20,9-26,9%, variind în limitele nivelului optimal-fiziologic.

Analizând nivelul Saturației Hb în oxigen, s-a depistat o scădere substanțială cu 6,2-6,5% în ambele loturi, comparativ cu valorile optimal fiziologice ( $p < 0,05$ ).

La etapa a II-a valorile s-au schimbat nesemnificativ cu 1-1,7%, în ambele loturi, menținând un nivel scăzut cu 4,5-5,6% comparativ cu lotul sănătos.

La etapa a III-a schimbările au fost în egală măsură în ambele loturi și valorau 2,8-3,4% față de etapa inițială, menținându-se încă la un nivel scăzut cu 3,1-3,4% comparativ cu valorile optimal fiziologice.

Etapele IV și V s-au caracterizat prin creșterea treptată a valorilor Sat cu O<sub>2</sub> cu 3,6-4,8% pentru lotul B și cu 5,0-5,7% pentru lotul A, care sau dovedit a fi mai semnificative ( $p < 0,01$ ).

După datele noastre valorile necesității de utilizare a oxigenului de către miocard pentru lotul convențional sănătos constituiau  $92,27 \pm 1,21$  ml O<sub>2</sub>.

În loturile de studiu la etapa inițială necesitatea de utilizare a O<sub>2</sub> pentru miocard s-a dovedit a fi crescută cu 4,8-6,4% și constituia  $96,69 \pm 2,24$  ml pentru lotul B și respectiv  $98,14 \pm 1,82$  ml pentru lotul A.

La etapa a II-a de cercetare necesitatea de utilizare a O<sub>2</sub> de către miocard a crescut față de etapa inițială nesemnificativ în ambele loturi cu 1,0% lotul B și cu 3,4% – respectiv în lotul A.

La etapa a III-a de cercetare valorile necesității de utilizare a O<sub>2</sub> de către miocard au crescut cu 11,2% față de etapa inițială în lotul B și respectiv cu 8,5% în lotul A.

În lotul B această tendință s-a manifestat și la etapele IV și V de cercetare, unde valorile atingeau 32,4-33,3% comparativ cu nivelul inițial ( $p < 0,01$ ).

În lotul A valorile necesității de utilizare a O<sub>2</sub> de către miocard la etapa a IV-a se mențineau majorate cu 25,1%, față de inițial și cu 31,5% comparativ cu lotul convențional sănătos, iar la etapa a V-a s-au micșorat, valorând 15% față de inițial și 21,4% comparativ cu lotul convențional sănătos.

### Concluzii

Disfuncția hemodinamică în stările critice se prezintă ca fiind o evoluție de tip hipochinetic, manifestată prin indici de bază scăzuți cu 40-50% față de valorile optimal-fiziologice. Gradul avansat al dereglărilor hemodinamice necesită utilizarea unei terapii intensive complexe, asociată cu preparate vasoac-

tive. Analiza comparativă a stării funcționale a hemodinamicii la utilizarea dopaminei și izoturonului demonstrează că ambele mențin funcția de pompă cardiacă, ameliorează perfuzia tisulară, mențin metabolismul oxibiotic, însă ultimul nu posedă dezavantaje și reacții adverse caracteristice dopaminei (tahicardie, crește necesitatea în oxigen a miocardului, administrare numai pe cale i/v). Tratamentul cu izoturon ameliorează parametrii hemodinamicii sistemice, nu provoacă acidoză metabolică și pot fi administrate pe diferite căi. Răspunsul terapeutic al izoturonului, asociat cu substituenți de volum plasmatic și cardiostimulante moderate, ar putea constitui un element de bază în tratamentul șocului.

---

### Bibliografie

1. COPOTIU, SANDA-MARIA, AZAMFIREI, LEONARD, Actualități în anestezie și terapie intensivă, University Press-Târgu Mureș, 2006, p. 472.
  2. HARISON, T. R., Principiile medicinei interne. Teora, 2001, p. 305-314.
  3. CHIOREAN, M., CARDAN, E., CRISTEA, I., Medicină intensivă, Târgu Mureș, 1999, p. 11-44.
  4. PURCARU, Fl. et al., Sepsis. Șoc septic, MODS, 2000, Craiova, p. 154-166.
-

## DIFETURUL (INHIBITOR AL NO-SINTETAZEI) ÎN STABILIZAREA ȘI MENȚINEREA HEMODINAMICII LA PACIENȚII CARDIOCHIRURGICALI

### DIFETUR (NO-SYNTETASE INHIBITOR) – IN STABILISATION AND SUPPORT ON HEMODYNAMIC AT CARDIOSURGICAL PATIENT

**Nelli GHICAVÎ**

*I.M.S.P. Institutul de Cardiologie, Departamentul Chirurgie a Inimii, Chișinău, Moldova*

#### Rezumat

Scopul studiului a fost aprecierea siguranței și eficienței Difeturului, administrat suplimentar pentru controlul hemodinamicii în comparație cu medicamente vasoactive tradiționale, cât și optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice.

Material și metode: În studiu au fost incluși 36 pacienți. Difeturul s-a administrat în timpul CEC-ului și primele ore postoperatoriu. Indicația a fost hipotensiunea arterială asociată cu scăderea PVC. Preparatul s-a administrat i/v bolus, urmată de infuzie. Au fost monitorizate semnele vitale, indicii hemodinamici, parametrii respirației, bilanțul hidric, oxigenarea sângelui.

Rezultate: La injectarea medicamentului s-a atestat o creștere a TA cu stabilizarea indicilor hemodinamici la sfârșitul primului minut de administrare. A fost constatată o scădere nesemnificativă a FCC, în cazuri unice – bradicardie.

Concluzii: Difeturul este efektiv, are o acțiune rapidă și ușor manevrabilă, o rată minimă de complicații și efecte adverse.

#### Summary

Objectives: The appreciation of efficacy and safety of Difetur administered supplementary for checking of hemodynamic compare to the traditional vasoactive. Moreover, the optimization of the correctness of the hemodynamic and metabolic.

Materials and methods: The research work included 36 patients. Difetur was administrating during the ECC and post-surgery. The indication was the arterial hypotension in association with diminishes CVP. The drug was administrate i/v bolus followed of infusion. During this time the vital signs, hemodynamic indices, respiration parameters, hydric balance, blood gas was monitore.

Results: After injection was establish a growing of arterial pressure with the stabilization of hemodynamic indices at the end of the first minute of administration. Insignificant diminution of FCC was established in unique bradycardia cases.

Conclusion: Difetur is an effective vasopressor drug with rapid action, easy to manageable and with a minim rate of complications and adverse effects.

#### Introducere

Circulația extracorporală în timpul intervenției chirurgicale pe cord deschis necesită un efort de coordonare impecabilă a echipei chirurgicale dacă urmează să fie obținut rezultatul optimal. Consecințele circulației extracorporale și asocierea hipotermiei sistemice, apoi încălzirea rapidă, este însoțită cel puțin parțial cu eliberarea de citokine, care la rândul lor cauzează vasodilatație sistemică ce duce la instalarea bruscă a hipotensiunii arteriale [1, 2]. Producerea în exces și eliberarea monoxidului de azot are o implicare nemijlocită în dezvoltarea acestei stări [3, 4]. Hipotensiunea arterială este o stare obișnuită și destul de caracteristică pentru bolnavii operați în condiții de circulație extracorporală (CEC). Motivele ei sunt atât insuficiența cardiacă, cât și vasodilatația pronunțată ca consecință a hipotermiei aplicate în timpul circulației extracorporale. Pe fondalul încălzirii rapide la sfârșitul circulației extracorporale se dezvoltă o vasoplegie semnificativă și îndelungată a vaselor ce duce la hipovolemie relativă, atunci când volumul patului vascular nu corespunde volumului sângelui circulant. Una din sarcinile de bază a terapiei intensive în perioada post-

operatorie, după intervențiile chirurgicale pe cord deschis, este stabilizarea nivelului tensiunii arteriale, menținerea perfuziei adecvate a țesuturilor, utilizând în acest scop diverse posibilități și preparate medicamentoase, inclusiv cele cu acțiune vasopresorie.

