

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

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; 0-7943-4240
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:

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

SUMAR

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

- Aspecte de diagnostic și tratament
al megacoledocului idiopatic
A. HOTINEANU 3
- Imagistica prin rezonanță magnetică a regiunii rectale –
corelări anatomomorfologice
S. MARGA 11
- Inhibitorii nitricoxidsintetazei versus inhibitorii COX-1
în prevenirea dismenoreei primare
I. TOCARCIUC 14
- Variantele naturale de rezistență pentru inhibitorii
de polimerază ai virusului hepatitei C la pacienții infectați
cu genotipul 1B, naivi de tratament
V. BALAN 17

REFERATE GENERALE

- Sindromul de insuficiență intestinală.
Semnificația etiopatogenetică a răspunsului imun
și translocării endotoxinei în conexiune cu evoluția
sindromului insuficienței intestinale. Partea II
**V. HOTINEANU, GH. ANGHELICI, V. MORARU,
O. CRUDU, S. SAMOHVALOV** 22
- Concepții moderne în tratamentul herniilor inghinale
S. GRATI 27
- Unele aspecte clinice ale hemodiafiltrării
N. CORNEA 34
- Principii de alegere a tacticii curative a proceselor displazice
din segmentul lombosacral
(Studiu analitic)
N. ȘAVGA 38
- Empiemul pleural la copii (Revista literaturii)
ST. BABUCI, I. NEGRU 43
- Diagnosticul morții prin stop cardiac reflexogen
în traumele închise ale toracelui
GH. BACIU 47
- Неврологические осложнения при врожденных
пораках сердца и после хирургической коррекции
И. СОРОЧАНУ 50
- Мониторинг факторов риска – основа целенаправленной
профилактической работы по предупреждению неинфекционных
заболеваний среди населения Республики Казахстан
Т. С. ХАЙДАРОВА, Р. Н. НУРМУХАНБЕТОВА 54
- Нейросонографическое и доплерометрическое определение
артериального и венозного кровообращения мозга детей при
транзиторной вентрикуломегалии с гипертензивным синдромом
Н. Г. ФЕГЮ, Б. Г. ШИШКАНУ, Л. И. КОЖОКАРЬ 57

IN MEMORIAM

- Eugenia Bivol – un pilon al serviciului de nefrologie 63

ORIGINAL ARTICLES

- Aspects of Diagnostic and Treatment
of the Idiopathic Megacholedochus
A. HOTINEANU 3
- Magnetic Resonance Imaging of Rectal Region
Anatomo-Morphological Correlations
S. MARGA 11
- Nitricoxyd Synthase Inhibitors Versus COX-1 Inhibitors
for the Prevention of Primary Dysmenorrhea
I. TOCARCIUC 14
- Naturally Occurring Resistance Variants to Hepatitis C Virus
Polymerase Inhibitors in Treatment-Naïve Patients
Infected with Genotype 1B
V. BALAN 17

GENERAL REPORTS

- The Intestinal Failure Syndrome. Ethiopathogenical
Significance of Immunological Response and Translocation
of Endotoxin in Relat. to the Development of Intestinal
Insufficiency Syndrome. Part II
**V. HOTINEANU, GH. ANGHELICI, V. MORARU,
O. CRUDU, V. SAMOHVALOV** 22
- New Conceptions in the Inguinal Hernia Treatment
S. GRATI 27
- Some clinical aspects of hemodiafiltration
N. CORNEA 34
- The Principles of Choice of Optimal Medical Tactics
of Displastic Processes in Lumbar-Sacral Vertebral Part
(Analytical research)
N. ȘAVGA 38
- Pleural Empyema in Children (A Review)
S. BABUCI, I. NEGRU 43
- Diagnostics of Death Due to Reflex Cardiac
Arrest in Blunt Trauma of Thorax
GH. BACIU 47
- Neurological Complications of Heart Defects
and after Cardiac Surgery
I. SOROCEANU 50
- Monitoring of Risk Factors Based on Direction to Prevent
Active About Not Infectious Diseases Among People
of Republic of Kazakhstan
T.S. HAIDAROVA, R.N. NURMUHANBETOVA 54
- Neurosonographic and Dopplerometric Determination of the Arterial
and Venous Blood Circulation. of the Children Brain at
Ventricle-Megalic Transfer Resistor with Hypertension Syndrome
N. FEGHIU, B. ȘIȘCANU, L. COJOCARI 57

IN MEMORIAM

- Eugenia Bivol – a Pillar of Nephrological Service 63

ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL MEGACOLEDOCULUI IDIOPATIC

ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF THE IDIOPATHIC MEGACHOLEDOCHUS

Adrian HOTINEANU

Conferențiar universitar

Catedra Chirurgie Nr.2, USMF "N.Testimițanu"

Rezumat

La o serie de pacienți, în pofida la restabilirii fluxului biliar după PSTE, patologia biliară continuă, fiind manifestată prin colangită cronică recidivantă, icter mecanic tranzitoriu și coledocolitiază primară. Reinstalarea suferinței biliare este cauzată de refluxul conținutului duodenal printr-o papilă cu sfincter oddian distrus papilotomic, pe fundalul unei duodenostaze marcate. În perioada anilor 1992-2008 în clinică au fost spitalizați și tratați 59 bolnavi cu megacoledoc idiopatic. Toți pacienții în anamneză au suportat colecistectomie și operații repetate la căile biliare extrahepatice: PSTE, CDA. Algoritmul diagnostic a inclus: ultrasonografia, CPGRE, manometria duodenală, oddiană, coledociană, colangiografia prin RMN, biliscintigrafia și investigația morfologică a coledocului. Investigațiile imagistice au demonstrat prezența duodenostazei, a refluxului duodenocoledocian, o cale biliară principală de peste 2 cm în diametru și calculi coledocieni primari, cu o papilă liber permeabilă. În toate cazurile au loc schimbări morfologice în peretele coledocian, care includ: distrofie musculară, proliferarea țesutului conjunctiv, degenerescența fibrelor nervoasă. Până în anul 1998 tratamentul megacoledocului idiopatic la 15 pacienți consta în coledocojejunostomie pe ansa a la Roux sau coledocoduodenanastomoză. Această tehnică chirurgicală nu înlătura substratul etiopatogenic, menținându-se refluxul duodenocoledocian, cu rezultate nesatisfăcătoare în majoritatea cazurilor. Aceste considerente ne-au impus să elaborăm și să implementăm o nouă tehnică chirurgicală ce înlătură refluxul alimentar în arborele biliar extrahepatic prin secționarea coledocului supraduodenal și implantarea porțiunii proximale în ansa a la Roux, cu o lungime de cel puțin 80 cm, care am implementat-o la 43 pacienți. Această metodă ne-a permis să avem rezultate bune în majoritatea cazurilor, o reintegrare socio-familială și profesională deplină.

Summary

In a group of patients from 5% to 10%, although the biliary flow was reestablished after ERS, the biliary pathology persists manifested through the clinical picture of transitory mechanical jaundice, chronic cholangitis and primary choledocholytiasis. Reinstallation of the biliary pathology is caused by the development of duodenobiliary reflux, on the background of duodenostasis and insufficiency of papilla Vater. This research was carried out for a period of 17 years (1992-2008), including a number of 59 patients, who have been treated at the N. 2 Surgery Department. All the patients underwent colecistectomy and afterwards reinterventions on biliary tract including ERS, CDA with choledocholytomy. The diagnostical algorithm included: biochemical tests, US, ERCP, duodenography, biliscintigraphy, manometry, MRI and morphological investigation of the choledoch. The paraclinical investigations demonstrated the presence of duodenostasis and duodenal malrotation, duodenobiliary reflux, CBD over 2 cm with primary stones with a good permeability of the papilla of Oddi and with organic changes occurring on the choledochal wall, these including muscular dystrophy, degeneration of nervous fibers and installation of choledochal diffused fibrosis. The dilated CBD functionally atonic was named by us secondary megacholedoch. Until 1998 the surgical treatment in 15 patients included biliodigestiv anastomosis (CDA and choledocojejunostomosis). The results were unsatisfactory because in majority the clinical signs persisted, caused by the maintenance of the duodenobiliary reflux. This considerations allowed us to propose and implement a new operational technique which excludes the duodenobiliary reflux, consisting in supraduodenal excision of CBD with its implantation in Y loop a la Roux. This tactic of treatment allowed the recovery of the patients with socioprofessional reintegration in majority cases.

Introducere

Ponderea afecțiunilor zonei hepatobiliopancreatice a crescut semnificativ în ultimile decenii.

Unele din cele mai frecvente sunt patologiile biliare, care generează situații clinice dificile diagnostice și terapeutice. În structura morbidității biliare boala litiazică constituie

98% și preponderent este prezentată de colecistita litiazică [1]. În 6-25% din cazuri ea se complică cu coledocolitiază, care la rândul său duce la instalarea icterului mecanic [3]. Nu mai puțin frecvente sunt afecțiunile papilei duodenale mari, care sunt reprezentate preponderent de stenoza PDM.

Manierele moderne de explorare pre- și intraoperatorii, diagnosticul imagistic, endoscopic au rezolvat cele mai dificile situații clinice, fapt ce a determinat o continuă scădere a ratei morbidității și mortalității postoperatorii.

Tehnici endoscopice miniinvasive au permis stabilirea diagnosticului cu posibilitatea pregătirii preoperatorii, realizată prin drenare biliară, cât și soluționarea definitivă a unor cazuri clinice prin papilosfincterotomie endoscopică cu litextracție. În 95% din cazuri această metodă endoscopică soluționează situația clinică formată [4]. Dar la o serie de pacienți, de la 5% la 10%, în pofida restabilirii fluxului biliar, după PSTE, continuă boala, manifestată prin tabloul clinic a colangitei cronice recidivante și a icterului intermitent.

Această situație clinică este cauzată de distrugerea barierei de prevenire a refluxului digestiv în arborele biliar, la pacienții supuși unei papilosfincterotomii endoscopice totale. Refluxul duodenocolocian permanent duce la instalarea unei colangite cronice. Colangita la rândul ei duce la schimbări morfologice în peretele colocian.

În același timp, în 90-95% cazuri PSTE nu s-a soldat cu apariția acestor situații și deci de rând cu insuficiența sfincterului Oddi un rol important îl are dereglarea funcției motorii duodenale, care pare a fi evidentă în duodenostază [2, 6, 7, 8].

În literatura de specialitate până în prezent nu este o lucrare care ar analiza rezultatele tardive ale PSTE și rolul patologiei duodenale în dezvoltarea colangitei cronice de reflux.

Nu este bine apreciat rolul metodelor contemporane paraclinice și instrumentale în diagnosticul complex la pacienții după papilosfincterotomie cu megacolecoc secundar. Un deosebit interes, în aprecierea stării funcționale a duodenului, sfincterului Oddi și coledocului, prezintă manometria colociană, oddiană și duodenală și nu mai puțin importantă este hepatobiliscintigrafia secvențională. Hepatobiliscintigrafia ne permite evaluarea preoperatorie și postoperatorie a pacienților, mai ales la pacienții supuși derivațiilor biliodigestive interne [5]. Ea evaluează real funcționalitatea zonei de anastomoză biliodigestivă. O importanță majoră diagnostică aparține colangiografiei prin RMN, care este o metodă comparabilă după rezultate cu CPGRE și, în același timp, neinvazivă. În literatură nu este conturat algoritmul diagnostic de evaluare a pacienților cu colangită de reflux, care au suportat în anamneza papilosfincterotomie endoscopică. Nu sunt apreciate până la sfârșit modificările morfologice în aceste situații clinice.

Necătând la evoluția clinică dificilă, până în prezent nu este propus un tratament chirurgical bazat pe principii de etiologie și patogenie a acestei patologii, care ar duce practic la însănătoșirea pacienților.

Materiale și metode

În perioada anilor 1992-2008 în clinică au fost spitalizați 16164 pacienți cu patologii ale căilor biliare extrahepatice, dintre ei 1838 cu icter mecanic. Cu icter de geneză benignă 956 bolnavi. Studiul se bazează pe analiza materialelor de observație clinică, a examenelor paraclinice efectuate, tratamentului chirurgical utilizat pe un lot de 956 cu icter obstructiv benign.

Din acest lot au fost selectați 59 de pacienți cu manifestările clinico-paraclinice de megacolecoc idiopatic.

Din lotul de 956 bolnavi, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE) a fost efectuată la 878 (91,8 ± 0,9%, $p < 0,001$) pacienți. În 669 (70,0 ± 1,5%, $p < 0,001$) cazuri s-a recurs la PSTE, care la 861 pacienți (90,1 ± 1,0%, $p < 0,001$) a rezolvat blocul biliar litiazic sau stricturile benigne, asigurând însănătoșirea pacienților. Dar în 52 (5,4 ± 0,7%, $p < 0,001$) PSTE s-a dovedit a fi fără succes, deoarece peste scurt timp (de la 6 luni până la 2 ani), a recidivat icterul mecanic, colangita, care, de regulă, s-au asociat și cu litiaza colociană recidivantă.

Megacolecocul idiopatic a fost reprezentat de 59 de cazuri cu o repartiziune anuală diferită, media anuală fiind 3,7 ± 0,3 pacienți, ($p < 0,001$).

Acești 52 de pacienți supuși PSTE și 7 pacienți la care s-a montat coledocoduodenostomia pe fundal de duodenostază au și constituit lotul de bază de studiu. În lotul de studiu au fost incluși 59 de pacienți cu sindrom postcolecistectomic, la care manifestările clinice erau dominate de icter mecanic intermitent și de colangită recidivantă, fără clarități ale substratului etiopatogenetic, iar diagnosticul și tratamentul rămânând a fi incerte.

Repartiția pe sexe a evidențiat o frecvență sporită a patologiei date la femei ($p < 0,001$). Femei au fost 33 (55,9 ± 2,8%, $p < 0,001$) și bărbați – 26 (44,1 ± 2,8%, $p < 0,001$).

La repartizarea pe grupe de vârstă s-a observat că incidența maximă a maladiei a fost în grupul de vârstă 51-60 ani. Vârsta medie a constituit 57,6 ± 0,7 ani ($p < 0,001$), variind în limitele de la 31 la 80 ani.

Ținem să accentuăm, că toți pacienții au suportat în antecedente intervenții chirurgicale la căile biliare extrahepatice.

Evoluția trenantă a bolii, recidiva colicii biliare, a colangitei, a icterului, în perioada de la 1 la 3 ani, după prima operație, au necesitat reintervenții chirurgicale. Colecistectomia a fost realizată la 2 (3,4 ± 1,0%, $p < 0,01$) bolnavi. La 50 (84,7 ± 2,0%, $p < 0,001$) de bolnavi s-au efectuat PSTE cu sau fără litextracții repetate. În 7 (11,9 ± 1,8%, $p < 0,001$) cazuri s-au efectuat coledocolitotomii repetate, cu montarea coledocoduodenostomiei. Litextracțiile endoscopice pentru coledocolitiază recidivantă au fost realizate într-o singură ședință în 7 cazuri, în prize repetate (de la 2 la 10) la 18 bolnavi, în total la 25 de pacienți.

Pacienții s-au aflat în clinică, pentru investigații și tratament, având o perioadă de spitalizare care a variat între 10 și 58 zile, cu o medie de 25,4 ± 1,6% ($p < 0,001$) zile.

Tabloul clinic s-a instalat peste o perioadă cuprinsă între 6 luni și doi ani după papilosfincterotomie sau montarea coledocoduodenostomiei. Manifestările clinice au fost dominate de semnele colangitei cronice.

Starea pacienților la internare a fost determinată ca fiind gravă - la 6 (10,2 ± 1,7%, $p < 0,001$) bolnavi, gravitate medie - la 33 (55,9 ± 2,8%, $p < 0,001$) pacienți, și la restul starea a fost relativ satisfăcătoare - 18 (30,5 ± 2,6%, $p < 0,001$). Insuficiența hepatică s-a constatată la 6 (10,2 ± 1,7%, $p < 0,001$) pacienți, insuficiența hepatorenală, în diverse grade de manifestare, a fost instalat la 2 (3,4 ± 1,0%, $p < 0,01$) bolnavi, concomitent la ultimii doi au fost determinate abcese colangiogene hepatice.

Tabloul clinic era dominat de colică biliară și semnele colangitei cronice, instalată după intervenții repetate efectuate în anamneză pe căile biliare extrahepatice. Ele au fost prezentă la toți 59 (100±0,0%) pacienți incluși în grupul de studiu. Icterul

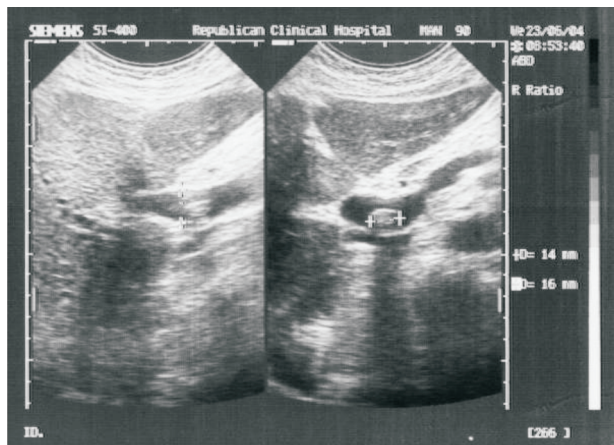


Figura 1. Ecografic: CBP= 21 mm

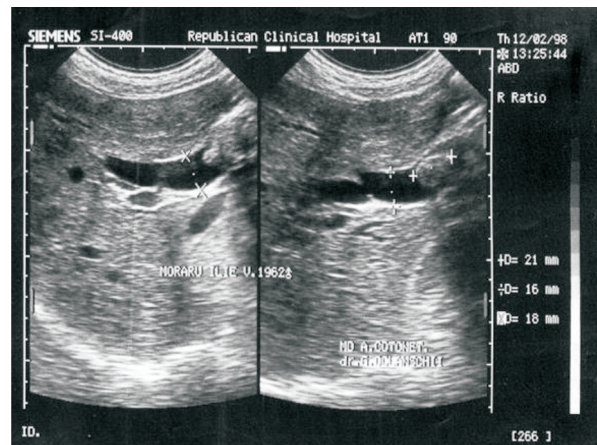


Figura 2. Ecografic: CBP=16 mm, calcul în CBP 16 mm, cu un calcul în lumen

tegumentelor și al mucoaselor vizibile la internare s-a atestat la 38 ($64,4 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți, subicterul la 7 ($11,9 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$) pacienți. Icterul intermitent, din anamneză, a fost determinat la 13 ($22,2 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$) bolnavi. La internare 21 ($35,6 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) bolnavi nu manifestau icter mecanic.

La examenul obiectiv al abdomenului s-au atestat dureri locale în 54 ($91,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) cazuri, durerile au fost localizate sub rebordul costal, cu iradiere în spate. Hepatomegalia, cauzată de colestaza îndelungată de diferit grad, a fost stabilită la 24 ($40,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți. Ficatul la palpate era mărit, cu o suprafață netedă și regulată, semne de ciroză colestatică la acești pacienți nu au fost determinate.

Următoarea etapă diagnostică, aplicată pacienților cu megacoledoc idiopatic, a fost explorarea biochimică standardă.

Pentru determinarea etiologiei megacoledocului idiopatic și pentru definirea unei tactici curative corecte, s-a recurs la un complex de metode diagnostice imagistice. Aplicarea acestor metode se face consecutiv și în funcție de informativitatea și invazivitatea fiecărei metode utilizate. Algoritmul diagnostic este standardizat și aplicat la fiecare pacient din lotul de bază. Cu acest scop au fost folosite următoarele metode imagistice: USG, CPGRE, hepatobiliscintigrafia secvențională, manometriacoledociană, oddiană și duodenală, RMN, duodenografia.

Ecografia hepatobiliară ce ne oferă posibilitatea de a determina vectorul diagnostic și curativ corect.

Cele mai importante date ecografice pentru diagnosticul megacoledocului idiopatic sunt dimensiunile căii biliare principale și prezența calculilor coledocieni. Dimensiunile căii biliare la majoritatea pacienților – în 47 ($79,7 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$) cazuri au fost peste 1 cm, prezența calculilor coledocieni a fost determinată la 25 ($42,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți (fig. 1; 2). Valorile medii ale căii biliare principale fiind de $1,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) cm.

Sensibilitatea metodei pentru aprecierea dimensiunilor căii biliare principale este de $85,1 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Detectarea calculilor coledocieni este cu mult mai redusă, marcând un nivel de $53,2 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$) dintre toate cazurile de coledocolitiază primară.

Colangiografia retrogradă endoscopică are un rol diagnostic deosebit, iar în situațiile necesare comportă și dimensiuni terapeutice. Ea a fost efectuată la toți 59 ($100 \pm 0,0\%$) bolnavi. În toate cazurile a fost fixată dilatarea coledocului de la 2,0 la 5,0 cm (fig.3), cu valoare medie de $3,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) cm. Coledocolitiază a fost stabilită în 25 ($42,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri (fig.4). La toți pacienții s-a depistat evacuarea încetinită a contrastului din arborele biliar în lipsa unui obstacol evident. Contrastarea arborelui biliar, s-a realizat cu succes la toți 59 ($100 \pm 0,0\%$) pacienți. Sensibilitatea metodei în aprecierea dimensiunilor căii biliare principale a fost de $97,5 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$). Un avantaj al CPGRE este posibilitatea efectuării con-

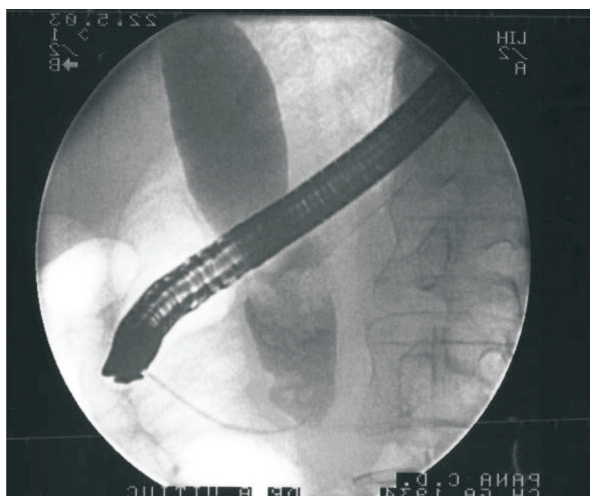


Figura 3. CPGRE – diametru CBP=35 mm

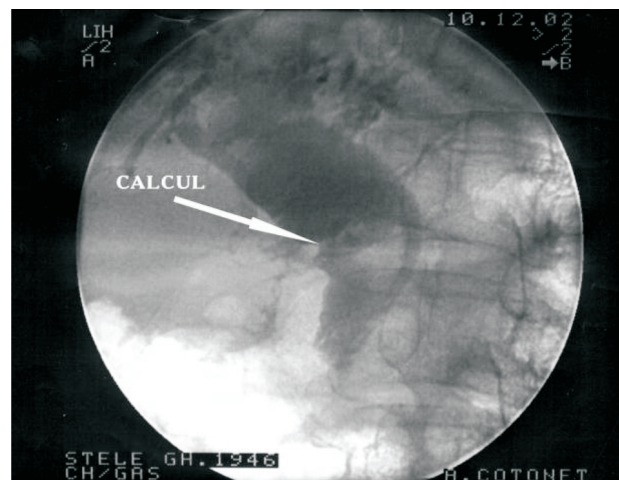


Figura 4. CPGRE – diametru CBP=40 mm., calcul în lumen

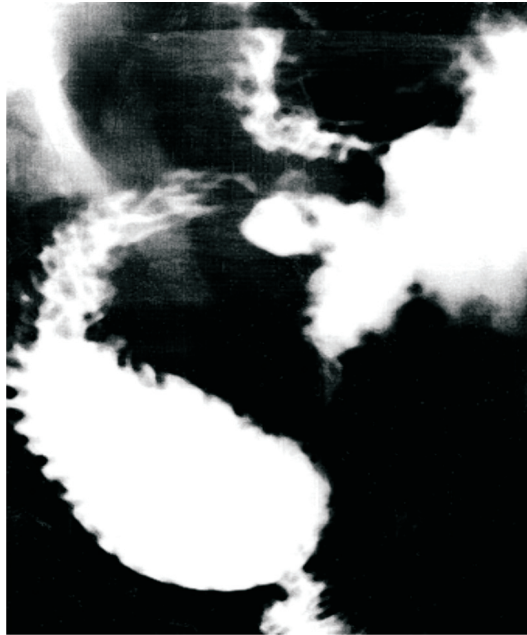


Figura 5. Duodenografia – duodenostază



Figura 6. Refluxul duodenocoledocian

comitente a manometriei coledociene, oddiene și duodenale, ceea ce reduce considerabil rata complicațiilor. În lotul nostru de studiu nu am atestat complicații motivate de CPGRE.

Manometria duodenală, oddiană și coledociană a fost efectuată la 21 ($8,6 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$) pacienți, la 15 ($8,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) dintre ei s-a efectuat preoperator și intraoperator, valorile determinate fiind identice atât preoperator, cât și intraoperator. În toate cazurile s-a depistat absența barierei oddiene, presiunea fiind zero, cu micșorarea presiunii intracoledociene și o presiune duodenală elevată față de cea coledociană.

Hepatobiliscintigrafia dinamică s-a efectuat preoperator, postoperator peste 3 luni. Această metodă a fost aplicată la 22 ($37,3 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$) bolnavi cu megacoledoc idiopatic. Utilizând-o, am determinat încetinirea excreției bilei în arborele biliar și încetinirea marcată sau lipsa evacuării radiofarmaceuticului în intestin.

Sensibilitatea hepatobiliscintigrafiei, în lotul de studiu, pentru aprecierea colestazei, este de 100%. Această metodă este foarte utilă în arsenalul diagnostic complex împreună cu celelalte metode incluse în algoritmul diagnostic al megacoledocului secundar.

RMN a fost folosită preoperator și postoperator la 9 ($11,9 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$) pacienți cu megacoledoc. În toate cazurile s-a apreciat un coledoc cu dimensiuni de peste 2 cm.

Duodenografia, care din anul 1998 este inclusă în standardul obligatoriu de investigații instrumentale ale bolnavului cu megacoledoc, a fost efectuată la 59 ($100 \pm 0,0\%$) bolnavi. În toate cazurile a pus în evidență duodenostază (fig. 5) și malrotație duodenală. Refluxul duodenogastral a fost observat în 22 ($37,3 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$). Refluxul duodenocoledocian, stabilit radiologic la 6 ($10,2 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$) bolnavi (fig. 6), ne denotă o abolire a funcției sfincterului Oddi.

Examenul bacteriologic este foarte important la pacienții cu semne clinico-paraclinice de colangită, în special pentru a determina tratamentul patogenetic cu antibiotice. Examenul bacteriologic a fost efectuat la 31 pacienți ($52,5 \pm 6,5\%$, $p < 0,001$). Bila pentru însămânțare a fost prelevată preoperator, în timpul CPGRE și intraoperator. La toți pacienții supuși

examenului bacteriologic a fost depistată floră microbiană practic similară cu cea intestinală. În $22,6 \pm 7,5\%$ a fost depistată *Escherichia coli*.

Duodenostaza, determinată radiologic și confirmată prin manometrie, are în consecință dereglarea funcției de alcalinizare a himusului gastric și de depresie evidentă a evacuării himusului duodenal. Mediul acid, instalat la nivelul duodenului, manifestă o agresivitate deosebită la nivelul căilor biliare. În acest scop la 22 ($37,3 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți a fost determinat titrul HCl liber în sucul duodenal. La 21 ($35,6 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți valorile au variat între 4 și 10 mmol/l și numai la un ($1,7 \pm 0,7\%$, $p < 0,05$) bolnav având valoarea de 37 mmol/l cu medie de $8,9 \pm 1,3$ ($p < 0,001$) mmol/l.

La toți pacienții intraoperator s-a determinat starea căilor biliare extrahepatice. În timpul intervenției chirurgicale s-a depistat: dilatarea căii biliare extrahepatice cu care are pereții îngroșați și atonici peste 2 cm, hiperemie, edem, colangită, PDM liber permeabilă pentru sonda Dogliotti Nr. 6, calculi coledocieni primari, concomitent malrotație duodenală cu prezența semnelor de duodenostază și hepatită colestatică (fig. 7, 8).

După analiza datelor clinico-paraclinice obținute și a rezultatelor examenului histopatologic putem defini megacoledocul idiopatic ca „dilatarea patologică a căilor biliare extrahepatice mai mare de 2 cm, instalată pe fundalul duodenostazei, al refluxului duodeno-coledocian amplificat după operațiile de derivare coledocoduodenale sau PSTE prin distrugerea sfincterului Oddi, manifestat clinic prin coledocolitiază recidivantă, angiocolită, icter mecanic persistent sau intermitent”. Instalarea colangitei cronice în megacoledoc, din cauza refluxului duodenocoledocian, duce la schimbări ireversibile în peretele coledocian, care se manifestă prin înlocuirea țesutului muscular cu cel conjunctiv (fig. 9, 10) și degenerescență nervoasă (fig. 11, 12). Refluxul duodenocoledocian, procesul distrofic histopatologic ireversibil al peretelui căilor biliare extrahepatice induc hipochinezie și lărgirea excesivă a CBP.

În Clinica Chirurgie nr. 2, tratamentul chirurgical al megacoledocului idiopatic a suferit schimbări odată cu parcurgerea

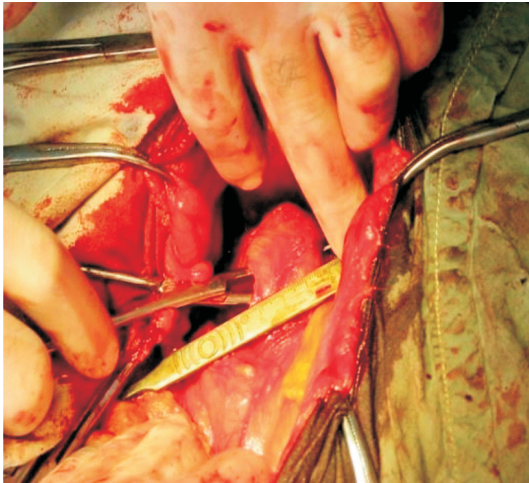


Figura 7. Imagini intraoperatorii, diametrul CBP= 30 mm

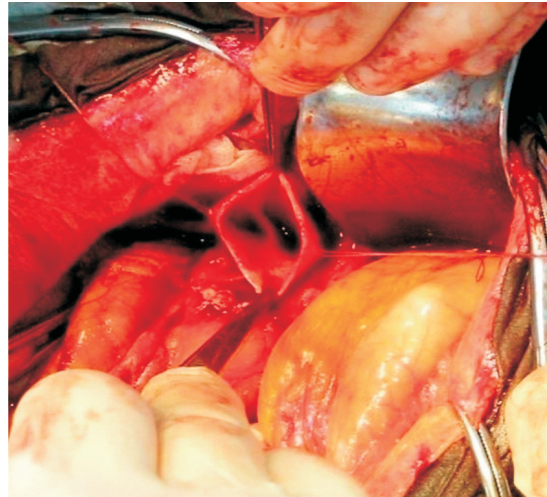


Figura 8. Imagini intraoperatorii, diametrul CBP= 40 mm

unei perioade de cercetare diagnostică, clinico-instrumentală, de laborator și morfologică, ceea ce a permis elucidarea etiologiei și a patogeniei megacoledocului secundar, ce a dus la schimbarea argumentată a tacticii chirurgicale, eligibilitatea căreia a fost confirmată prin rezultatele tratamentului chirurgical, inclusiv la distanță.

În anii 1992 – 1998, la 15 bolnavi cu tabloul clinic determinat de colangita cronică recidivantă și de icterul mecanic intermitent a survenit după PSTE, ulterior s-a manifestat prin

dilatarea excesivă a coledocului, iar la 12 pacienți prin recidiva coledocolitiazii, care a fost determinată a fi primară, s-a recurs la o intervenție chirurgicală în volum de coledocojejunostomie pe ansa izolată à la Roux și în trei cazuri pe fundal de rezecție gastrică, suportată în anamneză, s-a aplicat CDA procedeu Iuraș.

Dar tehnicile chirurgicale folosite până în anul 1998 nu exclud momentele etiologice ale refluxului duodenocoledocian, care survine din cauza înlăturării barierei sfincteriene

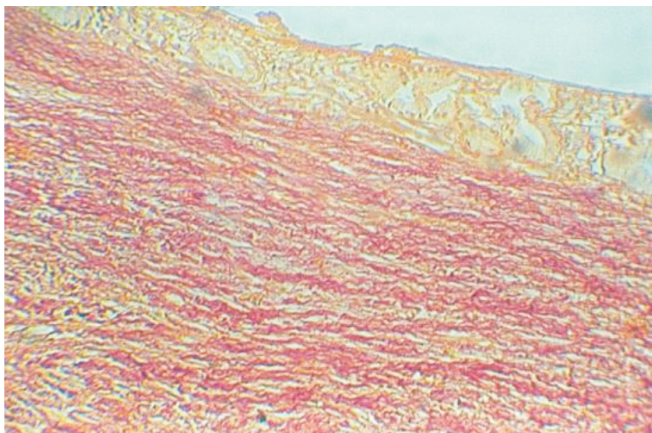


Figura 9. Schimbări ale stratului muscular, țesut conjunctiv abundent
Colorație van Gieson , obiectiv x 200

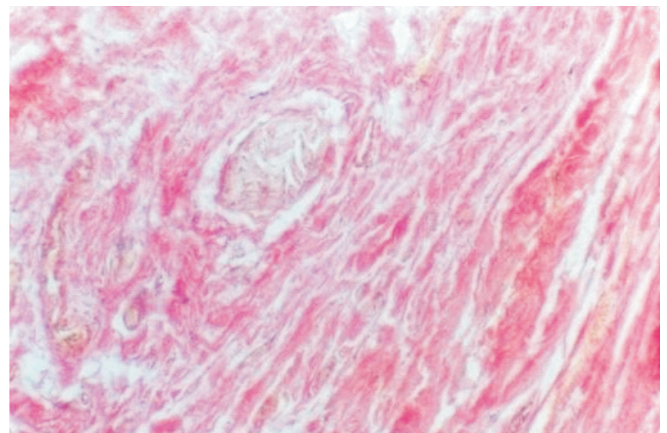


Figura 10. Predominarea rețea de țesutului fibros. Fragmentarea fibrelor de colagen și elastice. Colorație hematoxilin-eozină, obiectiv x 200

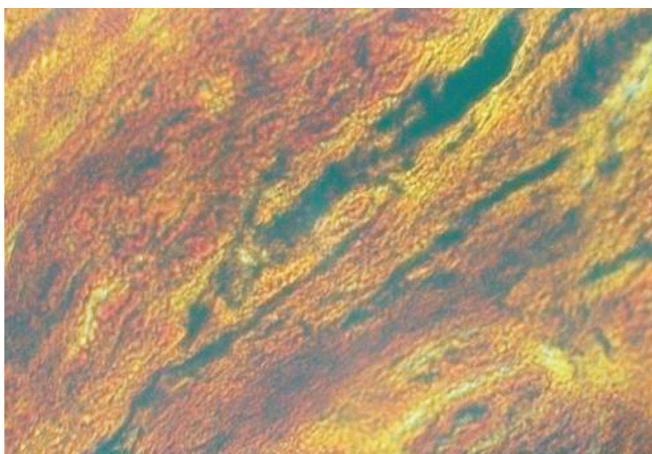


Figura 11. Structură ampulară în fibra nervoasă. Colorație Bielschowsky-Gross modificare Raskazova, obiectiv x200

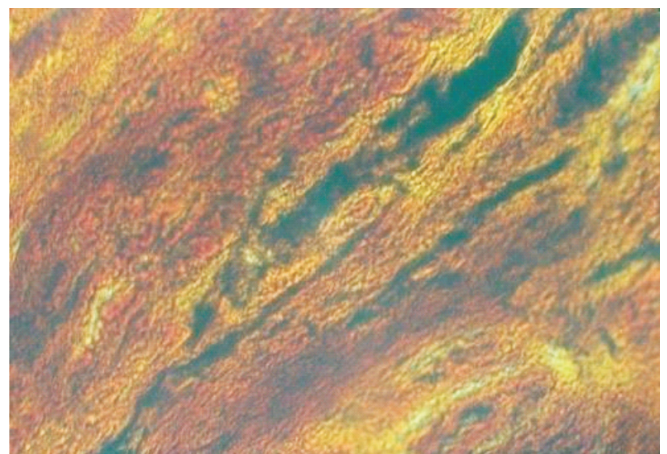


Figura 12. Amilienzare fibrelor nervoase. Colorație Bielschowsky-Gross modificare Raskazova, obiectiv x200

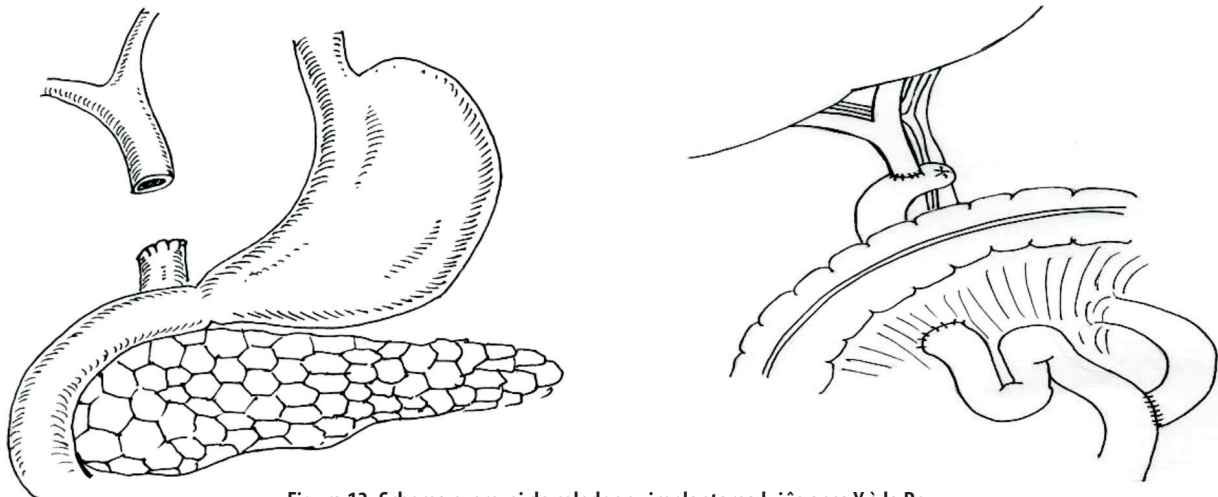


Figura 13. Schema exerezei de coledoc cu implantarea lui în ansa Y à la Roux

prin PSTE pe fundalul unei duodenostaze decompensate ce declanșează acest reflux, păstrând astfel substratul morbid biliar prin refluxul duodenal prin PDM, deteriorată funcțional și anatomic. La toți pacienții operați până în anul 1998 s-a reinstalat colangita cronică, clinic manifestată prin dureri în regiunea hipocondriacă pe dreapta, sub formă de colici, cu iradiere în spate, febră, frisoane, icter.

Particularitățile expuse ale bolii, schimbările ireversibile ale căii biliare principale în condiții de PDM permeabilă, duodenostază și reflux duodenocolocean au indus ideea unei soluții chirurgicale netradiționale, care ar asigura fluxul biliar în tractul digestiv, excluzând duodenul. Excluderea duodenală a fost realizată prima dată în anul 1998, prin exereză de coledoc cu implantarea lui în ansa Y à la Roux (fig. 13).

Intraoperator, la toți pacienții din lotul de studiu, a fost determinat: un coledoc în diametru de peste 2 cm, cu pereții îngroșați atoni. În 21 (35,6 ± 2,7%, p < 0,001) cazuri, intraoperator, după exereza de coledoc sau coledocotomie, s-a depistat bilă cu puroi, ceea ce confirmă angiolocolita acută purulentă. La 25 (42,4 ± 2,8%, p < 0,001) pacienți au fost depistați calculi de dimensiuni ce se apropiau de cele ale coledocului. În 32 (54,2 ± 2,8%, p < 0,001) cazuri în timpul intervenției chirurgicale s-au depistat semne macroscopice de hepatită colestatică. Malrotația duodenală, cu semne de duodenostază, a fost constatată intraoperator la toți pacienții incluși în studiu.

În perioada postoperatorie precoce nu am semnalat complicații grave legate de actul operator.

În concepția noastră actuală, orice bolnav cu megacoledoc trebuie supus intervenției chirurgicale – exereză de coledoc cu implantarea lui în ansa izolată à la Roux. Această decizie este argumentată prin evoluția procesului septic al colangitei cronice spre generalizare cu formarea absceselor colangiogene hepatice sau a sepsisului biliar, care și constituie cauza.

La trei pacienți, în perioada anilor 1992 – 1998, metoda de tratament chirurgical a megacoledocului idiopatic a constat în montarea coledocoduodenostomiei procedeu Iuraș.

Menționăm că această metodă de tratament, la bolnavii cu megacoledoc idiopatic care au suportat în anamneză PSTE pe fundal de duodenostază, trebuie să fie evitată din cauza recidivei semnelor clinice de colangită și de icter mecanic tranzitoriu, cu instalarea ulterioară a hepatitei colestatice cu evoluție nefavorabilă. Această metodă de tratament nu înlătură substratul etiologic al acestei patologii. Colangita a apărut atât în perioada

postoperatorie precoce, cât și în cea tardivă. Calitatea vieții la acești pacienți a fost nesatisfăcătoare. CDA propunem să nu fie aplicată în caz de megacoledoc idiopatic.

Din experiența noastră, pentru a preveni refluxul digestiv în căile biliare, care duce la instalarea colangitei și la complicații supurative prin generalizarea procesului septic în cadrul angiolocolitei, este absolut necesar de a prepara o ansă izolată à la Roux, cu o lungime optimă de 80 cm. Această lungime asigură o siguranță anatomică și fiziologică care previne instalarea complicațiilor refluxului alimentar în arborele biliar. Nerespectarea acestor condiții tehnice duce la rezultate nesatisfăcătoare în perioada postoperatorie precoce și în cea tardivă.

La 43 (72,9 ± 5,8%, p < 0,001) pacienți, care au fost tratați utilizându-se noua metodă chirurgicală – exereza de coledoc cu implantarea lui în ansa Roux, am observat o dinamică pozitivă, cu dispariția semnelor clinice, care au constituit cauza suferinței de lungă durată și normalizarea testelor de laborator. Cei care au fost tratați până în anul 1998 – 15 (25,4 ± 5,7%, p < 0,001) și care nu au fost reoperați continuă să sufere multiple acutizări de colangită, însoțite de icter mecanic, se tratează conservativ, dar fără succes definitiv.