Combaterea hipotensiunii arteriale, în timpul și după CEC, implică deseori infuzii masive de lichid, urmată în perioada postoperatorie precoce de supraîncărcare cu volum. Infuzia de lichid este de obicei completată de administrarea diverselor substanțe vasoactive. Totuși, este prezentă hipotermia necesară pentru CEC, are loc acumularea anormală de metaboliți și de aceea medicamentele au deseori efecte negative și pot induce reacții adverse nedorite ca hipotensiune, aritmie, creșterea consumului de oxigen [5], fiind posibilele cauze ale ischemiei regionale. Aceste măsuri nu întotdeauna sunt destul de efective și, deși sporesc presiunea arterială sistemică, nu sunt în stare să restabilească pe deplin dereglările circulatorii și să corijeze tulburările metabolice. Mai mult ca atât, utilizarea lor este însoțită deseori de mai multe fenomene nedorite. Astfel, adrenomimeticele, fiind agenți vasoconstrictori de forță, la rândul lor, dereglează microcirculația, echilibrul acidobazic cu acidoză

metabolică, provoacă hipoxie, hiperglicemie, aritmii, sporesc consumul de oxigen de către țesuturi și organism, exercită acțiune excitantă asupra SNC.

În aceste condiții a apărut necesitatea utilizării unui remediu care trebuie efectiv să reducă cantitatea de lichid infuzat și să posede beneficii clinice importante.

Diethylphosphat S-ethylizoturoniu (Difetur) are acțiune rapidă asupra NO-sintetazei, inhibând producerea ei. La administrarea parenterală a preparatului s-a observat o creștere a tensiunii arteriale și o limitare vădită a efectelor adverse.

În studiul nostru am folosit acest preparat și anume Difeturul, care are un diapazon terapeutic mare și își manifestă efectul hipertensiv la administrare i/m, i/v sau s/c. În comparație cu adrenomimeticele, Difeturul mărește tensiunea arterială în condițiile blocării  $\alpha_1$ -adrenoreceptorilor, nu acționează negativ asupra echilibrului acido-bazic, nu cauzează hipotensiune secundară, îmbunătățește indicii hemodinamici, posedă acțiune sedativă, scade temperatura corpului, reduce consumul de oxigen al organismului. La hipertensiunea provocată de preparat crește rezistența vasculară periferică, volumul bătaie, volumul central de sânge circulant, complianța ventriculului stâng, micșorează frecvența contracțiilor cardiace.

### Scopul lucrării

Aprecierea siguranței și eficienței Difeturului, administrat suplimentar pentru controlul hemodinamicii în comparație cu medicamente vasoactive tradiționale (dopamina, norepinefrina, fenilefrina), cât și optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice prin contracararea hipotensiunilor arteriale severe intra și postoperatorii la bolnavii adulți, operați pe cord deschis în condiții de CEC și hipotermie.

### Material și metode

În studiu au fost incluși 36 pacienți (14 bărbați și 22 femei) cu vârsta cuprinsă între 20-64 ani, cu o medie de 44,1 ani) cu vicii cardiace dobândite, cărora li s-a efectuat intervenții chirurgicale pe cord deschis: protezări și/sau plastii valvulare, by-pass aortocoronarian.

#### Criteriaile de selectare a pacienților pentru studiul au fost:

##### Criteriaile de includere

1. Pacienți în vârstă de 20-70 ani.
2. Necesitatea efectuării intervenției chirurgicale
  - a) protezare monovalvulară sau plastia ei
  - b) protezare bivalvulară sau plastia lor
  - c) by-pass aortocoronarian
3. Frația de ejeție a ventriculului stâng >45%
4. Lipsa patologiilor cardiace concomitente.

##### Criteria de excludere

1. Endocardită infecțioasă.
2. Operații în antecedente pe cord deschis sau plămâni
3. Accidente cerebrovasculare sau alte episoade neurologice
4. Insuficiență renală
5. Insuficiență respiratorie
6. Patologii vasculare periferice severe
7. Insuficiență hepatică
8. Antecedente a bolilor de sistem, colagenoze
9. Patologii oncologice
10. Bolnavii alergici

### 11. Gravidele sau mamele care alăptează

A fost utilizată hipotermia moderată cu temperatura în esofag de 27-28°C. Aparatul de circulație extracorporală a urmat o rată de 2.5-2.6 l/min/m<sup>2</sup> la normotermie și 2.2-2.3 l/min/m<sup>2</sup> la hipotermie. Hemodiluția acceptabilă a fost permisă pentru Ht 24-25%. Presiunea arterială medie pe parcursul CEC-ului a fost menținută la 60-80 mmHg.

La toți pacienții transcutanat s-a cateterizat artera radială și s-a efectuat monitoringul PA, FCC cu ajutorul monitorului „Siemens Sirecust 1260”. Printr-un cateter introdus prin vena jugulară internă sau vena subclaviculară s-a monitorizat presiunea venoasă centrală. S-a efectuat cateterizarea arterei pulmonare cu cateterul Swan-Ganz pentru monitorizarea permanentă a presiunii în artera pulmonară, PVC, aprecierea periodică a presiunea de inclavare în artera pulmonară și rezistența vasculară sistemică și pulmonară.

Difeturul (flacoane cu sol. 10% – 1 ml-100 mg/ml) s-a administrat în timpul CEC-ului și în primele ore postoperatorii. Indicația a fost hipotensiunea arterială (TA sistolică < 100 mmHg) asociată cu scăderea PVC. Preparatul s-a administrat i/v bolus în doza de 0,5-0,6 mg/kg urmată de infuzie cu viteze de la 30 până la 80 mcg/kg/min, în dependență de statusul hemodinamic. Rezultatele s-au înregistrat după stabilizarea efectului clinic al preparatului și au fost comparate cu datele inițiale. Pentru determinarea mai precisă a eficacității preparatului, în timpul administrării Difeturului dozele medicamentelor inotrope (dopaminei, epinefrinei) și de asemenea viteza infuziei de bază (soluții fiziologice, Ringer, soluții poliionice etc.), regimul ventilației artificiale etc. au fost sau nu schimbate, în dependență de necesitatea la moment.

Rezultatele s-au înregistrat după stabilizarea efectului clinic al preparatului și au fost comparate cu datele primare.

### Rezultate

Loturile de pacienți au fost asemănătoare, cu excepția că pacienții cărora s-a administrat doza de Difetur 50 mcg/kg/min prezentau istoric de hipertensiune preoperatorie mai frecventă decât pacienții din celelalte două grupuri.

#### Tipul operațiilor efectuate:

- 33 pacienți – operații pe valve
- 3 pacienți – by-pass aortocoronarian

#### Redistribuirea pacienților în grupe:

- a) după tipul intervenției chirurgicale:

Tabelul 1

Redistribuirea pacienților după tipul intervenției chirurgicale

Tipul operației	Numărul pacienților	Exprimarea procentuală
PVM și A/Plastia VTr	25	69.4%
pentru PVAo	2	5.5%
PLVM și A/Plastia VTr	1	2.7%
PVM și PVAo	3	8.3%
PVM și PLVAo	1	2.7%
PVTr	1	2.7%
by-pass coronarian pe 3 artere	3	8.3%

b) după tipul tratamentului medicamentos:

Tabelul 2

Redistribuirea pacienților după tipul tratamentului medicamentos

Lotul	Tipul tratamentului	Nr. de pacienți
1	placebo	12
2	Sol .Difetur 10 mcg/kg/min	12
3	Sol .Difetur 50 mcg/kg/min	12
TOTAL		36

Majoritatea pacienților au fost în a cincia decadă a vieții și aveau FE >50%. Aproape 1/3 de pacienți au fost în CF IV NYHA, jumătate din ei aveau fibrilație atrială și 75% au avut concomitent platie de valvă tricuspida din cauza regurgitării severe.

Administrarea Difeturului a fost asociată cu creșterea valorilor tensiunii arteriale sistemice medii (Fig. 1).

În prima oră de la începutul administrării medicamentului, presiunea arterială a crescut cu aproximativ 16% comparativ cu ultima măsurare înainte de incizia pielii; creșterea ei a continuat circa 2 ore după terminarea administrării medicamentului, atingerea importanței statistice pentru doza de 50 mg măsurată între 1-8 oră. Deoarece tensiunea arterială creștea, în general, nu depășea 110 mmHg în mediu la această doză – rata de administrare a dopaminei a fost micșorată cu aproximativ 50 % în timpul infuziei Difeturului comparativ cu grupul placebo (p=0.02; tab.3).

Rezistența vasculară sistemică a fost în creștere în ambele grupuri de tratament cu Difetur (Fig. 2).

În același timp indexul cardiac a fost în descreștere în ambele grupuri cărora li s-a infuzat Difetur. Nu au fost determinate modificări semnificative a ritmul cardiac (Fig. 3).

Pentru mai multe comparații diferențele hemodinamice la administrarea dozei de 10 mg sau 50 mg nu au avut semnificări statistice.

Tabelul 3

Infuzia concomitentă a Dopaminei (mg/kg)

Perioada	Placebo (n=12)	Difetur 10 mg (n=12)	Difetur 50 mg (n=12)	p
În timpul infuziei Difeturului	1.610±1.101	1.409±603	773±650	0.02
După infuzia Difeturului	1.671±1.486	3.044±2.290	1.654±2.160	0.29

Tabelul 4

Bilanțul hidric, perioada de intubare și timpul aflării în terapia intensivă

Perioada	Placebo (n=12)	Difetur 10 mg (n=12)	Difetur 50 mg (n=12)	p
Bilanțul hidric, ml	1.670±3.020	2.015±2.910	2.100±2.950	0.24
Perioada de intubare, ore	21±2	24±4	22±5	0.31
timpul aflării în terapia intensivă, ore	66±52	50±11	56±19	0.22

Nu au fost nici diferențe semnificative în grupurile ce au administrat Difetur pentru frecvența contracțiilor cardiace, presiunea în artera pulmonară, presiunea venoasă centrală. Cantitatea de lichide infuzate, timpul de respirație artificială și timpul petrecut în terapia intensivă nu diferă între grupele de tratament (Tab. 4).

Testele de laborator, inclusiv analiza sângelui, coagulograma, analiza biochimică a sângelui, analiza de urină și gazele sangvine nu au relevat diferențe semnificative în ambele grupuri ce au administrat Difetur. Timpul de înjumătățire pentru Difetur 10 mg era 4.1±0.8 h și pentru Difetur 50 mg – 4.45±0.92 h. În timpul spitalizării 3 pacienți au decedat (doi în grupul placebo din cauza insuficienței cardiace și unul din grupul cu Difetur 50mg din cauza hemoragiei necontrolabile).

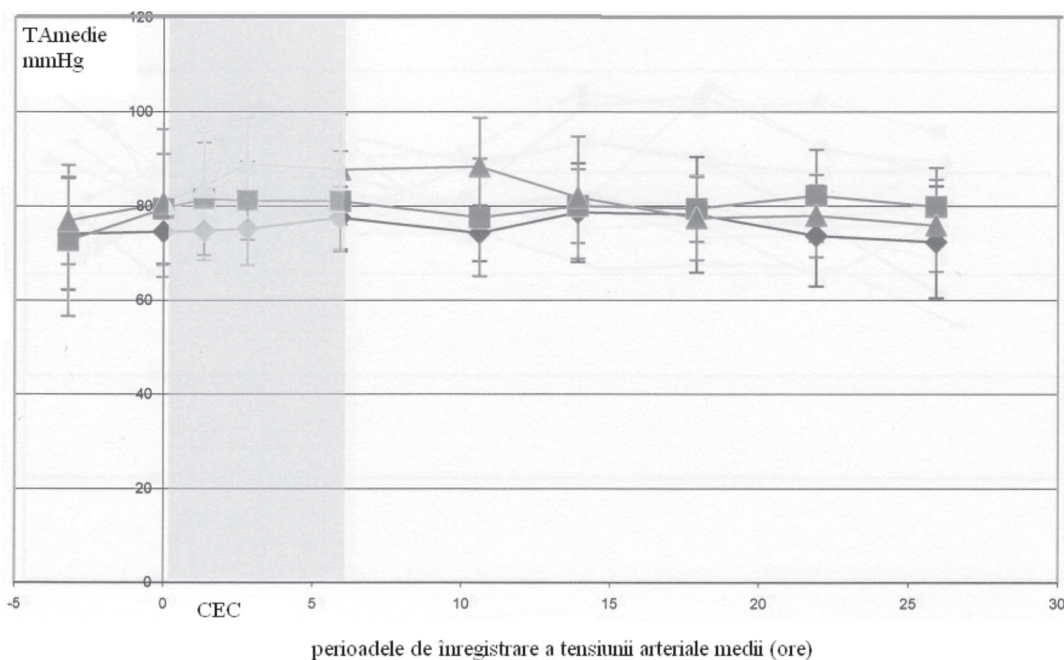


Figura 1. Evaluarea TA sistemice medii în cele 3 grupuri de tratament

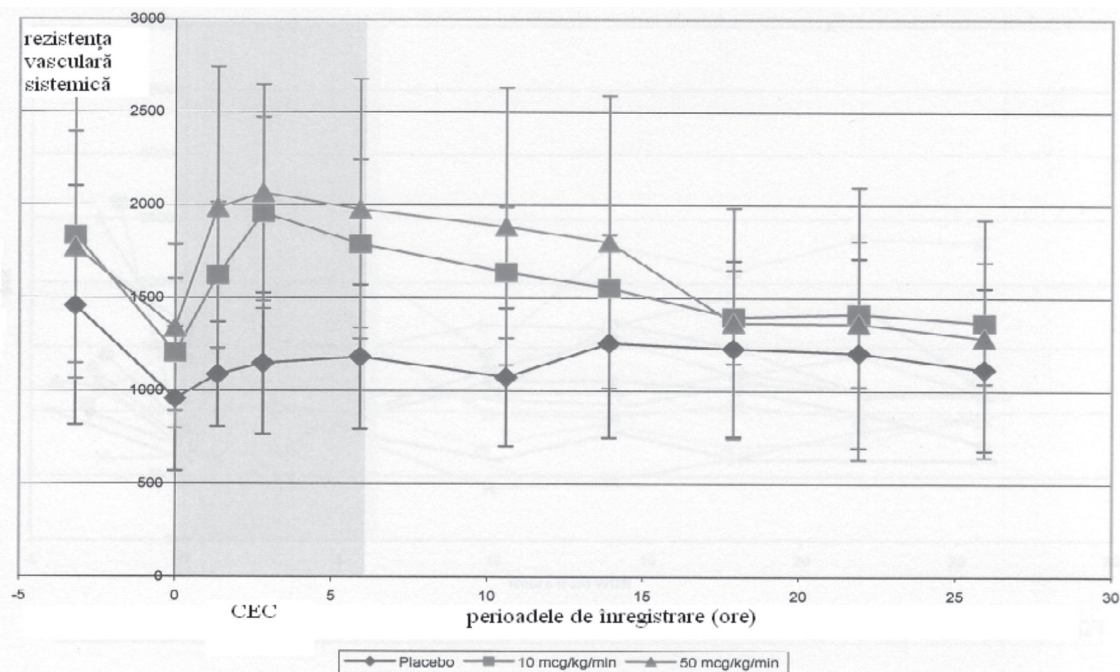


Figura 2. Evaluarea rezistenței vasculare sistemică în cele 3 grupuri de tratament