Rezultate

Analiza evoluției perioadei postoperatorii precoce, la 59 pacienți operați pentru megacoledoc idiopatic, a evidențiat dezvoltarea în 17 (28,8 ± 2,6%, p < 0,001) cazuri a complicațiilor postoperatorii.

Rata complicațiilor în perioada postoperatorie nu a fost legată de actul operator la căile biliare extrahepatice în sine, dar, în special, de starea generală a pacientului. Nici un pacient în perioada postoperatorie precoce nu a necesitat reintervenție chirurgicală.

N-am înregistrat în acest lot letalitate spitalicească în perioada postoperatorie precoce, toți pacienții operați s-au externat într-o stare generală satisfăcătoare.

Un singur pacient, din acest lot de studiu, care a suportat în anamneză PSTE și litextractii multiple nu a fost operat. După PSTE, pe fundalul unei duodenostaze, se dezvoltă colangită cronică, cauzată de refluxul duodenocolocean, cu pusee repetate de icter mecanic. Colangita cronică duce la schimbări ireversibile în peretele coledocian cu instalarea ulterioară a colestatice și a hepatitei colestatice. La acest pacient evoluția îndelungată și avansarea suferinței biliare a dus la generalizarea

septică a colangitei, prin apariția abceselor miliare colangio-gene hepatice. Această situație clinică nu a putut fi corectată terapeutic și pacientul decedează.

Pacienții din toate patru grupe de studiu au fost monitorizați pe parcursul anilor și li s-a aplicat practic aceeași indicatori de analiză a rezultatelor în perioada postoperatorie tardivă.

Am evaluat rezultatele analizând starea pacienților post-operator pe o perioadă de peste la 10 ani, estimând starea somatică a pacientului, precum și integrarea socio-familială și reabilitarea profesională.

Rezultatele la distanță au fost urmărite la toți pacienții care au suportat tratament chirurgical pentru megacoledoc secundar. Termenul observațiilor la distanță a variat, constituind peste 10 ani. Calitatea vieții la acești bolnavi în perioada postoperatorie tardivă a fost evaluată prin elaborarea unui complex de probe. În ele am inclus aspectul somatic pentru a stabili modul de acomodare a organismului la efectele intervenției chirurgicale. În acest scop a fost studiată evoluția clinică postoperatorie la acești bolnavi. Prin anamneza pacienților s-au identificat unele acuze restante sau apărute și menținute în perioada postoperatorie tardivă. Starea somatică a fost apreciată în raport cu mai multe simptome:

Lotul de studiu a fost divizat în două subgrupe:

1. *Prima subgrupă* – pacienții operați până în anul 1998, unde nu s-a înlăturat substratul etiopatologic și la care a continuat suferința biliară. Rezultatele postoperatorii le putem numi nesatisfăcătoare.

2. *Subgrupa doi* – bolnavii care au beneficiat de exereză de coledoc cu implantarea în ansa à la Roux, unde am obținut rezultate bune, cu dispariția tuturor semnelor clinice a patologiei biliare atestate înainte de intervenția chirurgicală.

De menționat că rezultatele sunt direct proporționale cu metoda chirurgicală aplicată, și deci este argumentat a diviza lotul de studii în două subgrupe: prima - pacienții care au fost operați până în anul 1998 prin coledocojejunostomie pe ansa izolată à la Roux sau CDA; a doua - pacienții operați după anul 1998, folosindu-se noua metodă de tratament chirurgical – exereza de coledoc cu implantarea lui în ansa Roux.

În acest lot 15 pacienți operați până în anul 1998 au avut rezultate pe care le putem numi convențional nesatisfăcătoare, deoarece la 11 ($73,3 \pm 11,6\%$, $p < 0,001$) dintre ei s-a reinstalat colica biliară, la 9 ($60 \pm 12,1\%$, $p < 0,001$) a reapărut febra și frisonul. În 11 ($73,3 \pm 11,6\%$, $p < 0,001$) cazuri a recidivat icterul mecanic asociat cu prurit cutanat – 10 ($66,6 \pm 11,9\%$, $p < 0,001$) cazuri, scaune acolice și urinări hiperchrome – 9 ($60 \pm 12,1\%$, $p < 0,001$). La 12 ($80 \pm 11,1\%$, $p < 0,001$) pacienți au apărut tulburări dispeptice. Slăbiciunea generală și astenia a fost prezentă la 10 ($66,6 \pm 11,9\%$, $p < 0,001$) bolnavi. Aceste manifestări au necesitat consum de medicamente: antibiotice, analgezice, antipiretice, tranchilizante, somnifere, enzime digestive. Din această grupă, 3 ($20 \pm 9,2\%$, $p < 0,001$) pacienți au fost reoperați, s-a efectuat exereză de coledoc cu implantarea lui în ansa à la Roux. Postoperator la ei a survenit însănătoșirea, au dispărut semnele clinice ale suferinței biliare.

Rezultate nesatisfăcătoare în acest lot de bolnavi ne-au determinat să analizăm multilateral și minuțios această situație clinică. După părerea noastră, atât CDA, cât și coledocojejunostomoza nu lichidează refluxul duodenocolocian. Menținerea refluxului în căile biliare a conținutului duodenal, deosebit de agresiv în duodenostază, cauzează ulterior instala-

rea colangitei cronice recidivante, cu schimbări ireversibile în peretele coledocian, litogeneză recidivantă. Aceste considerente ne-au determinat să propunem și să implementăm exereza supraduodenală de coledoc, cu implantarea lui în ansa à la Roux, cu o lungime de cel puțin 80 cm, metodă care exclude refluxul himusului duodenal în arborele biliar, realizată prin exereza supraduodenală a coledocului, cu implantarea lui în ansa în Y à la Roux. Conform acestei tehnici au fost operați 43 pacienți. Analiza rezultatelor, cu studierea parametrilor selectați, a relevat că la 41 ($95,3 \pm 4,0\%$, $p < 0,001$) bolnavi postoperator, pe o perioadă de doi ani nu a fost fixată colică biliară, a dispărut icterul mecanic intermitent, semnele colangitei cronice recidivante.

Într-un caz, la 6 luni de la intervenție, au reapărut colica biliară și angiocolita. Tehnica operatorie aplicată la acest bolnav a constat în exereză de coledoc cu coledocojejunostomie pe ansa Y à la Roux cu o lungime de 40 cm. Anume acest moment a fost apreciat de noi drept cauză a recidivei postoperatorii a suferinței biliare, a reinstalării refluxului deja enterocolocian. S-a recurs la operație repetată, cu reconstrucția ansei în Y à la Roux, lungind-o până la 80 cm. Postoperator, colica biliară și semnele angiocolitei au dispărut. Timp de patru ani pacientul este reintegrat socio-familial.

La un alt bolnav, peste un an a reapărut icterul mecanic cauzat de coledocolitiază la nivelul anastomozei.

Analizând datele obținute din grupa de pacienți supuși exerezei de coledoc, cu implantarea lui în ansa Y à la Roux, putem să afirmăm că rezultatele în perioada postoperatorie tardivă sunt apreciate ca fiind bune.

Un indice ce ne-a permis să evaluăm obiectiv rezultatele obținute a fost aprecierea stării funcționale a sistemului hepatobiliar în perioada postoperatorie.

Acesta a fost stabilit prin analiza:

- ✓ testelor funcționale ale ficatului;
- ✓ examenul ultrasonor hepatobiliar;
- ✓ colangiografie prin RMN;
- ✓ hepatobiliscintigrafie dinamică.

La examenul ultrasonor la bolnavii cu rezultate clinice nesatisfăcătoare s-a depistat coledoc care rămâne dilatat, hepatomegalie, coledocolitiază.

Pentru aprecierea stării anatomice a anastomozei coledocojejunale, colangiografia prin RMN este practic unica metodă disponibilă în arsenalul diagnostic. Utilizând această metodă, am depistat la un pacient în cazul clinic prezentat mai sus, prezența calculului la nivelul gurii de anastomoză, la alți 3 ($7,1 \pm 4,0\%$, $p > 0,05$) pacienți, care au beneficiat de controlul stării anastomozei prin RMN, am stabilit o stare absolut normală a coledocojeunoanastomozei, cu un diametru ce corespunde valorilor inițiale aplicate.

Aprecierea, în perioada postoperatorie tardivă, a stării funcționale a zonei hepatobiliare este posibilă utilizând hepatobiliscintigrafia dinamică. Hepatobiliscintigrafia dinamică a fost efectuată la 12 ($20,3 \pm 5,2\%$, $p < 0,001$) pacienți în perioada postoperatorie tardivă, la 5 ($29,4 \pm 11,1\%$, $p < 0,05$) pacienți din prima subgrupă și la 7 ($16,7 \pm 5,8\%$, $p < 0,01$) pacienți care au beneficiat de tratamentul propus de noi. La primii 5 pacienți biliscintigrafia a fost repetată postoperator, din cauza evoluției clinice negative în perioada postoperatorie, cu reapariția semnelor clinice de colangită și icter mecanic. Imaginea ficatului, la hepatobiliscintigrafie, se prezintă cu mărirea dimensiunilor și

contrastare moderat intensivă, se remarcă încetinirea acumulării și a evacuării din ficat cu reținerea radiofarmaceuticului la nivelul CBP și a drenajului în intestin. După anul 1998, hepatobiliscintigrafia a fost efectuată la 7 ($11,9 \pm 4,2\%$, $p < 0,01$) pacienți. La un pacient la care s-a realizat coledocojejunoanastomoza pe o ansă cu lungimea de 40 cm am constatat aceleași modificări funcționale patologice care au fost determinate preoperator. La 6 ($14,3 \pm 5,4\%$, $p < 0,01$) bolnavi funcțional s-a atestat normalizarea imaginii la hepatobiliscintigrafie.

Am studiat, în perioada postoperatorie, latura psiho-afectivă a acestor pacienți. Dimensiunea psiho-afectivă reprezintă modul în care bolnavul își recunoaște și își acceptă boala ca pe o realitate a existenței sale.

În prima subgrupă de pacienți în 7 ($46,6 \pm 11,9\%$, $p < 0,01$) cazuri nu am obținut rezultate satisfăcătoare, bolnavii fiind preocupați de boală, nefiind siguri de viitor.

Dispariția practic a tuturor semnelor clinice ale suferinței biliare în a doua subgrupă de pacienți, face ca după intervenție chirurgicală 41 ($95,3 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$) bolnavi să devină optimiști, situație explicată prin ameliorarea condiției fizice și psihologice, cu apariția noii perspective pozitive de viață.

Un rol important în aprecierea rezultatelor la distanță o are calitatea relațiilor familiale, menționarea relațiilor existente și formarea unor relații noi.

În prima subgrupă de pacienți, numai în 33,3±11,1% ($p < 0,05$) cazuri au găsit un ajutor și un anturaj care îi susține, care îi face să treacă peste depresia și handicapul creat de boala respectivă. Tot în această grupă de bolnavi 6 ($40 \pm 11,6\%$ ($p < 0,01$) sunt distanțați de familie.

Bolnavii care au fost supuși tratamentului propus de noi, în majoritatea absolută a cazurilor - 41 bolnavi ($95,3 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$), s-au reintegrat completamente socio-familial și numai un pacient, la care patologia nu a cedat, a avut rezultate negative în perioada postoperatorie tardivă.

Reabilitarea profesională a fost posibilă la toți pacienții supuși exerezei de coledoc cu implantarea în ansa Roux și numai la 8 ($53,3 \pm 12,1\%$, $p < 0,01$) din 15 pacienți din subgrupa

de bolnavi operați până în anul 1998 am căpătat o reintegrare profesională deplină.

Letalitate postoperatorie precoce nu am înregistrat. În întreg lotul de pacienți am avut două cazuri de deces ($3,4 \pm 2,4\%$, $p > 0,05$). Un pacient a decedat neoperat, care nu a fost inclus în analiza rezultatelor în perioada postoperatorie tardivă. Alt bolnav a decedat la doi ani postoperator. Cauza decesului a fost determinată de colangita persistentă cu generalizarea procesului septic și formarea abceselor hepatice colangiogene. Mortalitatea în perioada postoperatorie tardivă a fost de 2,2%.

Concluzii

Conform rezultatelor obținute, lotul de studiu a fost divizat în două subgrupe:

1. *Prima subgrupă* – pacienții operați până în anul 1998, unde nu s-a înlăturat substratul etiopatologic și la care a continuat suferința biliară. Rezultatele postoperatorii le putem numi nesatisfăcătoare.

2. *Subgrupa doi* – bolnavii care au beneficiat de exereză de coledoc cu implantarea în ansa à la Roux, unde am obținut rezultate bune, cu dispariția tuturor semnelor clinice a patologiei biliare atestate înainte de intervenția chirurgicală.

Rezultatele obținute demonstrează corectitudinea programului propus de diagnostic și de tratament chirurgical al bolnavului cu megacoledoc secundar ce permite reducerea considerabilă a ratei morbidității și a mortalității postoperatorii precoce și tardive. Studiile aplicate ne-au permis să stabilim corelația directă între tratamentul aplicat și calitatea vieții postoperatorii. Rezultatele bune înregistrate ne-au demonstrat că exereza de coledoc cu implantarea lui în ansa à la Roux este o intervenție chirurgicală patogenetic argumentată. Ultima obligatoriu va fi de o lungime de 80 cm, element de tehnică chirurgicală ce previne refluxul jejunocoledocian și dezvoltarea colangitei. Funcționarea acestei anastomoze după principiul mecanismului de supapă, strict direcționează fluxul biliar spre jejun. Anume acest moment funcțional determină prioritatea metodei propuse de rezolvare a megacoledocului secundar față de CDA sau hepaticojejunoanastomoză aplicate până acum.

Bibliografie

1. Angelescu, N. Tratat de patologie chirurgicală. București, 2001, p.1899-1970.
2. Buligescu, L. Tratat de hepato-gastroenterologie. Vol. II, 1999, p.788-852.
3. Constantinoiu, S., Mateș I., Miron A., Voiciulescu B. Icterus litiatic. București, 1998, p.200-241.
4. Isaac, Rajjman MD. Endoscopic menagement of bile duct stone: Standard technique and mechanical lithotripsy. UpToDate 10.1, February 2002, p.20-27.
5. Jae, Seung Kim, Dae Hyuk Moon, Sung Gyu Lee et al. Hepatobiliary scintigraphy in the assessment of biliary obstruction after hepatic resection with biliary-enteric anastomosis. European Journal of Nuclear Medicine, 2000, nr.27, p.170-175.
6. Lynthia, W. Epidimiology and natural history of comon bile duct stones and prediction of disease. World J. Surg. 2002.
7. Шалимов, А. Хирургия печени и желчевыводящих путей. Киев, 1993.
8. Гальперин, Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии, Москва, 1988, с.21.

IMAGISTICA PRIN REZONANȚA MAGNETICĂ A REGIUNII RECTALE – CORELĂRI ANATOMOMORFOLOGICE

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF RECTAL REGION. ANATOMO-MORPHOLOGICAL CORRELATIONS

Simion Marga

*Doctor în Medicină, Secția MN și Imagistică prin Rezonanța Magnetică,
IMSP Spitalul Clinic Republican, or. Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Imaginile obținute la investigațiile prin rezonanță magnetică demonstrează un grad înalt de asemănare cu secțiunile morfologice și datorită, interpretării corecte a imaginilor, poate fi obținută informația importantă de pronosticare care completează evaluarea stadiilor T și N. Până nu demult, aceasta informație putea fi detectată doar datorită specimenului la etapa finală a intervenției chirurgicale, și astfel se pierdea oportunitatea de a regresa în stadiu tumorile cu prognoza reținută și a avea influența asupra rezultatului. Evaluarea factorilor de pronosticare cu ajutorul Imagisticii prin Rezonanță Magnetică (IRM) înainte de începerea terapiei, sunt incluși ca partea componentă în cercetările clinice pentru a putea compara obiectiv modalitățile de tratare și rezultatele lor în subgrupe preoperative. Prin comparația IRM anterioare tratamentului cu rezultatele obținute histologic, se poate realiza estimarea cantitativă a eficacității tratamentului în cazuri particulare.

Summary

MRI provides images that demonstrate a high grade correlation with gross sections, and correct interpretation assures important prognostic information to complete tumoral T and N staging evaluation. Till recently, this information was possible only to be got at the final moment of surgical intervention, and by this the opportunity to regress was lost in tumor staging with reserved prognosis with possibility to influence on result. Prognostic factors evaluation by MRI investigation before therapy procedures is included as a component in clinical researches for objective comparison of therapy modalities and results in pre-operative subgroups. MRI before treatment with histological results correlations in particular cases may give quantitative estimation of treatment efficiency.

Introducere

Cunoașterea precisă la etapa preoperativă a extinderii tumorii în relație cu aceste structuri anatomice importante este necesară pentru planificarea intervenției chirurgicale, deoarece aceasta informație poate influența asupra modificării metodei folosite pentru intervenție și asupra utilizării terapiei preoperative. Această situație poate fi realizată doar prin cunoașterea detaliată a datelor anatomice corelate cu imaginile-secționale obținute cu ajutorul IRM.

Materiale și metode

Investigațiile IRM au fost efectuate la sistemul „Magnetom Open” 0.2 Tesla, firma Siemens, secția MR și IRM, IMSP, Spitalul Clinic Republican, or. Chișinău. Tehnicile folosite au fost cele tradiționale – T1w se, T1w tirm cu supresie de grăsime, T2w tse, combinate cu cele rapide în apnee (T1w fl2d breth-hold), aplicând tehnici multiplanare, uneori pentru aceleași tehnici. Imaginile obținute au fost contra-

pusă cu rezultate anatomotopografice și histomorfologice a pieselor operatorii.

Rezultate

Ca referință au fost utilizate secțiunile obținute la investigația IRM comparate cu secțiunile anatomo-morfologice de la acest nivel [4].

Structurile anatomice importante sunt: reflecția peritoneală în relație cu colonul și rectul; septul urogenital în pelvis; plexurile nervoase în pelvis; mezocolonul, mezorectul, fascia mezorectală și fascia retroperineală; peretele normal al intestinului gros.

1. Septul urogenital

Fascia Denonvillier sau septul urogenital reprezintă o teacă avasculară care are origine în diafragma pelviană embrionară. Aceasta structura servește pentru separarea rectului și structurilor perirectale (hindgut) dorsale de la organele urogenitale. Cercetările recente detaliate, embriologice și ana-

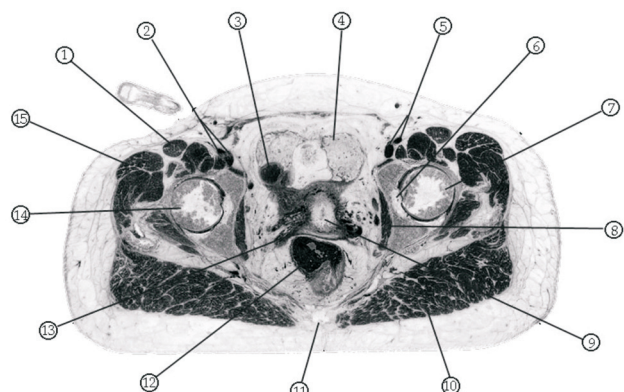


Figura 1. 1- m. tensor fascia lata; 2- artera și vena iliaca externa dreapta; 3- ilius; 4- țesut adipos paravezical; 5- artera și vena iliaca externă stânga; 6- ligamentul teres femoral; 7- capul femural; 8- m. obturator intern; 9- uterus; 10- m. gluteus maximus; 11- coccyx; 12- rectul; 13- tubul uterin pe dreapta; 14- capul femural; 15- m. tensor fascia lata.



Figura 2. Secțiune axială la nivelul bazinului în secvența T1w. Sunt vizualizate clar - fascia urogenitală (săgeți negre mici); rectul (săgiată surie mare); nodul limfatic mezorectal (săgeată albă mică); uter (săgeată albă mare); vezica urinară (săgeată neagră mare).

tomice, au demonstrat că acesta este prezent atât la bărbați, cât și la femei [2]. El este alcătuit din fibre elastice și colagen și celule musculare netede, împreună cu fibre nervoase, care își au originea din plexul inferior hipogastric autonom. În perioada embrională, septul este format din comprimare locală a țesutului mezenchim conjunctiv. La bărbați, aceasta fascie bine dezvoltată dă naștere la suprafața anterioară a rectului având un luciu distinct (fascia lui Dennonvillier). La femei, acesta poartă denumire de „septul rectovaginal”. La ambele sexe, septul este vizibil la IRM ca un strat care dă un semnal slab și poate fi trasat în sus până la peritoneu [3, 4].

2. Plexul nervos pelvin

Inervația viscerală pelvină vine din două surse de bază. Inervația simpatică descinde în jurul aortei și se contopește la începutul aortei mezenterice inferioare, formând plexul hipogastric superior exact sub bifurcația aortei. Plexul hipogastric superior formează o bifurcație și se împarte în doi nervi plexiformi hipogastrici care coboară la 1-2 cm deasupra fiecărui ureter pentru a se uni cu plexul inferior hipogastric. Nervii hipogastrici sunt legați direct cu spațiul retrorectal, traversând fascia presacrală și de multe ori aderente la fascia viscerală, când rectul este tras spre partea anterioară. În timpul disecției pelviene este nevoie de o mare atenție pentru a păstra nervii aceștia. Nervii parasimpatici își iau origine ca *nervi erigentes* din

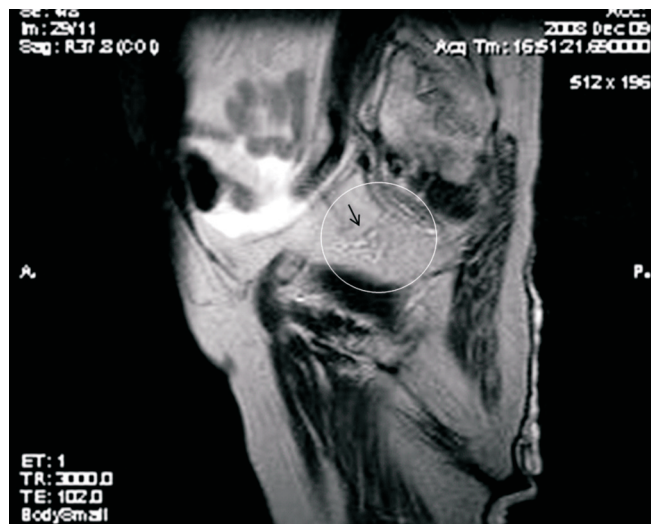


Figura 3. Secțiune sagitală la nivelul pelvisului în secvența T2w. Vizualizarea certă a plexului hipogastric inferior (incercuire și săgeată neagră).

S_2 , S_3 și S_4 . Ei trec lateral 3 cm în spatele fasciei parietale, după ce o traversează pentru a se uni cu plexul hipogastric inferior. Plexul hipogastric inferior este plasat sagital. La bărbați, punctul central este marcat de vârful veziculei seminale, și la femei jumătatea anterioară a plexului se sprijină de treimea superioară a vaginului. El este plasat în plan median față de vase pe peretele lateral pelvin. Plexul formează o structură reticulată de o lungime până la 4 cm în planul sagital și este vizualizată cu ușurință cu ajutorul lui IRM în proiecție parasagitală sau paracoronară.

3. Mezenterul din colon și învelișuri peritoneale

- Cecum și colonul ascendent

Pereteii anteriori, mediali, laterali și inferiori ale cecului și colonului sunt acoperiți de seroasă, care se prelungește din peritoneul parietal. În procesul dezvoltării embrionului, mezenterul, care conține vasele ileocolice și colice de dreapta devine aderent la peretele abdominal dorsal. Regiunea dorsală este lipsită de seroasă și fuzionează cu fascia adâncă a peretelui dorsal abdominal.

- Colonul transversal

Colonul transversal este acoperit complet cu seroasă care se prelungește în calitate de peritoneu visceral din ambele părți ale mezocolonului transversal. Colonul transversal atâră liber pe mezenterul său care se întinde de la capătul de jos a rinichiului drept, trece peste a doua parte a duodenului și pancreasului și ajunge până la polul inferior a rinichiului stâng.

- Colonul descendent

Peritoneul acoperă peretele median al colonului descendent, continuând cu compartimentul infracolic, și acoperă peretele anterior și lateral până ajunge la canalul paracolic. Ca și în cazul colonului ascendent, mezenterul rudimentar fuzionează cu fascia abdominală dorsală.

- Colonul sigmoid

Colonul sigmoid este asemănător cu colonul transversal prin aceea că este complet acoperit de peritoneu și atâră pe mezenter. O parte din cordonul dorsal al mezocolonului sigmoid fuzionează cu peritoneul parietal al peretelui abdominal dorsal.

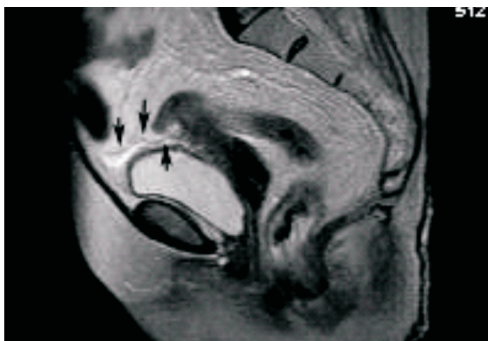


Figura 4. Secțiune sagitală la nivelul pelvisului în secvența T2w - reflecția peritoneală poate fi exprimată prin vizualizarea liniei hipointense ce se așterne pe peretele vezicii urinare și peretele anterior rectal.

- Mezopectul, învelișul peritoneal și fascia mezopectală

Începând de la suprafața superioară a vezicii urinare, peritoneul se extinde în partea dorsală până la peretele lateral al pelvisului. Peritoneul este atașat în formă de litera V la 2/3 superioare ale rectului.

Adâncitura căptușită cu peritoneu, între rectul și partea dorsală a vezicii urinare (sau uterului), se numește sacul rectovezical sau rectouterin. În secțiunile MR sagitale, reflecția peritoneală este arătată ca structura lineară cu intensitatea semnalului slabă, care se extinde deasupra suprafeței vezicii urinare și poate fi trasată dorsal până la punctul unde ea se atașează de partea anterioară a rectului.

Mezopectul este compartimentul distinct ce derivă din intestinul embriologic și constă din stratul gras de țesut conjunctiv, vase și limfatici de drenaj, care înconjoară rectul. El este acoperit de un înveliș fascial distinct ce derivă din peritoneul visceral – fascia mezopectală. Fascia mezopectală este un strat lucios care înconjoară mezopectul și prin urmare se află în partea anterioară a spațiului retrorectal și poartă diferite denumiri – fascia viscerală a mezopectului, fascia rectală proprie sau aripa presacrată a sacului hipogastric. Fascia mezopectală apare în secțiunile axiale ca un strat de semnal scăzut care înconjoară mezopectul. Această structură liniară apare pe imagini MR axiale de cadavru și corelează cu secțiunile total corespunzătoare ca o condensare distinctă a fasciei ce cuprinde mezopectul și este înconjurată de țesutul areolar detașat. Fascia mezopectală poate fi apreciată cel mai bine în planul axial și apare ca o structură de semnal scăzut, care înconjoară mezopectul. Ea este complet reprezentată pe imaginile de tip MR slice fine.

Mezopectul apare ca un înveliș de un semnal cu o intensitate mare (semnalul la grosime), care înconjoară rectul și conține vase care sunt reprezentate de un semnal slab (din cauza anulării semnalului produs de fluxul sanguin), și nodulii limfatici se arată ca structurile ovoide de un semnal puternic (datorită conținutului înalt de lichid). Nervii mici din mezopect nu se

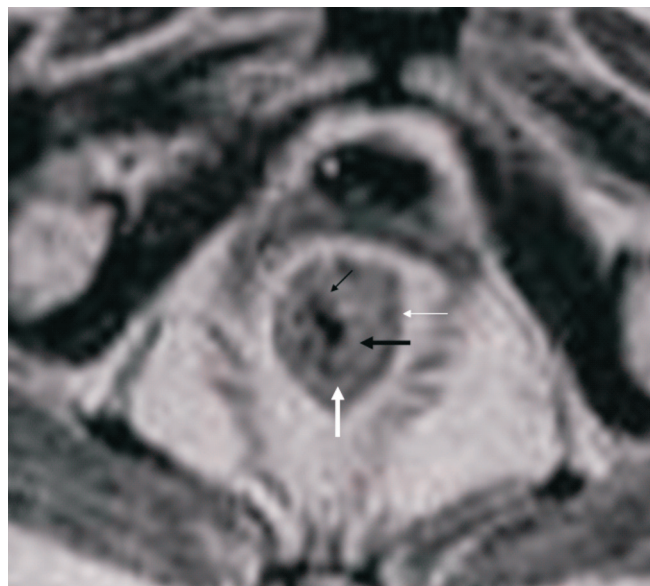


Figura 5. Secțiune axială la nivelul bazinului în secvența T2w. Vizualizarea certă a mucoasei (săgeată neagră mică), submucoasei (săgeată neagră mare), fibrelor musculare circulare (săgeată albă mare), fibrelor musculare longitudinale (săgeată albă mică).

vizualizează, însă țesutul conjunctiv întretesut în mezopect se arată ca o fibră cu semnal de intensitate slabă.

4. Peretele intestinal normal

Transversal, peretele rectal constă din stratul de mucoasă, muscularis mucosae, submucoasa, și muscularis propria, care la rândul său constă din stratul circular și stratul exterior longitudinal. Acești două straturi sunt separate printr-un strat fin de țesut conjunctiv care conține plexul neuromezenteric.

Pe imaginile IRM ale peretelui intestinal stratul de mucoasă arată ca o linie fină, ca un semnal de intensitate redusă cu stratul de submucoasă mai gros, care dă un semnal mai tare aflat dedesubt. Muscularis propria, în unele cazuri, este reprezentată ca două straturi diferite: straturi interior circular și stratul exterior longitudinal. Stratul exterior muscular are forma neregulată gofrată și în multe locuri acest strat se întrerupe datorită vaselor care intră în peretele rectal. Grăsimea perirectală apare ca o zonă de semnal puternic care înconjoară semnalul slab pe care dă muscularis propria.

Concluzie

Corelarea certă și exactă a structurilor anatomice ale intestinului gros vizualizate cu ajutorul Imagisticii prin Rezonanța Magnetică cu datele anatomo-topografice, permit posibilitatea evaluării acestora la etapa preoperatorie. Prin comparația IRM anterioare tratamentului cu rezultatele obținute histologic, se poate realiza estimarea cantitativă a eficacității tratamentului în patologia colorectală.

Bibliografie

1. AIGNER, F., ZBAR, A.P., LUDWIKOWSKI, B., et al. *The rectogenital septum: morphology, function, and clinical relevance*. Dis.Colon Rectum, 47:2 (2004), 131-40.
2. HEALD, R.J., MORGA, B.J., BROWN, G., AND DANIELS, I. *Optimal Total mesorectal excision for rectal cancer is in front of Denonvilliers Fascia*. British Journal of Surgery, 91;1 (2004), 121-3.
3. BROWN, G., KIRKHAM, A., WILLIAMS, G.T., et al. *High/resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision or the rectum*. AJR Am J Roentgenol, 182-2 (2004), 431-59.
4. McNULTY JON A., www.meddean.luc.edu/lumen/meded/grossanatomy/x_sec/mainx_sec.htm

INHIBITORII NITRICOXIDSINTETAZEI VERSUS INHIBITORII COX-1 ÎN PREVENIREA DISMENOREEI PRIMARE

NITRICOXYD SYNTHASE INHIBITORS VERSUS COX-1 INHIBITORS FOR THE PREVENTION OF PRIMARY DYSMENORRHEA

Ina TOCARCIUC

Catedra de Obstetrică și Ginecologie a USMF "N. Testemițanu"

Rezumat

Dismenoreea primară este caracterizată prin crampe menstruale dureroase, fără o patologie organică pelvină depistabilă macroscopic. În literatura de specialitate, însă, există informații foarte limitate referitor la utilizarea derivaților izotioureici în tratamentul dismenoreei. SCOPUL STUDIULUI: Studiul a fost destinat investigării eficacității derivatului izotioureic Izoturon în prevenirea dismenoreei primare. MATERIAL ȘI METODĂ: În studiu au fost incluse 40 paciente cu dismenoree primară, care au fost divizate în 2 loturi: Primul lot a inclus 20 de paciente care au administrat derivatul izotioureic Izoturon (100 mg) sub formă de supozitoare vaginale pentru prevenirea dismenoreei primare. Al doilea lot a inclus 20 de paciente care au utilizat Diclofenac (100 mg) sub formă de supozitoare rectale pentru prevenirea dismenoreei primare și care au constituit lotul de referință. Remediile au fost administrate începând cu 2 zile înainte de debutul menstruii și/sau a durerii menstruale. Durata administrării remediilor a fost de 3 zile. REZULTATE: Ambele tratamente folosite au redus semnificativ incidența dismenoreei. Rezultatele studiului demonstrează o eficiență mai mare a derivatului izotioureic Izoturon în prevenirea dismenoreei, comparativ cu inhibitorul neselectiv al ciclooxigenazei Diclofenac. Astfel, după tratamentul administrat, rata efectului total de cupare a durerii menstruale a constituit 100% în lotul I (Izoturon) și 70% în lotul al II-lea (Diclofenac). CONCLUZIE: Studiul oferă o nouă alternativă de acțiune care poate fi oferită pacientelor cu dismenoree primară.

Summary

Dysmenorrhea refers to the occurrence of painful menstrual cramps and is a common gynecological complaint. There is little evidence about the use of isothiourea derivatives in the treatment of dysmenorrhea. OBJECTIVE: The aim of the study was to investigate the clinical effect of S-ethylisothiourea (Izoturon) in the prevention of primary dysmenorrhea. METHOD: 40 women with primary dysmenorrhea were divided into two groups: 20 patients were treated with Izoturon (100 mg) vaginal suppositories for the prevention of dysmenorrhea and 20 patients were treated with Diclofenac (100 mg) rectal suppositories for the prevention of dysmenorrhea. The medications were administered 2 days before the start of menstruation and/or menstrual pain during three days. RESULTS: Both treatments significantly reduced the incidence of dysmenorrhea. Our results explicitly indicate that Izoturon 100 mg. (vaginal suppositories) is more efficient medicine than Diclofenac for the prevention of dysmenorrhea. The total pain relief was obtained in 100% patients that used Izoturon and in 70% patients that used Diclofenac. CONCLUSIONS: The data indicate that Izoturon 100 mg. (vaginal suppositories) represent a new therapeutic alternative for the management of primary dysmenorrhea.

Introducere

Dismenoreea, sau menstruația dureroasă, afectează 40-95% din femeile care menstruează și cauzează probleme serioase de sănătate personală și publică, un grad înalt de absentare de la serviciu și pierderi economice severe [6].

Dismenoreea primară este caracterizată prin crampe menstruale dureroase, fără o patologie organică pelvină depistabilă macroscopic. De obicei debutează în adolescență, la scurt timp (6-12 luni) după menarhă și este caracterizată prin durere pelvină sub formă de crampe, care apar imediat înainte sau o dată cu debutul menstruelor și care durează de la 48 până la 72 de ore, fiind mai severă în prima și a doua zi a menstruației [3]. Circa 50% din femeile postpubertare suferă de dismenoree primară, iar 10% sunt private de capacitatea de muncă de la una până la trei zile lunar. Aproximativ 15% din adolescente raportează dismenoree severă, aceasta fiind

cauza principală a absenței școlare recurente de scurtă durată [1, 2].

Astăzi este clar, că la numeroase femei cu dismenoree primară fiziopatologia este datorată activității uterine crescute și/sau anormale, din cauza producției și eliberării excesive de prostaglandine uterine. Prostaglandinele sunt substanțe care joacă rolul de mediator în activitatea celulelor și în cursul a numeroase procese precum contracția uterului, secreția gastrică, circulația sangvină cerebrală sau motilitatea tubului digestiv. Acțiunea lor vasculară este, în primul rând, de vasoconstricție. Nivelul crescut de prostaglandine induce o hiperactivitate desordonată a mușchilor uterini, care rezultă în ischemie uterină și durere. Prostaglandinele nu reprezintă, însă, întotdeauna cauza durerilor; la unele femei fiind implicate, probabil, și alte substanțe [1, 2, 3].

Ipoteza despre NO ca neurotransmițător a apărut pentru prima dată la sfârșitul anilor 80 – începutul anilor 90. Mono-

xidul de azot (NO) a obținut statutul de mesager neuronal după ce J. Garthwaite și colab., în anul 1988, au semnalat prezența acestuia la nivelul cerebelului [5]. Ulterior s-a precizat că atât L-arginina, care este precursorul fiziologic al NO, cât și enzima NO-sintetaza constitutivă, Ca²⁺-calmodulin dependentă, se găsesc și în alte formațiuni nervoase cortico-subcortico-spinale și periferice. În prezent, se admite, că NO ca produs neuronal gazos, cu moleculă mică ușor difuzabilă prin membranele celulare, îndeplinește rol atât de mediator chimic al mesajelor nervoase anterograde și retrograde nitrinergice, cât și de neurohormon paracrin și autocrin [8]. Studiile imunohistochimice confirmă acțiunea pronociceptivă a NO în regiunile supraperitoneale și periferice și faptul că inhibiția sintetazei NO duce la antinocicepție [9].

Ceretările recente au identificat NOS într-o serie de țesuturi reproductive umane. O serie de studii au raportat expresia uterină a NOS [11]. Prezența NOS în adventicia, endoteliul și musculatura netedă a arterelor care alimentează miometrul sugerează că NO poate participa la reglarea activității vasculare uterine, un concept raportat de observații similare în alte organe ale tractului reproductiv feminin [7]. Localizarea NOS în glandele și vasele endometriale sugerează faptul că NO este implicat în reglarea funcției glandulare endometriale și a fluxului sanguin la acest nivel. Deoarece NO este o moleculă mică, cu capacitate de difuziune, este posibil ca NO produs de un compartiment uterin să influențeze alt compartiment într-un mod paracrin.

Recent s-a demonstrat că derivații S-tioureici acționează ca inhibitori puternici ai NOS în culturi de celule atât animale, cât și umane [11]. Printre acești compuși, bromura de S-etilizotouroniu (Izoturon), un derivat izotioureic, este un inhibitor puternic și selectiv al NOS. În literatura de specialitate, însă, există informații foarte limitate referitor la utilizarea derivaților izotioureici în tratamentul dismenoreei.

Scopul studiului

Evaluarea efectului clinic al Izoturonului administrat la scurt timp anterior debutului menstruației pentru prevenirea dismenoreei primare.

Material și metode

În studiu au fost incluse 40 de paciente cu vârsta cuprinsă între 17 și 35 ani, cu dismenoree primară, care au fost divizate în 2 loturi:

Primul lot a inclus 20 de paciente care au administrat derivatul izotioureic Izoturon (100 mg) sub formă de supozitoare vaginale pentru prevenirea dismenoreei primare

Al doilea lot a inclus 20 de paciente care au utilizat Diclofenac (100 mg) sub formă de supozitoare rectale pentru prevenirea dismenoreei primare și care au constituit lotul de referință.

Vârsta medie a pacientelor din lotul I a fost de 24,8±4,1 ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de 25,2±3,3 ani.

Toate pacientele au avut cel puțin 6 cicluri menstruale dureroase anterior includerii în studiu. Durata ciclului menstrual în toate cazurile a fost normală, de 21-35 zile, durata menstruelor de 3-7 zile, nici o pacientă n-a folosit contraceptive orale combinate timp de cel puțin 6 luni de zile.

Pacientele au fost eligibile pentru studiu după confirmarea

indicilor normali hematologici și biochimici, excluderea antecedentelor chirurgicale ginecologice. Anterior instituirii tratamentului a fost efectuat examen ecografic pentru excluderea unui proces patologic la nivelul organelor bazinului mic.

Remediile au fost administrate începând cu 2 zile înainte de debutul menstruii și/sau a durerii menstruale. Durata administrării remediilor a fost de 3 zile. Modul aplicării derivatului izotioureic IZOTURON – câte 1 supozitor 100 mg./24 ore, plasat în fornixul vaginal posterior.

Eficiența remediilor a fost stabilită în baza analizei în dinamică (la fiecare 24 ore) a stării pacientelor prin estimarea indicilor subiectivi, obținuți din relatările bolnavelor și a celor obiectivi, evaluați pe baza datelor clinice și de laborator.

Intensitatea durerii a fost monitorizată folosind o scară de evaluare verbală, datele fiind colectate la începutul, pe parcursul și la sfârșitul managementului medical. Bolnavele au apreciat intensitatea simptomului durere, folosind unul din termenii: absența durerii; durere ușoară; durere moderată; și durere severă. Pacientele au fost solicitate să repete această apreciere în timpul tratamentului, la interval de 24 ore și să compare severitatea durerii cu cea în momentul estimării anterioare.

Pentru comparații a fost ales unul din 5 răspunsuri:

- absența durerii
- durere mult diminuată
- durere slab diminuată
- durere de aproximativ aceeași intensitate
- intensificarea durerii

Efectele adverse posibile au fost explicate pacientelor, și acordul informat a fost obținut de la toate bolnavele.

Rezultate

Pacientele din ambele grupuri au fost comparabile după vârstă, nivelul educațional, greutate, durata menstruației și durata ciclului menstrual. Astfel, vârsta medie a pacientelor din lotul I a fost de 24,8±4,1 ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de 25,2±3,3 ani. Durata medie a ciclului menstrual la participantele în studiu a fost de 27 zile, cu limite între 21 și 35 zile.

Din analiza indicilor hemodinamici, anterior plasării supozitoriilor, s-a constatat că în primul lot de paciente, pulsul a constituit în medie 80,3±3,9 bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de 117,9±8,5 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și 69,1±7,3 mmHg pentru cea diastolică. În al doilea lot, pulsul a constituit în medie 78,8±4,2 bătăi pe minut, iar valorile tensionale medii au fost de 123,4±6,3 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și 70,5±8,2 mmHg pentru cea diastolică. Astfel, la toate pacientele incluse în studiu, valorile indicilor hemodinamici au fost în limite normale. Electrocardiograma n-a evidențiat modificări importante în sistemul de conducere a cordului.

Ambele tratamente folosite au redus semnificativ incidența dismenoreei. Rezultatele studiului demonstrează o eficiență mai mare a derivatului izotioureic Izoturon în prevenirea dismenoreei, comparativ cu inhibitorul neselectiv al ciclooxigenazei Diclofenac. Procentul femeilor care au raportat lipsa durerii menstruale a fost mai mare în lotul de paciente, care au administrat Izoturon 100 mg. sub formă de supozitoare vaginale, comparativ cu lotul pacientelor care au administrat Diclofenac 100 mg. sub formă de supozitoare rectale. Administrarea a 3 supozitoare cu Izoturon a determinat prevenirea dismenoreei

la toate cele 20 paciente incluse în lotul de studiu, în timp ce administrarea a 3 supozitoare cu Diclofenac a dus la prevenirea dismenoreei la 14 din 20 de paciente incluse în lotul de referință. Astfel, după tratamentul administrat, rata efectului total de cupare a durerii menstruale a constituit 100% în lotul I (Izoturon) și 70% în lotul al II-lea (Diclofenac). Complicații sau efecte adverse în timpul administrării Izoturonului nu s-au constatat. Tolerabilitatea locală și acceptabilitatea tratamentului a fost optimă în toate cazurile.