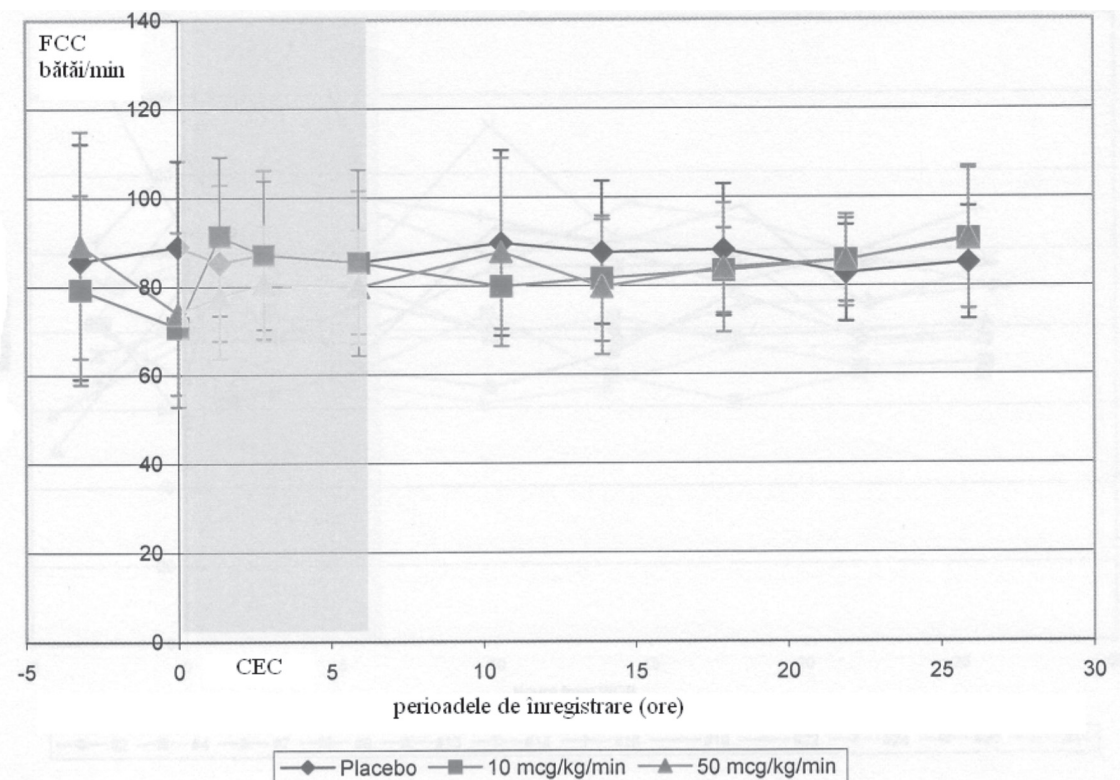


Figura 3. Evaluarea frecvenței contracțiilor cardiace în cele 3 grupuri de tratament

Reacții adverse semnificative în grupurile cu administrarea Difeturului nu au fost semnalate.

### Discuții

Informațiile care le avem la ora actuală sunt că Difeturul, derivat izotioureic (diethylphosphat S-ethylizoturoniu) și membru a familiei amidinelor, poate ridica și stabiliza tensiunea arterială și previne hipotensiunea, care este o urmare obișnuită a circulației extracorporale și reîncălzirii sistemice. Eficacitatea

lui în inhibarea monoxidului de azot este binevenită, mai ales că, e bine cunoscut că NO e mediatorul vasodilatației care apare ca o urmare a circulației extracorporale și reîncălzirii sistemice, probabil stimulată în parte de eliberarea citokinelor [1, 2]. Producerea NO este direct proporțională cu dependența de temperatură a reglării rezistenței vasculare sistemice în timpul circulației extracorporale [5]. În plus datele clinice recente sugerează că creșterea sintezei NO în timpul circulației extracorporale este responsabilă în parte pentru disfuncțiile



cardiace precoce post-CEC [3, 4]. Inhibarea experimentală a sintezei NO post CEC îmbunătățește contractilitatea ventriculului stâng [6]. Efectul sintezei NO asupra contractilității este dependent de concentrație și e bifazic: concentrația relativ joasă a NO o sporește, în timp ce concentrația ridicată o reduce [7]. Într-adevăr, NO inhibă răspunsul inotrop pozitiv la stimularea  $\beta$ -adrenergică la pacienții cu disfuncții a ventriculului stâng [8, 9], consecvent cu rezistența relativă la preparatele  $\beta$ -adrenergici observată în timpul încălzirii post CEC [10]. Acesta e urmată de creșterea infuziei lichidelor pentru menținerea presiunii arteriale și perfuziei. Importanța NO timpuriu post-CEC este ulterior propus experimental prin creșterea fluxului coronarian în cordul ischemic izolat după inhibarea NOS [11]. Astfel, deși unii cercetători au suferit eșec în demonstrarea legăturii dintre creșterea producerii NO și CEC sau cu vasodilatația post-CEC [12, 13] majoritatea datelor demonstrează rolul important a NO în patofiziologia hipotensiunii post-CEC. Difeturul este înregistrat și aprobat pentru utilizarea în Republica Moldova sub denumirea comercială de Raviten. Acest remediu a fost inițial descoperit ca substanță radioprotectoare [14, 15]. Totuși amidinele, precum Difeturul, au fost demonstrate ca fiind posesoare a efectului presor la animale și oameni [16-20]. A fost demonstrat faptul că efectul antihipotensiv al derivației izotiureice este bazat pe proprietatea de a inhiba NOS [21-24]. Aceste studii au demonstrat clar că prin inhibarea NOS și producerea NO în cardiomiocite și reducerea în plasmă a concentrației NO la dozele clinice acceptabile, avem o acțiune rapidă, cu normalizarea tensiunii arteriale în 1-2 min. după injectarea în bolus. Deși modest, difeturul s-a dovedit a fi

efectiv, cu o acțiune rapidă și ușor manevrabilă, nu are efecte negative asupra funcției contractile a miocardului ritmului cardiac și perfuziei tisulare. Este ușor de dozat și nu provoacă hipertensiune arterială "overshot".

Important față de alți vasopresori este faptul că Difeturul nu influențează semnificativ ritmul cardiac. Această constatare este în concordanță cu observările anterioare asupra efectelor diferitor NOS inhibitori în tratamentul șocului cardiogen nonchirurgical [25].

Cât despre doza Difeturului folosită în acest studiu pentru menținerea valorilor normale a tensiunii arteriale s-a observat că la pacienții cărora li s-a administrat Difetur în perfuzie câte 50 mcg/kg/min, a fost necesară o micșorare semnificativă a suportului de Dopamină pentru menținerea tensiunii arteriale. Totuși a fost observată o scădere temporară ne semnificativă a indicelui cardiac cazuri unice de bradicardie. Efecte adverse clinic semnificative nu au fost determinate.

### Concluzii

Acest studiu a demonstrat că Difeturul este efectiv în stabilizarea și menținerea tensiunii arteriale optime la pacienții care au suportat o intervenție chirurgicală în condiții de circulație extracorporală, are o acțiune rapidă și ușor manevrată, o rată minimă de complicații și efecte adverse. Aplicarea Difeturului e justificată la bolnavii operați pe cord deschis pentru obținerea și menținerea nivelului optimal al TA, stabilizarea tonusului vascular, optimizarea terapiei de infuzie. El nu are efecte negative asupra ritmului cardiac și perfuziei tisulare.

### Bibliografie

- BORG DORFF, P., FEKKES, D., TANGELDER, G. J. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers nitric oxide release. *Circulation* 2002;106: p. 2588-2593.
- SPEZIALE, G., RUVOLO, G., MARINO, B. A role for nitric oxide in the vasoplegic syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37: p. 301-303
- MAYERS, I., HURST, T., PUTTAGUNTA, L., RADOMSKI, A., MYCYK, T., SAWICKI, G., JOHNSON, D., RADOMSKI, M. W. Cardiac surgery increases the activity of matrix metalloproteinases and nitric oxide synthase in human hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122: p. 746-752.
- MEHLHORN, U., BLOCH, W., KRAHWINKEL, A., LAROSE, K., GEISSLER, H. J., HEKMAT, K., ADDICKS, K., DE VIVIE, E. R. Activation of myocardial constitutive nitric oxide synthase during coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17: p. 305-311.
- OHATA, T., SAWA, Y., KAGISAKI, K., SUZUKI, K., MATSUDA, H. Role of nitric oxide in a temperature dependent regulation of systemic vascular resistance in cardiopulmonary by-pass. *Eur J cardiothorac surg.* 2000; 18: p. 342-347.
- CHATURVEDI, R. R., HJORDAL, V. E., STENBOG, E. V., RAVN, H. B., WHITE, P., CHRISTENSEN, T. D. et al. Inhibition of nitric oxide synthesis improves left ventricular contractility in neonatal pigs late after cardiopulmonary by-pass. *Heart* 1999; 82: p. 740-744.
- MOHAN, P., BRUTSAERT, D. L., PAULUS, W. J., SYS, S. U. Myocardial contractile response to nitric oxide and cGMP. *Circulation* 1996; 93: p.1223-1229.
- DREXLER, H., KASTNER, S., STROBEL, A., STRUDER, R., BRÖDDE, O. E., HASENFUSS, G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: p. 955-963.
- HARE, J. M., GIVERTZ, M. M., CREGER, M. A., COLUCCI, W. S. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of  $\beta$ -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998; 97: p. 161-166.
- WEINER, N. Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines; in Gilman A. G., Goodman L. S., Rall T. W., Murad F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, Maomillan, 1990, p. 145-180.
- PARRINO, P. E., LAUBACH, V. E., GAUGHEN, J. R. et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase after myocardial ischemia increases coronary flow. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: p. 733-739.
- BRETT, S. J., QUINLAN, G. J., MITCHELL, J. et al. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary by-pass. *Crit Care Med* 1998; 26: p. 272-278.
- MYLES, P. S., LEONG, C. K., CURREY, J. Endogenous nitric oxide and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary by-pass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1997;11: p. 571-574.
- ILIUCHENOK, T. I. Radioprotective properties of some phosphorus-containing derivatives of isothironium. *Farmacol. Toxicol.* 1976;39: p. 191-198.
- ZAV'IALOV, I., IAKOVLEVA, N. D. Toxicity of single and multiple administrations of some phosphorus-containing isothironium derivatives possessing radioprotective properties. *Farmacol. Toxicol.* 1980;43: p. 212-215.
- FASTIER, F. N. Circulatory properties of amidine derivatives: pressor analogues of methylisothiourea. *Br J Pharmacol* 1948;3: p. 198-206.
- FASTIER, F. N. Structure activity relationships of amidine derivatives. *Pharmacol Rev* 1962; 14: p. 37-90.
- McGEORGE, M., SHERIF, M., SMIRK, F. H. Observations on the properties of S-methylisothiourea sulfate, with particular reference to the circulatory effects. *J Physiol* 1942;100: p. 474-483.
- SMIRK, F. H. Preliminary note on the properties of S-methylisothiourea sulfate. *Br Med J* 1941;11: p. 510-511.

20. SMIRK, F. H., MCGEORGE, M. S-methylisothio- urea sulfate for maintaining blood pressure in spinal anesthesia. *Lancet* 1942; 11: p. 301–303.
  21. FURFINE, E. S., HARMON, M. F., PAITH, J. E., KNOWLES, R. G., SALTER, M., KIFF, R. J., DUFFY, C., HAZELWOOD, R., OPLINGER, J. A., GARVEY, E. P. Potent and selective inhibition of human nitric oxide synthases. *J Biol Chem* 1994;269: p. 26677–26683.
  22. SOUTHAN, G. J., SZABÓ, C., THIEMERMANN, C. Isothioureas: potent inhibitors of nitric oxide synthases with variable isoform selectivity. *Br J Pharmacol* 1995;114: p. 510–516.
  23. SOUTHAN, G. J., SZABÓ, C., CONNOR, M. P., SALZMAN, A. L., THIEMERMANN, C. Amidines are potent inhibitors of nitric oxide synthases: preferential inhibition of the inducible isoform. *Eur J Pharmacol* 1995;291: p. 311–318.
  24. VROMEN, A., SZABÓ, C., SOUTHAN, G. J., SALZMAN, A. L. Effects of S-isopropyl isothiurea, a potent inhibitor of nitric oxide synthase, in severe hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1996; 81: p. 707–715.
  25. COTTER, G., KALUSKI, E., BLATT, A., MILOVANOV, O., MOSHKOVITZ, Y., ZAIDENSTEIN, R., SALAH, A., ALON, D., MICHOVITZ, Y., METZGER, M., VERED, Z., GOLIK, A. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation* 2000; 101: p. 1358– 1361.
-

## CAZURI CLINICE

**SINDROMUL DE DISFUNȚIE MULTIPLĂ DE ORGANE (MODS) DE ETIOLOGIE NON-SEPTICĂ PE FONDALUL SINDROMUL DE CID (SINDROMUL DE COAGULARE INTRAVASCULAR DISEMINAT) DECOMPENSAT. CAZ CLINIC****SYNDROME OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION (SMOD) OF NON-SEPTIC ETIOLOGY ON THE BASIS SYNDROME OF CID. CLINICAL CASE****Victor COJOCARU, Vladimir HOTINEANU, Adrian TĂNASE, Natalia STOICA, Doriană COJOCARU, Svetlana CALAȘAN, Elena MORARU, Aurel TOVIȚĂ, Olga CUȘNIR***Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „N. Testemițanu”  
IMSP Spitalul Clinic Republican***Rezumat**

Sindromul de disfuncție multiplă de organe este deseori complicația finală a stărilor grave (critice), fiind una dintre cele mai importante cauze de mortalitate în unitățile de terapie intensivă, însoțită deseori de sindromul de CID. Prezentăm conduita de diagnostic și terapie intensivă în cazul unei paciente în vârstă de 21 ani, cu sindrom de disfuncție multiplă de organe de etiologie nonseptică, internată în mod urgent în stare critică la SCR. Datorită investigațiilor ample au fost concretizate componentele sindromului MODS: insuficiență renală acută (anurie, uremie, creatinemie, hipercaliemie); insuficiență respiratorie (scor ALI-12 puncte); insuficiență cerebrală (scor Glasgow – 3 puncte); insuficiență cardiovasculară (bradicardie, hipotensiune); insuficiență hemostazică (sindromul de coagulare intravasculară diseminată); insuficiența gastroenterală (ilius paralic mai mult de 24 de ore); disfuncția hepatică (ALT /AST mai mare de 0,45-0,68mmol/l). Terapia intensivă timp de o lună în secția reanimare a SCR a fost urmată de o evoluție stagnantă a MODS, determinată de insuficiența renală acută. Evoluția sindromului MODS este cu atât mai gravă, cu cât sunt mai multe organe afectate.

**Summary**

The Syndrome of multiple organ dysfunction is often a final complication of grave (critical) conditions, being one of the most important causes of death in unities of intense therapy, in many times accompanied by the syndrome of CID. There is a case presented, of a patient with a syndrome of multiple organ dysfunction of the non-septic etiology, which was exposed to many necessary investigations for determining the cause of SMOD and nosologic diagnostics. Later, the components of the syndrome SMOD were specified: Acute renal insufficiency (anuria, uremia, Creatininemia, hyperkalemia); Respiratory failure (score ALI-12 points). Cerebral insufficiency (score Glasgow-3 points). Cardiovascular collapse (bradycardia, hypotension). Haemostasis insufficiency (syndrome of disseminated intravascular coagulation). Gastroenteral insufficiency (paralytic ilius more than 24 hours). Hepatic dysfunction (ALT/AST more than 0,45-0,68 mmol/l). Hemostasis insufficiency – syndrome of CID. Administrated intense therapy. During the evolution of congestive SMOD, determined by the acute renal insufficiency. SMOD is an evolving and cumulative syndrome, having numerous causes.

**Introducere**

Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS), este frecvent – complicația finală a stărilor grave (critice), fiind una dintre cele mai dese cauze a mortalității în unitățile de terapie intensivă, însoțită deseori de sindromul de CID.

Ideea de a utiliza noțiunile de disfuncție/insuficiență a apărut pentru prima dată în literatura de specialitate în anii '60 ai secolului XX. Savanții s-au străduit să definească corelațiile dintre noțiunea de disfuncție și insuficiență multiorganică sau multisistemică.