Discuții

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă tratamentul inițial de elecție pentru dismenoreea primară. Datele cumulative ale trialurilor clinice indică că ameliorarea durerii cu antiinflamatoarele nesteroidiene este obținută la 80-85% din pacientele studiate cu dismenoree semnificativă primară. Deoarece pacientele pot obține o reducere eficientă a dismenoreei primare în urma administrării AINS, acest fapt are un impact semnificativ asupra productivității muncii, absențării, pierderilor economice, ajustării sociale și atitudinea pacientei față de menstruație [1, 2, 4]. Totuși, 15-20% din paciente nu răspund adecvat la tratamentul cu AINS.

Studiile experimentale recente au fost demonstrat că derivații izotioureici prezintă acțiune antinociceptivă, iar valoarea antinociceptivă este dependentă de concentrația de substanță

administrată. Veriga probabilă de acțiune este NO-cGMP, prin proprietățile derivaților izotioureici de a inhiba NOS [9, 10].

Rezultatele studiului prezent demonstrează că administrarea Izoturonului este o metodă eficientă în prevenirea dismenoreei primare, cu o rată a succesului de 100% în ameliorarea durerii menstruale. Avantajul acestei metode propune un model de posologie comod și acceptat de către paciente, iar administrarea intravaginală, datorită absorbției sistemice reduse, determină efecte adverse minime posibile.

Studiul oferă o nouă alternativă de acțiune care poate fi oferită pacientelor cu dismenoree primară și deschide posibilități noi pentru utilizarea agenților inhibitori ai sintezei de oxid nitric în dereglările uterine.

Concluzii

1. Rezultatele studiului demonstrează efectul terapeutic al derivatului izotioureic Izoturon 100 mg., administrat sub formă de supozitoare vaginale, în prevenirea dismenoreei primare.

2. Pentru pacientele cu dismenoree primară, tratamentul cu Izoturon supozitoare vaginale reprezintă o alternativă medicamentoasă eficientă de prevenire și reducere a durerii menstruale.

3. Eficiența terapeutică înaltă a metodei, costul redus, modelul simplu de posologie, tolerabilitatea locală optimă și accesibilitatea remediei permit propunerea metodei pentru utilizarea în practica ginecologică.

Bibliografie

1. DAWOOD MY. Dysmenorrhea. Clin Obstet Gynecol. 1990 Mar;33(1):168-78.
 2. DAWOOD MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. Am J Med. 1988 May 20;84(5A):23-9.
 3. DELIGEOROGLU E. Dysmenorrhea. Ann NY Acad Sci. 2000;900:237-44.
 4. EE C, PIROTTA M. Primary dysmenorrhoea – evidence for complementary medicine. Aust Fam Physician. 2006 Nov;35(11):869.
 5. GARTHWAITE J., CHARLES S.L., CHESS-WILLIAMS R. EDRF release on activation of NMDA receptors suggests the role as intercellular messenger in the brain. Nature (Lond.) 1988; 36:385-92.
 6. JONES A.E. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. Nurs Times. 2004 Mar 9-15;100(10):40-3.
 7. NORMAN, J.E.; CAMERON TT. Nitric oxide in the human uterus. Rev. Reprod, 1996, 1(1), p.61-8.
 8. RAND M.J., LI C.G. Nitric oxide in the autonomic and enteric nervous systems. In: Nitric Oxide in the nervous system, edited by S. Vincent Acad. Press, London, New York. 1995: 262-79.
 9. RAND, M.J.; LI, C.G. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. Annu. Rev. Physiol., 1995, 57, p. 659-82.
 10. SZABO, C.; SOUTHAN, G.J.; THIEMERMANN, CR. Beneficial effects and improved survival in rodent models of septic shock with S-methylisothiourea sulfate, a potent and selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, vol. 91, p. 12472-12476. Pharmacology.
 11. TAGUCHI, M.; ALFER, J.; CHWALISZ, K. et al. Endothelial nitric oxide synthase is differently expressed in human endometrial vessels during the menstrual cycle. Mol. Hum. Reprod., 2000, 6(2), p. 185-90.
-

VARIANTELE NATURALE DE REZISTENȚĂ PENTRU INHIBITORII DE POLIMERAZĂ AI VIRUSULUI HEPATITEI C LA PACIENȚII INFECTAȚI CU GENOTIPUL 1B, NAIVI DE TRATAMENT

NATURALLY OCCURRING RESISTANCE VARIANTS TO HEPATITIS C VIRUS POLYMERASE INHIBITORS IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS INFECTED WITH GENOTYPE 1B

Viorica BALAN

Catedra de Medicină Internă nr. 4, Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

ARN polimeraza ARN dependentă a virusului hepatitei C, NS5B, este esențială pentru replicarea ARN-lui viral și de aceea constituie o țintă terapeutică atractivă. Mai mulți analogi nucleosidici, inhibitori nonnucleozidici și analogi de ciclosporină au fost dezvoltați pentru a inhiba activitatea NS5B. Totuși, modificările de nucleotide în gena NS5B pot conferi rezistență la aceste antipolimeraze.

Metode: S-a investigat prevalența substituiilor cunoscute ce conferă rezistență în polimeraza NS5B la 46 pacienți cu hepatită cronică virală C de genotipul 1b, naivi de tratament antiviral prin secvențierea genei NS5B.

Rezultate: Nici una din cele 46 secvențe analizate nu conține substituții de rezistență la analogii nucleozidici. Totuși, substituțiile ce conferă rezistență la analogii nonnucleozidici au fost comune în tulpinile examinate. Similar, substituțiile ce conferă rezistență la analogii de ciclosporină sunt de asemenea frecvente.

Concluzii: Prevalența naturală a substituțiilor ce conferă rezistență la inhibitorii NS5B este comună la pacienții infectați cu genotipul 1b VHC. Influența acestora asupra răspunsului la tratament este necesar de a fi evaluată.

Summary

Background: The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase, NS5B, is essential for virus RNA replication, thus represents an attractive therapeutic target. Several nucleoside analogues, non-nucleoside inhibitors and cyclosporine analogues are being developed to inhibit NS5B activity. However, nucleotide changes in NS5B gene can confer resistance to these anti polymerases.

Methods: We investigated the prevalence of known substitutions conferring resistance in HCV polymerase in 46 treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1b by sequencing of NS5B gene.

Results: None of 46 HCV NS5B sequences analyzed contained substitutions conferring resistance to nucleoside analogues. However, the substitutions which confer resistance to non-nucleoside inhibitors were common in examined strains. Similarly, the substitutions conferring resistance to cyclosporine analogues were frequent.

Conclusions: Naturally occurring substitutions conferring resistance to NS5B inhibitors are common in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. Their influence on treatment outcome should be assessed.

Introducere

Infecția cu virusul hepatitei C (HCV) prezintă o problemă majoră în ceea ce privește sănătatea publică pe plan mondial. Ultimele date indică o prevalență de aproximativ 2,2-3,0%, ceea ce reprezintă 130-170 milioane de persoane [1]. Actualmente tratamentul standard al infecției VHC este asocierea dintre Interferonul alfa pegilat și Ribavirină, rata răspunsului virusologic susținut fiind de aproximativ 45% pentru pacienții infectați cu genotipul 1 [2, 3].

ARN-polimeraza ARN dependentă a virusului C, NS5B este esențială pentru replicarea ARN-ului viral și de aceea este o țintă atractivă pentru tratament. Rolul principal al ARN-poli-merazei este asamblarea complexului de replicare la membrana reticulului endoplasmatic a celulei gazdei și amplificarea materialului genetic al virusului. NS5B interacționează de asemenea cu ciclofilina B, stimulând activitatea ARN dependentă.

Inhibitorii specifici de VHC reprezintă o avansare majoră în tratamentul hepatitei virale C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV (STAT-C)). Actualmente, principalele ținte sunt proteinele NS3/4A care posedă activitate protează și heli-cază și proteina NS5B care posedă activitate polimerază [4].

Inhibitorii de polimerază pot fi clasificați în două grupe: inhibitori nucleozidici sau nucleotidici (NI) care acționează la nivelul situsului catalitic al enzimei și inhibitori nonnu- cleozidici (NNI) care sunt inhibitori alosterici. Analogii de nucleozide sunt transformați în nucleotide de către celule, apoi sunt incorporați în ARN-ul viral în curs de sinteză blocând sinteza de ARN (sunt terminatori de lanț). Inhibitorii non- nucleozidici sunt inhibitori alosterici ai proteinei NS5B care împiedică modificarea conformării enzimei necesară pentru sinteza ARN-ului. Inhibitorii nonnucleozidici (NNI) pot in- teracționa la nivelul a patru locusuri alosterice de la A la D ale

polimerazei. Locusul A este țintă pentru NNI-1 (benzimidazoli și indoli) [5, 6], locusul B este țintă pentru NNI-2 (thiophene carboxilic acid, dihidropiranone și pyranoindoli) [7, 8], locusul C este țintă pentru NNI-3 (benzotiazidine, prolin sulfonamide, derivați de acid acrilic) [9, 10] și locusul D este țintă pentru NNI-4 (benzofurani) [11]. Ciclosporina A blochează replicarea VHC suprimând rolul ciclofilinei B asupra polimerazei NS5B. Au fost dezvoltate analogi nonimunosupresivi ai ciclosporinei ce inhibă replicarea VHC [12, 13].

Problema majoră a tratamentului antiviral ce vizează proteinele virale este selecția mutațiilor rezistente. În acest articol s-a investigat prevalența naturală a mutațiilor dominante ce conferă rezistență la inhibitorii de polimerază prin analiza polimorfismului NS5B a 46 tulpini de VHC de la pacienți infectați cu genotipul 1b, naivi de tratament antiviral.

Material și metode

46 tulpini de VHC, genotipul 1b au fost obținute din eșantioanele de ser colectate de la pacienți cu hepatită cronică virală C naivi de tratament antiviral. Determinarea încărcăturii virale s-a efectuat prin tehnica Abbott Real Time HCV, care este o tehnică de cuantificare a ARN-VHC utilizând tehnologia de PCR în timp real cu sondă fluorogenică.

Amplificarea și secvențierea genei NS5B

ARN-ul viral a fost extras cu ajutorul chitului QIAmp[®] Viral RNA Mini kit (Qiagen[®]) din 200 μl de ser colectat de la pacienți VHC pozitivi, incluși în studiu conform recomandărilor fabricantului. Amplificarea țintei (regiunea NS5B) a fost realizată prin RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reactions) cu ajutorul chitului SuperScript[®] III One-Step RT-PCR System cu Platinum[®] Taq High Fidelity DNA Polymerase (Invitrogen) și PCR-nested utilizând Expand High Fidelity^{PLUS} PCR System (Roche). Toate reacțiile de PCR au fost realizate în termociclorul GeneAmp[®] PCR System 9600 (Perkin-Elmer).

ARN-ul genotipului 1 a fost amplificat prin RT-PCR cu primerii specifici de genotip 1: sens MD-G1-S (5'-ACG-GARGAYGTCGTSTGCTGCTC-3') și anti-sens LP1-1ab-AS (5'-CGGTTGGGGAGSAGGTARATGCCTACCCCTRC-3'). Metoda de RT-PCR a fost realizată utilizând următorul program: 1 ciclu de retrotranscripție la 50°C timp de 30 min, 1 ciclu de denaturare inițială la 94°C timp de 2 min, urmat de 50 cicluri de amplificare ce cuprind 15 sec de denaturare la 94°C, 30 sec de hibridizare la 58°C și 2 min de elongație la 68°C. Controlul amplificării prin RT-PCR a regiunii NS5B a fost analizat prin electroforeză în gel de agaroză BET 2% timp de 30 min la 135 V. Mărimea produselor amplificate era de 1793 bp. Al doilea PCR hemi-nested a fost realizat doar dacă produsele de la prima amplificare n-au fost amplificate sau prezentau benzi parazite. Două PCR hemi-nested overlapping au fost realizate: primul PCR hemi-nested (debutul NS5B) grație primerilor: sens MD-G1-S și antisens ENO2-AS (5'-GGCG-GAATT CCTGGTCATAGCCTCCGTGAA-3') și al doilea PCR hemi-nested (sfârșitul NS5B) cu ajutorul primerilor: sens SO-G1-S (5'-TATGAYACCCGCTGT TTTGACTC-3') și anti-sens LP1-1ab-AS. Programul de amplificare: 1 ciclu de denaturare la 94°C timp de 2 min, urmat de 40 cicluri de amplificare ce cuprind 30 sec de denaturare la 94°C, 30 sec de hibridizare la 55°C și 1 min 15 sec de elongație la 72°C. Mărimea produselor amplificate după migrarea în gel de agaroză BET 2% era pentru MD-7580-G1-S/ENO2-AS de 1040 bp și pentru SO-G1-S/LP1-

1ab-AS de 1120 bp.

Analiza secvențelor de nucleotide

Produșii amplificați prin PCR au fost purificați cu ajutorul chitului NucleoSpin[®] Extract II (Macherey Nagel) în conformitate cu recomandările fabricantului. Produșii purificați au fost cuantificați în NanoDrop[™] (Thermo Fisher Scientific). Produșii de PCR purificați au fost secvențiați prin metoda lui Sanger, care se bazează pe utilizarea nucleotidelor particulare numite didezoxinucleotide (ddNTP), care blochează sinteza de ADN de către ADN polimeraze după incorporarea lor. Reacția de PCR de secvență a fost realizată cu aceiași primeri care au servit pentru a obține produșii de amplificare și doi primeri suplimentari: sens ENO2-G1-S (5'-TTACGGAGGCTAT-GACYAGGTA CTCHGC-3') și anti-sens MD-G1-AS (5'-CG-GACGTCYTTTGCCCCATAGC AAA-3'), cu ajutorul chitului BigDye[®] Terminator v3.1 (Applied Biosystems).

Migrarea secvențelor a fost realizată în aparatul ABI Prism 3130 (Applied Biosystems) prin electroforeză capilară. Secvențele obținute au fost aliniat cu ajutorul programului SeqScape[®] v2.5 (Applied Biosystems) și analizate pentru prezența mutațiilor rezistente cunoscute în polimeraza NS5B.

Genotipul virusului C a fost determinat prin analiza filogenetică a secvențelor obținute de NS5B cu genomurile de referință din baza de date pentru virusul hepatitei C: HCV blast, Los Alamos (SUA) și Oxford HCV Automated Sequencing tool (version 2.0).

Rezultate

În gena NS5B s-au identificat substituțiile ce conferă rezistență la inhibitorii de polimerază (tab. 1).

Inhibitorii de nucleozide. Nici una din variantele S96T, S96T/N142T cu sensibilitate diminuată la analogul nucleozidic R1479 [14] sau varianta S282T cu sensibilitate diminuată la analogul nucleozidic PSI-6130 [15] n-a fost identificată la cele 46 tulpini.

Inhibitorii nonnucleozidici. Derivații de benzimidazol se atașează la locusul A al polimerazei [16]. Substituțiile ce conferă rezistență la compușii acestui grup au fost identificate în trei poziții (P495S/L/A/T; P496S/A și V499A), dar gradul de rezistență a mutațiilor variază, astfel substituția prolinei 495 provoacă rezistență majoră, substituția prolinei 496 conferă rezistență medie, pe când V499A cauzează doar modificări minore în activitate [17]. Nici un polimorfism în pozițiile 495 și 496 n-a fost atestat la cele 46 tulpini de VHC. Totuși, varianta V499A a fost găsită la 7 tulpini (15%). BILB1941, un NNI-1, a fost evaluat recent. Mutațiile I424V, V494I/A, P496A au fost asociate *in vitro* cu sensibilitate diminuată la acest compus, cauzând o rezistență minoră pentru activitatea lui BILB 1941. Varianta I424V s-a observat la 4 tulpini, iar V494A a fost identificată doar la o tulpină.

Derivatele de acid tiofen-2-carboxilic, piranoindoli și dehidropirone (NNI-2) se leagă la locusul B al polimerazei. *In vitro*, substituțiile L419M/I, M423T și I482L conferă rezistență majoră la derivatele de tiofene, pe când M423I conferă rezistență minoră [18]. O singură substituție (L419M sau M423V) conferă o rezistență de 8-10 ori mai mare, pe când o combinație de substituții (T19P, M71V, A338V, M423V, A442T) a arătat o rezistență de 17 ori mai mare la piranoindoli [19]. Au fost identificate mutațiile asociate cu rezistența la tratamentul cu AG-021541, derivat de dihidropirone, așa ca M423T/V/I, M426T,

Tabela 1.

Prezența substituțiilor descrise în literatură, ce conferă rezistență la antipolimeraze și identificate la 46 pacienți infectați cu virusul hepatitei C, genotipul 1b și secvența de referință a genei NS5B. Substituțiile ce conferă rezistență majoră sunt reprezentate în format bold.

Poziția	19	71	95	96	142	282	316	338	365	368	411	414	419	422	424	423	426	432	442	448	482	494	495	496	499	538	554	555	556	559		
AF207764-1b	Q	V	H	S	N	S	C	A	S	S	N	M	L	R	I	M	M	I	A	Y	I	V	P	P	V	P	G	Y	S	D		
1	S	M	V	A		
2	S	M	V	G	.	
3	S	M	N	V	
4	S	M	V	
5	S	M	N	A	
6	.	M	V	T	
7	S	M	N	G	.		
8	S	M	N	V	
9	S	M	
10	.	I	V	A	.	.	.	G	.	.	
11	S	M	V	
12	S	M	V	L	A	
13
14	T	M	V
15	S	M	V
16	S	M	V
17	S	M	N	V	V	.	T
18	S	M	V	L
19	N	M	V
20	S	M
21	.	M	V
22	S	M	V
23	S	M	N	V	G	H	.	.
24	A	N	.
25	S	M	V
26	S	M	V
27	S	M	V	L	.	T
28	S	M	V	V
29	S	M	V	V	G	.	.	.
30	S	M	V	C
31	S	M	N	A
32	S	M	V	L
33	S	M	V	T
34	S	M	V
35	S	M	N	V
36	S	M	V	A
37	S	V	T
38	S	M	V	T
39	S	M	V
40	S	M	V	K	V	.	T
41	S	M	V
42	S	M	V
43	S	M	V	A
44	S	M	V
45	S	M	V
46	S	M	V	A

I482S/T și V494A. Aceste variante conferă diferite nivele de rezistență la AG-021541 [20]. Substituțiile din M în T, V sau I la aminoacidul 423 al polimerazei conferă o rezistență de 31 ori mai mare la AG-021541, pe când substituțiile altor aminoacizi (M426T, I482T sau V494A) cauzează rezistență minoră, de ordinul a 4,5-7 ori [20]. Trei tulpini (6,5%) au prezentat substituții asociate cu sensibilitate diminuată la NNI-2. Două au prezentat mutația M426T și una V494A. Toate 46 tulpini au fost înalt polimorfe la nivelul aminoacizilor T19, M71, A338, M423, A442, mai cu seamă în poziția 19 și 71, dar combinarea celor 5 mutații n-a fost identificată la nici o tulpină.

Derivații de benzotiazidine se leagă la locusul C al polimerazei. O singură substituție în polimeraza NS5B (H95Q, N411S, M414L/T/Q, S556G sau Y448H) rezultă în susceptibilitate di-

minuată la derivatul de benzotiazidină, A-782759 [21]. Pentru alt derivat de benzotiazidine, A-837093, substituțiile G554D și S368A conferă rezistență majoră la tratament [22]. Substituțiile de aminoacizi Y448H, Y555C sau D559G sunt de 100-200 ori mai rezistente la A-837093. Doar o singură mutație S556G a fost pusă în evidență la 5 tulpini (11%).

Derivații de benzofurani se atașează la locusul D al polimerazei. Variantele cu substituțiile C316Y/N/F sau S365T/S/A/L au arătat o afinitate diminuată pentru tratamentul cu HCV-796. Varianta C316N a fost identificată la 8 tulpini (17%) din cele examinate, iar polimorfismul rezidului 365 n-a fost pus în evidență la nici o tulpină.

Analogii de ciclosporină. Mai mulți analogi nonimunosupresivi de ciclosporină au fost dezvoltati pentru a inhiba

replicarea VHC [13]. Sensibilitatea lui VHC la această moleculă depinde de polimorfismul NS5A și NS5B [23]. În sistemul replicon, substituția I432V poate conferi rezistență la ciclosporina A. Similar, substituția I432V poate avea un impact asupra analogului de ciclosporină, SCY-635 [23]. Această mutație n-a fost identificată la tulpinile examinate. Alți analogi de ciclosporină, așa ca NIM811 și DEBIO-025 au activitate potentă anti-VHC [13, 24]. Polimeraza NS5B cu substituția P538T, care n-a fost identificată la nici o tulpină examinată, și variația S556G, care a fost prezentă la 8 tulpini (17%), prezintă sensibilitate diminuată la aceste molecule [25].

Discuții

S-a raportat prevalența naturală a variantelor cu sensibilitate diminuată la inhibitorii de polimerază la tulpinile de genotipul 1b VHC. Deși substituțiile ce conferă rezistență la inhibitorii nucleozidici sunt foarte rare, cele asociate cu rezistență la inhibitorii nonnucleozidici și analogii de ciclosporină sunt comune. Studiile anterioare au evaluat prevalența mutațiilor ce apar natural la inhibitorii nucleozidici și nonnucleozidici la un larg număr de tulpini de genotipul 1 [26, 27]. Ca și în studiul actual, nici o substituție ce conferă rezistență la analogii nucleozidici n-a fost identificată. Le Pogam și colab. au raportat o frecvență înaltă de substituții (21%) implicate în rezistența la inhibitorii nonnucleozidici la 91 eșantioane clinice de genotipul 1 VHC.

Rezultatele noastre concordă cu studiile *in vitro* ce au evaluat eficiența inhibitorilor nucleozidici și nonnucleozidici asupra polimerazei VHC de diferite genotipuri [28, 29]. S-a sugerat că derivații de benzotiazidine au sensibilitate diminuată în prezența variantei S556G, care a fost depistată la 5 tulpini în

studiul nostru. Pauwels și colab., precum și Herlihy și colab. au demonstrat că compușii de benzimidazol pot inhiba toate genotipurile cu excepția genotipului 2. Noi am identificat varianta V499A la 15% din tulpinile examinate, care este asociată cu sensibilitate diminuată la benzimidazoli. Aceasta este o mutație cu rezistență minoră, dar sunt necesare studii *in vivo* pentru evaluarea reală a impactului acestei mutații. Le Pogam și colab. au demonstrat că substituția C316N conferă o rezistență de 30 ori mai mare la derivații de benzofurani, care a fost pusă în evidență la 17% din tulpinile examinate

S-a identificat de asemenea substituția S556G ce conferă rezistență la analogii nonimunosupresivi ai ciclosporinei, așa ca NIM811 și DEBIO-025.

Agenții direcți anti-VHC, așa ca inhibitorii de protează NS3 și de polimerază NS5B cuplați cu terapia curentă peginterferon-alfa și ribavirină, pot constitui tratamentul de viitor al hepatitei cronice virale C. Moleculele noi ce vizează proteinele VHC ar putea ameliora rata răspunsului la interferon și ribavirină. Pentru aceasta este necesar de a cunoaște frecvența variantelor cu substituții ce conferă rezistență la pacienții **naivi de tratament** și impactul lor asupra tratamentului *in vivo*.

Concluzii

Acest studiu a arătat că analogii nucleozidici pot fi activi la toate tulpinile de VHC examinate. Totuși, inhibitorii nonnucleozidici pot avea activitate limitată asupra unor tulpini de genotipul 1 din cauza prezenței substituțiilor ce conferă rezistență. Substituțiile ce conferă rezistență la analogii ciclosporinei sunt de asemenea prevalente. Astfel, screening-ul polimerazei NS5B ar putea fi util, mai cu seamă la pacienții cu hepatită cronică virală C nonrespondenți anterior la tratamentul combinat peg-interferon și ribavirină.

Bibliografie

1. LEVANCHY D. The global burden of hepatitis C. *Liver International* 2009; 29(51): 74–81
2. MANN S. M. P., MCHUTCHISON J. G., GORDON S. C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
3. FRIED M. W., SHIFFMAN M. L., REDDY K. R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975-982.
4. DE FRANCESCO R., TOMEI L., ALTAMURA S. et al. Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2003; 58: 1–16.
5. TOMEI L., ALTAMURA S., BARTHOLOMEW L. et al. Mechanism of action and antiviral activity of benzimidazole-based allosteric inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *J Virol.* 2003; 77: 13225-13231.
6. HARPER S., PACINI B., AVOLIO S. et al. Development and preliminary optimization of indole-N-acetamide inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase. *J Med Chem.* 2005; 48: 1314-1317.
7. CHAN L., PEREIRA O., REDDY T. J. et al. Discovery of thiophene-2-carboxylic acids as potent inhibitors of HCV NS5B polymerase and HCV subgenomic RNA replication. Part 2: tertiary amides. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004; 14: 797-800.
8. GOPALSAMY A., LIM K., CISZEWSKI G. et al. Discovery of pyrano[3,4-b]indoles as potent and selective HCV NS5B polymerase inhibitors. *J Med Chem.* 2004; 47: 6603-6608
9. DHANAK D., DUFFY K. J., JOHNSTON V. et al. Identification and biological characterization of heterocyclic inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *J Biol Chem.* 2002; 277: 38322-38327.
10. PFEFFERKORN J. A., NUGENT R., GROSS R. J. et al. Inhibitors of HCV NS5B polymerase. Part 2: Evaluation of the northern region of (2Z)-2-benzoylamino-3-(4-phenoxy-phenyl)-acrylic acid. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15: 2812-2818.
11. GOPALSAMY A., APLASCA A., CISZEWSKI G. et al. Design and synthesis of 3,4-dihydro-1H-[1]-benzothieno[2,3-c]pyran and 3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]benzofuran derivatives as non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B RNA dependent RNA polymerase. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 16: 457-460
12. PEEL M., HARRIS R., HUANG Z. et al. The Discovery of Novel, Non-immunosuppressive Cyclosporin Ethers, and Thioethers with Potent HCV Activity 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, San Francisco 2008, CA, USA: Abs 1915.
13. PAESHUYSE J., KAUL A., DE CLERCQ E. et al. The non-immunosuppressive cyclosporin DEBIO-025 is a potent inhibitor of hepatitis C virus replication in vitro. *Hepatology* 2006; 43:761-770.
14. SMITH D.B., MARTIN J.A., KLUMPP K. et al. Design, synthesis, and antiviral properties of 4'-substituted ribonucleosides as inhibitors of hepatitis C virus replication: the discovery of 25 R1479. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007; 17: 2570-2576.
15. MURAKAMI E., BAO H., RAMESH M. et al. Mechanism of activation of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-c-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 503-509

16. PAWLOTSKY J. M., CHEVALIEZ S. AND MCHUTCHISON J. G. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132:1979-1998.
 17. KUKOLJ G., MCGIBBON G. A., MCKERCHER G. et al. Binding site characterization and resistance to a class of non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase. *J Biol Chem* 2005; 280: 39260-39267.
 18. LE POGAM S., KANG H., HARRIS S. F. et al. Selection and characterization of replicon variants dually resistant to thumb- and palm-binding nonnucleoside polymerase inhibitors of the hepatitis C virus. *J Virol*. 2006; 80: 6146-6154.
 19. HOWE A. Y., CHENG H., THOMPSON I. et al. Molecular mechanism of a thumb domain hepatitis C virus nonnucleoside RNA-dependent RNA polymerase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 4103-4113.
 20. SHI S. T., HERLIHY K. J., GRAHAM J. P. et al. In vitro resistance study of AG-021541, a novel nonnucleoside inhibitor of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 675-683.
 21. MO H., LU L., PILOT-MATIAS T. et al. Mutations conferring resistance to a hepatitis C virus (HCV) RNA-dependent RNA polymerase inhibitor alone or in combination with an HCV serine protease inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 4305-4314.
 22. LU L., DEKHTYAR T., MASSE S. et al. Identification and characterization of mutations conferring resistance to an HCV RNA-dependent RNA polymerase inhibitor in vitro. *Antiviral Res*. 2007; 76: 93-97.
 23. HOPKINS S., SCORNEAUX B., HUANG Z. et al. The genetic and biochemical basis for resistance to SCY-635. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, San Francisco, CA 2008, USA: Abs. 1814.
 24. MA S., BOERNER J. E., TIONGYIP C. et al. NIM811, a cyclophilin inhibitor, exhibits potent in vitro activity against hepatitis C virus alone or in combination with alpha interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2976-2982.
 25. FERNANDES F., POOLE D. S., HOOVER S. et al. Sensitivity of hepatitis C virus to cyclosporine A depends on nonstructural proteins NS5A and NS5B. *Hepatology* 2007; 46: 1026-1033.
 26. KUNTZEN T., TIMM J., BERICAL A. et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naive patients. *Hepatology* 2008; 48: 1769-1778.
 27. LE POGAM S., SESHADRI A., KOSAKA A. et al. Existence of hepatitis C virus NS5B variants naturally resistant to non-nucleoside, but not to nucleoside, polymerase inhibitors among untreated patients. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 1205-1216.
 28. HERLIHY KJ, GRAHAM JP, KUMPF R. et al. Development of intergenotypic chimeric replicons to determine the broad-spectrum antiviral activities of hepatitis C virus polymerase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 3523-3531.
 29. PAUWELS F., MOSTMANS W., QUIRYNEN L. M. et al. Binding-site identification and genotypic profiling of hepatitis C virus polymerase inhibitors. *J Virol*. 2007; 81: 6909-6919.
-

REFERATE GENERALE

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ INTESTINALĂ Semnificația etiopatogenetică a răspunsului imun și translocării endotoxinei în conexiune cu evoluția sindromului insuficienței intestinale. Partea II

THE INTESTINAL FAILURE SYNDROME

Ethiopathogenical significance of immunological response and translocation of endotoxin in relation to the development of intestinal insufficiency syndrome. Part II

Vladimir HOTINEANU¹, Gheorghe ANGHELICI², Viorel MORARU³, Oleg CRUDU³, Sergiu SAMOHVALOV⁴

¹– dr.hab. în med., Profesor universitar, Om Emerit

²– dr.hab. în med., conferențiar cercetător

³– dr. în med., conferențiar cercetător

⁴– doctorand

Rezumat

Aspectele patofiziologice ale sindromului de insuficiență intestinală rămân un subiect al intenselor cercetări. Există multiple ipoteze ce explică evoluția acestui sindrom ca consecință a diversilor factori etiologici. Pe parcursul ultimilor ani, se consemnă o atenție considerabilă focusată asupra răspunsului imunologic și translocării endotoxinei în contextul evoluției sindromului de insuficiență intestinală. Revista literaturii reflectă concepțiile contemporane vis-a-vis de rolul intestinului ca organ cytokin- productiv, cât și perturbările barierii intestinale rezultate în urma translocării endotoxinei.

Summary

The pathophysiology aspects of intestinal insufficiency syndrome remains the subject of intense investigation. Several hypotheses exist to explain the development of this syndrome that consequence from diverse etiological factors. In recent years, considerable attention has focused on the immunological response and translocation of endotoxin in relation to the development of intestinal insufficiency syndrome. This review related the contemporary concepts concerning the role of gut's becoming cytokine-generating organ and the disorders of the intestinal barrier following translocation of endotoxin.

Semnificația etiopatogenetică a răspunsului imun. Mecanismele patofiziologice ce contribuie la deteriorarea integrității barierii intestinale sunt complexe, fiind consemnat rolul răspunsului imunologic expresiv către agentul proinflamator [1]. Astfel, se evidențiază rolul propriu-zis al intestinului ca organ ce generează producerea citokinelor la nivelul nodulilor limfatici mezenterici și al plăcilor Peyers, tractul intestinal fiind considerat ca „cytokine-generating organ”, iar citokinele secrete de macrofagii activați având un rol pivotal în menținerea și progresarea proceselor imunoinflamatorii [2, 3, 4].

Totuși, este necesar de a sublinia faptul că în condiții fiziologice citokinele și macrofagii dețin un rol esențial în asigurarea unei activități antimicrobiene normale, modularea răspunsului metabolic cu crearea condițiilor optime în cazul leziunilor, vindecarea și cicatrizarea plăgilor, rolul principal fiind menținerea homeostaziei imunologice [5, 6]. Acest fapt

se confirmă și în studiile experimentale recente, ce denotă o acțiune benefică, de protecție a citokinelor în dozaj fiziologic asupra mucoasei intestinale, constatându-se diminuarea proceselor de apoptoză a enterocitelor și ameliorarea funcției de baraj la animalele supuse unor leziuni intestinale realizate prin rezecție sau administrarea remediilor histotoxice [7].

Citokinele reprezintă mediatori proteici cu masă moleculară joasă, sintetizați de celulele macrofage și T -limfocite activate în prezența bacteriilor, dar și de celulele endoteliale, fibroblaști și neutrofile, iar activitatea biologică a citokinelor se realizează la nivelul receptorilor membranari atât local, cât și la distanță, astfel în procesul patologic fiind implicat nu numai tractul intestinal, ci și alte organe [8, 9, 10].

Un semn distinctiv comun pentru citokine constituie amplificarea proceselor de adeziune și agregare a trombocitelor, efectele hipercatabolice, hiperdinamice și nu în ultimul rând

caracterul pleiotropic sau capacitatea de a regla răspunsul celular prin control transcripțional modulată. Ca exemplu, în dependență de tipul și ținta celulară, cât și de ambianța în care acționează, eliberarea citokinei reprezintă propriu-zis un semnal negativ sau pozitiv, ce poate media local eliminarea sau inhibiția altor citokine sau factori hemotaxici activi.

E știut faptul că la ora actuală nu sunt elucidate toate tipurile și mecanismele de acțiune ale citokinelor, literatura de specialitate [5, 8, 11, 17, 22, 24] indicând asupra anumitor caractere comune ale acestor mediatori biologici:

✓ orișice citokină poate cauza secreție secundară sau eliberarea citokinelor adiționale (așa numitul fenomen de „cascadă citokinică”);

✓ la nivelul aceleiași celule-țintă fiecare citokină poate modula acțiunea biologică a altor citokine secretate;

✓ statutul fiziologic (activ sau tolerant) al celulei producătoare de citokină poate influența ce citokină va fi secretată primordial;

✓ combinarea citokinelor poate fi reciproc inhibitorie, cumulativă, sinergică, iar efectele rezultate în sumă nu sunt caracteristice doar uneia din ele în parte;

✓ răspunsul celulei-țintă poate fi condiționat de succesiunea citokinelor secretate;

✓ efectele citokinelor sunt determinate de dozajul lor, în acest sens posedând o acțiune biologică diferită.

Actualmente familia citokinelor proteice include interleucine (IL), interferoane (INF), factorul de stimulare a coloniilor celulare hemapoiectice (CSF – „colony-stimulating factor”) și factorul de necroză tumorală (TNF-a – „tumoral necrosis factor”), fiind specificate în cele proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF-a) și antiinflamatorii (IL-4, IL-8, IL-10, IL-13).

Din punct de vedere a patofiziologiei sindromului insuficienței intestinale IL-1, TNF-a și IL-6, apar ca mesagerii primordiali în declanșarea și menținerea proceselor inflamatorii, fiind catagolați de unii autori drept orchestranții principali ai „răspunsului imunologic în cascadă” către agentul microbial patologic sau metaboliții săi cu evoluția ulterioară a așa-numitei „furtună de citokine” [8, 11, 12], ce poate surveni atât preoperator (sepsis fulminant cu insuficiență organică multiplă), cât și în perioada postoperatorie precoce.

Pe de altă parte, s-a demonstrat că în stadiile avansate ale procesului patologic inflamator, survine o redirectionare de producere a citokinelor în favoarea celor cu rol antiinflamator, cum ar fi IL-10 și IL-13. În acest context s-a emis ipoteza că răspunsul antiinflamator poate fi responsabil pentru așa-zisa stare de lipsă de răspuns sau „dezactivare” a celulelor imuno-competente, fiind invocată noțiunea de imunoparalizie sau imunosupresie, observată la pacienții chirurgicali cu complicații septice [13, 16].

Un argument ce susține această ipoteză constituie următoarea observație experimentală: monocitele izolate de la bolnavii aflați în stare septică nu mai răspund la activarea *ex-vivo* cu lipopolizaharidă, consemnându-se un grad redus de secreție a citokinelor (și în special a TNF-a și IL-1) [14, 15]. Bineînțeles, modelul experimental nu poate fi extrapolat în întregime la ființele umane, ținând cont de faptul că animalele experimentale (șobolanii) posedă o rezistență și toleranță mult mai mare la agentul patogen, cât și o capacitate de reacție imunică mult mai redusă.

Totodată se constată că unul din factorii contribuabili

supraproducerii citokinelor sub aspect patofiziologic e reprezentat de *ischemie*, atât la nivel macro- și microcirculatoriu, cât și cel tisular, declanșarea afecțiunii chirurgicale reprezentând un imbold pentru modificarea sistemului imunitar, mai ales a secreției citokinelor proinflamatorii ca mediatori de prima linie. Astfel, M. Grotz et al. (1999) [17], în studiul experimental realizat, consemnează o conexiune directă între durată ischemiei intestinale și producerea ulterioară a TNF-a și IL-6, citokinemii fiind favorizată concomitent și de prezența endotoxemiei sistemice.

O corelație pozitivă între secreția citokinelor proinflamatorii și durata intervenției chirurgicale, realizată după indicații electivă sau de urgență, a fost remarcată și în studiile clinice efectuate de A. M. Cruickshank (1990) [18]; M. S. Jakeways (1994) [19], rezultatele obținute fiind confirmate mai târziu de către A. Kudoh (2001) [9], D. Decker (2005) [20], E. Baker (2006) [21]. În același timp autorii nominalizați nu pot evidenția o schemă concretă, bine definită, de apreciere a citokinelor din punct de vedere al priorității, fapt condiționat de pleiotropismul, interacțiunea și multiplicitatea efectelor biologice ale citokinelor, iar determinarea plasmatică *in bolus* a citokinelor la moment este considerată nespecifică.

Secreția exagerată de citokine induce intermediar și o producere de substanțe vasoactive cu caracter antagonist, în special a derivaților lipidici ai acidului arahidonic (prostaglandina PGE₂-vasodilatatoare, tromboxan-vasoconstricție etc.), o producere importantă a proteinelor de fază acută, cum ar fi proteina C-reactivă, cât și activarea sistemului complementar [22].

Totodată este demonstrat faptul că nu numai mucoasa intestinală conține enzime, ci și endoteliul vascular, capabil să sintetizeze prostaglandine, producția cărora poate fi inițiată fie prin factori ce impulsionează declanșarea proceselor ischemice, tisular-toxice sau excitare neuronală, fie prin stimulanți mecanici în cadrul intervențiilor chirurgicale [23, 24]. În consecință generarea prostaglandinelor vasoactive la rândul său induce o ischemie arterială splanhnică prin „stres microcirculatoriu”, producând ulterior o creștere a permeabilității intestinale și afectarea funcției de baraj cu insuficiență intestinală funcțională.

Astfel, putem conchide că în evoluția sindromului insuficienței intestinale un rol important îi revine producerii exagerate de mediatori celulari biologic activi și în special a citokinelor proinflamatorii, secreția cărora e amplificată prin evoluția patologiei chirurgicale sau stresul anestezico-chirurgical.

Și totuși, la momentul actual, reieșind din presupunerea că în circulație trebuie să fie prezent un stimul puternic rămâne a fi nerezolvată întrebarea – ce factori și în ce măsură influențează asupra integrității bariei intestinale, care este conexiunea lor cu evoluția sindromului insuficienței intestinale?

În acest context literatura de specialitate pe lângă prezența hipoxiei indică drept un „punctum forte” fenomenul de *endotoxemie* și/sau *translocare bacteriană* în evoluția insuficienței intestinale [10, 25, 26, 27]. Concluzia dată este fundamentată prin următoarele observații clinico-experimentale:

1) administrarea experimentală a endotoxinei sau a TNF-a la persoanele voluntare sănătoase induce modificări metabolice similare la nivelul mucoasei intestinale;

2) prezența translocării bacteriene pe fondal de endotoxemie constituie un factor important de stimulare a sintetizării

oxidului nitric, provoacă creșterea radicalilor liberi de oxygen, acidoză tisulară metabolică cu deteriorarea ulterioară a funcției de delimitare a barierei intestinale;

3) sporirea concentrației bacteriilor intestinale, chiar și a celor nonpatologice, determină o augmentare a magnitudinii leziunilor mucoasei intestinale, cât și o hiperproducere concomitentă a citokinelor proinflamatorii;

4) prezența endotoxinemiei cu modificarea ecologiei florei microbiene intestinale (așa-numitul fenomen de colonizare a intestinului subțire) conduce ca reacție compensator-adaptivă spre hipersecreția mediatorilor proinflamatorii, majorând simultan efectele toxico-tisulare ale citokinelor eliberate;

5) în condiții noninflamatorii, administrarea experimentală a citokinelor și în special a TNF-a, IL-1, sau a IL-6 mimizează prezența agentului bacteriologic patogen, având drept consecință un răspuns a celulelor-țintă și mai ales la nivelul mucoasei intestinale;

6) endotoxemia contribuie indirect la perturbarea funcției complexului mielolectric migrant al tractului digestiv, amplifică pareza și ca rezultat, ischemia peretelui intestinal cu tulburări de transmisie neuronală sau atrofia neuronilor plexului intermuscular;

7) la bolnavul supus tratamentului chirurgical translocarea bacteriană asociată cu endotoxemie (chiar și în cazul unor leziuni aparent neînsemnate din punct de vedere chirurgicală), provoacă o sensibilizare excesivă a macroorganismului, creând ulterior condiții prielnice pentru un răspuns imunoinflamator exagerat; fiind astfel un component indispensabil al „loviturii duble” citokinice („two-hit phenomenon”), ce poate deteriora nu numai funcțiile tractului intestinal, cât și a conduce spre o insuficiență poliorganică ireversibilă;

8) hipoxia peretelui intestinal, fie și de scurtă durată contribuie la activizarea „cascadei citokinice proinflamatorii”, iar ulterior sunt suficiente doze minime de endotoxină pentru intensificarea ei cu declanșarea „avalanșei citokinice”.