Disfuncția de organ prezintă o noțiune largă, ce exprimă o gamă importantă de perturbări funcționale ale organului, iar

insuficiență de organ înseamnă oprirea activității unui organ (de ex., anurie în caz de insuficiență renală acută).

În anii '70 ai secolului XX, s-a adoptat o nouă definiție – insuficiență multiorganică (MOF), care prezintă alterații ale funcțiilor diferitor organe la un bolnav, a cărui homeostazie nu poate fi menținută fără intervenție terapeutică [1, 2]. Această definiție adoptată a noțiunii a fost considerată ca fiind imprecisă de mulți autori. La întrunirile societăților (medicilor reanimatologi, de urgență, etc.), încă prin anii '80, acest sindrom a fost redenumit în sindromul de insuficiență multiorganică (MOSF) – o deteriorare progresivă a două sau mai multe organe sau sisteme a căror homeostazie nu poate fi menținută în echilibru

fără intervenție terapeutică, încadrându-se în noțiunea generală de șoc, definit la nivel celular. În 1991, la Conferința de consens americană, s-a adoptat unanim că disfuncția multiorganică este o noțiune mai largă și include diverse stadii de disfuncție organică, până la cel de insuficiență multiorganică. În acest context s-a stabilit termenul de MODS [1, 2, 4].

MODS este însoțit de sindromul SIRS, care reprezintă un răspuns inflamator generalizat mai larg decât sepsisul [9]. Ea apare la un număr mare de pacienți gravi aflați la terapie intensivă, cu potențial de infecție în următoarele zile. MODS este un sindrom evolutiv și cumulativ, provocat de numeroase cauze: pancreatita acută hemoragică, șoc, hipoxemia acută severă, leziuni tisulare extinse (termice, politraumatizme, etc.), transfuzii masive, intoxicații acute, resuscitare tardivă, abuz de alcool, infarct intestinal, vârsta mai mare de 65 de ani, etc. [1, 5, 8].

O explicație unică a patogeniei acestui sindrom este dificilă – ea cuprinde afectarea precoce pulmonară. Ulterior, sub acțiunea agenților agresori, progresează leziunea endoteliului vascular pulmonar, urmat de edem interstițial, edem alveolar și apoi atelectazie alveolară. Concomitent cu instalarea edemului se realizează și infiltrația celulară a spațiului interstițial și apoi alveolar. Apar alterări morfologice cu fenomene de agregare plachetară și tromboze. Edemul, atelectazia, bronhoconstricția și vasoconstricția determină maldistribuție aeriană și sangvină, iar dispneea, tahipneea și hiperventilația determină hipoxie și concomitent hipocapnie [4, 5, 9].

Sistemul cardiovascular este afectat și el precoce datorită eliberării de substanțe cardiopresoare, precum și în urma modificării influxului ionilor de calciu [8, 11].

Rinichiul suferă leziuni interstițiale, tubulare și glomerulare ca consecință a fenomenelor de ischemie și hipoxie, edemul celulelor endoteliale va afecta filtratul glomerular, rata filtrării glomerulare este profund afectată de necroza tubulară, fenomen caracteristic. Afectarea funcției renale este reflectată de uremie și creatininemiei indiferent de amplitudinea diurezei. Rinichiul își pierde și capacitatea de a menține o balanță corectă a echilibrului hidroelectrolitic. Rinichiul își pierde și capacitatea de eliminare a moleculelor mari, ceea ce determină acumularea de oligopeptide cu efecte toxice asupra inimii și plămânilor (MDF, PLF), precum și creșterea în circulație a titrului mediatorilor stimulanți ai sistemului imun nespecific, care mențin starea de autoagresiune [10, 11].

Tubul digestiv suferă leziuni și alterări funcționale prin ischemie și hipoxie, mai târziu prin infecție, imunodepresie și oprirea aportului enteral. Staza digestivă, leziunile mucoasei, hemoragia intraluminală, decompensarea imună a mucoasei permit dezvoltarea unei flore patogene agresive. Toxinele microbiene, polipeptidele cu efect agresiv (MDF, PLF), uneori chiar germeni, sunt oprite în ficat la nivelul celulelor Kupfer. Cum însă ischemia va afecta și celulele Kupfer, acestea vor deveni și ele insuficient funcționale [8, 9, 11].

Suferința cerebrală include precoce tulburări de senzoriu, obnubilarea sau agitația, putând evolua către coma cu grade diferite de profunzime [4, 5, 9].

În sistemul fluidocoagulant se declanșează fenomene trombotice în teritoriile afectate direct dar și în focare inflamatorii aflate în alte organe, ducând la apariția coagulării intravasculare diseminate (sindromul de CID) cu depleție de factori, cu fibrinoliza secundară (urmata de hemoragie) și hipoxia teritoriilor irigate de vasele trombozate [3, 11].

## Caz clinic

Bolnava P., 21ani, f.o. 24788, or. Tighina, a fost transferată în regim de urgență din secția reanimare a SCR de Psihiatrie în Clinica ATI a SCR în stare extrem de gravă: comă, (Clasgo 3 puncte), respirație artificială prin sonda endotraheală.

La internare avea tegumente pale, reci, cu numeroase echimoze și peteșii hemoragice. Retard fizic. Pe toată aria pulmonară se ascultă raluri buloase de divers calibru, spută abundentă roză din sonda orotraheală. Bolnava a fost conectată la mașina de ventilație „Savina-Drager”, ajustată în regim SIMV, la FiO<sub>2</sub> 0,8, Vt 550 ml, FR 16 r/min, PEEP 10, raport inspirație/expirație 1,5:1. A fost instalat monitoringul noninvasiv cardiopulmonar, Sa 86-70%. Zgomote cardiace ritmice, atenuate alura ventriculară 40-45 b/min. TA 60/40-50/0mmHg pe fondalul administrării sol. dopmină și adrenalinei în jet, pulsul 40-45 b/min, filiform, bradicardic. Abdomen moderat tensionat. Anurie.

Istoricul bolii. Din spusele mamei boala a debutat lent, din septembrie (2008), cu apariția inapetenței și dezvoltarea deficitului ponderal, labilitate psiho-emoțională însoțită de ideea de sinucidere. Peste 2 luni de la debutul bolii, pacienta refuză să se alimenteze din cauza intoleranței alimentare, grețurilor, vomiei incoercibile și diareei. Pacienta a fost internată la Spitalul or. Tighina, pentru investigații. Analiza generală a sângelui: Hb 132 gr/l, eritrocite 4,2x10<sup>12</sup>/l, Ht 0,32, leucocite 15x10<sup>9</sup>/l, VSH 4 mm/h. Analiza biochimică a sângelui: glicemia 4,9 mmol/l, Hormonii tiroidieni în normă. Examenul USG: schimbări moderate a rinichiului pe stânga. Examenul FGDS: gastrită de reflux. La CT craniană: structurile cranio-cerebrale în normă, prezența ventriculului V (adăugător), aplazia sinusurilor frontale. La consultația psihiatrului sa constatat diagnosticul – anorexie nervoasă. A fost îndrumată pentru consultație și tratament în clinică specializată de psihiatrie.

La 24 decembrie 2008 bolnava este internată în secția reanimare a SCR de psihiatrie. Din extrasul de trimitere s-au constatat rezultatele investigațiilor în acest spital: analiza generală a sângelui – Hb 114-79gr/l; eritrocite – 3,8-2,9x10<sup>12</sup>/l leucocite – 12-20x10<sup>9</sup>/l; limfocite – 4-6%; VSH – 25-20 mm/h; analiza biochimică a sângelui – glicemia 9mmol/l; protrombina – 78-88%; fibrinogen – 2gr/l; K 5,9 mmol/l, Na 139mmol/l, ureea 46; amilaza sângelui – 158-154gr/l/h. Date despre tratamentul aplicat în clinica psihiatrică, în extrasul de trimitere lipsesc. Pacienta la insistența rudelor (bolnava fiind netransportabilă la apăsarea reanimatologilor) este transferată în clinica ATI a SCR, cu diagnosticul de trimitere: insuficiență renală acută, insuficiență cardio-pulmonară acută, anorexie nervoasă.

În clinica ATI a SCR, concomitent cu măsurile de resuscitare și monitorizare, s-a efectuat consiliul în componența specialiștilor: reanimatolog, nefrolog, chirurg, internist, neuropatolog, ginecolog ș.a.

A fost stabilit diagnosticul de MODS, cu prevalența insuficienței renale și cardio-pulmonare. Cu scopul stabilirii cauzei MODS și diagnosticului nozologic, s-a pus la punct planul de investigații, care a inclus: analiza sângelui generală și biochimică, echilibrul acido-bazic și electrolic, coagulograma, analiza generală a urinei, radiografia pulmonară, ECG, marcherii virali, statusul hormonal tiroidian, cercetări bacteriologice ale sângelui urinei, sputei și determinarea sensibilității microbilor la antibiotice, HIV\SIDA, USG a abdomenului, laparoscopie de diagnostic, FEGDS.

Analiza generală a sângelui : hemoglobina – 59 g/l , eritrocite –  $2,1 \times 10^{12}/l$  , trombocite –  $79 \times 10^9/l$  , leucocite –  $7,6 \times 10^9/l$  , nesegmentate 16% , limfocite – 15% , monocite – 7% , VSH 45 mm/h , Ht 0,20l/l , granule toxice ++ (Sindrom anemic sever, trombocitopenie, devierea formulei leucocitare spre stânga). Analiza biochimică a sângelui: bilirubina generală – 12,6mc-mol/l, bilirubina directă – 0 mcmol/l, bilirubina indirectă – 12,6mcmol/l, ureea – 40,8mmol/l, creatinina -822mpmol/l, AST – 0,43 mmol/l, ALT0,86mmol/l, amilaza sângelui 25gr/l/h, proteinele47gr/l albumina29,2gr/l.

Echilibrul acidobazic și electrolitic: prima examinare a determinat o acidoză care depășea parametrii de limită a aparatului: Na 138 mmol/l, K – 6,8 mmol/l, Ca – 1,9 mmol/l Cl – 78 mmol/l, pH-6,92, pCO<sub>2</sub> – 46, BB – 16 mmol/l, BE – 25 mmol/l, SB – 7 mmol/l, AB – 9 mmol/l, pO<sub>2</sub>- 43, FiO<sub>2</sub> 0,8 (acidoză mixtă metabolică, hipercapnia severă, hipocalciemie, hipocloremie). Coagulograma: timpul coagulării Li-Wait – 18-15 min, APTT 40, protrombina 78%, fibrinogenul 2,8g/l, testul cu etanol – neg., timpul de trombină 28, activitatea fibrinolică 300, antitrombina III – 83% (hipoprotrombinemie, hipofibrinogenemie). Radiografia pulmonară : Infiltrație preponderent în hilurile pulmonare și bazală bilaterală. Edem pulmonar (Figura 1).

**Pe baza rezultatelor obținute s-a concretizat componentele MODS :**

- Insuficiență renală acută – anurie, uremie severa, hipercalcemie severă, creatinemie.
- Insuficiență respiratorie – Scorul ALI -12 p. (ARDS).
- Insuficiență cerebrală – Scorul Glasgow 3p. (Coma).
- Insuficiență cardiovasculară – bradicardie, AV<50b/min, hipotensiune – Tas < 60 mmHg (Șoc circulator).
- Insuficiență hemostazică – sindrom de CID.
- Insuficiență gastroenterală – ileus paralytic pe o perioadă mai > de 24 de ore. Disfuncție hepatică – ALT/AST > 0,45-0,68mmol/l [4, 6, 7].

Tratamentul intensiv a inclus : terapie respiratorie, oxigenoterapia, preparate și componente sangvine, antibioticoterapie, diuretice, plasmafereză izooncotică-izovolemică, heparină nefracționată, aminoacizi, vitamine, corticosteroizi, spasmolitice, antacide, lipofundin MCT, tratament eferent, tratament anticitochinic.



Figura 1. Radiografia pulmonară – Infiltrație preponderent în hilurile pulmonare și bazal bilateral. Edem pulmonar

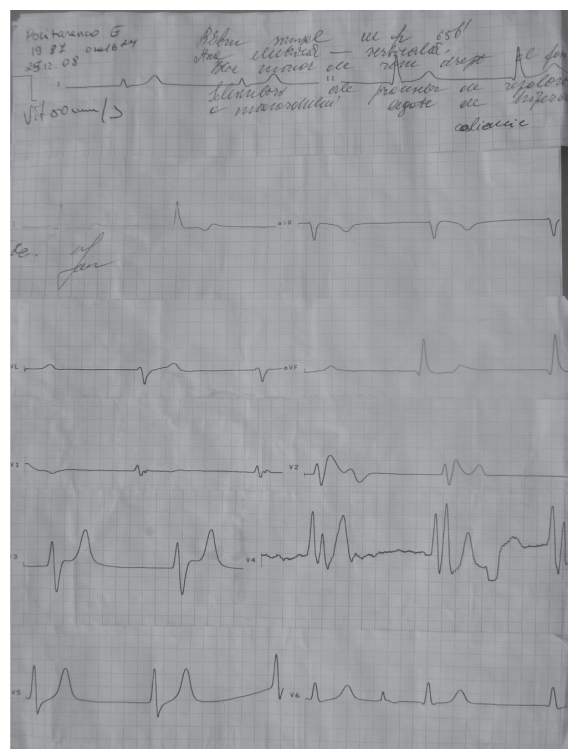


Figura 2. ECG – Dereglări electrolitice, specifice hiperkaliemiei

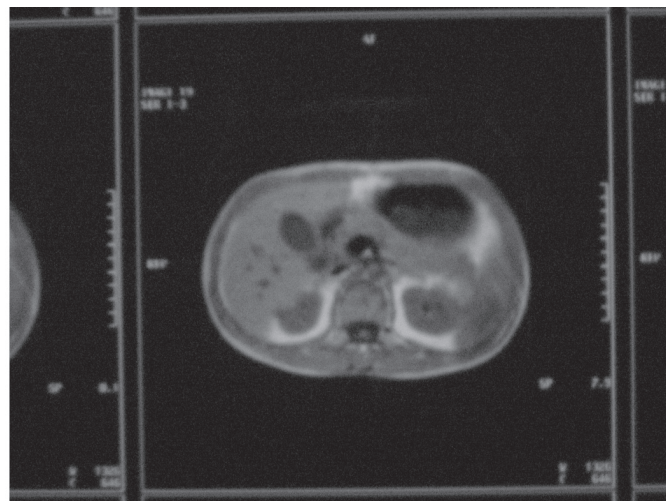
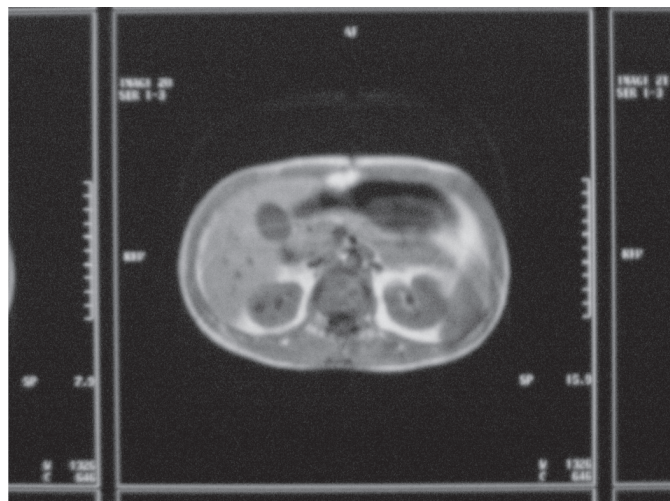


Figura 3. CT abdominal - Pancreatită acută hemoragică la nivelul cozii pancreasului

Pe fundalul tratamentului administrat, peste 2 ore, a survenit stopul cardiac. S-au aplicat măsuri de resuscitare, funcția cardiacă restabilită în 2 min.