Endotoxina. Țintele celulare – atribuție în evoluția SII. La sfârșitul secolului al XIX-lea savanții R. Pfeiffer și E. Centanni au stabilit că odată cu dezintegrarea bacteriilor gram-negative se elimină un remediu toxic termostabil cu acțiune pirogenă, definit ulterior prin noțiunea de *endotoxină*. Mai târziu s-a constatat că endotoxina reprezintă un lipopolisaharid obligatoriu al membranei celulare externe a microorganismelor gram-negative, iar elementul său de structură – Lipida-A – posedă o afinitate cu membranele diferitor celule ale macroorganismului-gazdă. Acest fapt determină o interacțiune nemijlocită a fragmentului sus-numit cu componenții lipidici ai membranei celulare prin incorporare, astfel ducând spre deteriorarea funcțiilor ei. Un alt mecanism de perturbare a activității celulare e cauzat de cuplarea endotoxinei cu proteina plasmatică LPB („lipopolysaccharid binding protein”), complexul format acționând direct asupra receptorilor celulari și contribuind activării celulei-țintă, urmată de un răspuns excesiv.

Cele mai importante ținte ale endotoxinei sunt reprezentate de celulele imunocompetente – monocitele și macrofagii – iar rezultatele interacțiunii sunt determinate de concentrația endotoxinei. Astfel, odată cu mărirea concentrației sale, sunt atestate fenomene de hiperactivare cu secreție exagerată a TNF-a, interleukinelor, activarea sistemului complementar și inducerea coagulării intravasculare, ce în ansamblu afectează funcționalitatea enterocitelor, induc tulburări microcirculatorii

și în final perturbază permeabilitatea intestinală [28, 29].

În același timp s-a fost demonstrat că porțiunile distale ale tractului intestinal, în special ileonul terminal sau colonul, sunt mai rezistente către concentrația excesivă de endotoxină [30], probabil din cauză, că ele reprezintă un rezervor natural al florei gram-negative pe de o parte, iar pe de alta prezența florei anaerobe constituie un mecanism de control al translocării bacteriene sau endotoxinei [31], deși unii autori contestă această concluzie [32].

Este unanim recunoscut faptul că din punct de vedere al chirurgiei abdominale o importanță indiscutabilă reprezintă restabilirea postoperatorie cât mai rapidă a funcției motorie a tractului gastrointestinal, ce posedă un rol crucial în evoluția bolnavului chirurgical (M. Prasad (1999) [35]; V. Hotineanu (2004) [34]; G. Ghidirim (2006) [33]), iar declanșarea sindromului de insuficiență intestinală înrăutățește categoric rezultatele tratamentului (R. Anup (2000) [38]; V. S. Saveliev (2004) [36]; V. A. Petuhov (2006) [37]).

În acest context un interes deosebit îl prezintă influența și repercusiunile endotoxinei asupra reflexelor intestinale neuronale autonome. Cercetările efectuate consemnează că stimularea de către endotoxină a macrofagilor învecinați cu celule dendritice ale nervului vagal aferent și secreția metaboliților proinflamatorii posedă o acțiune de activare vagală aferentă, rolul de trigger fiind îndeplinit în special de IL-1b [39, 40, 42]. Mai mult decât atât – recent s-a demonstrat și o altă cale de activare a impulsurilor vagali aferenți de către endotoxină, cu o acțiune nemijlocit la nivelul nodurilor ganglionari (T. Hosoi (2005) [41]).

Impulsurile vagale aferente prin reflexul vago-vagal la nivelul neuronilor nucleului tractului solitar induc o diminuare a răspunsului vagal eferent și în consecință evoluează o depresivă a sistemului cardiovascular cu hipotensiune, ischemie și denutriție metabolică tisulară („LPS-induced hypotension”) [43], asociată cu dismotilitatea tractului digestiv. Ca argument în acest sens servesc și lucrările ce constată că stimularea fibrelor eferente ale vagusului, care eliberează acetylcolina, atenuează secreția citokinelor proinflamatorii, neinfluențând asupra celor antiinflamatorii și micșorând efectele patofiziologice nefaste ale endotoxinemiei [44, 45].

Reieșind din datele analizate putem conchide, că endotoxina joacă un rol important în instituirea ileusului postoperator și sindromului de insuficiență intestinală, mecanismele majore de acțiune fiind reprezentate de inhibiția reflexelor sistemului nervos simpatic pe fondal de proces inflamator, iar stimularea secreției citokinelor și a remediilor vasoactive (prostaglandine, oxid nitric) mediază în mod direct disfuncția motilității musculaturii intestinale. În consecință se instituie un cerc „vicios”, deoarece pareza intestinală cauzează la rândul său o deteriorare a barierei intestinale adițională cu creșterea intraluminală a concentrației bacteriilor și produselor lor metabolice, favorizând simultan pasajul endotoxinei și a agentului microbial din lumenul intestinal în circulația sistemică pe căile limfatice, astfel fiind generată o leziune repetată atât de ordin local, cât și de ordin general [25, 46, 47].

În acest context sunt revelatoare rezultatele studiului realizat recent de G. He și coaut. (2008) [49], care au constatat experimental că întreruperea afluxului limfatic intestinal în hemocirculația sistemică prin ligaturarea ductului limfatic în cadrul ischemiei induse, micșorează semnificativ nivelul cito-

kynelelor proinflamatorii. În același timp autorii consemnează că în condiții de hipoxie permeabilitatea intestinală în grupul animalelor experimentale, cărora li s-a efectuat „blocarea” limfatică intestinală, a fost semnificativ mai redusă, comparativ cu loturile de control. Totodată, în alte studii, se indică că supresia selectivă a mediatorilor cinetici *in vitro* ameliorează activitatea motorie și contractilă a laminei musculare intestinale în cadrul unor procese patologice inflamatorii [48].

În fine, putem constata că în evoluția SII sunt implicați diverși factori etiopatogenetici, interacțiunea cărora la moment este cunoscută superficial și rămâne în continuare un subiect

de cercetare. Acest fapt este determinat de rolul patofiziologic al tractului intestinal ca sistem de răspundere complexă de primă linie către agentul nociv, repercursiunile fiind la moment insuficient studiate. Revista literaturii pe care am prezentat-o a avut drept scop reflectarea unor concepții contemporane, ce vizează declanșarea sindromului de insuficiență intestinală. Considerăm că cele prezentate mai sus vor pune unele semne de întrebare și, respectiv, vor genera căi de soluționare în ceea ce privește conduita pre- și postoperatorie la bolnavul operat cu evoluția SII, cât și metodele de profilaxie ale acestui sindrom.

Bibliografie

- DING LA, LI JS. Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 930-933
- DEITCH EA, XU D, FRANCO L et al. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Shock*. 1994; 1(4): 141-146
- SHENKAR R, CHANG TH, ABRAHAM E. Cytokine expression in Peyers patches following hemorrhage and resuscitation. *Shock*. 1994; 1(2): 25-30
- YAO Y, YU Y, WU Y, SHI Z, SHENG Z. The role of gut as a cytokine-generating organ in remote organ dysfunction after intestinal ischemia and reperfusion. *Chin Med J (Engl)*. 1998; 111(6): 514-518
- POBER JS, COTRAN RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol. Rev*. 1990; 70(2): 427-451
- ARAI K, LEE F, MIYAJIMA A. et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu. Rev. Biochem*. 1990; 59: 783-836
- JIN X, ZIMMERS TA, ZHANG Z et al. Interleukin-6 is an important in vivo inhibitor of intestinal epithelial cell death in mice. *Gut*. 2008; dec.11 [epub ahead of print]
- DINARELLO C.A. Biologic basis for IL-1 in disease. *Blood*. 1996; 87: 2095-2147
- KUDOH A, KATAGAI H, TAKAZAWA T. Plasma inflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients. *Cytokine*. 2001; 13(2): 104-108
- DERHASCHING M, BERGMAYER D, MARSIC C et al. Effect of interleukin-6 blockade on tissue factor –induced coagulation in human endotoxemia. *Crite Car Med*. 2004; 32(4): 1136-1140
- FONG Y, MOLDAWER LL, LOWRY SF. The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 170(4): 363-378
- MICHIE HR, SPRIGGS DR, MANGUE KR et al. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery*. 1988; 104(4): 280-286
- RIEDEMANN NC, GUO RF, WARD PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine*. 2003; 9(5): 517-522
- MUNOZ C, CARLET J, FITTING C et al. Disregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest*. 1991; 88(4): 1747-1754
- WALLEY K, LUKACS N, STANTDIFORD T et al. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. *Infect Immun*. 1996; 64(11): 4733-4780
- GUO RF, RIEDEMANN NC, WARD PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest*. 2003; 112(7): 460-467
- GROTZ MR, DEITCH EA, DING J. et al. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. *Ann Surg*. 1999; 229(4): 478-486
- CRUICKSHANK AM, FRASER WD, BURNS HJ et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990; 79(2): 161-165
- JAKEWAYS MS, MITCHELL V, HASHIM IA et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 1994; 81(1): 127-131
- DECKER D, TOLBA R, SPRINGER W et al. Abdominal surgical intervention: local and systemic consequences for the immune system- a prospective study on elective gastrointestinal surgery. *J Surg Res*. 2005; 126(1): 12-18
- BAKER EA, EL-GADDAL S, WILLIAMS L, LEAPER DJ. Profiles of inflammatory cytokines following colorectal surgery: relationship with wound healing and outcome. *Wound Repair Regen*. 2006; 14(5): 566-572
- MARUNA P, GURLICH R, FRASKO R et al. Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Sb Lek*. 2002; 103(2): 273-282
- SOYBEL DI, ZINNER MJ. Ileus and macrophages. *Ann Surg*. 2003; 237(5): 316-318
- SOONG CV, BLAIR PH, HALIDAY MI et al. Endotoxaemia, the generation of the cytokines and their relationship to intramucosal acidosis of the sigmoid colon in elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Surg*. 1994; 81(2): 965-968
- VAN LEEUWEN PA, BOERMEESTER MA, HOUDIJK AP et al. Clinical significance of translocation. *Gut*. 1994; 35(Suppl 1): S28-34
- BORRUEL N, CASSELAS F, ANTOLIN M et al. Effects on nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(4): 865-870
- HARARI Y, WEISBRODT NW, MOODY FG. Ileal mucosal response to bacterial toxin challenge. *J Trauma*. 2000; 49(2): 306-313
- MC COLE DF, BARRETT KE. Varied role of the gut epithelium in mucosal homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23(6): 647-654
- TURLER A, SCHNURR C, NAKAO A et al. Endogenous endotoxin participates in causing a panenteric inflammatory ileus after colonic surgery. *Ann Surg*. 2007; 245(5): 734-744
- JORGENSEN VL, IBSEN M, ANDRESEN L et al. Effects of endotoxaemia on markers of permeability, metabolism and inflammation in the large bowel of healthy subjects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(8): 1085-1092
- WELLS CL. Relationship between intestinal microecology and the translocation of intestinal bacteria. *Antonie van Loeuwenhoek*. 1990; 58(6): 87-93
- TAKESUE Y, SAKASHITA Y, YOKOYAMA T. Bacterial translocation. *Nippon Rinsho*. 2003; 61(Suppl 3): 280-284
- GHIDIRIM GH, GAGAUZ I, MISIN I și coaut. Pancreatita acută severă asociată cu sindromul de compartiment abdominal. *Jurnalul de chirurgie*. 2006; 2(3): 285-289
- HOTINEANU V, ILIADI A, BOGDAN V, BRĂNZĂ GH. Peritonele postoperatorii- experiența clinică. *Al XXII-lea Congres Național de Chirurgie, Târgu-Mureș- Sovata, mai 2004*, p.231
- PRASAD M, MAITHEWS JB. Deflating postoperative ileus. *Gastroenterol*. 1999; 117(7): 489-492
- САВЕЛЬЕВ ВС. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Издательство «Триада-Х», 2004, 680 с.
- ПЕТУХОВ ВА, СОН ДА, МИРОНОВ АВ. Эндотоксическая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные взаимосвязи. *Анналы хирургии*. 2006; N5, с.27-33
- ANUP R, BALASUBRAMANIAN KA. Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J Surg Res*. 2000; 92: 291-300
- GAYEKEMA RP, GOEHLER LE, TILDERS FJ et al. Bacterial endotoxin induces fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. *Neuroimmunomodulation*. 1998; 5(2): 234-240

40. EK M, KUROSAWA M, LUNDEBERG T, ERICSSON A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1b: role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci*. 1998; 15(4): 9471-9479
 41. HOSOI T, OKUMA Y, MATSUDA T, NOMURA Y. Novel pathway for LPS induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion. *Auton Neurosci*. 2005; 120(1): 104-107
 42. LIU C, JIANG W, MUELLER M et al. Sensitisation of mesenteric afferents to chemical and mechanical stimuli following systemic bacterial lipopolysaccharide. *Neurogastroenterol Motil*. 2005; 17(2): 89-101
 43. MAILMAN D. A role for abdominal vagal afferents in lipopolysaccharide- induced hypotension. *Shock*. 2002; 18(1): 177-181
 44. BOROVIKOVA L, IVANOVA S, ZHANG M et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000; 405(5): 458-462
 45. PAVLOV VA, WANG H, CZURA CJ et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med*. 2003; 9(2): 125-134
 46. KALFF JC, SCHRAUT WH, SIMMONS RL et al. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg*. 1998; 228(5): 652-663
 47. HOLTE K, KEHLET H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg*. 2000; 87(4): 1480-1493
 48. ESKANDARI MK, KALFF JC, BILLIAR TR et al. LPS- induced muscularis macrophage nitric oxide suppresses rat jejunal circular muscle activity. *Am J Physiol*. 1999; 277(7): G478-G486
 49. HE GZ, DONG LG, CUI XY et al. Effect of mesenteric lymphatic duct ligation on the system inflammation during the intestinal ischemia-reperfusion. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2008; 11(55): 469-471
-

CONCEPȚII MODERNE ÎN TRATAMENTUL HERNIILOR INGHINALE

NEW CONCEPTIONS IN THE INGUINAL HERNIA TREATMENT

Serghei GRATI

Catedra Chirurgie FPM, USMF "N. Testemițanu"

Rezumat

Hernia inghinală constituie obiectul atenției permanente a chirurgilor practicieni. Scopul studiului este ameliorarea rezultatelor tratamentului la pacienții cu hernii inghinale prin implementarea metodei laparoscopice extraperitoneale. Corecției chirurgicale a herniilor inghinale sunt dedicate o multitudine de tehnici operatorii (poate cele mai numeroase) – de la aplicarea suturilor simple pe orificiile inghinale, folosirea țesuturilor proprii, consolidarea peretelui anterior a canalului inghinal, a celui posterior, până la utilizarea procedurilor complicate cu protezarea canalului inghinal cu homogrefă sau alogrefă prin metode deschise ori endovideoasistate.

Chirurgia miniinvazivă total extraperitoneală (TEP) a herniilor inghinale oferă o serie de avantaje. Actualmente studiul de acest gen traversează etapa de acumulare a experienței în domeniu și aspiră la rezultate optimiste. Aceste motive ne-au permis să ne includem și noi în aceste cercetări revelatorii. Evidența pacienților în perioada postoperatorie ne-ar permite evaluarea complicațiilor posibile în urma intervențiilor laparoscopice.

Summary

Inguinal hernia is in permanent attention of practical surgeries. In this study we purpose to describe the history the methods of treatment of inguinal hernia and to find the way that will improve inguinal hernia treatment results with modern laparoscopic procedures.

Laparoscopy enables hernial orifices to be observed and tension-free mesh repair to be carried out effectively. In the first randomised controlled trial on hernia repair, which compared laparoscopic total extraperitoneal procedure (TEP) mesh with open darn repairs, laparoscopic repair was less painful and enabled patients to return to work and normal activity more quickly. Since then, several randomised controlled studies and systematic reviews have largely confirmed these results. We present results of a randomised controlled trial of inguinal hernia repair, comparing laparoscopic TEP mesh repair with Lichtenstein open mesh repair. The main long term objective of this study was to compare the complication rates of these procedures.

Introducere

Hernia inghinală reprezintă una din cele mai frecvente patologii, fiind prezentă în proporție de 2-4 % din populația globului. În secțiile chirurgicale patologia peretelui abdominal reprezintă până la 10% din totalul intervențiilor chirurgicale.

Hernioplastia se află pe locul doi, după numărul intervențiilor efectuate în clinicile chirurgicale din întreaga lume [4, 6].

Frecvența bolii în ultimii ani păstrează tendința de creștere. În SUA suferă de patologia defectelor parietale inghinale 4,8 % din populație, iar în Europa herniile inghinale prezintă una din cele mai frecvente patologii ale peretelui abdominal – 20 la 10.000 din populație (700.000 de herniotomii) [1, 4, 11]. În China, datorită ritmului înalt de dezvoltare se constată 18 % de cazuri de hernii inghinale. Pericolul cel mai mare îl reprezintă complicațiile grave ale herniilor inghinale, ca încarcerarea conținutului sacului herniar, strangulare, necroza cu dezvoltarea peritonitei. La Moscova se efectuează 10.000 de herniotomii pe an. Rata recidivelor se situează între 5-25 % [4, 11, 13].

Herniile peretelui abdominal, sunt considerate tradițional patologii chirurgicale, dat fiind faptul că defectele parietale nu sunt supuse regenerării și reabilitării. Doar manevrele chirurgicale dau posibilitatea restabilirii integrității peretelui abdominal [14, 17].

Istoric

Primele date istorice despre herniile inghinale apar în perioada papyrusului Erbes în Egipt. Informații despre patologia herniară este întâlnită și în lucrările lui Hipocrat (sec. V î.Hr), Celsus (sec. I.), Galen (sec. II), Heliodor (sec. IV).

Foarte răspândită a fost purtarea bandajului elastic, propusă de Lequen (1663).

Prima mențiune asupra abordului transabdominal al herniilor inghinale a fost scrisă de Dimitrie Cantemir în 1716 în opera sa, scrisă în limba latină – *Historia incrementorum atque decrementorum aulae othomanicae (Istoria creșterii și descreșterii curții otomane)*. Lucrarea a fost una din cele mai importante din Europa pe acele vremuri. Are loc pentru prima dată o descriere completă a procedurii de tratament, perioadei postoperatorii și de recuperare, perfectată de medici albanezi la un palat din Constantinopol.

În 1804 Cooper a publicat o lucrare în două volume “Anatomie și tratamentul chirurgical al herniilor”. În 1884 E. Bassini a creat un nou concept unic pentru tratamentul chirurgical al herniilor și a demonstrat rolul fundamental al peretelui posterior al canalului inghinal. În 1894, Phelps a utilizat fire de argint pentru plastia canalului inghinal. Totuși introducerea în practică plaselor sintetice a pus capăt folosirii materialelor metalice [13].

Lichtenshtein (1968) a publicat rezultatul a 1000 de hernioplastii cu plastia peretelui posterior cu plasa sintetică. Rata

recidivei a fost nu mai mare de 1%.

În ziua de azi se utilizează doar tratamentul chirurgical al herniilor inghinale, cu atitudine individuală, diferențială, a metodei de tratament – se iau în vedere forma și dimensiunea herniei, condiții patogenetice de dezvoltarea herniei, starea țesuturilor peretelui abdominal. În 1993, Lichtenshtein publică rezultatul a 3125 de herniotomii, cu doar 4 complicații [7, 8, 14].

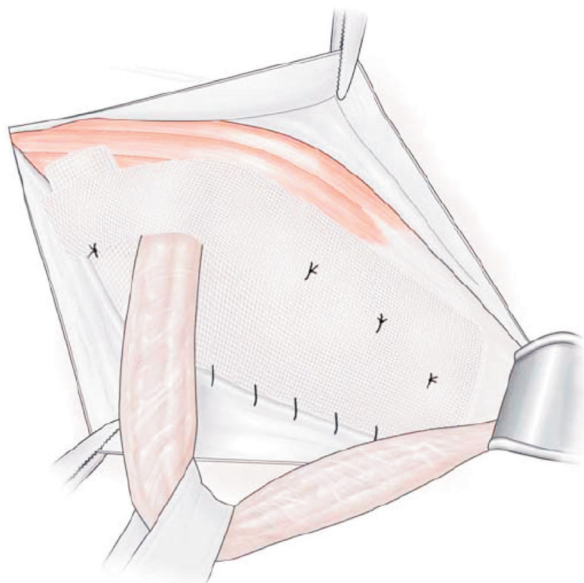


Figura 1. Operația Lichtenstein

Apariția endochirurgiei laparoscopice a determinat o revoluție în tehnicile operatorii, inclusiv și tratamentul herniilor inghinale, fiind o necesitate socială imensă în ce privește tratamentul chirurgical al acestora [10].

Posibilitatea reconstrucției peretelui abdominal prin abord transabdominal, nu este o concepție absolut nouă. În anul 1869, H. O. Marcy a efectuat ligaturarea structurii inelului inghinal profund prin abord transabdominal, folosind catgut prelucrat cu fenol. În 1871 Marcy a publicat rezultatele sale, dând o caracteristică detaliată inelului inghinal profund, structurilor adiacente, tehnicii ligaturării înalte a sacului herniar, dar și arătând importanța faptului de schimbare a unghiului traiectului canalului inghinal și fasciei transverse [12, 17].

Mai târziu, în 1932, Roque a modificat abordul transabdominal al canalului inghinal, care a și denumit-o „tehnica de abord intraabdominal” [7]. Avea loc disecția țesuturilor superior de ligamentul inghinal, se deschidea peritoneul și se diseca sacul herniar din abord intraabdominal. Defectul parietal se lichida din poziția intraabdominală. G. La Roque a descris următoarele avantaje ale tehnicii sale: diagnostic exact al herniilor inghinale, femurale, excizia rapidă a sacului fără traumatism al funicului și elementelor sale, rezecția intestinului necrozat sau omentului cu expunerea bună. Apariția metodelor miniinvazive laparoscopice a dat a făcut posibilă abordul herniilor inghinale prin abordul structurii inelului inghinal profund și aplicarea principiilor elaborate de G. La Roque.

În 1979 R. Ger din SUA pentru prima dată a efectuat îngustarea inelului inghinal profund cu endostepler prin metoda laparoscopică.

Odată cu căpătarea experienței, R. Ger și col. au stabilit următoarele avantaje abordului laparoscopic față de tratamentul tradițional în tratamentul herniilor inghinale sunt:

- Inspecția detaliată a regiunii inghinale și a inelului inghinal profund
- Lungimea maximală a plăgii = 12 mm
- Scăderea recidivelor
- Scăderea riscului de traumatism al funicului spermatic
- Reducerea riscului de dezvoltare a orheiței ischemice
- Traumatism minim, principiul “Tension Free” al intervenției
- Risc minim pentru leziunea vezicii urinare
- Posibilitatea efectuării corecției bilaterale, fără incizii suplimentare
- Scăderea numărului de complicații din partea plăgilor operatorii: hematoame, supurații etc.
- Risc minim pentru dezvoltarea neuralgiei ilioinghinale
- Sindrom algic foarte puțin pronunțat
- Reducerea timpului spitalizării de la 7 zile până la 1-3 zile, cu posibilitatea urmării tratamentului în ambulator.

Interesant este faptul, că suturarea fasciei transversale sub control laparoscopic la ligamentul Cooper, s-a soldat cu rata recidivei de 6,6%, faptul fiind explicat prin dificultatea tehnică, precum și apariția tensiunii între țesuturile neomogene. La momentul actual această metodă nu se utilizează [6, 13].

Metodele de suturarea sau aplicarea clemelor pe regiunile defectelor parietale nu au dat rezultate satisfăcătoare. Calitatea țesuturilor, precum și dimensiunile mari a defectelor parietale herniare nu permit acest lucru [15].

În anul 1989 s-a elaborat un nou principiu de tratament al herniilor, folosind tehnica fără tensiune, aplicarea materialelor sintetice [13].

Etiologie și patogenie

Unii autori consideră că suturarea în tensiune a țesuturilor organice neomogene duce în mod inevitabil la recidivă [13]. Utilizarea meșelor sintetice de diferite tipuri a dus la ameliorarea rezultatelor hernioplastiilor.

Dezvoltarea chirurgiei laparoscopice a herniilor, în mod cert influențează și dinamica apariției noilor generații de materiale sintetice. Întărirea peretelui posterior al canalului inghinal, fără tensiunea țesuturilor, oferă o garanție maximă pentru prevenirea recidivelor postoperatorii în urma intervențiilor atât tradiționale, cât și laparoscopice [9, 13, 16].

Anume acest fapt explică necesitatea utilizării acestor materiale sintetice în tratamentul laparoscopic al herniilor inghinale.

Meșele sintetice sunt utilizate în chirurgie de aproximativ 100 de ani, dar nici până-n prezent nu s-a găsit un material ideal, care să corespundă necesităților [17].

Principiile necesare sunt:

- Areactivitatea imunologică
- Noncancerogen
- Rezistent la mediile lichide a organismului
- Nonalergic
- Rezistent la infecții
- Proprietăți fizice, rezistența la tensiune, tracțiune.
- Disponibilitatea în cantități necesare, costul redus.

Studii multicentrice, bazate pe observații clinice și paraclinice au evidențiat următoarele dezavantaje în utilizarea materialelor sintetice al hernioplastiilor.

Cele mai principale sunt:

- Procesul aderențial foarte pronunțat, cu posibilitatea dezvoltării ocluziei intestinale geneza aderențială.
- Procese distructive ale organelor cavitare cu apariția fistulelor, seroamelor, infiltratelor cu infectarea materialului sintetic.
- Migrarea meșei sintetice.

Procesul aderențial apare în urma intervențiilor chirurgicale, este mult pronunțat în cazul folosirii materialului sintetic. Mecanismul comun în apariția aderențelor este reacția inflamatorie cu componența exudativă, cu conținut mare de fibrinogen [4, 12]. Depunerea de fibrină determină adeziune primară între țesuturi și material sintetic. Urmează apariția țesutului de granulație, ce formează adeziuni puternice. Celulele mezoteliale ale peritoneului asigură protecție adeziolitică adecvată. S-a demonstrat scăderea numărului de celule mezoteliale în locul de implantare a implantului sintetic, cu scăderea protecției împotriva aderențelor.

Se utilizează materialele sintetice rezorbabile și nonrezorbabile. Plasele sintetice sunt alcătuite din multipli pori, ce permite creșterea țesutului neo-vascularizat cu alcătuirea neoaponevrozei sintetico-biologice [3].

În 1900 în Germania și în 1903 în SUA au apărut plase cu filamente din argint. Însă, proces coroziv, de oxigenare au favorizat migrarea materialului protetic, cu reacții inflamatorii și purulente pronunțate, precum și formarea fistulelor.

Din 1900 au fost supuse studiului următoarele materiale: argint, nichel (Toilinox), tantal, neilon, polyester (Mylar, Dacron, Mersilene), polivenil (Vinyon-N), acril (Orion), polietilen, polipropilen (Marlex, Prolene), politetrafluoretilen (PTFE, e-PTFE, Gore-tex), poliglastin (Vicril), poliglucol (Dexon). Din materiale absorbabile – poliglastin (Vicril), poliglucol (Dexon) [4].

Metodele moderne în tratamentul herniilor inghinale

În ziua de azi pentru tratamentul defectelor parietale se folosesc trei tipuri de plase sintetice : polipropilenă, politetrafluoretilenă, poliester.

În 1958, în SUA, pentru prima dată s-au raportat rezultate bune în utilizarea plasei din polipropilenă. În 1962 a fost dezvoltată tehnologia creării plasei din polipropilenă, capabilă să modeleze forma bidimensional în lungime și lățime, acoperind adecvat defectul parietal. Această capacitate oferea închiderea defectelor mari parietale. Câțiva ani mai târziu polipropilena a căpătat popularitate și în Europa [12].

La momentul dat polipropilena ("Marlex", "Prolen") este cel mai folosit material sintetic utilizat la noi în țară, în Europa, Federația Rusă și SUA. Plasa este alcătuită din monofilament (140 cm în diametru), alcătuit din rețele cu pori mari, cu marginea aproximativ 620 mm. Aceasta permite pătrunderea liberă a fibroblastului, cu formarea fibrelor de colagen, crearea carcasului solid de rezistență [16, 17].

Dintre neajunsurile polipropilenei cităm:

- Reacție inflamatorie puternică, cu formarea țesutului cicatricial care schimbă forma și poziția plasei.
- Complicații septico-supurative

- Procesul aderențial masiv cu includerea organelor cavitare (poz. intraabdominală)
- Risc mare de formarea fistulelor, seroamelor.

Toate acestea, a dus la căutarea noilor materiale și apariția plasei din poliester și politetrafluoretilenă.

Plasa din poliester ("Dacron", "Mersilene"), s-a folosit în SUA, Europa și mai ales în Franța, cu rezultate postoperatorii foarte bune. Reacția inflamatorie este net inferioară, cu caracter local. Poliesterul este foarte elastic și subțire, cu pori largi ce permit formarea țesutului de neoformație [6].

S-au folosit două loturi de șoareci, cărora li s-a implantat în poziția intraabdominală Dacron și Marlex. Contaminarea s-a făcut cu aceeași tulpină bacteriologică. Reacție inflamatorie s-a observat în proporție de 88% la Marlex (polipropilenă) și numai 17% la Dacron (poliester) [7].

Primele experiențe în utilizarea TEFLON-ului (politetrafluoretilenă solidă) au dat rezultate negative, soldate cu apariția seroamelor și complicațiilor septice.

Din 1976, grație dezvoltării tehnologice, a fost posibil implementarea structurii adiacente microporoasă (diam. por sub 10 nm) pentru TEFLON (e-PTFE, "Gore-tex"). Din 1977, e-PTFE s-a utilizat în cardiocirurgie, din 1990 a început să fie utilizat în hernioplastii.

Studii din SUA au relatat rezultate foarte bune, cu reacție inflamatorie minimală. Unii autorii acceptă poziția intraabdominală pentru Gore-tex, fără risc pentru organele cavitare. Însă, din literatura europeană rezultă complicații în 42% cazuri pentru apariția seroamelor.

S-a demonstrat o frecvență egală de apariție a procesului aderențial în cadrul folosirii plasei de polipropilenă și politetrafluoretilenă. Frecvența este mai crescută în apariția seroamelor regiunii inghinale și scrotale pentru meșă din polipropilenă [10].

Actualmente în Europa cel mai frecvent sunt folosite polipropilena și politetrafluoretilena. Un moment important în etapa hernioplastiei laparoscopice este amplasarea și fixația implantului. Există la momentul dat plase sintetice ce au ca substrat fibre din NITINOL ce permit, la temperatura corpului uman, redarea transplantului forma necesară pentru acoperirea defectului [17].

Dimensiunile materialelor sintetice este destul de variabilă, cuprinzând valori între 5 x 10 cm – 11 x 15 cm. Chirurgii ce se ocupă cu chirurgie laparoscopică, sunt de părere ca dimensiunile plasei trebuie să acopere toate punctele slabe ale regiunii inghinale. O mare parte din recidivele postoperatorii sunt în directă legătura cu suprafața insuficientă materialului sintetic plasat.

Există dependență directă între frecvența recidivei și suprafața meșei. Așadar, cu aria mai mică de 8x12 cm recidiva a avut loc în 10,1%, 8x13 cm în 3,5%, 11x15 cm în 0,3% din cazuri [16].

În concluzie, rezultă că reușita intervenției depinde atât de modul de amplasare, tipul fixației, precum și suprafața meșei capabilă să acopere situsurile slabe ale regiunii inghinale. Proteza sintetică întărește foveolele mediale, laterale și femurale. Recidivele postoperatorii ce au loc, sunt un rezultat al inserției sau/și fixației incorecte.

În Statele Unite (1993) pentru prima dată, prin procedeu laparoscopic, s-a utilizat inserția plasei prin abord transabdominal în două poziții: prima meșă introducea în canalul

inghinal, a doua meșă închidea defectul parietal prin decolarea peritoneului parietal. L. Schultz a efectuat 300 de operații pentru tratamentul herniilor inghinale prin procedeu laparoscopic cu plasarea meșei intraabdominal [16].

Complicațiile majore raportate în acest studiu au fost (13,5%):

- recidiva în număr de 22%
- boala aderențială
- ocluzia intestinală acută
- eroziunea organelor cavitate și vaselor.

Cauza recidivei a fost suprafața plasei insuficientă pentru acoperirea tuturor zonelor de slabă rezistență, defecțiuni tehnice în fixația meșei, contactul direct al materialului sintetic cu organele intraabdominale etc.

Succesorii acestei metode au raportat rata de 2,8% la 101 intervenții, la 286 de operații – 9% recidivă [9].

H. Reich a perfecționat operația Schultz, unde primul tampon sintetic se introducea în canal inghinal, iar defectul parietal inghinal îl închidea cu un fragment din peritoneul parietal preparat separat.

J. Corbitt a combinat aceste două tehnici, folosind accesul laparoscopic transabdominal. El introducea prima plasa-dop în canal inghinal, cu a doua meșă acoperirea zonele slabe, cu peritonizarea ei, tracția sacului herniar cu excizia lui înaltă și ligaturarea.

I. M. Rutkow (1994) consideră procedeul Corbitt mult prea radical. Din 1700 de intervenții, recidiva a fost evidențiată la 3 pacienți. J. Corbitt raportează la un număr de 268 pacienți un singur caz de recidivă.

R. Fitzgibbons (SUA) a dezvoltat tehnica laparoscopică cu abord transabdominal extraperitoneal TAPP, metodă ce a căpătat popularitate în întreaga lume. În condiție de pneumoperitoneum – 10 mmHg – se prepară peritoneumul parietal pe întreaga regiune inghinală. Se fixează plasa pe țesuturile musculo-aponevrotice ale regiunii inghinale, care la rândul ei se acoperă cu peritoneul mobilizat.

R. Fitzgibbons a raportat rezultatele studiului unde din 59 de intervenții a fost un singur caz de recidivă.

Odată cu căpătarea experienței s-a trecut la amplasarea total extraperitoneală (TEP) a plasei sintetice cu abord laparoscopic. Studiile au arătat lipsa totală de recidive, sau un număr foarte mic al acestora [11, 13, 16, 17].

Rolul chirurgiei laparoscopice în herniotomii inghinale

În anul 1992 s-a propus o tehnică originală, inovatorie, ce presupune abord laparoscopic total extraperitoneal (TEP) în cura herniilor inghinale [8].

Tehnica constă în introducerea primului trocar 10 mm prin manevra HASSON, poziția preperitoneală, cu insuflarea CO₂ 10 mmHg. În acest mod, are loc crearea spațiului de lucru, cuprinsă între ligamentul Cooper, vena iliacă externă până-n marginea superioară vezicii urinare și linia Douglas. Sub controlul video-laparoscopului 45° are loc disecția funiculului spermatic și a vaselor epigastrice inferioare. Sacul herniar se reduce în cavitatea peritoneală. Meșa sintetică cu dimensiunea corespunzătoare defectului se amplasează în acest spațiu cu sau fără fixație. În cazul herniilor bilaterale se poziționează două materiale sintetice, cu fixație mediană [8, 16].

Din studiile succesorilor acestei tehnici rezultă rezultate excelente. La un număr 354 de pacienți operați, s-au raportat 2 cazuri de recidivă. Recidivă a apărut la momentul când tehnica doar se propunea ca metodă. Odată cu căpătarea experienței cazurile de recidivă nu au mai fost raportate. La etapa de învățare, mult ajută hidroprepararea spațiului cu balon umplut cu soluții saline, ce presupune și o eventuală hemostază. Odată creat spațiul, balonul se reduce din dimensiune, are loc insuflație cu CO₂ 10 mmHg [11, 14].

J. M. Himpens a propus folosirea plasei sintetice cu fibre din NITINOL, care la 36°C își modifică proprietatea transplântului, crește adeziunea, oferă stabilitatea, redă forma.

Exista următoarele **avantaje** majore procedeul TEP [12]:

- lipsa complicațiilor legate de intrarea în abdomen, contactul cu viscerele intraabdominale.
- posibilitatea efectuării operației sub anestezie rahidiană
- sindrom algic postoperator minimal, nu necesită narcotice.
- spitalizarea redusă (1-3 zile), supravegherea în ambulator.

Dezavantajele metodei sunt [12]:

- tehnic este complicat de executat, necesită o pregătire laparoscopică cunivel avansat. Curba de învățare este în jur de 3 ani.

Fixarea implantului sintetic are loc cu cleme, utilizând staplerul. Au fost raportate cazuri de lezare a vaselor magistrale cu cleme. S-a raportat fixarea protezei cu suturi simple, precum și

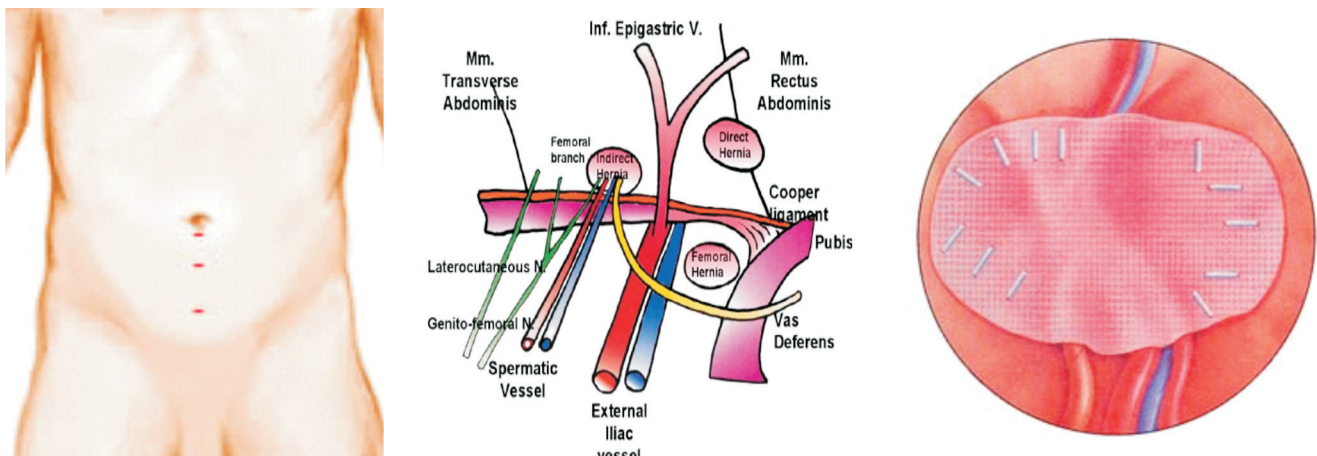


Figura 2. Tehnica tratamentului herniilor inghinale prin procedeu laparoscopic total extraperitoneal

transcutanate. Unii autori folosesc proteză conică ce nu necesită fixație [16, 17]. Unele studii arata apariția recidivei postoperatorii 1 la 204 de pacienți, în termen de 42 de luni. Complicații postoperatorii din partea plăgilor au constituit 1-5,9% [8]. Din complicații specifice, s-au raportat cel mai frecvent hematom al peretelui abdominal (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Complicații specifice postoperatorii

Complicații specifice	Nr. %
Neuralgia n. genitor-femural	1,5%
Orheită ischemică	0,2%
Epididimită	0,9%
Hematom perete abdominal antero-lateral	3,2%
Hematom și serom scrotului	2,4%
Prostatită	1,2%
Leziunea vaselor epigastrice inferioare	0,4%

S-au publicat studii recente bazate pe 1692 de herniotomii laparoscopice prin abordare total extraperitoneală.

A fost utilizată tehnica nonfixativă a meșei la 1652 hernii. Autorii și-au propus studiul recurențelor și a intensității durerii postoperatorii, în cazul în care plasa sintetică nu este fixată [18].

Pe parcursul a 3 ani autorii au operat 929 de pacienți (1753 hernii). Au fost notați următorii parametri:

- rata recidivei, scorul durerii, spitalizare, seroame, retenții urinare (dacă a fost cazul) (Tabelul 2).

Tabelul 2.

Evoluția postoperatorie a pacienților

	Fixația meșei 61 hernii/ 33pacienți n %	Nonfixația meșei 1692 hernii/ 896 pacienți n %	p-Value
Timpul operator	32,1 – 8,5	30,2 – 6,0	0,22 NS (t-test)
Conversia	1 (3,03 %)	0	NS
Seroame	6/61 (9,8 %)	28/1652 (1,7%)	0,0008
Retenția urinară	27,3 %	4,6%	0,0001 (t-test)
Spitalizare (zile)	1,35	1,06	0,0001
Reintegrare socială	9,88 zile	7,59 zile	0,0001
Durere la 1 lună neuralgie	8 (24,2 %)	30 (3,3 %)	0,0001
Recidivă	0 %	2 (0,2 %)	NS

NS = nonsignificant difference

Cercetătorii din University of Limburg au redat detaliat importanța anatomică a regiunii inghinale și implicațiile anatomice în timpul herniotomiei laparoscopice.

Autorii au demonstrat prin formule matematice și deducții fizice, importanța majoră a suprafeței meșei (min. 10x15 cm), pentru prevenirea recidivei [19] în următoare formulă:

$$S_1 \times \lambda_{\text{abdwall}} = P_{\text{abd.max}} \times 1/3\pi \times [(S_2 + S_3) / \pi]^{3/2}$$

Unde :

S_1 = dimensiunea protezei sintetice

S_2 = dimensiunea defectului parietal sau a protezei

S_3 = dimensiunea zonei de inserție

λ_{abdwall} = parametrul funcțional al peretelui abdominal

$P_{\text{abd.max}}$ = presiunea abdominală maximală

Din acest studiu rezultă, că suprafața minimă a plasei sintetice nu ar trebui să fie mai puțin de $S_1 = 10 \times 15 \text{ cm} = 150 \text{ cm}^2$, ce asigură suprafață largă de inserție ($S_3 = 150 \text{ cm} - 72 \text{ cm} = 78 \text{ cm}^2$) asupra defectului herniar maximal ($S_2 = 72 \text{ cm}^2$)

Un studiu original din St. Petersburg, Federația Rusă, bazat pe 3200 de intervenții laparoscopice pentru hernii inghinale au descris particularități în tratamentul laparoscopic al formelor complicate ale herniilor inghinale [20] (Tabelul 3).

Tabelul 3.

Formele complicate ale herniilor inghinale

Hernii recidivante după intervenții tradiționale	56 (20,0 %)
Hernii inghinale bilaterale și/sau combinate	78 (27,8 %)
Hernii inghino-scrotale	58 (27,8 %)
Hernii prin alunecare	24 (8,5 %)
Hernii fixate și încarcerate	43 (15,3 %)
Hernii recidivante după TEP/TAPP tratament laparoscopic	21 (7,5 %)

Scopul acestui studiu este aprecierea calitativă și cantitativă a metodei de tratament laparoscopic a formelor complicate ale herniilor inghinale. Tipul herniilor are o importanță majoră, întrucât pentru fiecare formă de hernie s-a aplicat abordare tehnică diferită, tactica conduitei pre/post operatorii, prevenirea complicațiilor posibile. Se considera foarte utilă utilizarea laparoscopiei diagnostice în formele complicate ale herniilor, ce asigură traumatism minim, asepticitatea, condiții bune pentru cicatrizarea țesuturilor [20].

Au fost supuși examinării 200 de pacienți, care au suportat TEP herniotomie fără fixația a plasei sintetice, în perioada 1999-2002. Metoda TEP fără fixație se aplica în cazul defectelor parietale mai mici de 4 cm. Durerea postoperatorie și rata morbidității a fost comparată cu pacienții care au suportat TEP herniotomie cu fixație [21] (Tabelul 4).

Tabelul 4.

Morbiditatea postoperatorie între cele 2 grupuri de pacienți

	Pacienți cu TEP fixație a plasei	Pacienți cu TEP nonfixație	p-Value
Rata morbidității %	20	14	0,26
Echimoze	7	5	0,55
Seroame	8	6	0,53
Retenție urinară	2	2	1
Hidrocele	0	1	1
Infecția plăgii	1	0	1
Artrită gută	1	0	1
Atelectasis	1	0	1

S-a raportat 450 de cazuri de tratament TEP al herniilor inghinale cu evidența între 6-30 luni. S-a raportat 3 cazuri de recidivă la pacienții cu hernii inghinale oblice externe în

primele 50 de intervenții. 90% din pacienți au fost externați în ziua operației. 86% din operați au raportat sindrom algic minimal, substanțe narcotice nu s-au administrat. Majoritatea pacienților s-au integrat în viața socială, câmpul de muncă la a 3-10 zi după operație [7].

Dintre complicații, autorii declară ca fiind cele mai frecvente pseudoseroamele scrotale – 6 cazuri și hematoamele regiunii inghinale – 5 cazuri [7] (Tabelul 5).

Tabelul 5.

Complicații postoperatorii specifice

Complicații specifice	Nr.
supurarea locul de inserție a troacarlui	1
pseudoseroame scrotale	6
hematoame ale regiunii inghinale	5
hernia în locul instalării troacarlui de 12mm	1
neuralgie postoperatorie cronică	1

Studiul analizei de 3229 de cazuri de hernioplastii laparoscopice prin tehnici diferite la 2559 de pacienți a arătat ca cel mai des, s-a folosit tehnica TEP – 1944 (60%) la 1544 de pacienți [12] (Tabelul 6).

Tabelul 6.

Tipuri de intervenții laparoscopice

Tipul intervenției laparoscopice	Nr., %
Total extraperitoneală (TEP)	60
Transabdomenala extraperitoneală (TAPP)	18
Proteizarea intraperitoneală intrabdominală	11
Plasarea dopului în canal cu protezarea intraperitoneală	9
Suturarea inelului inghinal profund	2

Complicații majore au fost în 17 cazuri (0,5%), și minore – în 265 cazuri (8%). Numărul recidivelor fiind în jurul la 2% (54 de cazuri). Complicații majore sunt considerate cazurile ce au necesitat intervenția chirurgicală repetată [12].

Complicații letale au survenit în 2 cazuri (0,06%) datorită infarctului miocardic acut și insuficienței hepatorenale acute.

Hematoma inghino-scrotală a fost cea mai frecventă complicație [12] (Tabelul 7).

Tabelul 7.

Complicații postoperatorii specifice

Complicații specifice	Nr.
Hematoma inghino-scrotală	2,6%
Neuralgia n.genito-femural	1,6%
Atrofia testiculară	0%
Infecția locului de inserție a troacarelor	0,1%
Supurarea plasei sintetice	0,003%
Ocluzia intestinală aderențială acută	0,02%
Neuralgia postoperatorie nespecifică	1,6%

Coeficientul comun de recidivă a fost aproximativ de 1,7%, și doar de 1% în cazul în care excludem operațiile unde s-a

utilizat metoda de dop în canalul inghinal. Clinica Shouldice indică procentul de recidivă 1,5% la termen lung de urmărire după intervenții laparoscopice [12].

Există un studiu în care s-a numit 19,7% de hernii ce nu se manifestau clinic, fiind diagnosticate intraoperator. Studiile economice au demonstrat avantajul costului redus de spitalizare și și revenirii în scurt timp în câmpul muncii a pacienților supuși intervențiilor laparoscopice. Mulți pacienți preferă operații laparoscopice din cauza senzațiilor dureroase mai puține – unii din ei au relatat lipsa totală a durerii în perioada postoperatorie [18].

A fost efectuat un studiu randomizat al sindromului algic la pacienții supuși intervențiilor clasice deschise și celor laparoscopice, fiind comparați și pacienții cu tratament placebo.

Rezultate cele mai bune au avut pacienții operați prin metode laparoscopice, în majoritatea cazurilor nu a fost necesară administrarea narcoticelor analgezante.

Dezavantajul intervențiilor laparoscopice reprezintă necesitatea efectuării anesteziei generale sau rahidiene, ce presupune lipsa contraindicațiilor pentru aceste tipuri de anestezie [14].

De altfel, în cazul herniilor complicate, gigante, cu deformări anatomice majore a regiunii inghino-scrotale, patologiei multiorganice asociate, metodele endochirurgicale nu reprezintă operații de elecție.

Nu se recomandă protezarea regiunii cu materiale sintetice la copii, din cauza posibilei deformări regiunii inghino-scrotale cu disfuncții funcționale.

Merită de menționat faptul că nu există studii aprofundate, la distanță, privind rezultatul aloplastiei regiunii inghinale prin metode laparoscopice [11, 16].

Este demonstrat avantajul în cazul herniilor inghinale bilaterale și recidivante.

Se afirmă că pacienții operați prin metode laparoscopice clinic se simt mult mai bine decât cei operați prin metode deschise. Intervențiile endovideoasistate sunt mai puțin periculoase, decât cele clasice, prin metodă deschisă [17, 18].

La conferința "Chirurgia miniinvasivă", care a avut loc în 1997 în SUA, la Arlington, s-a vorbit despre posibilitatea efectuării tratamentului miniinvasiv laparoscopic în cazul herniilor inghinale de peste 50-60% din cazuri.

Atitudinea endoscopică față de herniile inghinale s-a dovedit a fi una corectă, cu perspectivă. Dar, în același timp, se atenționează asupra faptului că acest tip de intervenții poate avea loc doar în mod programat, în lipsa contraindicațiilor absolute [21].

Cercetătorii din Federația Rusă au publicat experiența a 89 de cazuri de operații laparoscopice prin metoda TAPP și TEP. Complicațiile întâlnite, intraoperatorii (4,4%), au fost: lezarea vaselor testiculare în timpul preparării țesuturilor musculo-aponevrotice, perforația vezicii urinare prin manipularea în zona medială de tuberculul pubian [20].

Toate aceste complicații au fost rezolvate intraoperator prin metode laparoscopice.

Medicii ruși au observat 5,6% recidivă în prima lună a perioadei postoperatorii, datorită suprafeței insuficiente a protezei, fiind fixată în tensiune, ceea ce a dus la dizensertia protezei, migrarea ei și apariția recidivei.

A fost demonstrată experiența a 1900 de cazuri, cu începere din 1992, cazuri în care a fost efectuată herniotomie prin diverse metode laparoscopice. S-au înregistrat 3,3% complicații.

Rata recidivei a constituit 3,2% (19 pacienți).

Cum se observă din cele de mai sus, pe lângă avantaje majore a hernioplastiei laparoscopice, există și momente de discuție în cazul acestor tehnici.

S-au descris un arsenal întreg de complicații intra/postoperatorii care sunt specifice chirurgiei laparoscopice :

- lezarea vaselor epigastrice inferioare
- neuralgii de diferite geneze
- recidive postoperatorii

Numărul recidivelor la momentul actual în herniotomie laparoscopice constituie 0,8-2,2%. În perioadă formării și implementării acestor tehnici cifra recidivelor atingea 15%.

Cea mai importantă cauză a recidivelor o reprezintă modul incorect de protezare a peretelui posterior, legată de dimensiunile insuficiente ale materialului sintetic utilizat.

Deși, numărul total al complicațiilor este în scădere, ele totuși persistă, fapt ce caracterizează actualitatea problemei.

În concluzie menționăm că implementarea tehnicilor laparoscopice în tratamentul herniilor inghinale oferă un avantaj major pacienților, propune chirurgilor noi orizonturi pentru perfecționarea atitudinilor chirurgicale.

Rămâne foarte actuală problema definirii contraindicațiilor absolute și relative pentru tratamentul laparoscopic al herniilor cu localizare parietală abdominală. Perfecționarea tehnicii chirurgicale, a instrumentarului laparoscopic, ar duce la scăderea injuriilor intraoperatorii, micșorarea incidentelor, complicațiilor intra-postoperatorii. Datele din literatura de specialitate dau speranța că aplicarea acestor tehnici miniinvasive la o patologie chirurgicală atât de răspândită, perioada postoperatorie analgică, termenul minim de spitalizare, restabilirea rapidă socială, ar permite implementarea ei în clinicile chirurgicale naționale.

Bibliografie

1. BARKUN JS, WEXLER MJ, HINCHEY EJ, THIBEAULT D, MEAKINS JL. Laparoscopic versus open inguinal herniorrhaphy: preliminary results of a randomized controlled trial. *Surgery*. 1995;118:703-10.
2. VOGT DM, CURET MJ, PITCHER DE, MARTIN DT, ZUCKER KA. Preliminary results of a prospective randomized trial of laparoscopic onlay versus conventional inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg*. 1995;169:84-90.
3. KULAH B, KULACOGU H, ORUCT, DUZGUN AP, MORAN M, OZMEN MM, COSKUN F. Presentation and outcome of incarcerated external hernias in adults. *Am J Surg*. 2001;181:101-4.
4. BEKOE S. Prospective analysis of the management of incarcerated and strangulated inguinal hernias. *Am J Surg*. 1973;126:665-8.
5. BRASSO K, LONDAL NIESEL K, CHRISTIANSEN J. Long-term results of surgery for incarcerated groin hernia. *Acta Chir Scand*. 1989;155:583-5.
6. ISHIHARA T, KUBOTA K, EDA N, ISHIBASHI S, HARAGUCHI Y. Laparoscopic approach to incarcerated inguinal hernia. *Surg Endosc*. 1996;10:1111-3.
7. HANSON D, WATSON SD, SAYE WARD HOLLIER PA. Combined Laparoscopic incarcerated herniorrhaphy and small bowel resection. *Surg Laparosc Endosc*. 1993;3:106-8.
8. MACKERNAN B, LEIBL BJ, SCHNEDT CG, KRAFT K, KRAFT B, BITTNER R. Laparoscopic transperitoneal hernia repair of incarcerated hernias: Is it feasible? Results of a prospective study. *Surg Endosc*. 2001;15:1179-83.
9. NEUFANG T, PHILLIPS EH, BROLL R, WEISSER C, MUHLSCHLEGEL M. Inguinal hernia in old age. *Dtsch Med Wochenschr*. 1987;112:641-3.
10. MITIN SE, LEWIS DC, MORAN CG, VELLACOTT KD. Inguinal hernia repair in the elderly. *J R Coll Surg Edinb*. 1989;34:101-3.
11. STOKER DL, SPIEGELHALTER DJ, SINGH R, WELLWOOD JM. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair: randomised prospective trial. *Lancet* 1994;343:1243-5.
12. Uscher FC, Popp LW, Phillips EH, Brown RB și col. Laparoscopic compared with open methods of groin hernia repair: systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1989;87:860-7.
13. Lichtenstein IL și col. 1989-91, au Repair of groin hernia with synthetic mesh: meta-analysis of randomized controlled trials. 235:322-32.
14. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of laparoscopic surgery for inguinal hernia. London: NICE, 2001.
15. WELLWOOD J, SCULPHER MJ, STOKER D, NICHOLLS GJ, GEDDES C, WHITEHEAD A, et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus open mesh repair for inguinal hernia: outcome and cost. *BMJ* 1998;317:103-10. (Accepted 28 February 2003)
16. BECKER H., SCHULTZ L, GRABER J, PIETRAFITTA J, HICKOK D. Laser laparoscopic herniorrhaphy: A clinical trial preliminary results. *J Laparoendosc Surg*. 1990;1:41
17. FERZIL G, K SHAPIRO, CHAUDRY G, PATEL S. Laparoscopic extraperitoneal approach to acutely incarcerated inguinal hernia. *Surg Endosc*. 2004;18:228-31.
18. GARG P, RAJAGOLAP M, VARGHESE V, ISMAIL M. Laparoscopic methods of groin hernia repair *Surg Endosc*. 2009;18:259-36
19. TOTTE E, HEE RV, KOX G, HENDRICKX L, ZWIETEN KJ. Guidance on laparoscopic surgery for inguinal hernia. *Bruselex: NICE*, 2009
20. STRIJELETKII S, GUSLEV AB, RUTENBURG GM. (2006) „Тихоокеанский медицинский журнал”, [http://elibrary.ru/issues.asp?id=7306&volume=&selid=447332\(6\)](http://elibrary.ru/issues.asp?id=7306&volume=&selid=447332(6)), 4, 32-34
21. HUNG LAU, CHRISTIAN FANG, WAI K. YUEN, NIVRITTI G. PATIL, Risk factors for inguinal hernia in adult males: A case-control study.

UNELE ASPECTE CLINICE ALE HEMODIAFILTRĂRII

SOME CLINICAL ASPECTS OF HEMODIAFILTRATION

Natalia CORNEA

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Despite technological advances in dialysis equipment and modalities, survival, morbidity, and quality of life of hemodialysis patients are still severely affected by acute intradialytic and long-term complications, possibly related to the treatment itself. Convective treatments, such as high-flux hemodialysis, hemodiafiltration, and hemofiltration are increasingly suggested as further improvements over standard diffusive hemodialysis, which allows convective removal of water and electrolytes and higher clearance of middle and large molecular weight solutes, and high biocompatibility, which minimizes the inflammatory response. Some epidemiological studies suggest that convective treatments reduce morbidity and mortality among dialysis patients. However, the results of the published prospective randomized controlled trials are conflicting. To finally assess the effect of high-flux membranes and convective treatment on morbidity and mortality, the results of some specifically future designed studies with this aim are needed.

Abstract

Progresul tehnologic în echipamentul și modalitățile tratamentului prin dializă nu a influențat substanțial morbiditatea, mortalitatea și calitatea vieții pacienților, ei fiind puternic afectați de complicațiile acute intradialitice și cele de durată lungă, posibil legate și de tratamentul însuși. Tratamentele convective, așa ca hemodializa cu flux înalt, hemodiafiltrarea și hemofiltrarea tot mai mult sugerează existența beneficiilor față de hemodializa standard. Ele oferă eliminarea prin convecție a apei și electroliților, un clearance mai înalt al substanțelor cu masă moleculară medie și mare, o biocompatibilitate mai bună, ceea ce în rezultat scade răspunsul inflamator. Unele studii epidemiologice sugerează că tratamentele convective scad morbiditatea și mortalitatea pacienților dializați. Totuși, rezultatele publicate ale studiilor prospective randomizate controlate sunt controversate. Pentru a aprecia categoric efectele membranelor cu flux înalt și a tratamentului bazat pe convecție asupra morbidității și mortalității sunt necesare rezultatele unor studii viitoare, specific elaborate.

Boala cronică renală reprezintă un complex al interacțiunilor dintre celulă, organ, sistemul cardiovascular și organismul integru în condițiile scăderii funcțiilor renale. Anemia, ateroscleroza și boala cardiovasculară, disfuncțiile imune și alterările metabolismului osos sunt manifestările clinice omniprezente. Sindromul uremic este o stare patologică, cauzată de retenția substanțelor, care normal sunt excretate de către rinichi și se caracterizează prin retenția toxinelor cu un spectru larg de mase moleculare. Hemodializa (HD), hemodiafiltrarea (HDF), dializa peritoneală sau alte metode de epurare extracorporeală au ca scop înlăturarea acestor substanțe, însă HD standard nu este foarte eficace și rata morbidității și mortalității pacienților este înaltă (15-25% în an). Răspunsul biologic la uremie și la tratamentul de substituție aplicat reprezintă un areal deschis cercetărilor și implementării unor metodici noi. [1]

Rata extrem de înaltă a mortalității și morbidității pacienților cu insuficiență renală cronică ce urmează tratament prin dializă este asociată cu eliminarea insuficientă a „moleculilor medii”. Pentru creșterea ratei eliminării toxinelor cu masă moleculară medie și mare s-a încercat majorarea proceselor de ultrafiltrare și convecție pe parcursul tratamentului. Astfel în anii 80 ai secolului XX au apărut 2 metode alternative: HD de înaltă eficiență și HD cu flux înalt. La aceleași fluxuri ale sângelui și dializatului, utilizând membrane ce au permeabilitate la fel de joasă ca și cele utilizate pentru HD standardă, dar cu o suprafață mai mare, HD de eficiență înaltă crește clearance-ul vitaminei B12 (ca indicator standard al moleculilor medii) cu 50%. Contrar, HD cu flux înalt utilizează membrane

cu permeabilitate înaltă ce cresc predominant clearance-ul substanțelor cu greutate moleculară de 1 500 Da însă înlătură și substanțele cu greutate moleculară de 11 000 Da, așa ca β_2 -microglobulina. [2,3]

Mai multe studiile observaționale expectative au arătat efectele pozitive ale metodelor de dializă cu flux înalt asupra morbidității și supraviețuirii pacienților. Studiul HEMO petrecut în 2002, un studiu prospectiv, randomizat, ce a inclus 1846 pacienți la tratament prin hemodializă, a avut ca scop verificarea avantajelor HD de eficacitate înaltă și flux înalt față de HD standardă. Rezultatele au fost surprinzătoare și au demonstrat că înlăturarea mai activă a ureei nesemnificativ reduce riscul relativ al mortalității cu doar 4% iar HD cu flux înalt a fost asociată cu o reducere nesemnificativă de 8%. Unii factori ce ar putea influența rezultatele studiului HEMO au constat în includerea prevalentă dar nu întâmplătoare a pacienților, reutilizarea dializatoarelor și utilizarea dializatoarelor cu flux înalt cu clearance-uri convective scăzute. [4,5]

Rezultatele preliminare ale studiului rezultatelor permeabilității membranare - Membrane Permeability Outcome (MPO) [6,7,8] par a fi foarte promițătoare în privința primelor 2 aspecte negative ale studiului precedent, pe când în privința celui de al treilea, convecția a fost majorată prin intermediul HDF. Utilizarea membranelor identice în cadrul tehnicii HDF semnificativ crește clearance-ul moleculilor medii în comparație cu HD, fiind demonstrat de Schneider H. și Streicher E. [9].

Patologiile cardiovasculare sunt factorii cei mai importanți ce afectează morbiditatea și mortalitatea pacienților aflați la

tratament prin dializă, având aspecte diferite în cadrul HD standarde și HDF. Alți factori ce corelează cu mortalitatea înaltă a pacienților la HD sunt anemia, dereglările metabolismului fosfo-calcic și β 2-microglobulina.

Stabilitatea cardiovasculară

Cea mai frecventă problemă clinică ce apare pe parcursul atât a HD acute și a celei cronice este instabilitatea cardiovasculară. Hipertensiunea arterială la pacienții aflați la dializă și cu funcția renală restantă absentă în 60-70% cazuri se datorează excesului de lichid conținut în organism. Altă extremă, hipotensiunea intradialitică, este de importanță majoră în posibilitatea oferirii dozei adecvate de dializă și pentru atingerea greutății uscate țintă a pacientului.

Pizzarelli F. și colaboratorii săi [10] au comparat rezultatele HDF on line cu cele obținute pe parcursul HD standarde, ambele cu utilizarea bicarbonatului pentru dializant. HDF on line a avut toleranță cardiovasculară mai bună, având o incidență semnificativ mai joasă a episoadelor de hipotensiune simptomatică ce au necesitat administrarea de soluții saline și/sau hipertensive.

Câteva studii prospective, randomizate, au fost efectuate de Lin C. și Maduell F. [11, 12], care la fel au evidențiat că HDF on line oferă o stabilitate hemodinamică mai bună. În studiul efectuat de Lin au fost incluși 111 pacienți, randomizați în 4 grupuri ce au urmat HDF on line și/sau HD cu flux înalt cu diferită frecvență: HDF de 3 ori în săptămână, HDF de 2 ori și 1 HD cu flux înalt în săptămână, HDF 1 dată și 2 HD cu flux înalt în săptămână, HD cu flux înalt de 3 ori în săptămână. Cu cât mai mare era frecvența HDF on line în cadrul tratamentului pacientului, cu atât mai puține episoade de hipotensiune simptomatică au fost înregistrate, și media volumelor de saline infuzate a fost mai mică. La fel s-a micșorat semnificativ cantitatea necesară de eritropoetină pentru tratamentul anemiei, și s-au ameliorat simptomele intra- și interdialitice. Pacienți ce urmau HDF on-line mai frecvent, au avut natriemia pre-dializă mai mare (2,3 mEq/l). Astfel se presupune că scăderea eliminării de sodiu pe parcursul HDF a fost cel puțin parțial răspunzătoare pentru majorarea stabilității cardio-vasculare.

Un alt nefrolog, Altieri P. [13] a comparat efectele HF on line și HDF on line asupra stabilității cardiovasculare și presiunii sangvine într-un studiu randomizat ce a inclus 39 pacienți. Concluziile studiului au fost că ambele tratamente oferă un control bun al simptomelor din timpul ședinței și a tensiunii sangvine la pacienții cronici.

Maggiore Q. și grupul de lucru [14] au obținut unele observații originale despre o protecție hemodinamică mai bună oferită de temperatura dializatului de 35°C, în comparație cu temperatura standardă a dializatului de 37-38°C. O ipoteză alternativă a fost sugerată de Donauer J. [15], care a identificat răcirea sângelui ca factor principal al obținerii unei stabilități hemodinamice. Ambii savanți au arătat majorarea pierderii de energie apărută în sistemul extracorporeal în pofida temperaturii identice a dializatului și lichidului de substituție, ceea ce a însemnat că sângele reîntors pacientului a fost mai rece pe parcursul HDF on line decât în cadrul HD. Utilizarea refrigeratorului în cadrul HD standarde cu temperatura controlată a dus la o incidență similară a hipotensiunii simptomatice cu cea observată în HDF on line.

Anemia

Maduell F. ș.a. [12] au evaluat diferențele între HDF convențională (infuzia medie a lichidelor 4l/ședință), în care convecția prelungită este sumar comparabilă cu HD cu flux înalt și cu HDF on line (cu media lichidului substituit 22,5 l/ședință) la 37 pacienți pe parcursul unei perioade de 1 an. Rezultatele cele mai interesante au fost că HDF on line a dus la corecția mai bună a anemiei cu doze mai mici de eritropoetină, posibil din cauza că eliminarea mai mare a moleculelor cu dimensiuni medii scade răspunsul la eritropoetină, cu toate că nu poate fi exclus rolul calității mai bune a dializatului datorită prelucrării on-line. Această posibilitate este în continuare sugerată prin rezultatele unui studiu al lui Schiff H. [16], ce au confirmat clar ipoteză că utilizarea dializatului ultrapur (filtrat, fără pirogeni și steril) reduce doza de eritropoetină umană recombinată necesară pentru menținerea valorilor hemoglobinei ca rezultat al scăderii proceselor inflamatorii sistemice.

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia este asociată cu risc majorat al mortalității de orice cauză, inclusiv mortalitatea cardiovasculară [17]. Studiul HEMO a demonstrat o corelație strânsă veridică între valorile fosforului seric și mortalitatea pacienților dializați. Astfel, valorile fosforului seric peste 6 mg/dL a fost asociat cu creșterea riscului mortalității cu 25%, comparativ cu persoanele având fosforul seric între 4.1 și 5 mg/dL. Valorile calciului seric ce depășeau 11 mg/dL la fel sunt asociate cu creșterea cu 60% a riscului morții, însă doar atunci, când acest parametru este studiat și analizat ca o variabilă corelată cu timpul sau cumulativă. [4]

Zehnder C. ș.a. [18] a comparat eliminarea transmembranară a masei de substanță și clearance-ul fosfaților la 16 pacienți ce au urmat HD cu flux înalt 1 săptămână, urmată de 1 săptămână de HDF on-line cu postdiluție. Rezultatele au sugerat că HDF majorează clearance-ul fosfaților, iar autorii au tras concluzii că ar trebui considerată ca o opțiune adițională de tratament al pacienților dializați cu hiperfosfatemie necontrolată. Totuși, acest studiu nu oferă nici o informație privind posibilele diferențe de lungă durată în valorile fosfatemiei predializă ale două ședințe.

β 2-microglobulina

În scopul verificării impactului HDF on line Wizemann V. [15] a condus un studiu prospectiv controlat cu durata 24 luni, în care 44 pacienți dializați cronic au fost randomizați la HD cu flux scăzut și HDF on line. Nu au fost diferențe în morbiditate, tensiunea arterială, episoadele de hipotensiune asociate dializei, hematocrit sau doza de eritropoetină între grupuri, nu au fost diferențe în greutatea corpului și parametrii de nutriție a pacienților. Concentrația plasmatică a β 2-microglobulinei nu s-a schimbat în grupul cu HD pe parcursul a 2 ani, dar a scăzut de la valori asemănătoare până la 18 mg/l înainte de dializă ($p < 0.01$) pe parcursul primelor 6 luni de tratament prin HDF, iar după această perioadă a rămas constant până la sfârșitul studiului.

Ward R.ș.a. [20] a efectuat un studiu clinic prospectiv cu implicarea a 44 pacienți, randomizați la HDF on line cu postdiluție și HD cu flux înalt pentru 12 luni, și a găsit o scădere asemănătoare în valorile plasmatică ale β 2-microglobulinei anterior ședinței, în pofida diferențelor aparente în eliminarea de β 2-microglobulină manifestate prin o scădere semnificativ mai mare a β 2-microglobulinei pre-dializă față de post-dializă

în grupul cu HDF. Este de menționat că schimbarea în concentrația substanțelor este un indice adecvat al epurării doar în cazul când substanțele sunt distribuite ca într-un spațiu unic ce cuprinde plasma, iar faptul unui rebound substanțial în valorile plasmatiche ale β 2-microglobulinei post-tratament raportate sugerează că modelul unicameral este neadecvat pentru descrierea cineticii β 2-microglobulinei. Procesele de transfer de substanțe în organism limitează eliminarea β 2-microglobulinei, și modificarea concentrațiilor pre- față de post-tratament supraestimează eliminarea reală.

Aprecierea factorilor de risc cardio-vasculari

Hiperhomocisteinemia este asociată independent cu creșterea riscului cardiovascular la pacienții dializați.

Arnadottir M. [21] a studiat efectele HD standard asupra concentrației plasmatiche a homocisteinei totale (tHcy) și creatininei la 56 pacienți, și a depistat diminuarea tHcy determinată de dializă fiind mai mică decât scăderea creatininei, cu toate că masa moleculară și volumele de distribuție ale ambelor substanțe sunt asemănătoare (0.45 l/kg and 0.48 l/kg). O explicație alternativă este că tHcy este legată parțial cu proteinele, și nu poate fi eliminată nici prin HD cu flux jos nici prin cea cu flux înalt; mai mult chiar, deoarece problema își are originea în permeabilitatea membranei, nu poate fi de așteptat că diferite metode vor duce la diferite rezultate. Dializatoarele cu flux înalt, fiind mai permeabile, desemnate să crească transportul convectiv sunt unicele capabile la o eliminare semnificativă a tHcy [22].

Pacienții cu boală cronică renală și boală renală stadiu terminal suferă de inflamația cronică și au o prevalență înaltă a stresului oxidativ contribuie la creșterea mortalității și morbidității cardiovasculare [23].

Produsele finale ale glicolizării avansate (AGEs) reprezintă o clasă nouă de toxine uremice cu implicații semnificative în dializa de lungă durată. Un studiu de Lin C. ș.a. [24] a analizat schimbările de lungă durată în valorile serice ale AGE utilizând diverse tehnici de dializă. 81 pacienți cu uremie cronică au fost randomizați în 3 grupuri ce au primit HD convențională, HD cu flux înalt și HDF online. Pe parcursul perioadei de 6 luni de studiu, valorile serice înainte de dializă AGE au fost semnificativ mai joase la pacienții tratați cu HDF online, decât la cei tratați cu HD convențională sau cu flux înalt. În paralel cu aceasta, Gerdemann A. [25] a descoperit că valorile AGE predializă la pacienții tratați cu HDF sau hemofiltrație sunt semnificativ mai joase comparativ cu pacienții tratați cu HD cu flux înalt, utilizând lichid de dializă standard, dar diferențele nu au fost semnificative atunci când a fost utilizat lichidul de dializă ultrapur. Aceasta sugerează că alți factori decât eliminarea (inclusiv lichidul de dializă ultrapur și calitatea apei) sunt răspunzătoare pentru valorile scăzute ale AGE la pacienții tratați cu HDF în comparație cu HD.

Supraviețuirea

În 2006 au fost publicate rezultatele Studiul Rezultatelor Dializei și Modele Practice [26], ce a inclus pacienți din 5 țări europene ce urmau tratament prin HDF sau HD. Pe parcursul a 4 ani au fost incluși 2165 pacienți randomizați în 4 grupuri: HD cu flux scăzut și înalt (63,1 și 25,2% din toți pacienții) și HDF cu eficacitate joasă și înaltă (7,2 și 4,5% din toți pacienții). Pacienții ce au primit HDF cu eficacitate înaltă au avut riscul mortalității relative cu 35% mai mic ($r=0.65$; $p=0.01$) decât

cei ce au urmat HD cu flux jos, pe când cei ce urmau HDF cu eficacitate scăzută au arătat o scădere nesemnificativă de 7% (riscul relativ =0,93, $p=0,68$). Aceste rezultate sunt foarte impresionante, însă beneficiile HDF trebuie testate în studii controlate înainte de a putea face unele recomandări pentru utilizarea clinică.

Aceasta este corect în particular când analizăm divergențele între rezultatele studiilor observaționale și randomizate. Un studiu randomizat prospectiv [27] implicând 380 pacienți a comparat HD cu flux scăzut, HD cu flux crescut și HDF în scopul evaluării posibilelor avantaje în termenii toleranței tratamentului, parametrilor de nutriție și valorilor β 2- microglobulinei. Totuși, s-a demonstrat că convecția și/sau biocompatibilitatea membranei îmbunătățește stabilitatea cardiovasculară pe parcursul dializei, în special deoarece incidența hipotensiunii intradialitice a fost foarte joasă în grupul populațional de studiu ca un tot întreg, adică studiul nu a fost capabil să găsească diferențele. Mai mult, același studiu nu a găsit nici o diferență în supraviețuirea legată de biocompatibilitatea membranei sau flux, dar el nu a fost organizat primar și imputernicit pentru aceasta.

Un studiu observațional de Hornberger [28] a arătat că pacienții tratați cu HD cu flux înalt au avut riscul relativ al mortalității cu 65% mai jos decât cei tratați cu HD standard, și alte studii observaționale au arătat că HD cu dializatoarele cu flux înalt este asociat cu morbiditate și mortalitate mai mică decât HD cu dializatoarele cu flux scăzut. Într-un studiu observațional larg comparând tratamentul convectiv cu cel prin difuziune, a fost observată o rată a supraviețuirii nesemnificativ cu 10% mai bună apreciată în favoarea tratamentelor convective [29]. Studiul HEMO, un studiu foarte larg, prospectiv randomizat al fluxului și supraviețuirii a depistat o rată a supraviețuirii cu 8% nesemnificativ mai bună la pacienții tratați cu membrane cu flux crescut, deși o scădere statistică a morbidității cardiovasculare în favoarea dializei cu flux înalt a fost depistat într-o analiză post-factum.

Un review sistematic al studiilor controlate randomizate comparând HD, HF, HDF și biofiltrarea fără acetat pentru aprecierea eficacității lor clinice a fost publicat, dar deoarece studiile cercetate nu au fost îndeajuns de monitorizate și calitatea lor metodologică a fost sub cea optimală, nu pot trasa concluzii definite precum care este cea mai bună terapie de substituție [30,31].

Deoarece numărul studiilor prospective randomizate comparând HDF și HD standard este încă limitat, nu sunt disponibile date concludente privind efectele HDF asupra supraviețuirii și morbidității pacienților cu boală renală terminală. Totuși, 2 studii continue actual explorează efectele benefice potențiale ale convecției. Un studiu multicentric prospectiv Italian [32] compară tratamentele convective on-line (HF și HDF) cu HD standard cu flux scăzut, considerând stabilitatea cardiovasculară și controlul tensiunii arteriale ca scop primar, și influența asupra simptomelor, morbidității și mortalității ca scopuri secundare. Studiul Transportului Convectiv Danez care a fost inițiat în al doilea semestru al anului 2004 [33], este derulat în peste 20 de centre în Norvegia și va randomiza aproximativ 800 pacienți la HD cu flux scăzut sau HDF on-line pentru 3 ani în scopul cercetării efectului transportului convectiv crescut prin HDF on line asupra mortalității cardiovasculare în pacienții HD cronici.

În prezent, unele date preliminare ale studiului MPO au arătat o scădere semnificativă a mortalității pacienților ce aveau valorile albuminei serice mai puțin decât 4 g/dl precum și pacienților diabetici. Studiul HEMO nu a depistat diferențe statistice privind mortalitatea între utilizarea HD cu flux scăzut versus HD high-flux ($p=0.23$), însă riscul spitalizărilor și moartea de cauză cardiacă a scăzut cu 10% ($p<0.05$). [34, 35]

Rezultatele studiilor efectuate la moment nu oferă o concluzie clară care modalitate a tratamentului prin dializă este cea mai bună din punctul de vedere a mortalității, morbidității și calității vieții pacientului. Studiile efectuate pentru compararea rezultatelor tehnicilor de dializă au numeroase lacune, astfel sunt necesare studii de o calitate mai înaltă, având ca obiect de studiu pacientului individual și particularitățile sale. [36]

Bibliografie

- BOLASCO PG. Pro convection: are convective therapies like hemodiafiltration and hemofiltration the future of extracorporeal blood purification. *G Ital Nefrol*. 2008 Jul-Aug;25(4):389-95
- KESHAVIAH P, COLLINS A. Rapid high efficiency bicarbonate hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1986; 32: 17
- VON ALBERTINI B., MILLER J.H., GARDNER P.V. High flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:227-231
- WALD R, SARNAK MJ, TIGHIOUART H, Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):531-40
- EKNOYAN G., BECK G.J., CHEUNG A.K. Effect of dialysis dose and membrane flux on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019
- LOCATELLI F, MANZONI C, CAVALLI A, DI FILIPPO S Can convective therapies improve dialysis outcomes? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Nov;18(6):476-80
- LOCATELLI F, GAULY A, CZEKALSKI S, HANNEDOUCH T, The MPO Study: just a European HEMO Study or something very different? *Blood Purif*. 2008;26(1):100-104
- LOCATELLI F, HANNEDOUCH T, JACOBSON S.H. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomized multicentre trial. *J Nephrol* 1999, 12: 85-88
- SCHNEIDER H. ȘI STREICHER E. Mass transfer characterization of a new polysulfone membrane *Artif Organs* 1985; 2:180-183
- PIZZARELLI F., CERRAI I., DATTOLO P. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:363-369
- LIN CL, HUANG CC, WU MS. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail* 2001; 23:193-206
- MADUELL F., DEL POZO C, GARCIA H. Change from conventional hemodiafiltration to on-line hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1202-1207
- ALTIERI P., SORBA G., BOLASCO P. Sardinian Group on Hemodiafiltration On line: Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17: 414-422
- MAGGIORE Q. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Organs* 1982; 28:523-537
- DONAUER J., SCHWEIGER C., RUMBERGER B. Reduction of hypotensive side effects during on-line hemodiafiltration and low temperature hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1616-1622
- SCHIFFL H., LANG S.M., BERNER A. Ultrapure dialysate reduces dose of recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1999; 83: 278-279
- BLOCK G.A., KLASSEN P.S., LAZARUS J.M. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:2208-2218
- ZEHNDER C., GUTZWILLER J.P., RENGGLI K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999, 52:152-159
- WIZEMANN V, LOTZ C, TECHERT F, UTHOFF S: On-line haemodiafiltration versus low-fl ux haemodialysis: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 1):43-48.
- WARD RA, SCHMIDT B, HULLIN J, HILLEBRAND GF, SAMTLEBEN W: A comparison of on-line hemodiafiltration and high-fl ux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2344-2350.
- ARNADOTTIR M, BERG AL, HEGBRANT J, HULTBERG B: Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:142-146.
- VAN TELLINGEN A, GROOTEMAN MPC, BARTELS PCM, et al: Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:342-347.
- LOCATELLI F, ANDRULLI S, MEMOLI B et al: Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:991-998.
- LIN CL, HUANG CC, YU CC, YANG HY, CHUANG FR, YANG CW: Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:524-531.
- GERDEMANN A, WAGNER Z, SOLF A, BAHNER U et al: Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and hemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1045-1049.
- CANAUD B, BRAGG-GRESHAM JL, MARSHALL MR, et al: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-2093.
- LOCATELLI F, MASTRANGELO F, REDAELLI B, et al the Italian Cooperative Dialysis Study Group: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996;50:1293-1302.
- HORNBERGER JC, CHERNEW M, PETERSEN J, GARBER AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admission with high-fl ux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1227-1237.
- LOCATELLI F, MARCELLI D, CONTE F, LIMIDO A et al: Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999;55:286-293.
- RABINDRANATH KS, STRIPPOLI GF, RODERICK P et al: Comparison of hemodialysis, hemofiltration and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:437-447.
- LOCATELLI F: Comparison of hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration: systematic review or systematic error? *Am J Kidney Dis* 2005;46:787-788.
- BOLASCO P, ALTIERI P, ANDRULLI S et al: Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 7):50-54.
- PENNE EL, BLANKESTIJN PJ, BOTS ML, et al: Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: the Dutch Convective Transport Study. *Semin Dial* 2005;18:47-51.
- CHEUNG AK, SARNAK MJ, YAN G, BERKOBEN M, HEYKA R, et al: Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-2389.
- VARELA LEMA L, RUANO RAVIÑA A. Effectiveness and safety of different hemodialysis modalities: a review. *J Nephrol*. 2007 Sep-Oct;20(5):525-42.
- CANAUD B, MORENA M, LERAY-MORAGUES H, et al Overview of clinical studies in hemodiafiltration: what do we need now? *Hemodial Int*. 2006 Jan;10 Suppl 1:S5-S12.

PRINCIPII DE ALEGERE A TACTICII CURATIVE A PROCESELOR DISPLAZICE DIN SEGMENTUL LOMBOSACRAL (studiu analitic)

THE PRINCIPLES OF CHOICE OF OPTIMAL MEDICAL TACTICS OF DISPLASTICAL PROCESSES IN LUMBAR-SACRAL VERTEBRAL PART (analytical research)

Nicolae ŞAVGA

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”

Rezumat

Procesul displastic se caracterizează prin apariția modificărilor degenerativ-distrofice în elementele SVM, care îi diminuează rezistența. Aceasta din urmă conduce la instabilitate realizată preponderent sub formă de deviații patologice ale vertebrelor, deformații excesive ale inelului fibros și ale corpurilor vertebrale. La oricare din aceste stadii de evoluție a procesului displastic, prin ameliorarea capacităților portante ale coloanei, se poate jugula instabilitatea acesteia. Aspectele de principiu ale tacticii curative în raport cu maladiile displastice ale coloanei se pot elucida prin analiza a trei poziții de suport: caracterul modificărilor patologice; prezența și expresia tulburărilor neurologice; statutul clinico-radiologic și biomecanic al coloanei vertebrale. Concepțiile teoretice elaborate oferă posibilitatea de a formula unele criterii de aspect tactic și strategic în abordarea curativă a instabilității vertebrale displastice: pentru instabilitatea complicată primul gest curativ este cel ce tinde spre anularea sau prevenirea aprofundării complicațiilor produse deja; pentru lichidarea instabilității se impune majorarea capacităților portante ale segmentului vertebral motor (a corpurilor și discurilor intervertebrale). Soluțiile tactice de această orientare sunt destul de variate și includ un întreg arsenal de procedee conservative și operative de tratament. Dintre cele chirurgicale cea mai argumentată este spondilolisteza posterioară. De aceea, este mai bine ca bolnavii să fie operați la vârste tinere și să se realizeze operații stabilizatoare, fără a interveni pe canalul spinal, prevenind stenozarea acestuia, decât să se opereze pacienți vârstnici cu variante de proces displastic stenozant.

Summary

Displastic process is characterised by that is degenerate-dystrophic changes arise in vertebral elements reducing its rigidity. It leads to instability development which is realized mainly in the form of pathological vertebrae moving, superfluous deformations of a fibrous ring and backbone deformation. On any of development stages of displastic process, increase of the broken bearing ability of a backbone can stop its instability. Principle questions of medical tactics at displastic vertebral diseases are based on the three main positions analysis: character of pathological changes; presence and expressiveness of neurological infringements; clinic-radiological and biomechanical vertebral conditions. The resulted theoretical constructions give the chance, to formulate a number of positions in aspect of strategy and treatment tactics at displastic vertebral instability. At the complicated instability on the foreground of medical actions necessity of liquidation or the prevention of aggravation of complications enters, for instability liquidation increase of bearing ability vertebral – impellent segment (bodies of vertebrae and intervertebral disks) is necessary. This direction tactical decisions are various and include an arsenal conservative, and operative techniques of treatment. From surgical methods it is most proved posterior spine fusion. From this view point, it is better to operate patients at young age and to apply stabilizing operation without intervention on vertebral channel and to warn, it stricture formation, than to carry out decompression - stabilizing operation at adult patients with stricture formation variant displastic process.

Aparatul locomotor se consideră stabil, dacă solicitările din exterior încadrate în limita capacității portante acesta le suportă fără a se deteriora, fără a se deforma excesiv și fără a provoca devieri fiziologic improprii în articulații. În schimb, instabilitatea coloanei afectează invariabil capacitatea sa funcțională și doar calitatea coloanei vertebrale de a suporta solicitările din exterior este cea care poate caracte-

riza gradul de instabilitate vertebrală (prin semne clinice) și insemnele deteriorărilor structurale (semne radiologice). Subcapacitatea portantă a coloanei la acțiunea solicitărilor din exterior se traduce prin deformații excesive, prin devieri patologice (ca sens și mărime) sau prin distrugerea elementelor acesteia, sub forma unor deformații excesive ale inelului fibros [3, 4].