După repleția volemică, la indicații vitale (ca măsură de resuscitare), cu risc major, cu hemodinamica stabilă doar pe fondalul administrării catecolaminelor, s-a efectuat hemodializa cu aparat HD-5 HPS. S-a extras 700 ml de lichid. În următoarele 5 zile starea pacientei era extrem de gravă, cu evoluție trenantă: bolnava era conștientă, cu hemodinamica stabilă (catecolaminele sistate, TA-110/60 mmHg, AV 65 b/min).

Celelalte componente patologice ale MODS continuau să fie prezente, unele cu agravare severă. S-a presupus pancreatita acută severă, în baza datelor de laborator: bilirubina generală 12,6 mcmol/l, bilirubina directă 0 mcmol/l, bilirubina indirectă 12,6 mcmol/l, ureea 42,8 mmol/l, creatinina 796 mpmol/l, AST 0,43 mmol/l, ALT 0,86 mmol/l, amilaza sângelui 69gr/l/h, proteinele 58 gr/l, albumina 29,2 gr/l. La laparoscopia de diagnostic s-a exclus patologia acută abdominală, peste 30 min de la sfârșitul laparoscopiei prin dren din cavitatea abdominală s-a eliminat conținutul hemoragic.

La laparotomia diagnostică în cavitatea peritoneală – 1500 sânge. Sursa hemoragiei – plaga laparoscopică. Pentru confirmarea diagnosticului de pancreatită acută s-a efectuat TC abdominal: Modificări imagistice sugestive pentru pancreatită acută hemoragică la nivelul cozii pancreasului (Figura 3).

În a 4-a zi de la internare, insuficiența respiratorie a cedat, s-a efectuat sevrajul de ventilator la respirație spontană prin sondă pH-ul – 7,46, pCO<sub>2</sub> – 32 mmHg, BB – 45 mmol/l, BE – 1mmol/l, SB – 23 mmol/l, AB – 22 mmol/l, paO<sub>2</sub> – 94 mmHg, FiO<sub>2</sub> – 0,3, indicele FiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> = 300.

În a 5-a zi s-a dezvoltat sindromul de CID, confirmat prin datele de laborator și clinice (figura 4): hemoglobina – 67 g/l, eritrocite – 2,2x10<sup>12</sup>/l, trombocite – 120x10<sup>9</sup>/l, timpul coagulării LiWait >11min, APTT45, protrombina67%, fibrinogenul 1,3 g/l, testul cu etanol- neg., timpul de trombină 28, activitatea fibrinolitică 300, antitrombina III – 83% (sindrom anemic pronunțat, hipofirinogenemie, hipoprotrombinemie).

Pe fondalul terapiei intensive administrate, evoluția MODS stagnantă, starea generală gravă, determinată preponderent de insuficiența renală acută, faza poliurică. Parametrii paraclinici: persistă uremia (48-49 mmol/l), creatinemia (429 mpmol/l), amilazemia 42-120 gr/l/h, hipoproteinemia (58gr/l). Continuă terapia intensivă aferentă: hemodializă (6 ședințe), plasmafereză membranară (10 ședințe), hemofiltrare (3 ședințe).



Figura 4. Sindromul de coagulare intravasculară diseminată

La a 25 zi de la internare au apărut erupții cutanate (vezicule herpetiforme pe mâini și față, figura 5). S-a presupus: piodermie, herpes zoster, dermatită alergică. Medicul dermatolog a stabilit diagnosticul de Impetigo Ghebra.

Pe parcurs pacientea a fost consultată de numeroși specialiști, care au participat la stabilirea diagnosticului clinic: sindromul de disfuncție multiplă de organe, edem pulmonar, ARDS? Insuficiență cardiorespiratorie acută. Insuficiență renală acută; hepatită cronică; sindrom de coagulare intravasculară; pancreatită acută hemoragică; ilius paralytic; insuficiență renală acută, prerenală; depresie hematopoietică (schimbări a hemogramei secundare) cauzate de MODS. Sindromul Moscovi.

Pacienta s-a aflat la tratament intensiv până la 30 ianuarie, fiind transferată în secția de nefrologie cu datele de laborator specifice pentru insuficiența renală acută.

### Discuții și concluzii

Pronosticul MODS depinde de cauza care a inițiat disfuncțiile, de natura și gravitatea leziunilor primare, de amploarea leziunilor secundare de nivelul inițial al insuficienței, de vârstă, de bolile cronice etc. Evoluția sindromului este cu atât mai gravă cu cât sunt mai multe organe afectate. Prevenirea sindromului



Figura 5. Impetigo Ghebra. a) În evoluție. b) În remisie.

este dificilă, se efectuează prin terapia de resuscitare și sportivă: refacerea volemică, oxigenoterapia, prevenirea și terapia infecției, decelarea din timp a complicațiilor, evaluarea repetată a pacientului și tratamentul, nutriție adecvată.

Mortalitatea crește odată cu numărul de insuficiențe și durata lor. Mortalitatea este determinată de gradul de insuficiență, numărul de organe afectate, durata patologiei. După 3 zile disfuncția unui singur organ reprezintă mortalitate 30%, 2 organe – 60%, 3 organe peste – 90% [1, 5, 6, 8, 10].

---

### Bibliografie

1. BAUE, A. E., Multiple organ Failure Patient Care and Prevention; St. Louis Baltimore boston London Toronto Sydney: Mosby Year Book 1990.
  2. BONE, R. C., ISHER, C. J. JR, CLEMMER, T. P., A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987 Sep 10;317(11): p. 53-89
  3. BONE, R. C., Immunologic dissonance – a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med 1996 Oct 15; 125(8): p. 680-799.
  4. COJOCARU, V., Dereglările hemostazice în stările patologice critice, RM, Chișinău 2006.
  5. CRISTEA, I., CIOBANU, M., Ghid de anestezie Terapie Intensivă, București, 2003.
  6. KNAUS, W.A., WAGNER, D.P., DRAPER, E.A., The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991 Dec; 100(6): p. 19-36.
  7. MARINESCU, S., CAFRITA, A., Stări patologice cu evoluție critica. Ed. RAI, Bucuresti, 1996.
  8. MARSHALL, J. C., COOK, D. J., CHRISTOIU, N. V., Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995 Oct; 23 (10): p. 38-52.
  9. PROCA, E., LITARCIZEC, G., Tratat de patologie chirurgicală – Terapia pre-, intra- și postoperatorie a bolnavului chirurgical, Ed. Medicală, București, 1998.
  10. PINSKY, M. R., MATUSCHAK, G. M., Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. Crit Care Clin 1989 Apr; 5 (2): p. 199-220.
-

## RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. Revista medicală științifico-practică „Arta Medica” publică editoriale, lucrări originale, referate generale, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori), informații medicale.

2. Materialele ce se trimit spre publicare revistei „Arta Medica” vor include: varianta dactilografiată la două rânduri, mărimea caracterelor – de 14 puncte, pe o singură față a colii de hârtie, în două exemplare (una din ele cu viza șefului clinicii sau organizației de unde provine lucrarea); versiunea electronică în format Microsoft Word.

3. Manuscrisele, împreună cu o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi predate sau vor fi adresate secretariatului revistei pe adresa MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29, Spitalul Clinic Republican, et. 12, tel.: 72-92-47; 20-55-22; 0-7951-4373.

4. Nu se vor trimite spre publicare articole ce au apărut ca atare și în alte publicații medicale.

5. Articolele vor cuprinde în ordine următoarele elemente:

a. titlu concis, reflectând conținutul lucrării;

b. autorii vor fi trecuți cu nume și prenume complete, titluri profesionale și științifice, instituția unde lucrează;

c. schema lucrării va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografia;

d. rezumatele vor fi atât în limba română cât și în limba engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e. referințele bibliografice vor cuprinde obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor.

Ex.:

1. DEVANEY E J. – Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(3):854-8

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 12 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat de pe o lucrare străină. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografiile, desenele vor fi de o calitate bună și foarte bună, fiind prezentate la redacție în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

8. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

9. Pentru informații suplimentare contactați secretarul de redacție la telefoanele (+373 22) 205522, (+373) 6978 7700 sau prin e-mail la adresa [eduard.bernaz@artamedica.md](mailto:eduard.bernaz@artamedica.md)