Caracterul deformațiilor excesive pe fundal de instabilitate se poate modifica în funcție de schimbarea proprietăților mecanice ale structurilor coloanei, la rândul lor definite de specificul procesului displazic și stadiul lui evolutiv. Schematic se poate delimita caracterul elastic sau plastic al deformării elementelor coloanei cu instabilitate. Dacă în caz de deformare elastică aceasta este reversibilă, adică dispăre complet la diminuarea efortului, atunci deformarea de caracter plastic lasă obligativ deformații reziduale. În displazii dezvoltarea instabilității rezultă din acumularea modificărilor ce se produc treptat, cu toate acestea, manifestările clinice se pot afișa nu doar treptat ci și subit. În ultimul caz modificările acumulate treptat vor determina după un posibil salt trecerea la o stare calitativ nouă [2].

Procesul displazic se caracterizează de apariția modificărilor degenerativ-distrofice în elementele SVM care îi diminuează rezistența. Aceasta din urmă conduce la instabilitate realizată preponderent sub formă de deviații patologice ale vertebrelor, deformații excesive ale inelului fibros și ale corpurilor vertebrale. Și unele și altele apar în urma presiunilor din exterior asupra coloanei. Pentru leziunile degenerativ-distrofice ale discurilor intervertebrale din segmental lombar este caracteristică apariția instabilității segmentare. Mai frecvent se lezează discurile L4, L5, S1, suscitând dezvoltarea blocurilor și artrozelor din articulațiile intervertebrale. Instabilitatea segmentară progresivă poate interesa succesiv după disc și alte compartimente ale SVM urmând dezvoltarea retro- și antelistezei vertebrale.

La oricare din aceste stadii de evoluție a procesului displazic prin ameliorarea capacităților portante ale coloanei se poate jugula instabilitatea acesteia.

Aspectele de principiu ale tacticii curative în raport cu maladiile displazice ale coloanei se pot elucida prin analiza a trei poziții de suport:

- caracterul modificărilor patologice;
- prezența și expresia tulburărilor neurologice;
- statutul clinico-radiologic și biomecanic al coloanei vertebrale.

Odată oprită instabilitatea, este foarte important să se estimeze prognoza posibilelor finalități. Se pot anticipa două scenarii de finalizare a instabilității:

- unul favorabil, care presupune refacerea stabilității vertebrale, fără deformații restante sau cu unele diformități admise, necomplicate de dereglări secundare ale coloanei vertebrale, fără atingeri ale nervilor și elementelor vasculare ale acesteia;
- unul defavorabil, care include redresarea stabilității coloanei, dar cu deformații reziduale inacceptabile funcțional, cu instabilitate progresivă, cu trecerea instabilității necomplicate (dereglări neurologice) în una complicată.

La pacienții ce prezintă procese displazice cu șanse minime de progresiune a deformației și fără stenoza canalului spinal tratamentul conservativ poate fi unul eficient pe parcursul a mai multor ani. Receptura curelor conservative depinde de sindroamele clinice prezentate de pacient. Instabilitatea oricărui segment vertebral poate suscita blocuri funcționale, care se pot anula cu ajutorul terapiei manuale. Blocurile funcționale lejere apar subit și dispar spontan la fel de ușor în cadrul unor anumite mișcări și se preschimbă cu sindromul dureros de instabilitate.

Aceste blocuri funcționale instabile necesită nu atât tratament, cât măsuri de prevenire, care se rezumă de fapt la tratamentul instabilității. În blocurile mai accentuate și rezistente, care servesc drept factori patogenici de progresiune a dislocării vertebrale, anularea blocadelor funcționale este cea mai importantă sarcină de tratament conservativ. Exercițiile de relaxare postizometrică, masajul relaxant, tracția ("Detensor"-terapie), 2-5 ședințe de terapie manuală cu aplicarea unor tehnici blânde sau manipulații de repunere, injecțiile paravertebrale cu preparate antihomoxice și ca alternativă – blocada paravertebrală cu utilizarea de anestetice și corticosteroizi. După anularea blocului, chiar și după dispariția completă a semnelor clinice, se va lua în calcul faptul că capacitatea portantă a acestui disc este diminuată, iar bolnavului i se vor recomanda măsuri curative respective. Tratarea instabilității include regim ortopedic, ortezare, gimnastică curativă, masaj și electrostimulare musculară, tratament balneo-sanatorial etc. [1].

În cazul pacienților cu instabilitate mono- sau polisegmentară, la care dislocarea lineară nu depășește de 4 mm, se indică aplicarea metodei de fibrotizate artificială a ligamentelor (FAL). Speranțele de restabilizare a segmentelor vertebrale la bolnavii cu ante- sau retrolisteză de peste 4 mm sunt nefundamentate. Chiar în situația anchilozei spontane a segmentului L5-S1, bolnavii vor rămâne cu instabilitatea sau hipermobilitatea segmentului L4-L5, de aceea obiectivul prim al terapiei conservative este cel de atenuare a sindromului algic de instabilitate și profilaxia recidivelor de blocaj funcțional.

Pacienților cu proces displazic progredient și celor cu proces displazic nonprogresiv, dar rezistent la terapia conservativă li se indică tratament chirurgical. Alegerea tacticii chirurgicale depinde de gradul de probabilitate a progresiunii procesului, de prezența sau lipsa instabilității și stenozei canalului spinal. Este clar, că variantele nonstenozante necesită intervenții stabilizante, iar cele stenozante – soluții chirurgicale decompresiv-stabilizante. Dacă pe parcursul a 2-4 luni conflictul discradicular nu poate fi amendat prin nici o metodă conservativă, se indică tratament operator. Scopul intervenției este cel de lichidare a compresiunii (protruziei, herniei) segmentului discal pe rădăcina nervoasă – adică decompresivizarea rădăcinii nervoase din partea canalului spinal prin interlaminectomie foraminală.

În situația procesului displazic cu instabilitate moderată, care se manifestă în principal prin lombalgie suscitată de efortul dinamic asupra coloanei, și care trece în ischialgie ce se va exprima în funcție de sarcina coloanei: cu cât mai important este efortul, cu atât mai vii sunt durerile lombare. Radiografiile uzuale atestă semne degenerative incipiente. Radiografiile funcționale relevă dislocarea vertebrală în sens orizontal (ante- sau retrolisteză). Obiectivul curativ este cel de stabilizare a coloanei, care se poate reuși fie prin măsuri curative, fie pe cale operatorie. Tratamentul conservativ, care tinde să consolideze aparatul musculo-ligamentar al coloanei vertebrale este eficient la rata de 82% în instabilitatea moderată. În alte 18% de cazuri terapia conservativă este ineficientă, iar cauzele eșecului sunt dislocarea vertebrei (ante- sau retrolisteză), deformarea canalului spinal și a spațiului intervertebral, degenerescența musculară și articulară, care nu sunt în stare să compenseze solicitarea de pe coloană. În aceste cazuri devine inevitabilă soluția radicală.

Tratamentul operator se rezumă la lichidarea deplasării

vertebrale, a deformației canalului spinal și a găurii intervertebrale, la lărgirea spațiului intervertebral și stabilizarea segmentului afectat în poziția corectă. Obiectivul acesta se poate atinge prin re poziționarea vertebrei, distracția concomitentă și menținerea ei în stare re poziționată prin fixația metalică a coloanei. Sunt de preferat fasetectomia parțială și fixatorii transpediculari, care permit re poziționarea vertebrei, fixarea acesteia și extensia coloanei.

În displaziile cu spondilolistează de gradul II-III, în alunecarea anterioară a vertebrei, care deformează spațiile canalului spinal, orificiile intervertebrale, coloana în ansamblu, se prefigurează simptome neurologice și dereglări ale funcțiilor statice și dinamice ale coloanei. Insuficiența apărută se manifestă sub forma unei totale pierderi a funcției portante vertebrale, adică bolnavii nu se pot menține în poziția de ortostatism fără sprijin extern. În asemenea situații se apelează la tratamentul operator, care se va realiza prin re poziție deschisă și spondilodeză sau, dacă repunerea este imposibilă sau planează riscul de dereglaje neurologice, se face fixarea coloanei la nivelul alunecării prin utilizarea elementelor de decompresie a canalului spinal și a canalelor radiculare.

În displaziile vertebrale probele funcționale atestă mobilitatea excesivă a corpului vertebral, care afectează fermitatea complexului de sprijin anterior și favorizează alunecarea înainte a corpului. Ideea tratamentului conservativ și tactica expectativă nu contravin conceptului patogenetic al maladiei, dar abordarea fiecărui pacient trebuie să fie una strict individuală. Dacă se accentuează instabilitatea, semnele de alunecare a vertebrelor și în condiția altor circumstanțe defavorabile (anomalii), care amplifică deformabilitatea și reduc fermitatea segmentului motor, se va proceda la tratamentul chirurgical preventiv fără vreo amânare. Operația de elecție în acest caz va fi fixarea transpediculară multisegmentară a arcurilor și corpurilor vertebrale combinată cu fasetectomie parțială, dacă discul intervertebral este suficient de păstrat la nivelul luxației și sunt lipsă dereglările radiculare.

În variantele stabile (protruzie, hernie de disc) operația va urmări decompresia rădăcinii nervoase, care se realizează prin abordare, fie anterioară, fie posterioară cu fixarea osteoplastică a coloanei. În formele instabile de proces displazic – tratamentul va tinde spre fixarea, stabilizarea segmentului instabil prin consolidarea aparatului musculo-ligamentar cu manevre conservative (masaj, gimnastică curativă). Dacă acestea sunt ineficiente, se impune re poziția vertebrei dislocate. Caracterul reducerii și procedeu de fixare se vor alege după localizarea procesului și în funcție de numărul segmentelor afectate. În displaziile cu instabilitatea absolută, corectarea deformației și fixarea se efectuează cu ajutorul unor dispozitive re poziționale special elaborate de noi.

Așadar, în displaziile stabile se indică în principal tratamentul conservativ. Aplicarea diferitor procedee operatorii de tratament este strict diferențiată și adaptată tipului de displazie și instabilitate rezultată din aceasta. Procedeele de tratament aplicate pe segmentul vertebral lombar trebuie să se conformeze cu strictețe factorilor etiologici și celor patogenetici, care condiționează și întrețin dezvoltarea maladiei, precum și stadiului maladiv. Indicația de bază a tratamentului operator este instabilitatea vertebrală apărută pe fundalul procesului displazic, dacă tratamentul conservator nu a

reșit restabilirea capacității portante a coloanei sau dacă instabilitatea denotă tendințe de progresiune. S-a observat faptul, că cu cât mai devreme este inițiat tratamentul, cu atât mai perfect este rezultatul curativ, iar dacă tratamentul se aplică la etape timpurii de boală, acesta poate preveni progresiunea procesului.

La pacienții cu procese displazice una din cauzele principale de persistență a durerii lombare în perioadele următoare intervenției operatorii și de eșec curativ la etape mai îndepărtate de la spondilodeză este sindromul „segmentului alăturat”. În această relație la pacienții cu ante- și retrospondilolistează se cere ca spondilodeza și fixarea instrumentală să se adreseze nu doar segmentului cu deviație, dar și celui supraiacent. O alternativă în aceste situații se poate considera FAS. Aceasta este o condiție foarte importantă pentru eficiența tratamentului chirurgical la etape îndepărtate. Pentru profilaxia sindromului algic postoperator este necesară denervarea intraoperatorie – rezecarea ramului medial al nervului rahidian.

La pacienții cu semne radiologice absente de degenerare a discului intervertebral, cu hipoplazia apofizelor odontoide tratamentul se poate limita la o spondilodeză posterioară cu fixarea instrumentală a plăcii ХНИИОТ și fasciectomie parțială cu antrenarea segmentelor adiacente, dar dacă s-au apreciat semne de degenerare discală, hipoplazia apofizelor odontoide, atunci se va prefera fixarea transpediculară, care în cazul spondilolistezei spondilitice se va completa cu restabilirea suportului intervertebral, adică se execută spondilodeză intervertebrală circumscrisă cu fixare instrumentală. Cea mai importantă condiție de păstrare a rigidității de fixare în cazul folosirii dispozitivelor transpediculare este suportul sigur între corpurile vertebrelor și trecerea șuruburilor transpediculare la cca 30° față de mijlocul suprafeței sagitale.

Deformația unghiulară și cifoza lombosacrată determină ante- sau retroversia sacrului, retroversia bazinului, retrolisteza sau hiperextensiunea vertebrei L4, care pot modifica esențial condițiile biomecanice de funcționare a segmentelor vertebrale inferioare, a articulațiilor iliosacrale și articulațiilor coxofemorale.

În aceste condiții eliminarea sau reducerea deplasării unghiulare este justificată și rațională, dar pentru menținerea corecției realizate este necesară instrumentația transpediculară. Reducerea dislocării liniare este un procedeu de restabilire (diminuare) a balanței vertebro-pelviene și deci de eficientizare a operațiilor stabilizatoare.

Tratamentul chirurgical al formelor stenozante de procesul displazic trebuie să includă decompresia pleneră a canalului vertebral și stabilizarea efectivă a segmentelor vertebrale. Alegerea manevrei optime de decompresie a canalului vertebral depinde de forma procesului de displazie stenozantă și de mecanismele de producere a stenozei vertebrale, care întotdeauna este specifică la fiecare pacient concret.

În antelisteze (spondilolisteze displazice fără liză) stenozarea canalului vertebral este condiționată de apropierea arcului vertebral și a unghiului postero-superior al corpului vertebrei adiacente din cauza deplasării anterioare și a gradului de elongație disproporționată a elementelor interarticulare și a piciorușelor arcului, apoi și de deplasarea dorsală insuficientă a arcului. Deci, o decompresie maximală se poate obține din contul rezecției arcului vertebrei deplasate. În toate cazurile,

decompresia trebuie efectuată doar prin acces posterior. Pacienții cu spondilolisteză stenozantă nu prezintă îngustarea segmentului central, dar se atestă îngustarea segmentelor laterale și foraminale din cauza inserției în zona de spondiloliză și mai departe spre suprafața superioară a sacului, a apofizelor articulare ale vertebrei L4, de asemenea și din cauza hiperplaziei maselor fibrocartilaginose de pe ariile cu spondiloliză. Altfel spus, compresionarea elementelor medulare din canalul vertebral are loc doar pe sectoarele postero-laterale, iar o decompresie adecvată în acest caz poate fi obținută numai prin abord posterior. Decompresia trebuie să includă rezecția parțială a vârfurilor apofizelor articulare L4. Rezecția vârfurilor articulare se poate aplica și pe poziția de element de profilaxie a stenozei, în special dacă acestea au semne de hiperplazie. Prin urmare, alegerea metodei de decompresie la bolnavii cu displazie stenozantă se poate soluționa adecvat doar în baza principiilor prezentate mai sus. Obiectivele de stabilizare și decompresie ale tratamentului chirurgical se pot realiza cu succes în două etape.

În absoluta majoritate de cazuri de instabilitate segmentară incipientă, care este una din situațiile patologice timpurii ale procesului displazic și implică modificarea poziției de solicitare a segmentului, se poate atinge remisiunea prin metode conservative uzuale (respectarea regimului ortopedic, proteze mai ușoare, masaj etc.).

În această situație sunt mai indicate procedeele de terapie conservativă și doar dacă toate intervențiile patogenetic argumentate, realizate insistent și în regim activ au eșuat, se poate apela la tratamentul cum este cel chirurgical.

Instabilitatea segmentară accentuată este o situație patogenică caracteristică leziunilor degenerativ-distrofice avansate ale discului intervertebral și se datorează nu doar reducerii forței de contracție segmentară, ci și pierderii calităților fixatoare ale materiei inelului fibros. La asemenea bolnavi cel mai indicat este tratamentul chirurgical. Creșterea sarcinii de alunecare care aduce la instabilitatea segmentului vertebral, cauzată probabil de displaziile care diminuează fermitatea structurilor posterioare ale coloanei vertebrale, de displazia discului, corpului vertebral, sau a dezechilibrărilor musculare. Dislocarea absolută devine posibilă atunci când toți factorii relevați se combină și acționează unitar.

Tratamentul chirurgical este cel care trebuie să se opună tuturor factorilor descriși și care concură la dislocarea vertebrală, să restabilească structurile vertebrale posterioare, funcția fiziologică a mușchilor într-o reechilibrare a structurilor anterioare și posterioare ale coloanei vertebrale. Toate acestea sunt posibile în cadrul conceptual de constituire a blocului osos. Pentru a reuși un rezultat bun se cere lichidarea completă a dislocării, consolidarea structurilor osoase, restabilirea conturului sagital al coloanei vertebrale și a echilibrului vertebro-pelvic. Pentru estimarea echilibrului vertebro-pelvic și prognozarea evolutivă a maladiei, inclusiv sub acțiunea tratamentelor conservative și chirurgicale, diferiți autori se bazează pe criterii diferite. Noi, de exemplu, folosim drept reper verticală ce pornește de la unghiul antero-inferior C7 și care trebuie să coboare pe după capurile oaselor femurale.

La elaborarea programului de tratament chirurgical luăm în calcul două tipuri de dislocare: retrolistează și antelistează (spondilolisteză – displazică și spondilolitică), apoi considerăm prezența și caracterul simptomatologiei neurologice. Spondilolisteză displazică este tipică pentru vârsta de copil, care adesea progresează până la stadiul 3-4. Spondilolisteză de gradul 1-2 fără liza arcului interarticular determină îngustarea segmentului lombar al canalului spinal.

Spondilodeza intervertebrală se poate executa atât prin acces operator anterior, cât și posterior. Printre deficiențele accesului posterior trebuie de menționat posibilitatea constituirii cicatricilor în perimetrul nervilor rahidieni și ai recesului dural, dezvoltarea stenozei cicatriceale a segmentului lombar al canalului vertebral și posibilitatea complicațiilor neurologice. Consecințe neurologice pot rezulta și de pe urma manipulațiilor prea traumatizante asupra canalului spinal. Iată de ce, în opinia noastră, se va evita deschiderea inutilă a canalului vertebral.

Acest moment se poate evita la bolnavii cu dureri în coloană, dar fără deficit neurologic, însă dacă canalul spinal trebuie să fie abordat (dacă sunt prezente dereglări neurologice), atunci nervii rahidieni trebuie să fie eliberați de compresiunea prin țesuturile moi sau se indică aplicarea spondilodezei intercorporale posterioare. Natural că aceasta este calea optimă în cazurile de îngustare a canalului vertebral care asociază și deficit neurologic.

Concepțiile teoretice elaborate oferă posibilitatea de a formula unele criterii de aspect tactic și strategic în abordarea curativă a instabilității vertebrale displazice:

- pentru instabilitatea complicată primul gest curativ este cel ce tinde anularea sau prevenirea aprofundării complicațiilor produse deja;
- pentru lichidarea instabilității se impune majorarea capacităților portante ale segmentului vertebral motor (a corpurilor și discurilor intervertebrale).

Soluțiile tactice de această orientare sunt destul de variate și includ un întreg arsenal de procedee conservative și operative de tratament. Dintre cele chirurgicale cea mai argumentată este spondilolisteză posterioară [11, 13].

Deși tratamentele conservative sunt destul de eficiente la majoritatea pacienților cu procese displazice, după vârsta de 30-40 ani modificările degenerative din SVM progresează atât pe segmentul displazic, cât și în segmentele adiacente, ceea ce va genera stenoza canalului spinal, sindroame compresive, dereglări neurologice [6, 10, 12]. De aceea este mai bine ca bolnavii să fie operați la vârste tinere și să se realizeze operații stabilizatoare, fără a interveni pe canalul spinal, prevenind stenoza acestuia, decât să se opereze pacienți vârstnici cu variante de proces displazic stenozant.

Tratamentele procesului displazic nu finalizează după realizarea intervenției operatorii, deoarece urmează o riguroasă observare dispensarizată și cure dirijate pentru controlul procesului degenerativ ce continuă pe segmentele învecinate, pentru terapia complicațiilor tardive posibile și a consecințelor intervențiilor chirurgicale.

Bibliografie

1. ВЕСЕЛОВСКИЙ, В. П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991. 341 с.
 2. ЖАРКОВ, П. Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения позвоночника у взрослых и детей. М.: Медицина, 1994. с. 240.
 3. ПРОДАН, А. И., РАДЧЕНКО, В. А., КОРЖ, Н. А. Дегенеративные заболевания позвоночника. Том 1. Семиотика. Классификация. Диагностика. Харьков.: ИПП "Контраст", 2007. с. 272.
 4. ХВИСЮК, Н. И. Патогенетические аспекты клиники и лечения остеохондроза позвоночника. Харьков-Москва.: Остеохондроз позвоночника, 1992. с. 3-9.
 5. ANTONESCU, D. Diformitățile coloanei vertebrale: scolioze-chifoze. Patologia aparatului locomotor. Vol. II. Ediția medicală. București, 2008, p.164-265.
 6. ALDEA, H. Patologie degenerativă neurochirurgicală a coloanei vertebrale lombare. Ed. Dosoftel, Iași, 1997, 425p.
 7. BIRO, F. The hypermobility syndrome. Pediatrics, 1983 . p. 72-701.
 8. CAPROȘ, N. Corecția chirurgicală a diformităților scolioțice cu instrumentația Cotrell-Dubousset. Arta medica. Chișinău. 2009, №2. p.40- 46.
 9. DIAEONESCU, N., VELEANU, C., KLEEP, H. Coloana vertebrală. București: Ed. Med., 1977.
 10. LEE, C. K. Accelerated degeneration of the segment adjacent to lumbar fusion Spine. 1988. V. 13. p. 375-377.
 11. PARIS, S.V., Movement, stability and low back pain. New York, 1997. p. 319-330.
 12. PULBERE, O., Durerile de spate. Arta medica. Ediție specială. 2007. 15-18 ianuarie, p.43-47.
 13. PULBERE, O., UNGUREANU V., PULBERE, G. Caudo-radiculopatie-complicație postoperatorie în restabilizarea vertebrală segmentară prin corporodeză posterioară lombară. Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 2004, Vol. 3, p.170-74.
 14. YOSHIDA, M., Hypertrophied ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis. pathogenesis and morphologic and immunohistochemical observation. Spine, 1992. Vol.17, №11.p.1353-1360.
-

EMPIEMUL PLEURAL LA COPII (REVISTA LITERATURII)

PLEURAL EMPYEMA IN CHILDREN (A REVIEW)

Stanislav BABUCI¹, Ion NEGRU²

USMF „N. Testemițanu”, laboratorul „Infecții chirurgicale la copii”

¹-dr. hab. med., conferențiar cercetător

²-medic rezident chirurg pediatru, catedra chirurgie pediatrică

Rezumat

Articolul reprezintă o analiză minuțioasă a datelor literaturii contemporane ce țin de aspectele etiopatogenetice ale empiemului pleural la copii.

Este specificat peisajul microbial, caracterul florei bacteriene depinzând de maladiile care au determinat dezvoltarea pleureziei. Este pusă în discuție atitudinea medico-chirurgicală față de această maladie, fiind descrise mai multe metode de tratament. De asemenea, autorii prezintă diverse opinii, de cele mai multe ori controversate, în privința folosirii substanțelor proteolitice în tratamentul intrapleural al empiemului pleural.

Multitudinea datelor literaturii consacrate problemei în cauză, caracterul contradictoriu al acestora, lipsa unor algoritmi clari de tratament impune necesitatea inițierii unui studiu al empiemului pleural la copii.

Summary

This article represents a detailed analysis of the modern literature data regarding etiological and pathogenetic aspects of the pleural empyema in children.

The microbial scenery is described, the character of the microbial flora depending on the disease that caused empyema. The medical and surgical attitude towards this pathology is discussed, some treatment methods being reflected. Furthermore authors present a lot of controversial opinions regarding use of the proteolytic substances in the intrapleural treatment of the pleural empyema.

The multitude of the literature data dedicated to this problem, the contradictory character of them, lack of clear treatment algorithms invoke the necessity of a new research of pleural empyema in children.

Introducere

Empiemul pleural reprezintă o colecție purulentă în spațiul cavității pleurale, care continuă să pună probleme de conduită terapeutică chiar și acum, în era antibioticelor, și este prezentă îndeosebi la copii. Încă Hipocrat spunea că omul cu empiem trebuie să moară la a 14-a zi dacă nu se intervine, propunând drenarea cavității pleurale cu tub [1, 10, 16]. Ulterior, pe parcursul anilor, acceptabilitatea de a interveni chirurgical în cavitatea pleurală a fost pusă în permanentă discuție. Prin 1835 chirurgul lui Napoleon, Dupuytren, fiind bolnav și având empiem, spunea că mai curând o să moară în mâinile lui Dumnezeu decât în mâinile chirurgilor, el trăind 12 zile [16]. Graham și Bell (1918) au fost primii care au elaborat și au descris principiile de bază în tratamentul empiemului pleural: drenarea colecției purulente, obliterarea spațiului empiemic și tratamentul focarului principal de infecție [10].

Etiopatogenie. În multe regiuni ale lumii empiemul pleural continuă să înregistreze o frecvență în creștere [31], unii autori indicând prezența acestuia la 3,3:100 000 copii [14]. În 4-15% cazuri survine cronicizarea maladii. Acest articol nu prevede descrierea pleureziilor dezvoltate în cirozele hepatice, afecțiunile cardiace, pancreatite, dializă, vasculite.

În marea majoritate a cazurilor pleureziile și empiemul pleural se dezvoltă secundar în cadrul pneumoniilor bacteriene [27], mai frecvent fiind cauzate de pneumoniile bacteriene distructive la copii [13]. Empiemul pleural poate fi cauzat de

abcesul pulmonar, supurațiile bronhopulmonare cronice, focare septice din vecinătate și la distanță, plăgile și contuziile toracice, infecția generalizată etc., mai rar apare după intervențiile chirurgicale la organele cutiei toracice. De asemenea, tuberculoza și infecția parazitară pot fi incluse printre factorii etiologici ai pleureziilor, pentru aceste infecții fiind caracteristică afectarea bilaterală [3]. Pleureziile de etiologie tuberculoasă constituie circa 6% [11].

Agentul microbial este izolat din conținutul cavității pleurale numai în 17-42% cazuri [7, 33]. Conform rezultatelor unor studii microbiologice, în cazurile de empiem pleural, predomină flora aerobă (67% cazuri), flora anaerobă fiind depistată în 24% cazuri. Totodată, flora mixtă constituie circa 10% din numărul total de bolnavi cu această patologie. De remarcat că caracterul florei bacteriene depinde de maladiile care au determinat dezvoltarea pleureziei, flora anaerobă mai frecvent fiind depistată în pleureziile dezvoltate în cadrul pneumoniilor prin aspirație, abceselor pulmonare, abceselor subdiafragmatice, abceselor de origine orofaringiană [6]. În același timp unele comunicări indică predominarea florei anaerobe, depistată cu o frecvență de până la 76% din cazurile de empiem pleural [11]. Dacă în anii 50 - 70 ai secolului trecut spectrul microbial depistat în cazul empiemului pleural la copii era dominat de *Staphylococcus aureus*, în prezent tot mai des sunt izolate din conținutul pleural culturi *Streptococcus pneumoniae* [7, 31], *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* sau

Streptococcus β -haemolytic [30]. Flora anaerobă în empiemul pleural mai frecvent este reprezentată de *Yersinia*, *Bacteroides* sp., *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Peptostreptococcus* și *Fusobacterium* [I. Brook, 1990, A. Quadri, A. H. Thomson, 2002]. Printre alți agenții bacterieni depistați rar, în diverse forme de pleurezie, au fost *Mycoplasma pneumoniae* [26], *Klebsiella* [9], *Proteus*, *Enterobacter* [24], infecția fungică [18]. De remarcat că profilul etiologic bacterian răspunzător de dezvoltarea pleureziilor la copii în diferite regiuni ale lumii este diferit.

Fiziologic, cavitatea pleurală conține lichid în cantitate de 0,3ml/kg [28], în care pot fi depistate celule mezoteliale, limfocite, macrofage. De asemenea, lichidul pleural conține proteine (0,1 g/l), lactatdehidrogenază, comparativ cu conținutul plasmatic are un nivel mai mare de bicarbonați, un nivel mai mic de sodiu, conținutul de glucoză fiind același [11].

Patogenia supurațiilor pleurale este legată de acumularea neutrofilelor, limfocitelor, granulocitelor acidofile, degranularea lor sporită pe endoteliul rețelei capilare apare odată cu creșterea permeabilității vasculare. Gravitatea procesului inflamator pleural în mare măsură este determinat de acțiunea hidrolazelor lizozomale. De asemenea, procesul inflamator pleural este mediat de cascada citokinică: Il-1, Il-6, Il-8, TNF care, în anumită măsură, participă la dezvoltarea fazei de exudație pleurală. În același timp a fost demonstrat rolul toxinelor microbiene la dezvoltarea disfuncției stratului monocelular mezotelial odată cu creșterea permeabilității lui pentru bacterii, proteine macromoleculare etc. [25]. Ulterior, migrația masivă a neutrofilelor determină activizarea cascadei factorilor de coagulare cu micșorarea activității fibrinolitice, care determină apariția depunerilor de fibrină [13]. Ținând cont de aspectele patogenetice în evoluția pleureziilor pot fi destinate 3 stadii [1], descrise și la copii [23]:

1. Stadiul exudativ – are loc acumularea exudatului în cavitatea pleurală, mecanismul de apariție fiind explicat prin creșterea cantității de lichid interstițial pulmonar, care este transportat spre pleură și provoacă creșterea permeabilității capilarelor pleurei. În această fază lichidul pleural nu conține floră bacteriană, nivelul glucozei depășește 60 mg/dl, pH exudatului pleural este mai mare de 7,2, conținutul lactatdehidrogenazei în exudatul pleural este cam de 3 ori mai mic comparativ cu valorile conținutului plasmatic. De obicei, în acest stadiu lichidul pleural nu conține bacterii [25].

2. Stadiul fibrinopurulent – în conținutul lichid al cavității pleurale se depistează flora bacteriană, nivelul glucozei în conținutul pleural scade sub 60 mg/dl, pH devine mai mic de 7,2, conținutul lactatdehidrogenazei depășește de 3 ori limitele superioare ale conținutului normal plasmatic. Are loc localizarea conținutului purulent.

3. Stadiul de organizare – acumularea unei cantități semnificative de fibrină și a unui număr sporit de fibroblaști, reabsorbția conținutului lichid cu închistarea conținutului purulent, dezvoltarea unor procese fibroplastice cu formarea de țesut cicatricial al pleurei.

Tabloul clinic și diagnosticul. Tabloul clinic al supurațiilor pleurale este dominat de sindromul de intoxicație și insuficiența pulmonară. Empiemul pulmonar poate debuta acut, cu alterarea stării generale, însoțit de dureri toracice, febră, frisoane sau poate avea un debut mai lent, simptomele clinice instalându-se treptat. Pentru empiemul pleural este caracteristic tusea pleu-

rală seacă și dispnea. În cazul asocierii fistulei bronhopleurale tusea devine productivă, poate apărea vomica, secreția purulentă fiind abundentă, agravându-se și dispneea.

În diagnosticul pleureziilor, inclusiv al empiemului pleural, examenul radiologic este cea mai răspândită metodă, mulți ani fiind unica metodă informativă. Tabloul radiologic al empiemului pleural este variabil, corepunzând uneia din formele piotorace, parțială sau totală, piopneumotorace parțială, necompresivă sau compresivă [13].

Tomografia computerizată este apreciată de marea majoritate a autorilor ca cea mai efectivă metodă imagistică folosită în diagnosticul pleureziilor, care permite de a depista nu numai prezența lichidului în cavitatea pleurală, dar și de a concretiza localizarea, volumul, gradul de implicare a plămânului în procesul patologic. În acest context RMN are o întrebuintare limitată [19].

Este necesar de efectuat analiza microbiologică a lichidului pleural, sângelui și sputei și examenul citologic al lichidului pleural. De asemenea, se recomandă determinarea titrului de antistreptolizină O.

Tratamentul. Tactica de tratament al empiemului pleural este pusă în discuție până în prezent, mai ales când este aplicată la copii. Opțiunile terapeutice în empiemul pleural include antibioterapia sistemică, toracocenteza, toracostomia cu sau fără folosirea instalațiilor cu substanțe fibrinolitice sau includerea a unor metode mai agresive chirurgicale: tehnici toracoscopice, minitoracotomie, toracotomie largă cu decorticare, decorticarea toracoscopică [22].

Având în vedere că concretizarea agentului microbial și antibioticograma pot fi definitive numai după 2-3 zile, pacienților li se indică administrarea intravenoasă a antibioticelor cu spectru larg de acțiune, corespunzător sensibilității agentului patogen. De remarcat că nu întotdeauna este izolată cultura agentului patogen [13]. În indicarea antibioticului este necesar de a lua în considerare gradul de penetrare a preparatului spațiului pleural, în acest context mai avantajoase fiind penicilinele și cefalosporinele. Aminoglicozidele au un grad mai mic de pătrundere în cavitatea pleurală și sunt inactivate de acidoză [15]. Autorii recomandă de a combina cefalosporinele de generația a două cu amoxicilina sau cu metranidazol (pentru ștamurile penicilinrezistente). Este rezonabil folosirea monoterapiei cu clindamicină. În unele cazuri se poate recurge la folosirea carbapenemelor (meropenem), cefalosporinelor de generația a treia, penicinelor antipseudomonice (piperacilin), care au și acțiune antianaerobică [11].

Atât toracocenteza, cât și toracostomia cu aplicarea drenului tubular, au ca scop evacuarea conținutului purulent intrapleural și reexpansiunea plămânului. Toracocenteza a fost propusă ca metodă de tratament al pleureziilor încă la mijlocul sec. al XIX-lea [20]. Mai târziu (1962) toracocenteza a fost recomandată ca metodă de tratament în faza exudativă a empiemului netuberculos [2]. Actualmente autorii recomandă ca toracocenteza să fie efectuată sub controlul examenului sonografic. Acest fapt permite nu numai de a puncta la concret colecțiile purulente, dar și de a exclude producerea unor potențiale complicații: așezarea plămânului cu dezvoltarea pneumotoraxului, lezarea diafragmei, ficatului, splinei, rinichilor ducând la dezvoltarea hematoamelor [13].

Toracostomia constă în efectuarea unei microtoracotomii cu aplicarea a unui sau câtorva tuburi de dren. Drenarea ca-

vității pleurale poate fi efectuată cu un tub cu diametru mare sau cateter cu diametrul mic. În ultimii ani autorii recomandă ca intervenția să fie efectuată sub controlul radiologic sau ultrasonografic [11]. De obicei aplicarea drenurilor tubulare este folosită în faza fibrinopurulentă, când puncțiile pleurale sunt mai puțin efective. Există metoda de drenaj pleural închis (de tip Bulau) și drenaj aspirativ. Indiferent de tabloul radiologic drenul tubular trebuie înlăturat odată ce încetează să funcționeze [5]. Incidentele și accidentele toracocentezei cu drenarea cavității pleurale includ [13]: șoc pleural, șoc anafilactic, hemoragie prin lezarea vaselor intercostale, lezarea esofagului, diafragmei, tulburări de ritm cardiac, embolie cerebrală, emfizem subcutanat, nevralgie intercostală, lezarea plămânului cu hemoragie consecutivă etc. Marea majoritate a autorilor remarcă că utilizarea toracocentezei toracostomiei în fazele tardive ale empiemului se dovedesc a fi mai puțin efective [29].

Există păreri contradictorii în privința folosirii substanțelor proteolitice în tratamentul intrapleural al empiemului pleural. Unele studii indică avantajele administrării intrapleurale a unor substanțe cu acțiune fibrinolitice, așa ca urokinaza [32, 33] sau streptokinaza [36]. În același timp unii autori nu au constatat careva priorități în folosirea intrapleurală a remedilor fibrinolitice [21].

Începând cu stadiul fibrinopurulent al maladiei conținutul cavității pleurale are un caracter vâscos, cu o cantitate mare de fibrină, intrapleural ulterior dezvoltându-se multiple aderențe. În aceste condiții doar drenarea cavității cu dren tubular nu permite o sanare adecvată a cavității pleurale, impunându-se necesitatea administrării intrapleurale a remediilor cu acțiune fibrinolitice [36]. Metoda de fibrinoliză chimică în tratamentul pleureziilor a fost propusă în anul 1949, în calitate de remedii cu acțiune fibrinolitice folosindu-se streptokinaza și streptodornaza [34]. Streptokinaza este un ferment proteolitic de origine bacteriană, recomandat de autori în tratamentul fibrinolitic intrapleural în stadiul II al maladiei în doză 12 000 U/kg. În stadiul III administrarea intrapleurală a streptokinazei este puțin efectivă. Administrarea intrapleurală a preparatului a înregistrat unele reacții adverse: hemoragii pleurale, dureri toracice, reacții alergice [36]. Urokinaza se administrează intrapleural de două ori pe zi timp de 3 zile (6 doze în total) în doză de 10 000 U dizolvată cu 10 ml soluție fiziologică administrată copiilor cu masa corporală mai mică de 10 kg și 40 000 dizolvată cu 40 ml soluție fiziologică – pentru copiii cu masa corporală ce depășește 10 kg [4].

În acest context Eva Gudumac și coaut. (2001) au propus o metodă efectivă de sanare a cavității pleurale în cazul empiemului pleural dezvoltat în cadrul pneumoniilor bacteriene

distructive la copii. După înlăturarea conținutului purulent din cavitatea pleurală cu ajutorul puncției sau a drenului intrapleural cavitatea pleurală se spală cu soluție fiziologică sau acid aminocapronic cu administrarea locală a antibioticelor și a fermenților proteolitici. Presiunea de administrare intrapleurală trebuie să fie mică din cauza riscului de a împinge lichidul din pleura infectată prin fistulele pleurobronhiale și a răspândirii infecției. În calitate de fermenți proteolitici autorii recomandă folosirea tripsinei și chimotripsinei [13].

Actualmente sunt în stadiul de experiență elaborarea a noi scheme cu administrarea intrapleurală a preparatelor fibrinolitice de generație nouă. Există rezultate îmbucurătoare în urma unor studii, care au confirmat eficacitatea terapeutică în folosirea combinată a dezoxiribonucleazei recombinante umane cu alte plase, care este un activator tisular recombinant al profibrinolizinei [37].

De menționat că eficacitatea terapiei fibrinolitice intrapleurale poate fi compromisă de dezvoltarea unor complicații grave, cum ar fi embolia gazoasă cerebrală [M. Menendez-Gonzalez et al., 2007].

De asemenea, tratamentul conservativ al empiemului pleural include: antiinflamatorii, măsuri de corecție imună, atenuarea hiperfermentemiei cu preparate antiproteolitice (Contrical, Trasilol etc.), terapia de corecție a modificărilor microcirculatorii, terapia infuzională cu corecția modificărilor metabolice, antioxidante, vitaminoterapie [13]. De remarcat că în perioada acută a bolii nu se recomandă proceduri fizioterapeutice.

Cu toate că drenarea cavității pleurale cu dren tubular s-a dovedit a fi o metodă efectivă în tratamentul empiemului pleural la copii, nu întotdeauna bolnavii ajung în instituțiile medicale în fazele incipiente ale maladiei în primele 24-72 ore de la debutul bolii, în fazele tardive această metodă fiind mai puțin efectivă [17]. În fazele avansate ale maladiei, cu dezvoltarea proceselor de organizare, în empiemul cronic autorii recomandă folosirea metodelor chirurgicale miniinvasive – decorticarea toracoscopică videoasistată [35]. În ultimii ani sanarea cavității pleurale cu ajutorul metodei toracoscopice videoasistate este propusă de a fi folosită chiar în fazele precoce ale empiemului pleural, fiind apreciată ca o metodă mai efectivă comparativ cu drenarea cavității pleurale [19].

În dezvoltarea empiemului pleural cronic cu compresia și limitarea excursiei pulmonare, în atelectazia pulmonară se recomandă operația de decorticare, care poate fi efectuată prin toracotomie largă [8] sau prin metoda toracoscopică [12].

Așadar, în pofida succeselor realizate de-a lungul anilor, această problemă pune în continuare numeroase întrebări, soluționarea lor cerând o rezolvare stringentă.

Bibliografie

1. Acharya P.R., Shah K.V. Empyema thoracis: A clinical study. *Ann. Thorac. Med.* 2007; 2:14-7.
2. Andrews N.C., Parker E.F., Shaw R.R. et al. Management of nontuberculous empyema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1962; 85:935-6.
3. Bai K.J., Wu I.H., Yu M.C. et al. Tuberculous empyema. *Respirology.* 1998; 3:261-6.
4. Balfour-Lynn I.M. Some consensus but little evidence: guidelines on management of pleural infection in children. *Thorax.* 2005; 60:94-6.
5. Baranwal A.K., Singh R.K., Kuman L. Empyema thoracis: 10-year comparative review of hospitalised children from south Asia. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88:1009-14.
6. Brook I. Microbiology of empyema in children and adolescents. *Pediatrics.* 1990; 85(5):722-6.
7. Byington C.L., Spencer L.Y., Johnson T.A. et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34:434-40.

8. Carey J.A., Hamilton J.R.L., Spencer D.A. et al. Empyema thoracis: a role for open thoracotomy and decortication. *Arch. Dis. Child.* 1998; 79:510-3.
 9. Chen K.Y., Hsueh P.R., Liaw Y.S. et al. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus. *Chest.* 2000; 117:1685-9.
 10. Cohen G., Hjortdal V., Ricci M. et al. Primary thoracoscopic treatment of empyema in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125:79-84.
 11. Davies C.H., Gleeson F.V., Davies R.J.O. BTS guidelines on the management of pleural infection. *Thorax.* 2003; 58 (Suppl II):18-28.
 12. Drain A.J., Feruson J.I., Sayeed R.S. et al. Definitive management of advanced empyema by two-window video-assisted surgery. *Asian Cardiovasc. Ann.* 2007; 15:238-9.
 13. Gudumac Eva, Babuci V. Gudumac V. et al. Pneumoniile bacteriene distructive acute la copii. Chişinău. CEP „Medicina” 2001. 196 c.
 14. Hardie W., Bokulic R., Garcia V.F. et al. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22:1057-63.
 15. Hughes C.E., Van Scoy R.E. Antibiotic therapy of pleural empyema. *Semin. Respir. Infect.* 1991; 6:94-102.
 16. Jaffe A., Cohen G. Thoracic empyema. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88:839-41.
 17. Karcher K.W., Attori R.J., Hoover J.D. Thoracoscopic decortication as first-line therapy for pediatric parapneumonic empyema. *Chest.* 2000; 118:24-7.
 18. Ko S.C., Chen K.Y., Hsueh P.R. et al. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest.* 2000; 117:1672-8.
 19. Kurt B.A., Winterhalter K.M., Connors R.H. et al. Therapy of parapneumonic effusion in children: video-assisted thoracoscopic surgery versus conventional thoracostomy drainage. *Pediatrics.* 2006; 118(3):e547-e553.
 20. Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3:75-80.
 21. Maskell N.A., Davies C.W.H., Nunn A.J. et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:865-74.
 22. Mattei P., Allen J.L. Treatment of empyema in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174:110-1.
 23. Meier A.H., Smith B., Raghan A. et al. Rational treatment of empyema in children. *Arch. Surg.* 2000; 135:907-12.
 24. Mishra O.P., Das B.K., Jain A.K. et al. Clinico-bacteriological study of empyema thoracis in children (letter). *J. Trop. Pediatr.* 1993; 39:380-1.
 25. Mhamed V.A., Nasreen N., Hardwick J. et al. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 281:L119-L125.
 26. Munglani R., Kenney I.J. Paediatric parapneumonic effusions: a review of 16 cases. *Respir. Med.* 1991; 85:117-9.
 27. Ozcelik C., Ülkü R., Onat S. et al. Management of postpneumonic empyemas in children. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25:1072-8.
 28. Quadri A., Thomson A.H. Pleural fluids associated with chest infection. *Paediatr. Respir. Rev.* 2002; 3:349-55.
 29. Roberts J.R. Minimally invasive surgery in the treatment of empyema: intraoperative decision making. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76:225-30.
 30. Satish B., Bunker M., Seddon P. Management of thoracic empyema in childhood: does the pleural thickening matter? *Arch. Dis. Child.* 2003; 88:918-21.
 31. Schultz K.D., Fan L., Pinsky J. et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics.* 2004; 113:1735-40.
 32. Sonnappa S., Cohen G., Owens C.M. et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174:221-7.
 33. Thompson A.H., Hull J., Kumar M.R. et al. Randomized trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax.* 2002; 57:343-7.
 34. Tillett W.S., Sherry S. The effect in patients with streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J. Clin. Invest.* 1949; 28:173-90.
 35. Wurnig P.N., Wittmer V., Pridun N.S., Hollaus P.H. Video-assisted thoracic surgery for pleural empyema. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81(1):309-13.
 36. Yao C.T., Wu J.M., Liu C.C. et al. Treatment of complicated parapneumonic pleural effusion with intrapleural streptokinase in children. *Chest.* 2004; 125:566-71.
 37. Zhu Z., Hawthorne M., Guo Y. et al. Tissue plasminogen activator combined with human recombinant deoxyribonuclease is effective therapy for empyema in a rabbit model. *Chest.* 2006; 129:1577-83.
-

DIAGNOSTICUL MORȚII PRIN STOP CARDIAC REFLEXOGEN ÎN TRAUMELE ÎNCHISE ALE TORACELUI

DIAGNOSTICS OF DEATH DUE TO REFLEX CARDIAC ARREST IN BLUNT TRAUMA OF THORAX

Gheorghe BACIU

profesor universitar

Catedra Medicină Legală

Rezumat

Se prezintă informații privitoare la posibilitățile de diagnosticare a morții prin stop cardiac reflexogen în traumele închise ale toracelui, se elucidează mecanismele care declanșează instalarea decesului. Se descriu din practica autorului 12 observații de stop cardiac reflexogen și moarte rapidă la scurt timp după traumatizare. Se recomandă a include în clasificatorul traumelor închise ale cordului o formă suplimentară de moarte prin stop cardiac reflexogen de origine traumatică.

Summary

Informations about the possibilities of establishing diagnosis of death due to reflex cardiac arrest in blunt trauma of thorax are presented. Mechanisms of death instaling are discussed. 12 cases of rapidly death occurred in short time after blunt trauma from author's experience are analyzed. Author proposes reflex cardiac arrest to be included like a cause of death due to blunt trauma of the chest.

Introducere

Traumele închise ale toracelui ocupă un loc aparte în practica medicală, nu rareori prezintă un real pericol pentru viața victimei, iar adesea implică și anumite dificultăți în stabilirea corectă a diagnosticului, cu consecințele respective pentru acordarea primului ajutor medical. Prin acțiunile obiectelor contondente (bonte) se pot produce lezări ale diverselor structuri anatomice ale toracelui, principalele mecanisme de traumatizare fiind lovirea și compresiunea sau asocierea lor. Volumul și caracterul lezional sunt dependente în esență de forța, viteza și localizarea topografică a acțiunii obiectului care provoacă trauma. La acestea mai influențează esențial și suprafața de interacțiune cu toracele, vârsta pătimitului, prezența sau lipsa îmbrăcămintei, precum și alți factori determinanți.

În procesul acțiunilor mecanice asupra toracelui mai frecvent se lezează concomitent mai multe componente structurale (oase, organe, țesuturi moi), în timp ce traumatizări izolate ale organelor, inclusiv ale cordului, se înregistrează mai rar. Însăși trauma închisă a cordului reprezintă o noțiune integrantă, care prevede diverse forme, volum și caracter lezional. De regulă, traumele izolate ale cordului se produc prin lovituri accelerate puternice cu obiecte contondente, având o suprafață limitată de interacțiune în regiunea topografică a cordului.

Diversitatea formelor de leziuni izolate ale cordului în traumele închise ale toracelui a fost clasificată încă la începutul sec. al XX-lea. Inițial, au fost evidențiate trei grupe principale de leziuni: rupturi de organ (lezioni grave); contuzii (de gravitate medie) și comoție (grad ușor). Ultima formă se considera drept tranzitorie cu dereglări funcționale din partea activității cardiace.

M. Holzman [3] definește comoția cordului drept o dereglare funcțională care se manifestă prin bradicardie sinusală,

blocada AV, extrasistolie, fibrilație atrială și ventriculară, dereglarea conductibilității prin fasciculul Hiss, prin coronarospasm cu infarct al miocardului sau stop cardiac. Nu ocazional încă N. I. Pirogov (1842) vorbea, că contuzia toracelui este la fel de periculoasă precum plăgile penetrante. G. Schlomka [5] consideră că contuzia și comoția cordului pot fi unificate în noțiunea de „sindrom contuzivo-comoțional al cordului”.

H. Lorhan [4] arată, că noțiunea de „stop cardiac” are o semnificație dublă: stoparea activității cardiace se realizează în sistolă sau diastolă, ori prin fibrilațiile ventriculare. Ambele mecanisme pot fi unificate în noțiunea de stop cardiac reflexogen drept cauza nemijlocită a morții.

Actualmente, traumele închise ale cordului se divizează de asemenea în rupturi, contuzii, comoții și asocierea lor. Dacă particularitățile morfologice ale rupturilor și contuziilor de cord sunt mai pe larg descrise în literatura medicală, apoi cazurile de comoții cardiace sunt cercetate insuficient și se elucidează cu greutate. Spre regret, clasificarea traumelor închise ale cordului nici până în prezent nu include forma separată a stopului (blocului) cardiac traumatic de origine reflexogenă. Ținând cont că stopul cardiac în traumele regiunilor șocogene ale corpului dispune de un mecanism patofiziologic specific, este necesar, în viziunea noastră, a se evidenția drept formă separată de moarte și a se include în clasificator ca fiind una dintre cauzele potențiale și nemijlocite a deceselor.

În practica specialiștilor reanimatologi, medicilor legiști și din alte discipline medicale este cunoscut faptul că în urma loviturilor puternice cu obiecte contondente, inclusiv cu pumnul, piciorul etc., în regiunile șocogene ale corpului (cord, zona sinocarotidă, plexul celiac etc.) se poate instala moartea victimei la scurt timp (câteva secunde, ori zeci de minute) după traumatizare. În medicina legală asemenea situații nu

sunt o raritate când, de obicei, se aplică noțiunea de moarte reflexogenă de origine traumatică.

S. D. Kustanovici și coautorii [7] descriu 15 examinări de moarte rapidă, produsă în condiții similare de traumatizare și cu tablou clinic posttraumatic în lipsa substratului morfologic lezional. În toate cazurile moartea se instala în termen de până la 1-2 min. după lovituri puternice cu pumnul, rebordul mâinii sau cu piciorul în regiunea cordului. Toate victimele erau tinere (18-22 ani), se aflau la control medical riguros, fără a se depista careva procese patologice sau boli, inclusiv cardiovasculare. Diagnosticul cauzei morții în cazurile date s-a bazat pe circumstanțele traumei și evaluarea clinică a procesului de moarte, ținându-se cont de lipsa substratului morfologic lezional la nivel macro- și microscopic. În concluziile comisiilor de specialiști s-a indicat drept cauza nemijlocită a morții stopul cardiac de origine reflexogenă traumatică.

V. I. Nevinciană și coautorii [9] subliniază că frecvența cazurilor de stop cardiac de origine reflexogenă în traumele cordului în ultimii ani se datorează unor procedee folosite în anumite probe sportive (arte marțiale etc.), bazate pe aplicarea loviturilor puternice în regiunile reflexogene ale corpului. Autorii descriu cinci cazuri de moarte rapidă prin stop cardiac a tinerilor sportivi după lovituri în regiunea cordului în cadrul competițiilor. Persoanele respective în timpul vieții se considerau sănătoși, aflându-se în permanență sub supravegherea medicilor.

În literatura de specialitate se descriu două mecanisme de dezvoltare a stopului cardiac prin traume mecanice:

1. Mecanismul vagal;

2. Stopul cardiac prin acțiune traumatică, care poate fi drept consecință a: a) acțiunii directe asupra cordului și b) ischemiei acute în miocard cu fibrilație asistolică, fibrilație ventriculară și diminuare progresivă a activității cardiace, care nu permite întreținerea funcțiilor vitale.

Geneza acestor forme de moarte subită noncardiacă până în prezent este abordată în mod diferit, fiind recunoscută de unii specialiști (medicii legiști, reanimatologi) și pusă la îndoială de către alții. E. N. Meșalkin și V. P. Smolnikov [8] accentuau că stopul cardiac de origine reflexogenă se datorează supraexcitării nervului vag și a ramurilor lui, care deprimă activitatea cardiovasculară în timpul operațiilor pe plămâni, cord și sistemul gastrointestinal. Se cere evidențiat faptul că geneza vagală nu prezintă cauză nemijlocită a decesului, ci doar unul dintre mecanismele ce declanșează stopul cardiac.

A. Grosu [2], Gh. Baci, A. Grosu, P. Cazacu [1] menționează că blocarea bruscă a activității cardiace (stopul cardiac) se produce de regulă fie prin asistolie, fie prin fibrilație ventriculară. Mecanismul morții prin stop cardiac sau fibrilație ventriculară, depinde în mare măsură de specificul factorului tanatogenetic. Dereglarea ritmului cardiac prezintă unul dintre cele mai frecvente mecanisme de declanșare a insuficienței cardiace acute.

În activitatea practică am cercetat, de asemenea, 12 cazuri de moarte rapidă a persoanelor tinere (17-32 ani), decedate după lovituri puternice (pumn, picioare, copita calului) asupra toracelui în proiecția cordului. În toate cazurile loviturile aplicate asupra regiunii cordului s-au realizat pe fundalul unor situații neordinare cu caracter stresant exercitate asupra victimei. Moartea a 8 victime s-a instalat în 2-3 min. după traumă, în prezența martorilor oculari, iar a 4

persoane – timp de 1-3 ore în prezența lucrătorilor medicali. La majoritatea din ei tabloul clinic posttraumatic a fost asemănător stărilor de colaps. La autopsia cadavrelor, în afara leziunilor (echimoze, excoriații, hemoragii) țesuturilor moi din regiunea aplicării forței, alte consecințe posttraumatice nu s-au depistat. Examenul macro-microscopic de asemenea nu a scos în evidență și procese patologice în organele interne, care ar fi putut determina decesul. În cazurile cercetate de noi, s-a conchis că cauza nemijlocită a morții a fost stopul cardiac reflexogen de origine traumatică.

Este cunoscut faptul că fibrilația ventriculară este condiționată, de obicei, de extrasistolie, care adesea coincide perioadei vulnerabile a cardiociclurilor (corespunzător vârfului de zimț T pe electrocardiogramă). Din aceste considerente se poate presupune că și în unele cazuri descrise de noi, loviturile excesive asupra toracelui în regiunile cordului au coincis cu perioada vulnerabilă (inițială) a cardiociclului, fapt ce a declanșat procesul de fibrilație ventriculară, urmată de stop cardiac. Nu pot fi excluse și alte mecanisme care au influențat instalarea stopului cardiac de origine noncardiacă cu consecințe letale.

După cum s-a menționat deja, în practica medico-legală din ultimele decenii diagnosticul de stop (bloc) cardiac de origine reflexogenă se stabilește în cazurile în care moartea s-a instalat îndată după aplicarea loviturilor (loviturii) în regiunile reflexogene ale corpului în lipsa unor leziuni serioase pe corpul victimei. Deși acest diagnostic în realitate nu prezintă o raritate, esența etiopatogeniei se consideră nedefinitivă. Un rol important în stabilirea diagnosticului medico-legal și cauzei nemijlocite a morții în aceste cazuri vor avea în mare măsură datele circumstanțelor evenimentului, evoluția clinică a procesului instalării morții, informațiile de catamneză, folosindu-se toate posibilitățile procedurale admisibile. Rezultatele necropsiei și ale cercetărilor microscopice sunt de mare valoare în stabilirea proceselor patologice preexistente care puteau influența instalarea morții.

Sub acest aspect un interes deosebit îl reprezintă studiul întreprins de Iu. I. Sosedko [10] asupra 115 cazuri de traume izolate ale cordului cu consecințe letale, dintre care în 52,5% din ele moartea a fost condiționată de stopul cardiac acut. Autorul arată că majoritatea traumelor au fost produse prin lovituri pe torace în regiunea cordului cu pumnul (74) sau picioarele (34). Cel mai frecvent (56 cazuri) asupra regiunii cordului s-a exercitat o singură lovitură. Autorul a sistematizat evoluția clinică de la traumă și până la instalarea morții victimelor, constatând că majoritatea semnelor s-au repetat într-o consecutivitate asemănătoare, după cum urmează:

- victima ofta sau scurt timp strigând cerea ajutor;
- dovedea să pronunțe 1-2 cuvinte clare;
- aplica o mână în locul traumei;
- deseori reușea să efectueze 2-4 pași;
- pe față se observa o expresie de durere și spaimă;
- mai apoi mâinile brusc cădeau în jos, fața devenea palidă, dispărea cunoștința, pupilele se dilatau, nu reacționau la lumină;
- peste 1-2 min. victima „apuca” aer cu gura deschisă, uneori la nivelul gurii apărea spumă, se observau convulsii, la excitații nu reacționa, uneori se producea defecație și urinare involuntară;
- unele victime timp de 2-10 sec. ”înțepeneau” în poziție verticală, apoi lent cădeau.

Reiese că aprecierea tabloului clinic al decesului poate fi stabilit și cu ajutorul declarațiilor martorilor oculari și luate în considerație de medicul legist în privința mecanismului și cauzei morții.

Prețioase informații prezintă A. V. Kapustin [6] referitoare la modificările microscopice în miocard în stopul cardiac de origine reflexogenă, constatate în cazul acțiunilor traumatiche în regiunea cordului, ce pot fi considerate drept criterii ale diagnosticului diferențial cu modificările întâlnite în procesele patologice ale cordului. Autorul propune a se ține cont de următoarele modificări microscopice:

1. Inegala stare a cardiomiocitelor: unele contractate, iar cele învecinate relaxate.
2. Contractarea unor și relaxarea altor grupe de sarcomere în cadrul aceluiași cardiomiocit.
3. Lărgirea (deschiderea) fisurii intercelulare a discului interpolat cu formarea zonei de disociere.
4. Contractarea cardiomiocitelor: segmentară și subsegmentară (benzi contractante).
5. Relaxarea evidentă a unor fibre musculare ale cordului și contractarea altora.
6. Relaxarea esențială a fibrelor musculare ale cordului fără deformarea ondulară a lor; alungirea fibrelor musculare din contul măririi înălțimii discurilor izotrope. În același timp înălțimea discurilor anizotrope descrește sau rămâne neschimbată. În consecință înălțimea discurilor izotrope este egală sau mai mare decât cea a discurilor anizotrope.
7. Curburi ondulate și deformarea fasciculelor fibrelor musculare ale cordului, înconjurate de fibre musculare rectilinii.
8. Extinderi excesive ale cardiomiocitelor: segmentare și subsegmentare.

Totodată, autorul constată că tabloul microscopic al miocardului în stopul cardiac de origine reflexogenă se deosebește de cel care se stabilește în cazurile de contuzie și comoție cardiacă cu consecințe letale, ultimele fiind în mare măsură asemănătoare, ceea ce nu permite a le diferenția între ele.

De menționat, că concluziile experților se bazează pe un complex de date obiective, care caracterizează mecanismul dat de moarte rapidă: tabloul clinic posttraumatic, modificările stabilite la autopsia cadavrului și prin cercetări microscopice, ținându-se cont de circumstanțele traumei, informațiile de catamneză și anchetare preliminară.

Pentru diagnosticul medico-legal este importantă prezența traumatizării țesuturilor moi din regiunea aplicării loviturii, de aceea, obligatoriu, se va fixa caracterul tuturor leziunilor (echimoze, excoriații, hemoragii). În concluzie se va indica: trauma închisă a toracelui în proiecția cordului, iar drept cauză nemijlocită a morții – stoparea bruscă a activității cardiace, condiționată prin acțiunea unui obiect contondent asupra toracelui în regiunea cordului, importantă zonă reflexogenă a corpului. Se va menționa că a stabili mecanismul de declanșare a stopului cardiac reflexogen nu este posibil.

Concluzii

1. Numărul cazurilor de stop cardiac condiționat de traumele regiunilor reflexogene ale corpului se află în permanentă ascensiune, inclusiv și în traumele izolate ale cordului.

2. Geneza acestor forme de moarte noncardiacă, brusc instalată, se abordează de specialiști în mod diferit, mecanismul instalării ei în mare măsură depinde de specificul factorului tanatogenetic, iar dereglarea ritmului cardiac prezintă unul dintre cele mai frecvente mecanisme de declanșare a insuficienței cardiace acute.

3. Stopul cardiac reflexogen noncardiac devine adesea obiectul cercetărilor medico-legale, prezintă anumite dificultăți de diagnosticare și stabilire a legăturii de cauzalitate dintre traumă și moartea instalată rapid după incident.

4. La autopsie, tabloul morfologic se caracterizează prin semnele morții rapide, modificări microscopice specifice nu există, iar volumul lezional este insuficient pentru instalarea morții. Din acest motiv concluziile medico-legale referitor la cauza morții în astfel de situații se bazează și pe sursele din circumstanțele evenimentului, tabloul clinic posttraumatic, catamneza și tempoul morții.

Bibliografie

1. BACIU GH., GROȘU A., CAZACU P. Despre particularitățile patofiziologice și structurale ale cordului în moartea subită noncardiacă // Curierul medical, 2006.- Nr.4.- P.48-50.
 2. GROȘU A. Aritmii cardiace (diagnostic și tratament).- Chișinău, 1999.
 3. HOLZMANN M. Klinische Elektrokardiographia. – Stuttgart, 1955.
 4. LORHAN H. Acute Anesthetic. Emergenciens. – Boston, 1972.
 5. SCHLOMKA G. Die mittelbartraumatischen Herzchaden. – Berlin, 1956.
 6. КАПУСТИН А.В. – Микроскопические изменения миокарда и их значение для судебно-медицинской диагностики // Суд.мед.эксперт.- 2006.- №6.- С.3-6.
 7. КУСТАНОВИЧ С.Д., ТЮРИН А.В., ТАБАК В.Я., БОГУШЕВИЧ М.О. Рефлекторная остановка сердца как возможная причина смерти при тупой травме грудной клетки // Суд.мед.эксперт.- 1982.- №2.- С.20.
 8. МЕШАЛКИН Е.Н., СМОЛЬНИКОВ В.П. Современный ингаляционный наркоз. – М., Медгиз, 1959.
 9. НЕВИНЧАНЫЙ В.И., ПИМЕНОВ А.Б., СУКАЧЕВ В.В. О случаях смерти от рефлекторной остановки сердца при тупой травме шеи, груди и живота // Съезд суд.мед.Латв.ССР. Тез.докл. – Рига, 1985.- С.285-287.
 10. СОСЕДКО Ю.И. Внезапная смерть при травме рефлексогенных зон тела. – Москва, 1996.
-

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ (обзор литературы)

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF HEART DEFECTS AND AFTER CARDIAC SURGERY

Ирина СОРОЧАНУ

доктор медицины, старший научный сотрудник
ПМСУ Институт Кардиологии

Rezumat

Această lucrare reprezintă o sinteză a literaturii contemporane dedicată complicațiilor neurologice ale malformațiilor cardiace congenitale apărute atât la copii, cât și la maturi după corecția lor chirurgicală. Este elucidată etiopatogeneza, fiziopatologia, tabloul clinic și metodele de diagnostic funcțional al acestor stări.

Summary

This paper is a review of neurological complications of heart diseases and after cardiac surgery. It elucidates the etiology, pathogenesis and intraoperative monitoring of these conditions.

Введение

В последние десятилетия все большее развитие получает такая отрасль медицины, как кардионеврология. Связано это с тем, что при кардиохирургическом вмешательстве довольно часты неврологические осложнения. Основным источником кровоснабжения мозга являются сонные артерии, по которым поступает 70-90% крови. Головной мозг, составляя 2-2,5% массы тела, потребляет 18-20% сердечного выброса, что создает предпосылки для развития церебральной ишемии при сердечной недостаточности. Считается, что критическое увеличение минимальных цифр АД, при котором еще обеспечивается необходимое кровоснабжение мозга = 60 мм.рт.ст.

Срыв ауторегуляции происходит при повышении АД до 180 мм.рт.ст. [5]. Стабильность церебральной гемодинамики возможна при колебаниях АД серд. От 60-160. [Б.С. Виленский, 1995]

Клинические наблюдения и научные исследования последних лет дают основание считать, что кардиогенные факторы играют решающую роль в патогенезе церебральной ишемии [10]. Развитие новых направлений профилактики и лечения инсультов во многом связано с изучением кардиогенных механизмов нарушения мозгового кровообращения Н. В. Верещагин (1991) [4, 5] так определяет наиболее актуальные клинические проблемы в области кардионеврологии:

- проблема тромбоэмболического инсульта;
- уточнение роли кардиальной патологии в возникновении различных форм нарушений мозгового кровообращения;
- оптимизация согласованной тактики ведения больных с сочетанной атеросклеротической патологией коронарных и церебральных артерий;

- изучение цереброваскулярных последствий антигипертензивной терапии и предупреждение развития глобальной и очаговой ишемии мозга при неадекватной терапии.

Важной задачей кардионеврологии становится поиск путей предупреждения ишемии мозга после остановки кровообращения и церебральных осложнений периперативных вмешательств на сердце.

Вместе с развитием науки, становлением новых отраслей медицины, прежде всего нейрохирургии и кардиологии, начался новый (синтетический) период развития неврологии, связанный с изучением этиологии и патогенеза заболеваний нервной системы, разработкой эффективных методов их профилактики и лечения. Н. Barnett, M. Samuels, S. Thompson, R. Hiutou, J. Meger – лишь часть имен зарубежных исследователей, создавших научную основу современного представления о сосудистых заболеваниях мозга.

В последние годы произошла существенная эволюция взглядов врачей различных специальностей на причины и механизмы заболевания сердечно-сосудистой системы. Это связано с широким внедрением в клиническую практику новых информативных методов исследования (КТ, МЯР, ангиография, ультразвуковое исследование). Развивающиеся патологические процессы могут контролироваться и подвергаться необходимой коррекции.

Таким образом, на рубеже XXI века оформляется новое синтетическое направление медицинской науки – кардионеврология.

Современное представление о регуляции мозгового кровообращения основывается на признании определения степени его автономии, наличии многозвенной системы влияния, включая внутричерепной уровень, а

также ауторегуляции, действующей в определенных физиологических пределах.

Для нормальной функции головного мозга необходимо его кровоснабжение, превышающее 55 мл на 100 г вещества мозга в 1 мин. Критический уровень мозгового кровотока для различных участков мозга неодинаков, что связано с различной чувствительностью отделов мозга к гипоксии, особенностью архитектоники и темпом развития ишемии [1]. С возрастом, относительный объем мозгового кровотока уменьшается. В процессе старения снижается метаболическая и энергетическая потребность мозга [J. S. Mejer, L. A. Nauman, et. al., 1981].

Но, повреждение мозга не всегда прямо связано с ишемией. Установлено, что в результате прямого патогенного воздействия (ишемия) возникает некроз. В последние годы уделяется большое внимание другому механизму клеточной смерти – апоптозу [11]. Установлено, что активировать развитие апоптоза могут разные [12] факторы внешнего и внутреннего воздействия, среди которых особое значение придается эксантотоксичности, в результате действия возбуждающих нейротрансмиттеров аминокислот аспартата и глутамата [6].

За пределами головного мозга регуляция сосудистого тонуса и системного АД осуществляется посредством рефлексов, преимущественно с каротидного синуса и дуги аорты. Магистральные артерии головы и шеи, имеющие мощные мышечные слои и богатую иннервацию в прекарниальных отделах, участвуют в регуляции кровоснабжения мозга, изменяя объем пропускаемой в мозг крови [11].

На уровне внутримозговых артерий существуют механизмы ауторегуляции (миогенный, неврогенный, нейрогуморальный, метаболический), которые обеспечивают относительное постоянство гемодинамических и метаболических процессов, перераспределения крови внутри мозга.

Наиболее значимые факторы этиологии и патогенеза острого нарушения мозгового кровообращения хорошо известны: это атеросклероз, артериальная гипертензия и их сочетание [Н. В. Верещагин, 1998]. По данным различных авторов, кардиоэмболии являются причиной инфаркта мозга в 15-20% случаев и чаще становятся причиной инсульта в молодом возрасте [2, 10].

Существует два основных источника кардиогенной эмболии – камеры сердца и клапанный аппарат.

В 34% наблюдений кардиогенная эмболия связана с изменениями клапанного аппарата. Внутривенные тромботические массы обнаруживаются в 7%, тромбы в левом предсердии в 12%, аневризма стенки левого желудочка в 11%, кардиомиопатия в 12% наблюдений [K. Vemmos, 1995] т.о. кардиогенные эмболии являются причиной ¼ всех острых церебральных ишемий [3].

По данным различных авторов, неврологические осложнения во время и после кардиохирургических операций наблюдаются в 23-53%. Существует мнение, что у всех пациентов, перенесших операцию на сердце, в той или иной мере обнаруживаются клинические признаки повреждения головного мозга, при этом в патогенезе главную роль играют сосудистые факторы, связанные с искусственным кровообращением, гипотермией, нарушением центральной гемодинамики и высокой вероятностью эмболии церебральных артерий.

Осложнения со стороны ЦНС обычно определяют как тяжелые, фатальные повреждения мозга. Диффузная энцефалопатия как осложнение встречается примерно вдвое чаще, чем инсульт. Повреждения мозга при протезировании клапанов сердца встречается 2%, при аортокоронарном шунтировании 0,3-0,7% и меньше.

Нефатальная диффузная энцефалопатия (8-12%) обычно связана с неадекватным обеспечением внутримозговой гемодинамики, гипоксией или микроэмболией.

Синдром гиперперфузии головного мозга, состоящие церебральной гемодинамики, при котором вслед за ишемией возникает паралитическая дилатация сосудов мозга, сопровождающаяся избыточным кровоснабжением → отеком мозга → геморрагией, проявлением инсульта во время операции или в ближайшем послеоперационном периоде – диагностируется у 5% больных.

При неврологическом обследовании больных перенесших операцию на сердце, выявляются функциональные нарушения нервной системы в виде астено-невротического синдрома или депрессивных нарушений в 80%, рассеянная мелкоочаговая симптоматика в 18-23%.

Наиболее частой причиной нарушения мозгового кровообращения у детей являются пороки сердца и магистральных сосудов.

Послеоперационное повреждение головного мозга, одно из наиболее серьезных осложнений кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения, частота его возникновения зависит от метода определения и составляет от 6 до 61%.

Риск тяжелых мозговых осложнений (паралич, кома во время ИК возникает в 10% случаев и увеличивается с возрастом больных, усугублением сердечной патологии, также при продолжительности ИК свыше 2-4 ч. Хотя детально механизм этих осложнений не выяснен, основными факторами ряд авторов считают микроэмболию и гиперфузию мозга. Усилия исследователей направлены на выяснение физиологических реакции головного мозга в ответ на различные условия ИК (t, стратегия регуляции РН и рСО₂, характер кровотока, временная глубокая гипотермическая остановка кровообращения).

Причины повреждения головного мозга во время операции на сердце

Ими могут быть приводящая к ишемии и гипоксии неадекватная перфузия головного мозга, возникновение в результате низкого перфузионного давления, окклюзирующих сосудистых поражений, аномального распределения потока крови в дуге аорты во время ИК и неадекватной оксигенации перфузата в аппарате ИК, также материальная микро и макроэмболия (кальций с клапанов сердца, тромбы, клеточные агрегаты, частицы силикона от работы отсоса, антипенный силикат, жир костного мозга) и газовая (воздух из сердца или вскрытой аорты, газ из оксигенатора при отсутствии артериального фильтра)

Факторы влияющие на сохранность головного мозга

С целью выяснения механизмов влияния искусственного кровообращения (ИК) на головной мозг разработан аппарат «Анализатор электрической активности мозга «Энцефалан 13101», совмещающий в себе анализатор электрической активности мозга и доплерографического

исследования мозгового кровотока, что позволяет производить синхронное исследование мозгового кровотока и функциональной активности мозга.

Нарушение мозгового кровообращения при болезнях сердца

Наиболее тяжелым осложнением являются нарушения мозгового кровообращения – тромбозы и тромбозы сосудов мозга [7].

Они развиваются чаще всего на фоне мерцательной тахикардии (пульс 100-120 в минуту, число сердечных сокращений 130-150 в минуту и более) и значительно реже – на фоне брадикардии, так как в первом случае создаются более благоприятные условия для отрыва тромба и заноса эмбола в мозг. Отмечается прямая зависимость между частотой сердечных сокращений (тахикардии) и дефицитом пульса, с одной стороны, и тяжестью кризов, динамических нарушений и инсультов – другой. Изучение особенностей расстройств мозгового кровообращения у больных с ревматическими пороками сердца и нарушением сердечного ритма показало, что они возникают в большинстве случаев внезапно, без предвестников. У больных атеросклерозом или гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушением сердечного ритма наблюдаются предвестники в виде головной боли, головокружения, онемения конечностей и т.п., а развитие инсульта проявляется общемозговыми симптомами и нарушением сознания [9].

На ЭЭГ наблюдаются в большинстве случаев смешанные альфа- и бета-ритмы биопотенциалов мозга с преобладанием альфа-ритма. Примерно в трети случаев имеет место низкоамплитудный десинхронизированный бета-ритм и пароксизмы тета-волн высокой амплитуды во всех или в передних отведениях. Обращает на себя внимание преобладание альфа-ритма средней и высокой амплитуды и в половине случаев – небольшое замедление его частоты (8-9 кол/с), особенно у лиц, страдающих гипертонической болезнью и атеросклерозом. Низкоамплитудный десинхронизированный бета-ритм и пароксизмы тета-волн указывают на дисфункцию ретикулярной формации ствола и гипоталамической области мозга, а повышение амплитуды альфа-ритма и замедление его частоты – на начальную стадию гипоксии головного мозга (А. М. Гуревич и др., 1966). Повышение амплитуды альфа-ритма можно, видимо, связать в этих случаях с компенсаторным усилением обменных процессов в мозге в ответ на гипоксию. У больных атеросклерозом и ишемической болезнью сердца с экстрасистолами степень гипоксии мозга, по данным ЭЭГ, менее выражена, чем у страдающих гипертонической болезнью и ревматическим пороком сердца в сочетании с постоянной формой мерцательной аритмии.

У большинства больных, перенесших переходящее расстройство мозгового кровообращения или инсульт на фоне нарушения сердечного ритма, наблюдаются значительные изменения РЭГ (неравномерность волн, связанная с аритмией сердца, сглаженность элементов кривой, снижение амплитуды, наличие межполушарных асимметрий и др.), указывающие на повышение тонуса и дистонические изменения мозговых сосудов, снижение пульсового кровенаполнения и некоторое замедление венозного оттока из полости черепа т.е. на ухудшение кровоснабжения мозга. Эти изменения наблюдаются в бассейне как сонных, так

и позвоночных артерий с некоторым преобладанием в системе сонных артерий. У больных с преимущественным нарушением сердечного ритма в виде экстрасистолии состояние мозгового кровообращения, по данным РЭГ, менее изменено, чем у больных с мерцательной аритмией или сочетанием мерцательной аритмии и экстрасистолии.

Результаты ТГР указывают на снижение ударного и минутного объема крови

Течение зависит от основного заболевания (ревматизма, артериальной гипертензии, атеросклероза), формы и тяжести сердечной аритмии. Нарастание нарушений сердечного ритма (увеличение дефицита пульса, появление трепетания предсердий и желудочков, переход экстрасистолии покоя в экстрасистолии напряжения и т.д.) обычно утяжеляет сосудистую мозговую недостаточность и чаще завершается развитием церебрального криза или инсульта.

Эпилептиформные припадки при болезнях сердца

Эпилептиформные припадки наблюдаются обычно при частичной или полной атриовентрикулярной блокаде (синдром Адамса–Стокса–Морганьи) или кратковременном мерцании и трепетании желудочков. Приступ потери сознания в этих случаях сопровождается присоединением судорожных подергиваний мышц лица, конечностей, а иногда – прикусом языка и упусканием мочи. Длительность обморочного состояния и эпилептиформного разряда в общем тоже невелика (несколько минут). Развернутая картина синдрома Адамса–Стокса–Морганьи с эпилептиформными припадками в последнее время наблюдается реже, вследствие внедрения в практику электростимуляторов, что приводит к стойкому восстановлению нормального ритма сердечной деятельности.

Обморочные состояния при болезнях сердца

Обморочные (синкопальные) состояния проявляются головокружением, потемнением в глазах, слабостью; лицо бледнеет. На некоторое время больной теряет сознание. В тяжелых случаях (приступ пароксизмальной тахикардии с числом сердечных сокращений более 200-250 в минуту, предсердная мерцательная тахикардия и др.) больные падают, губы синеют. Шейные вены набухают, зрачки расширяются.

Неврологические синдромы при аневризмах и окклюзиях аорты

Патология кровотока в аорте вследствие аневризмы или окклюзии сопровождается недостаточностью кровообращения в различных органах и тканях, в частности – церебрального, спинального и в периферических нервных стволах. Причинами развития аневризм аорты являются гипертоническая болезнь, атеросклероз, врожденная неполноценность сосудистой стенки, сифилис, травматические повреждения. Хроническая окклюзия аорты обусловлена чаще всего атеросклерозом или язвенным атеросклерозом с развитием тромботических наслоений. Известное значение принадлежит врожденным аномалиям (коарктация аорты). Локальные изменения сосудистой стенки (инфекционного-аллергического и токсико-аллергического характера) могут наступить, кроме того, вследствие ангины, простудных заболеваний, травмы,

охлаждения, злоупотребления алкоголем и курением.

В зависимости от локализации аневризмы или окклюзирующего процесса больные предъявляют жалобы на опоясывающие или иррадиирующие в конечности боли. Определяется некоторая болезненность остистых отростков при перкуссии, симптомы натяжения (Ласега, Нери, Мацкевича и др.), иногда – напряжение мышц спины [8].

К. Ф. Канарейкин (1972) выделяет 3 вида болевого синдрома при аневризмах аорты: 1) корешковый, 2) симпатический и 3) смешанный, когда одновременно выявляются и симпатический и корешковый компоненты боли. Особенно интенсивная боль с иррадиацией в паравертебральное пространство, брюшную полость и т.п. возникает при расслаивающих аневризмах аорты. Для поражения каждого отдела аорты характерна определенная неврологическая симптоматика. У больных с аневризмой или сужением восходящего отдела, дуги аорты часто возникают такие симптомы, как головная боль, головокружение, тошнота, икота, одышка. Особенности анатомического расположения диафрагмального, блуждающего и особенно возвратного нервов создает условия для их компрессии при патологии этого отдела аорты.

Поражение дуги аорты проявляется синдромами – субклавиокаротидным, субклавиокаротидно-вертебральным и субклавио-вертебральным. Они отражают наблюдаемые соотношения недостаточности кровообращения различных отделов мозга и верхних конечностей. При вовлечении грудного отдела аорты, помимо опоясывающих болей, так же обнаруживаются различные церебральные нарушения – синкопы, беталепсия, аортально-церебральные кризы и т.д. Аневризма или окклюзии брюшной аорты нередко может быть причиной ишемического неврита седалищного

или бедренного нервов. У больных с аневризмой или атеросклеротической окклюзией нисходящего отдела грудной или брюшной аорты иногда наблюдаются расстройства спинального кровообращения. Они обусловлены нарушением кровообращения в одной из крупных сегментарных артерий (большая передняя радикулоспинальная артерия, верхняя или нижняя дополнительная и др.)

Неврологические синдромы, возникающие при окклюзии аорты и магистральных артерий нижних конечностей, следует разделять на острые и хронические. Острая окклюзия сопровождается резкими опоясывающими или иррадиирующими в конечности болями. Побледнением нижней половины туловища и ног или только ног, исчезновением пульсации крупных сосудов. Нередко развивается нижний вялый парализ или параплегия с нарушением функции тазовых органов. Расстройства чувствительности имеют проводниковый или сегментарно-периферический характер (в зависимости от уровня окклюзии). Хроническая недостаточность проявляется в общем сходными нарушениями, но наступают они постепенно.

Вся симптоматика не является столь грозной

При хронической недостаточности кровообращения в системе брюшной аорты, бифуркации аорты и магистральных сосудов нижних конечностей на первый план могут выступать явления ишемических невритов. Особенно выражены изменения в дистальных отделах конечностей (вегетативно-трофических, чувствительные и двигательные нарушения вплоть до гангрены стоп).

Таким образом как видно из выше изложенного тема кардионеврологии является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. ASTRUP J., SIESJO B. K., SYMON L., Threspold in cerebral ischemia the ischemic penumbra. Stroke. 1987. Nr. 9. p. 489-492.
 2. IASAKA M., IUMGUCHI T. Predisposing factors of embolisation in cardiogenic cerebral embolism. Stroke. 1990. V. 21, № 7, p. 1000-1007.
 3. VEMMAS K.N., GEORGILLIS K. Is cardioembolism the most subtype of stroke. Europ. S. of Neurol. 195. V. 2. Suppl. 2, p. 64.
 4. ВЕРЕЩАГИН Н.В. Патология вертебральной системы и нарушения мозгового кровообращения. М. Медицина, 1980, 307 с.
 5. ВЕРЕЩАГИН Н.В., БОРИСЕНКО В.В., ВЛАСЕНКО А.Г. «Мозговое кровообращение» М. Интер. Весы, 1993. 208 с.
 6. ВОЗНЮК И.А. Церебральная гемодинамика у лиц с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук, СПб, 1994, - 22 с.
 7. КАЙМАН Л. Нарушения мозгового кровообращения. Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М.Фрида, с. Грайнс: Пер. с англ. – М: Практика. 1996. – С. 558-584.
 8. ПОКРОВСКИЙ А.В., ЯХНО Н.Н., КУНЦЕВИЧ Г.И. Особенности внутримозговой гемодинамики при окклюзирующих поражениях магистральных артерий мозга. Журнал невропатологии и психиатрии. 1989. № 9. С 7-14.
 9. РУДСКИХ О.П. Неврол. Особенности недостаточности мозгового кровообращения в вертебробазил. бассейне с позиций оценки системы равновесия. Автореферат диссертации канд. мед. наук. СПб., 1996 – 20 с.
 10. ШЕВЧЕНКО А.Н., МИХАЙЛЕНКО А.А., КУЗНЕЦОВ А.Н., ЕРОФЕЕВ А.А. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. СПб. Наука. 1997. 152 с.
 11. ШИРОКОВ Е.А. Клиническое значение измененной фибринолитической системы при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук, - Л. 1989 – 126 с.
 12. ШИРОКОВ Е.А. Изменение гемостаза при острых нарушениях мозгового кровообращения. Воен. Медич. Журнал. 1999. № 4. с. 56-60.
-

МОНИТОРИНГ ФАКТОРОВ РИСКА – ОСНОВА ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

MONITORING OF RISK FACTORS BASED ON DIRECTION TO PREVENT ACTIVE ABOUT NOT INFLECTIONAL DISEASES AMONG PEOPLE OF REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Хайдарова Токжан Сапаржановна, Нурмуханбетова Рашида Нурмуханбетовна

*Национальный центр проблем формирования здорового образа жизни
Министерства Здравоохранения Республики Казахстан*

Резюме

Создание постоянно действующей системы мониторинга поведенческих факторов риска во всех регионах страны позволяет получить своевременную и надежную информацию для принятия научно-обоснованных решений по вопросам профилактики заболеваний и укреплению здоровья населения.

Summary

Making active system of monitoring behavior's risk factors in all regions of country allow to receive in time and improved information for scientific-based decisions about questions of prophylaxis of diseases and reinforcing of population's health.

Введение

Страны с низким и средним уровнем дохода наиболее охвачены неинфекционными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые, раковые заболевания, диабет, хронические респираторные болезни. Известно, что неинфекционные заболевания поддаются профилактике путем изменения поведения, связанного с четырьмя общими факторами риска: употреблением табака, нездоровым питанием, отсутствием физической активности и вредным употреблением алкоголя [1].

Проблемы, которые необходимо решать в связи с профилактикой неинфекционных заболеваний (НИЗ), сложны и многообразны и их успешная реализация возможна только при условии совместных действий органов исполнительной и законодательной власти, заинтересованных департаментов и ведомств, органов местного самоуправления и общественных организаций. Но, без активного участия каждого человека, добиться успеха невозможно. Никакие сверхновые технологии не помогут нам, если мы сами не позаботимся о своем здоровье, которое на 50-60% определяется нашим образом жизни [2].

Прекращение курения, поддержание нормального артериального давления, ограничение потребления алкоголя, регулярные физические упражнения, своевременные профилактические осмотры и прививки от инфекционных болезней – вот главные «секреты» сохранения здоровья.

В связи с вышеизложенным, специалистами Национального центра проблем ФЗОЖ МЗ РК изучалось состояние общественного здоровья и отношение жителей края к вопросам здорового образа жизни на примере 5 регионов

РК, на территории которых в 1998 г., 2001 г., 2004 г. и 2007 г. проводился мониторинг факторов риска НИЗ.

Методологической основой исследования, проведенного нами по изучению социально-гигиенических и поведенческих факторов риска был выбран системный подход, позволяющий рассматривать пациента, как важную часть охранительной системы, программа сбора данных основана на использовании методических подходов маркетинговых исследований, имеющих своей целью изучение информированности, мнения и отношения потребителей к проблемам формирования здорового образа жизни и к поведенческим факторам риска, связанным с развитием неинфекционных заболеваний, наиболее распространенным в последние годы. Методика «мониторинга» поведенческих факторов риска и образа жизни населения, использованная нами позволяет оценить знания, отношение, мнение и навыки ведения здорового образа жизни населения.

Объектом исследования является население республики с 11 лет и старше. На начальном этапе исследования по методике ВОЗ была сформирована репрезентативная выборочная совокупность, состоящая из восьми возрастных групп: 11-14 лет (дети); 15-17 лет (подростки); 18-19 лет; 20-29 лет (молодежь); 30-39, 40-49, 50-59 лет (взрослое трудоспособное население); 60-69 лет и старше (пенсионеры). В каждой возрастной группе будет опрошено до 120 человек. Анкетирование проводилось в пяти регионах республики (Центральный, Северный, Восточный, Западный, Южный).

В данной статье приводится анализ только несколько факторов риска развития НИЗ, которые играют роль в возникновении НИЗ.

Таблица 1.

Результаты данных 3 и 4-го Национального Исследования Республики Казахстан по табако-курению в зависимости от возраста

возраст	3 – е нац. иссл.		4 – нац. иссл.		динамика
	%	m	%	m	
11-14 лет	8,1	0,7	7,5	0,8	-0,6
15-17 лет	16,5	0,9	11,0	1,0	-5,5
1- 19 лет	26,5	1,2	32,7	1,6	+6,2
20-29 лет	28,9	0,9	34,1	1,4	+5,2
30-39 лет	27,2	0,9	36,1	1,4	+8,9
40-49 лет	26,1	0,9	32,5	1,4	+6,4
50-59 лет	24,0	1,0	33,1	1,5	+9,1
60 лет и старше	18,0	1,0	27,2	1,6	+9,2
Всего	22,7	0,3	27,0	0,5	+4,3

В сравнении с 3-ем национальным исследованием отмечается снижение курения у школьников 11-14 лет, так в 2004 году доля курящих школьников составляла 8,1%, а 2007 году – 7,5%, и у молодых лиц в возрасте 15-17 лет 16,5% и 11% соответственно. По всем остальным возрастным контингентам отмечаемся рост курения от 5,2% (возрастной контингент 20-29 лет) до 9,2% (возраст 60 лет и старше).

Таблица 2.

Результаты данных 3-го и 4-го Национального Исследования по употреблению алкоголя по 5 регионам Республики Казахстан

Регионы	3-е нац. иссл.		4-е нац. иссл.		динамика
	%	m	%	m	
Южный	38,5	0,9	36,7	0,4	-1,8
Северный	48,0	0,9	38,0	0,5	-10
Западный	32,3	0,9	27,6	0,5	-4,7
Восточный	43,7	0,9	38,0	0,9	-5,7
Центральный	45,4	0,9	37,8	1,5	-7,6
Всего	41,9	0,4	35,6	2,8	-6,3

Отмечается снижение употребления алкоголя по всем 5 регионам. Наибольшее снижение употребления алкоголя отмечается в Северном регионе на 10%, если в 2004 году доля употребляющих алкоголь составляла 48%, то в 2007 году 38%.

Таблица 3.

Результаты данных 3-го и 4-го Национального Исследования Республики Казахстан по употреблению алкоголя в зависимости от возраста

возраст	3-е нац. иссл.		4-е нац. иссл.		динамика
	%	m	%	m	
11-14 лет	9,9	0,7	9,4	0,3	-0,5
15-17 лет	21,5	1,0	21,3	0,4	-0,2
18-19 лет	41,8	1,4	37,7	0,7	-4,1
20-29 лет	52,7	1,0	45,9	0,9	-6,8
30-39 лет	54,6	1,0	46,3	0,8	-8,3
40-49 лет	54,3	1,0	46,8	0,8	-7,5
50-59 лет	47,1	1,2	42,9	0,9	-4,2

60 лет и старше	35,8	1,3	31,5	1,0	-4,3
Всего	41,9	0,4	35,6	0,2	-6,3

При анализе по возрастному признаку отмечается наибольшее употребление алкоголя в возрасте 40-49 лет, где доля употребляющих алкоголь составляет 46,8%, на втором месте по употреблению алкоголя можно отметить возраст 30-39 лет, доля которых составляет 46,3%. На третьем месте по употреблению алкоголя находятся молодые люди в возрасте 20-29 лет. Среди подростков 15-17 лет употребляющие алкоголь 21,3%, среди школьников (11-14 лет) доля употребляющих алкоголь составляет 9,4%, что на 0,5% ниже в сравнении с 2004 годом.

По результатам 4-го национального исследования 2007 г. наблюдается рост на 7% физической активности (занятия физической культурой) в сравнении с данными 2-го национального исследования 2001 г. [3]. Данная тенденция прослеживается при анализе показателей по всем возрастным группам, наибольший рост физической активности отмечается у 15-17 летних граждан – рост на 12,8%, затем у 11-14 летних – рост на 10,2%. У остальных групп рост от 0,3% (возраст 50-59 лет) до 7,5% (20-29 летних граждан).

При анализе результатов полученных данных можно констатировать возрастание стрессовых ситуаций в целом по РК в сравнении с первым национальным исследованием на 7,3% и в сравнении со 2-м возрастание на 9,3%.

При анализе по возрастным контингентам отмечается возрастание влияния стрессов на опрошенных по всем восьми исследованным группам (возрастание наблюдается в пределах от 4,4% до 18,4%).

Таким образом, на основании проведенного мониторинга факторов риска НИЗ по республике можно сделать следующие **выводы**:

- Сравнительные итоги мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний, среди однотипных по социальным и возрастным параметрам групп населения республики за период с 1998 года по 2007 год, с временным интервалом в 3 года, выявили положительную динамику общественного сознания по отношению к некоторым аспектам здорового образа жизни, пропаганда которого является одним из основных направлений деятельности службы медицинской профилактики.

- Выявлен рост числа респондентов, оценивающих состояние своего здоровья как «хорошее» и «удовлетворительное», а также достаточно полно информированных о вреде курения; В то же время исследования показали, что на прежнем уровне остается общее количество курильщиков, возросло влияние стрессовых факторов риска. Значительно увеличилось число занимающихся физической культурой и спортом; Изменился уровень потребления алкогольных напитков в сторону уменьшения.

- Проведенные исследования показали, что появляется потребность формирования и внедрения «новой модели поведения среди населения», позволяющей осознать индивидуальную ответственность за собственное здоровье, и требуется создание «новой модели для регулирования» индивидуального поведения с целью изменения образа жизни и формирования здорового образа жизни населения.

Литература

1. МАЛЫШЕВ Е.В., ГАНЦЕВ Ш.Х., РАХМАТУЛЛИНА И.Р., Здоровье, образ жизни и удовлетворенность медицинской помощью населения крупных городов Российской Федерации // Проблемы управления здравоохранением, № 3 (28), 2006, стр. 68-71.
 2. ЧЕРТУХИНА О.Б., Формирование новых моделей поведения населения. Переход от санитарно-просветительной работы к социальному маркетингу // Общественное здоровье и профилактика заболеваний, №2, 2003, стр. 11-17.
 3. АКАНОВ А.А., ТУЛЕБАЕВ К.А. и др. Динамика процесса формирования здорового образа жизни в Казахстане (итоги второго Национального исследования) // Алматы, 2002, стр. 157.
-

НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКОЕ И ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ МОЗГА ДЕТЕЙ ПРИ ТРАНЗИТОРНОЙ ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИИ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ

NEUROSONOGRAPHIC AND DOPPLEROMETRIC DETERMINATION OF THE ARTERIAL AND VENOUS BLOOD CIRCULATION OF THE CHILDREN BRAIN AT VENTRICLE-MEGALIC TRANSFER RESISTOR WITH HYPERTENSION SYNDROME

¹Николай Георгиевич ФЕГЮ*, ²Борис Григорьевич ШИШКАНУ*, ³Лидия Ивановна КОЖОКАРЬ**

*Научно Исследовательский Институт Охраны Матери и Ребенка МЗ РМ

** Тирапольский Государственный Университет

¹ – доктор медицинских наук

² – врач ультразвуковой диагностики высшей категории

³ – доктор биологических наук, доцент

Rezumat

Infecțiile virale mixte determină creșterea autoimunizării creierului și apariția proteinelor gliospecifice autoantigene, provoacă scăderea proteinei totale – mielina și titrului de anticorpi mielinici, determină tulburarea echilibrului metabolismului aminoacizilor neuroactivi în direcția celor de inhibiție, indiferent de dilatarea sistemului ventricular al encefalului și contribuie la creșterea indicelui de rezistență în artera cerebrală anterioară și vitezei liniare în vena Galenus. Creșterea indicelui de rezistență în artera cerebrală anterioară și menținerea vitezei liniare mărită în vena Galenus în dilatarea sistemului ventricular al encefalului între 8-15 mm, sunt caracteristice dereglării proceselor de autoreglare vasculare și depind de gradul de epuizare a rezervelor proceselor de autoreglare. Evacuarea dificilă din vena Galenus, care apare în ventriculomegalii, de rând cu dereglarea hemodinamicii cerebrale, este consecința tulburării perfuziei tisulare la nivelul anastomozelor arterio - venoase supuse agresiunii virale. Evacuarea dificilă din vena Galenus depinde direct de gradul de imunizare a patului vascular și atestă dependența de gradul de afecțiune a SNS ca consecință a traumelor suportate perinatal.

Summary

The growth of the autoimmunization of the brain in case of the mixed viral infection, autoantihygienic gliospecific appearance, the general reduction of the mielina and of the antibody title, the balance disturbance instead of the neuro-active amino-acids meaning the inhibition, irrespective of the brain's gastric system spreading, facilitate the resistance index increase in the prior artery of the brain, protect the increase of the middle speed in the vein Galena, speaking about the gastric system extension of the brain from 8 up to 15 minutes, according to the autoregulation of the vascular disturbance and it depends on the reserve exhaustion level of the autoregulation. The brain hemodynamic violation of the ventricle-megalic in the order if the venous circulation in Galena vein, presents a result of the perfusion disturbance in the tissue at the arterial-venous level influenced by the virus aggression and it is a direct contact to the immunization level of the flow, reflecting the dependence of the venous flow on the level of the difficulty of the resistance in the prenatal damages of the CNS.

Введение

Наиболее частым синдромом из перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС), является гипертензивный синдром (ГС), клинико-морфологические критерии которого, остаются, актуальными по сей день [11]. Не менее актуальным, является транзиторная вентрикуломегалия, которую, многие специалисты трактуют как гипертензионный синдром, что не всегда правильно, так как гипертензия бывает и без расширения желудочковой системы [16].

Известно, что развитие ишемии на гипоксии в зонах анастомозов передней, средней и задней мозговых арте-

рий, приводит к уменьшению перфузионного давления, снижается систолическое давление и повышается внутричерепное давление, что приводит преимущественно к ишемическому повреждению субкортикальных зон и чаще встречается у доношенных детей [17]. Антенатальная и перинатальная гипоксия, способствует нарушению целостности структур гематоэнцефалического барьера, повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток. Попадание в системный кровоток противомозговых антигенов, способствуют нарушению мозгового кровообращения и стимулируют иммунную систему на выработку соответствующих антител [14]. Транзиторную вентрикуломегалию могут вызвать

различные внутриутробные инфекционные заболевания матери, продукты метаболизма которых влияют токсически на мозг плода, оболочек и его вещества [5].

Оценка изменений показателей нейросонографии (НСГ) и ультразвуковой доплерометрии (УЗДГ) в исследовании мозга, являются обязательными, так как известно, что гемодинамические показатели являются наиболее чувствительными к изменениям внутричерепного давления [2]. Синдром внутричерепной гипертензии обусловлен избыточным накоплением спинномозговой жидкости в желудочках и под оболочками мозга, возникающий в результате препятствия оттоку и нарушения обратного всасывания ликвора, что и приводит к расширению желудочковой системы мозга – вентрикуломегалии.

Функциональная оценка наличия гипертензивного синдрома, включает комплексное изучение показателей НСГ и УЗДГ сосудов головного мозга, а именно основных характеристик кровотока в артериальном и венозном русле [9]. Согласно данным литературы, наиболее информативными и адекватными индикаторами изменений церебрального кровотока являются определение индекса резистентности (IR) в передней мозговой артерии (ПМА) и линейной скорости в вене Галена [1]. Доказана достаточная информативность доплерометрической оценки мозгового кровотока у детей до 1 года, только в передней мозговой артерии [10] и показателей венозного оттока в вене Галена, которые изменяется при внутричерепной гипертензии [7].

Цель работы

Исходя из выше изложенного, мы поставили перед собой цель: выяснить, зависят ли признаки гипертензивного синдрома (гемодинамические показатели ПМА, вены Галена, неврологическая и НСГ (расширение желудочковой системы мозга (РЖСМ) симптоматика)), при транзиторной вентрикуломегалии - от степени наличия вирусной инфекции и противомозговых антител.

Изучение поставленной задачи представляет интерес, так как пассивная иммунизация мозга способствует нарушению мозгового кровообращения, что в последующем может, сказываться негативно на обмен и функцию нейромедиаторных аминокислот – как основных возбуждающих (глутамат, аспартат), так и тормозящих (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин). Появление в кровь аутоантител глиоспецифических белков - GFAP (кислый протеин) и α -GP (гликопротеин), приводят к снижению функциональной активности головного мозга, способствует возникновению церебральной дисфункции, что, клинически проявляется отставанием детей в эмоционально-волевом, речевом и интеллектуальном развитии [15].

Материалы и методы

Методом НСГ были выбраны те дети, у которых находили расширение межполушарной щели более 2 мм, передних рогов более 3-4 мм, тело боковых желудочков более 7-8 мм, III желудочка более 7-8 мм, внутричерепные кровоизлияния, усиление пульсации внутримозговых сосудов, усиленный венозный рисунок в височной области, утолщение эпендимальной выстилки желудочков,

доплерометрические признаки нарушения мозгового кровообращения, являющимися эхографическими маркерами гипертензивного синдрома. Было обследовано 52 детей до 1 года с РЖСМ до 15мм. Детей обследовали в динамике в состоянии полного покоя или после проведения определенного медикаментозного седирования.

Этиологический диагноз вирусной инфекции, был установлен на основании клинических, иммунологических исследований, реакцией прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

НСГ и УЗДГ проводили согласно методике Ватолина и соавт. [3, 8] и послужило основным методом дифференциальной диагностики при различных вариантах вентрикуломегалии. НСГ с доплерографией проводили на ультразвуковом диагностическом сканирующем приборе FUKUDA UF-750XT. Исследование выполняли через естественное акустическое окно – большой родничок. Дуплексное сканирование объединяет возможности двухмерного изображения в В-режиме (реального времени) и спектральной доплерографии с использованием секторальных датчиков с частотой 3,5 - 5,0 МГц. Данный метод позволяет в реальном времени одновременно наблюдать на экране серошкальное изображение структур головного мозга и цветную кривую доплеровского сдвига частот. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией проводили с целью выявления у детей до года внутричерепных кровоизлияний, определить состояние желудочковой системы (III и боковых желудочков) ширину межполушарной щели, или признаков нарушения мозгового кровообращения.

УЗИ позволяет визуализировать все отделы вентрикулярной системы, можно определить вид обструкции, уровень ликвородинамической блокады. Степень расширения желудочковой системы оценивалась по следующим критериям: Легкая дилатация – увеличение глубины тел боковых желудочков и передних рогов до 5-8 мм, может быть расширение затылочных рогов боковых желудочков, III и IV желудочки не расширены. Умеренная дилатация – увеличение глубины тел и передних рогов до 9 мм, равномерное небольшое расширение всех отделов боковых желудочков, III-й желудочек увеличен до 4-6 мм, IV-й желудочек в норме. Выраженная дилатация – увеличение глубины тела боковых желудочков и передних рогов 10 - 15 мм, III-й желудочек 6-8 мм. Расширение желудочковой системы более 16 мм относят к внутренней гидроцефалии [3, 8].

УЗДГ – метод исследования головного мозга новорожденных и детей грудного возраста базируется на анатомо-физиологических особенностях ребенка первого года жизни: наличие открытого большого родничка являющиеся акустическим окном для визуализации структур головного мозга. УЗДГ – метод подразделяется на две основные методики: транскраниальное - непрерывно-волновой доплер и дуплексное исследование импульсно- волновой доплер. С помощью последнего оценивается состояние мозгового кровотока, что позволяет судить о притоке крови в мозг и ее оттоке. Эта методика была использована и в нашем исследовании для оценки состояния мозгового кровотока у детей с вентрикуломегалией и с подозрением наличия гипертензионного синдрома.

Для доплерографического исследования индекса резистентности и скорости кровотока использовали ПМА и вену Галена. Записывая доплерограмму индекса сопротивления в ПМА и скорости кровотока в вене Галена, оценивали следующие качественные характеристики: характер звукового доплеровского сигнала - интенсивность, форму доплеровской кривой, направление кровотока. При количественном анализе кривых скоростей кровотока в ПМА и в вене Галена, определяли максимальную систолическую (V_{max}) и минимальную диастолическую (V_{min}) скорости кровотока в см/с, с последующим вычислением IR по формуле L.Pourcelot (1974): $IR = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$. IR является критерием оценки состояния как артериального, так и венозного кровотока, не зависит от угла инсонации (является угломнезависимым параметром) и диаметра исследуемого сосуда, а его значения, полученные с одного сосуда, адекватно отражают состояние церебральной гемодинамики в целом. Среднюю скорость кровотока (V_{mean}) в ПМА и в вене Галена, измеряли см/с по формуле: $V_{mean} = V_{max} - V_{min}$ [13]. Допплерометрическое исследование ПМА проводилось в сагиттальной плоскости, контрольный объем располагался в точке максимальной пульсации - перед коленом мозолистого тела. Кровоток по вене Галена определяли под мозолистым телом вдоль крыши третьего желудочка, над затылочными буграми, на глубине 55–65 мм. Повышение средней скорости в базальной вене может указывать на внутричерепную гипертензию [18]. Объемная скорость кровотока в ПМА – 66,7 ± 5,5, в СМА – 189,9 ± 46,9, в ЗМА 67,5 ± 5,7 мл/мин [4].

Мы в наших исследованиях использовали метод измерения скорости кровотока изобретенный Самсоновой Т. В., и Бобровой Е. А., (2006). Авторы отмечают, при наличии IR в ПМА на уровне 0,74 см/с и несколько ниже и V_{mean} в вене Галена на уровне 11,2 см/с и несколько ниже, оцениваются как нормальные физиологические показатели. При тестировании IR в ПМА выше 0,74 см/с и V_{mean} в вене Галена также выше 11,2 см/с оценивается как патологические и характерны для гипертензивного синдрома.

Количественный анализ основного белка миелина (ОБМ) и антител к ОБМ в сыворотке крови, был произведен иммунохимическим методом с помощью высокоспецифичных диагностических иммуноферментных тест-систем на основе моноклональных антител. Уровень основного белка миелина равен – 1,4 нг/мл. Титр антител к миелину 1:100 и ниже характеризовал норму.

Содержание свободных нейроактивных аминокислот глутамат, аспаргат, ГАМК и глицин, определяли после депротенинизации 3% сульфосалициловой кислотой на аминокислотном анализаторе ААА-881 фирмы Novo, Чехия.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрацию глиоспецифических белков (ГБ) – GFAP (кислый протеин) и α_2 -GP (гликопротеин). Диагностические тест-системы для определения уровня данных нейроспецифических белков разработаны на базе лаборатории иммунохимии ГНЦССП им. В.П. Сербского. Тест-системы, разработанные на основе этих препаратов, позволяли надежно и специфично определять уровни GFAP и α_2 -GP в сыворотке крови.

Неврологическая симптоматика гипертензивного синдрома включала, выявление периодического симптома Грефе, мышечный гипертонус в группе флексоров и аддукторов нижних конечностей, тремор подбородка при беспокойстве, пульсирующий большой родничок, расхождение костей черепа по коронарному или сагитальному шву.

Обсуждение собственных результатов

При вирусологическом исследовании у всех 52 обследованных детей, определен смешанный характер вирусной инфекции, вирусные ассоциации состояли из двух и более антигенов. Антигены энтеровирусов Коксаки А и В составили – 68% и 71% соответственно, цитомегаловирус – в 86%, краснухи – в 52,1%, герпеса простого – в 40% случаев. Таким образом, можно предположить, что внутриутробная смешанная вирусная инфекция способствует формированию вентрикуломегалии и является пусковым моментом в развитии гипертензивного синдрома.

ОБМ в зрелой мозговой ткани маркирует олигодендроциты. Иммунологическое тестирование ОБМ при вентрикуломегалии с гипертензивным синдромом, позволило выявить у 94,4% пациентов следующее: ОБМ был сниженным как при РЖСМ до 8мм, так и при РЖСМ от 8 – 15 мм, на 12,0 % и 12,1% соответственно. Титр антител к ОБМ при РЖСМ до 8 мм, оказался ниже нормы на 35% и на 30,2 % при РЖСМ от 8 – 15 мм с тенденцией к увеличению количества антител. Исходя из этого, можно заключить, что иммунопатохимический комплекс ткани мозга, ответственный за процесс образования антител к миелину, находится под антигенным влиянием, где трофическая регенерация миелина подавлена, так как мозг находится под влиянием пассивной антигенной аутоиммунизацией.

GFAP и α_2 -GP глиоспецифические белки, являются маркерами зрелых астроцитов. Смысл определения их концентрации, исходил из необходимости выяснения функциональных возможностей гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Повышение количества глиоспецифических белков, способствуют аутоиммунизации нервной ткани, а их количество, позволяет установить надежный мониторинг проницаемости ГЭБ [6]. В результате исследования выявили повышение обеих фракций глиоспецифических белков. GFAP на 11,5% и α_2 -GP на 9,4% при РЖСМ до 8мм а при РЖСМ от 8 – 15 мм, увеличение обеих фракции, однако с тенденцией к уменьшению, GFAP – 9,2% и α_2 -GP – 7,1%. Повышение содержания глиоспецифических белков, в обоих случаях РЖСМ коррелирует с понижением уровня общего белка миелина и с титром антител к ОБМ. Данные параметры указывают на повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, а повышение их количества способствует развитию пассивной аутоиммунизации нервной ткани, так как глиоспецифические белки выступают в роль антигенов индуцирующие функциональное напряжение клеточного иммунитета. Полагаем, изменение функционального состояния эндотелия ГЭБ при транзиторной вентрикуломегалии с гипертензивным синдромом, находится в прямой зависимости от аутоантигенов ГБ, а отечность сосудистого сплетения способствует нарушению фильтрации и образованию ликвора. Аутоиммунная агрессия ГБ, развивает воспалительную реакцию

в ткани мозга, с последующим частичным разрушением миелина, а в тяжелых случаях очаговая гибель астроцитов и развитие астроглиоза.

Тестирование глутамата и аспартата при РЖСМ до 8мм, позволило выявить снижение концентрации глутамата на 17% и аспартата на 15,5%. Их исследование при РЖСМ от 8 – 15 мм, тоже выявило низкие уровни, однако с тенденцией к восстановлению, глутамат – 15%, аспартат – 14,8%.

Определение ГАМК и глицина, выявило увеличение обеих фракций на 18,2% и 20,3% соответственно, при РЖСМ до 8мм. Обнаружили также их увеличение при РЖСМ от 8 – 15 мм на 16,3% и на 17,8%. Эти результаты позволяют заметить, что соотношение возбуждающие / тормозящие медиаторные аминокислоты уменьшено в среднем на 18,5 %, с тенденцией к незначительному восстановлению при РЖСМ от 8 – 15 мм. Такое состояние приводит к сдвигу в головном мозге в сторону тормозящих аминокислот. Очевидно, что такое нарушение в балансе нейроактивных аминокислот, возможно способствует не только снижению активности головного мозга, но и тормозит его развитие в онтогенезе, способствует возникновению церебральной дисфункции, которая клинически проявляется в умственном отставании, особенно детей в эмоционально-волевом, речевом и интеллектуальном развитии.

Установленные нами нарушения в обмене нейромедиаторных аминокислот, свидетельствуют о причастности их метаболитов к патогенезу транзиторной вентрикуломегалии, а наличие антител к ОБМ об аутоиммунном происхождении расширения желудочковой системы мозга с последующим развитием гипертензионного синдрома. Биохимические аспекты данного явления пока точно не ясны, а сдвиги аминокислот и их метаболитов при названной патологии почти не изучены. Мы склонны связывать такое явление с аутоиммунизацией мозга, происходящей на фоне высокого титра антител на антигенную агрессию, с последующим нарушением нейромедиаторных аминокислот, где сила воздействия зависит от степени иммунизации нервных клеток, а изменения в обмене нейромедиаторных аминокислот, развивают противоположную направленность.

Неврологически - у 85,4% пациентов, выявили положительный симптом Грефе, мышечный гипертонус в группе флексоров и аддукторов нижних конечностей, тремор подбородка при беспокойстве, пульсирующий большой родничок, расхождение костей черепа по коронарному или сагиттальному шву (вследствие сдавления прессорной зоны под дном IV желудочка), что характерно для гипертензивного синдрома. Полученные результаты указывают на то, что неврологическая симптоматика гипертензивного синдрома, бывает положительной при расширении желудочковой системы мозга только в 85% случаев.

Согласно полученных доплерометрических данных, при РЖСМ до 8мм (N=3-4мм), в ПМА обнаружили повышение максимальной систолической (V_{max}) и минимальной диастолической (V_{min}) скорости кровотока, где в среднем $V_{max} = 58,7$ см/с (N = 45,2 см/с), $V_{min} = 14,5$ см/с (N = 13,5 см/с). После вычисления средней скорости (V_{mean}) и индекса резистентности (IR), оказалось, что оба

параметра увеличены: $V_{mean} = 44,2$ см/с (N = 31,7 см/с), IR = 0,74 см/с (N = 0,70), (таб. 1). В вене Галена средняя скорость, также оказалась увеличенной, в среднем $V_{mean} = 17,3$ см/с (N=11,2см/с). Полученные результаты указывают незначительный спазм сосудов мозга, что характерно для компенсированной формы гемодинамической недостаточности, способствует появлению незначительной гипоксии и реакции централизации кровотока, так как имеют одинаковое физиологическое направление.

При РЖСМ более 8мм - до 15мм, в ПМА, также обнаружили повышение максимальной систолической скорости, где минимальная диастолическая скорость кровотока оказалась ниже нормы. $V_{max} = 58,9$ см/с (N = 45,2 см/с), $V_{min} = 11,6$ см/с (N = 13,5 см/с). Индекс резистентности в среднем был - 0,80 см/с (N = 0,70) и имел тенденцию к повышению. В то же время, средняя скорость в вене Галена оставалась повышенной, в среднем 16,8 см/с, однако несколько меньше чем при компенсированной мозговой гемодинамической недостаточности. Эти результаты указывают на наличие эффекта компрессионного действия РЖСМ на ткань мозга. Компрессионное действие и длительный спазм сосудов мозга, снижают компенсаторные возможности сосудистого русла, нарушают процессы адаптации центральной церебральной гемодинамики. На наш взгляд, сохранение высокой систолической скорости, имеет место за чет систолического сердечного выброса, однако, снижение диастолической скорости, указывает на наличие субкомпенсаторного механизма сосудистой ауторегуляции и начало истощения резервов ауторегуляторных механизмов, на что указывает и нарастание индекса сопротивления. Эти данные указывают на отсутствие корреляции между средней скорости кровотока в вене Галена и индекса резистентности в передней мозговой артерии, при компенсированной и субкомпенсированной гемодинамической недостаточностью, что физиологически должны коррелировать и иметь одинаковое направление.

Таким образом, нарастание эффекта компрессионного действия РЖСМ на нервную ткань, нарушение статической ауторегуляции артериальной сосудистой системы мозга и истощение ауторегуляторного резерва венозной системы мозга при вентрикуломегалии указывают на наличие гипертензионного синдрома.

Обсуждая и сопоставляя полученные результаты выявили следующее: при РЖСМ до 8 мм, снижение ОБМ и титра антител к ОБМ, не коррелируют с повышением индекса резистентности в ПМА и средней скорости кровотока в вене Галена, так как имеют противоположное физиологическое значение, тогда как с неврологической симптоматикой имеют одинаковую тенденцию и в комплексе указывают на повышение внутрижелудочкового давления. При РЖСМ от 8 – 15 мм, ОБМ сохраняется как при расширении до 8 мм, однако, титр антител к ОБМ имеет тенденцию к незначительному повышению, что указывает на формирование иммунитета к имевшимся инфекциям. Эти результаты указывают на наличие незначительных морфофункциональных изменений, как в ткани, так и в сосудах мозга, с сохранением функциональных субкомпенсаторных механизмов нарушения мозговой гемодинамики в результате аутоиммунизации.

При РЖСМ до 8 мм, нарушается синтез нейроактивных аминокислот, в виде понижения возбуждающих (глутамат – аспарт) и повышение тормозящих (ГАМК и глицин), однако, при РЖСМ от 8 – 15 мм как возбуждающие, так и тормозящие нейроактивные аминокислоты имеют тенденцию к незначительному повышению, то есть к восстановлению, но ниже физиологических норм. На наш взгляд, такое направление синтеза нейроактивных аминокислот, является результатом также аутоиммунизации мозга вследствие перенесенных внутриутробно вирусных инфекций. Уровень изученных нейроактивных аминокислот и гемодинамических показателей в ПМА и в вене Галена, имеют одинаковую тенденцию как при РЖСМ до 8 мм, так и при РЖСМ от 8 – 15 мм. Падение диастолического давления с сохранением уровня нейроактивных аминокислот, при РЖСМ от 8 – 15 мм, мы склонны связывать с развитием перфузионных нарушений в артериально–венозных анастомозов приводящих к дисциркуляторным гемодинамическим дистониям в ПМА и в вене Галена. Развитие незначительной тканевой гипоксии и гиперкапнии, что также способствуют нарушению обмена и синтеза нейроактивных аминокислот.

Таблица 1.

Показатели исследуемых параметров

Название исследуемого параметра	Расширение желудочков мозга до 8 мм.	Расширение желудочков мозга от 8 – 15 мм.	P
ПМА:			
V max mm/c	58,7	58,9	P<0,05
V min mm/c	14,5	11,6	P<0,05
V mean mm/c	44,2	47,6	P<0,05
IR	0,74	0,80	P<0,05
Вена Галена			
V mean mm/c	17,3	16,8	P<0,05
ОБМ	12%	12,1%	P<0,05
Антитела к ОБМ	35%	30,2%	P<0,05
Глутамат	17%	15%	P<0,05
Аспарат	15,5%	14,8%	P<0,05
ГАМК	18,2%	16,3%	P<0,05
Глицин	20,3%	17,8%	P<0,05
GFAP	11,5	9,2%	P<0,05
2-GP	9,4%	7,1%	P<0,05
Вирусы:			
Коксаки А	68%	68%	P<0,05
Коксаки В	71%	71%	P<0,05
Цитомегаловирус	86%	86%	P<0,05
Краснухи	52,1%	52,1%	P<0,05
Герпес простой	40%	40%	P<0,05

GFAP и 2-GP при РЖСМ до 8 мм, имеют одинаковое направление с IR в ПМА и Vmean в вене Галена в сторону повышения и противоположное в сторону понижения с ОБМ, антителами к ОБМ, с возбуждающими и тормозящими нейроактивными аминокислотами. Дальнейшее их тестирование при РЖСМ более 8мм - до 15мм, также

выявило повышение, однако, с тенденцией к уменьшению их количества. Поступление глиоспецифических белков в кровь, выступающие в роль антигенных стресс – факторов, способствует аутоиммунизации нервной ткани, повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера. Тенденция к уменьшению их количества развивают напряжение клеточного иммунитета, на что указывает тенденция к повышению количества антител к ОБМ. Полагаем, нарушение гемодинамических показателей мозга связано именно с GFAP и 2-GP антигенной аутоенсибилизацией нервной ткани нарушающие синтез и образование миелина.

Заключение

Средняя скорость в вене Галена и тесно связанный с ней индекс резистентности в ПМА, являются наиболее независимыми показателями состояния сосудистого русла мозга в случае выяснения наличия или отсутствия гипертензионного синдрома. Нарастание вирусной аутоиммунизации мозга, появление глиоспецифических аутоантител, понижение ОБМ и титра антител к ОБМ, нарушение баланса в обмене нейроактивных аминокислот в сторону тормозящих, независимо от РЖСМ способствуют повышению IR в ПМА и линейной скорости в вене Галена. Повышение IR в ПМА и сохранение повышенной Vmean в вене Галена при РЖСМ от 8 – 15 мм, характерны для нарушения сосудистой ауторегуляции и зависят от степени истощения ауторегуляторного резерва. Нарушение мозговой гемодинамики при вентрикуломегалии, в виде затрудненного венозного оттока в вене Галена, является следствием нарушения тканевой перфузии на уровне артериально-венозных анастомозов подвергшихся вирусной агрессии и находятся в прямой зависимости от степени иммунизации сосудистого русла, отражает зависимость венозного оттока от степени тяжести перенесших перинатальных повреждений ЦНС.

Допплерография является весьма информативным методом исследования при транзиторной вентрикуломегалии мозга с гипертензионным синдромом, реально отражает фазовые изменения мозгового кровотока на гипоксию. Широкое применение динамического доплерометрического исследования центральной гемодинамики церебрального кровотока, даст возможность правильно подобрать лечение, направленное на снижение максимальной скорости кровотока и индекса резистентности.

Изучение гипертензионного синдрома при вентрикуломегалии, позволило, подтвердить значимость внутриутробной вирусной инфекции в развитии РЖСМ, имеющая риск формирования артериальных сосудистых нарушений и венозных дисциркуляторных дистоний, с последующим развитием гипертензионного синдрома мозга.

Актуальность данной работы заключается в том, что для подтверждения наличия гипертензивного синдрома, недостаточно наличие измененных гемодинамических показателей передней мозговой артерии, вены Галена, НСГ и неврологической симптоматики, а подтверждение присутствия противомозговых антител, так как именно аутоиммунизация способствует появлению вентрикуломегалии с гематоликворными нарушениями и повышением давления в желудочковой системе мозга.

Литература

1. АКСЕЛЬРОД В.Г., ГАВРЮШОВ В.В., АЛЕКСАНДРОВА Н.К., ВАСИЛЕНКО Л.Д. Становление мозгового кровотока у здоровых новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. //Акушерство и гинекология, 1991, № 8, с. 53-55.
2. АМИНЗОДА Н.Х., АХМЕДОВА Д.И., ГАФУРОВ Б.Г. Критерии компенсации гипертензивного синдрома у детей первого года жизни с перинатальными поражениями ЦНС. // Российский педиатрический журнал, 2003, № 4, с. 15-19.
3. ВАТОЛИН К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. — Москва: Видар, 1995, 129 с.
4. ГРИГОРЯН Г.А., АКСЕЛЬРОД В.Г., АЛЕКСАНДРОВА Н.К. Ультразвуковая доплерометрия в современной перинатологии. // Педиатрия, 1990, № 6, с. 91-95.
5. ГУСЕВ Е.И., СКВОРЦОВА В.И. Ишемия головного мозга. — Москва, 2001, 345 с.
6. ЖДАНОВ Г.Н., ГЕРАСИМОВА М.М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта. //Неврологический журнал, 2005, № 1, с. 205.
7. ЗАМЫСЛОВ Д.Е. Клинико-функциональная характеристика доброкачественной внутричерепной гипертензии у детей дошкольного и младшего школьного возраста. //Автореф. дис. канд мед. наук. - Иваново, 2003, с.17.
8. ЗУБАРЕВА Е.А., НЕИЖКО Л.Ю. Клиническая нейросонография новорожденных детей и детей раннего возраста. Клиническое руководство. Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. - М.: Видар, 1997, Т. 3, с. 9-72.
9. ИЛЬЕНКО Л.И., ЗУБАРЕВА Е.А., ХОЛОДОВА И.Н., ДАВЫДОВА А.В.. Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни. Педиатрия. - 2003. - №2. - С.87-92.
10. ЛОБАНОВА Л.В. Гипоксические поражения головного мозга у доношенных новорожденных - причины, патогенез, клинико-ультразвуковая диагностика, прогноз и тактика ведения детей в раннем возрасте. //Автореф. дис.... докт.мед. наук. - Иваново, 2000, с. 45.
11. МАСЛОВА О.И., АНДРЕЕНКО Н.В., ГОЛОВКИНА И.Д. и др. Клинико-морфологические критерии нарушений церебральной ликвородинамики у детей и подростков. //Российский педиатрический журнал, 2000, № 5, с. 29-31.
12. САМСОНОВА Т. В., БОБРОВА Е. А. Способ оценки эффективности лечения детей с перинатальными поражениями головного мозга в раннем восстановительном периоде. Изобретение 2004116407/14 от 2006.07.20. Патентообладатель: "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова" Минздрава России.
13. СУГАК А.Б., ЯЦЫК Г.В., ДВОРЯКОВСКИЙ И.В., ДОБРОВОЛЬСКИЙ А.Э. Применение доплерографии мозговых сосудов в неонатологии. // Вопросы современной педиатрии, 2002, Т.1, № 1, 50-54.
14. ФЕГЮ Н., КОЖОКАРЬ Л. Нейропротективные свойства опиоидных пептидов, в частности бета-эндорфина при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях. Revista științifică a Universității de Stat din Moldova: „STUDIA UNIVERSITATIS”, Seria „Științe ale naturii”. – Chișinău: CEP USM, 2009, Nr. 1 (21), p. 106-110.
15. FEGHIU N. G., COJOCARI L. I. Influența electrostimulării transcraniene asupra proceselor cognitive în endocrinopatii autoimune. Revista medicală științifico-practică: „Arta Medica”. – Chișinău: „Tipografia Sirius” SRL, 2008, Nr. 4, p. 47-52.
16. FEGHIU N. G., COJOCARI L. I., SOROCIANU I. M. Importanța ecografiei în diagnosticul creierului și evaluarea ventriculomegaliei tranzitorii la nou născuți, ce au suportat infecție perinatală. //Actualități în neuropediatrie și reabilitarea copiilor cu dizabilități neuro-psihoice. - Chișinău, 15 iunie, 2007, p. 33-35.
17. TAKASHIMA S., ARMSTRONG D.L., BECKER L.E.. Subcortical leucomalacia. Relationship to development of the cerebral sulcus and its vascular supply. Arch.Neurol., 1978, vol. 35, № 7, p. 470-472.
18. VALDUEZA J., SHULTS M., HARM S.L., EINHAUP I.K. Venous transcranial doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis. Report of two cases // Stroke., 1995, vol. 26, p. 1196-1199.

IN MEMORIAM

EUGENIA BIVOL – UN PILON AL SERVICIULUI DE NEFROLOGIE

O amprentă a tristeții și durerii poartă pentru noi, cei de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ziua de 12 decembrie 2007. În această zi, la o vârstă timpurie s-a întrerupt firul vieții colegei noastre, medicului Eugenia Bivol, conferențiar universitar la catedra Medicină internă nr. 2, șef secție nefrologie la Spitalul Clinic Republican. A plecat dintre noi un talentat pedagog și savant, bun specialist, o fire blândă și nobilă, compătimitoare față de pacienți, care a știut să le acorde o mână de ajutor, salvând multe vieți omenești.

La 4 decembrie regretata Eugenia Bivol ar fi împlinit vârsta de 60 de ani. Însuși itinerarul biografic denotă traiectoria ascendentă a destinului său. Se naște la finele anului 1949 în satul Grușevo, Dubăsari. Absolvește cu mențiune școala medie nr.1

din Chișinău în 1966. În același an este admisă la Institutul de Stat de Medicină, iar în 1972 i-a fost înmănată diploma de absolvent. Astfel, își vede realizat visul mult râvnit de a deveni medic, ca ulterior să exercite cu discernământ și competență profesia îndrăgită, preferând calea căutărilor și perfecțiunii.

Între 1972–1973 este secundar clinic la USMF „Nicolae Testemițanu”, în perioada 1973–1976 activează la Policlinica Nr.4 în funcție de medic internist de circumscripție. În 1976 devine șef secție la Policlinica Nr. 11. În anul 1981 este menționată cu distincția de stat „Pentru excelență în activitate”. În 1983–1984 preia conducerea Policlinicii Nr.11. A urmat apoi ordinatura clinică la USMF „Nicolae Testemițanu” (1984–1986), fiind angajată, ulterior, în funcție de șef secție pulmonologie la Spitalul Clinic Republican (1986–1988).

Din 1988 până la ultima suflare conduce cu frumoase aptitudini manageriale și multă dăruire secția de nefrologie a Spitalului Clinic Republican. În 1996, cu brio susține teza de doctor în medicină cu genericul: „Aspecte clinice și imunobiochimice ale pielonefritelor cronice”. Din 2002 deține titlul științifico-didactic de **conferențiar universitar** la catedra Medicină Internă Nr.2.

A fost un talentat și experimentat pedagog și educator, care pune mult suflet în complicata operă de formare a specialiștilor medici. Cursurile și seminarele ținute de conferențiarul Bivol se distingueau printr-un înalt nivel teoretic și metodologic, capabil



să dezvolte la discipoli gândirea clinică, aptitudini profesionale și o atitudine extrem de responsabilă față de viitoarea profesie.

Valoroasă a fost și activitatea științifică a conferențiarului universitar Eugenia Bivol, care pe lângă teza de doctor în medicină și-a găsit reflectarea în numeroase lucrări științifice și metodicodidactice, au fost prezentate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale.

A participat activ la formarea și promovarea cadrelor profesoral-didactice tinere în domeniul profesat.

Conferențiarul universitar Eugenia Bivol a apărut și promovat cu insistență principiile fundamentale și cele mai nobile tradiții atât în învățământul medical superior și cercetarea științifică, cât și în serviciul de nefrologie și alte domenii

importante ale sistemului de sănătate.

Domnia sa a fost un om de o modestie rară, un patriot al profesiei, Alma Mater și neamului, un model de atitudine civică și comportament etic, care a servit drept exemplu pentru discipoli și colegi.

Activitatea multilaterală, zi de zi cu dăruire și sacrificiu în calitate de pedagog și medic internist, sutele de gărzi efectuate în clinică și nenumăratele deplasări în cadrul AVIASAN în toate colțurile țării au fost de multe ori în detrimentul familiei și nu o dată în defavoarea sănătății personale.

Drumul conferențiarului universitar Eugenia Bivol pe acest pământ s-a întrerupt prea devreme, lăsând în inimile noastre durere și regret. Cu trecerea în neființă a conferențiarului Eugenia Bivol comunitatea universitară și cea medicală din țară a suferit o pierdere grea, irecuperabilă. Să-i fie veșnică amintirea, crezul și fapta de pedagog și educator experimentat, Medic consacrat și Om de omenie.

Ion Ababii,
rector, profesor universitar,
academician al AȘ a RM

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. Fotografii, 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