

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:

BERLIZZO GROUP

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 3 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)
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)
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

- Reactivarea limfocirculației centrale prin decompresia ductului toracic în tratamentul pacienților cirotici cu ascită avansată
GH. ANGHELICI, V. MORARU,
S. PISARENCO, S. SAMOHVALOV, A. ZAHARIA3
- Particularitățile morfopatologice ale țesuturilor intervertebrale în regiunea lombară la pacienții afectați de osteocondroză
A. COCIUG, I. BACIU, I. ZOTA, N. CAPROȘ6
- Semiologie ultrasonografică a regiunii inghinale în diferite forme clinice ale herniilor inghinale
N. GLADUN, S. UNGUREANU, V. IAVORSCHII, S. GRATI11
- Apendicita acută în timpul sarcinii: valoarea criteriilor diagnostice
V. GUZUN, M. PÂRȚU, D. CASIAN, E. GUȚU16
- Posibilități microchirurgicale noi în tratamentul ulcerului cornean
C. CEBAN, E. BENDELIC, V. BOIȘTEANU19
- Morfologia rețelei capilare a plexurilor coroide din ventriculele creierului uman
A. DARIU26
- Nivelul compatibilității unor specii de microorganisme aparținute la genurile obligative tubului digestiv uman
M. TIMOȘCO, N. FLOREA, A. VELCIU31
- Afectarea calității vieții la pacienții cu osteoartropatie diabetică prin chestionarul SF-36
L. CHIȘLARI.....35

REFERATE GENERALE

- Aspectele moderne în clasificarea herniilor inghinale
A. BOUR, R. TARGON38
- Stările sincopale la pacienții cu migrenă. Revista literaturii
G. CORCEA42

STUDII CLINICE

- Acțiunea in vitro a substanței active adenoprosin asupra liniei celulare Du 145 de tip carcinom de prostată
V. CIUHRU48
- Impactul medicației antihipertensive de durată (Ramipril versus Eprosartan) asupra valorilor tensionale și a profilului diurn
A. DURNEA, L. POPESCU, A. CARAUȘ, N. CIOBANU52

TEHNICI CHIRURGICALE

- Metodele de drenare laparoscopică a bursei omentale în pancreatita acută distructivă
I. CIUTAC.....57

ORIGINAL ARTICLES

- The reactivation of central limfocirculation by cervical decompression of thoracic duct in treatment of cirrhotic patients with advanced ascites
GH. ANGHELICI, V. MORARU,
S. PISARENCO, S. SAMOHVALOV, A. ZAHARIA3
- Morphological peculiarities of tissues in the intervertebral lumbar region in patients affected by osteocondroză
A. COCIUG, I. BACIU, I. ZOTA, N. CAPROȘ6
- Ultrasonographic semiology of inguinal region in different clinical forms of inguinal hernias
N. GLADUN, S. UNGUREANU, V. IAVORSCHII, S. GRATI11
- Acute appendicitis in pregnancy: a value of diagnostic criteria
V. GUZUN, M. PÂRȚU, D. CASIAN, E. GUȚU16
- New possibilities in the microsurgical treatment of corneal ulcer
C. CEBAN, E. BENDELIC, V. BOIȘTEANU19
- Morphological data of the blood vessels from the choroid plexus of the human brain ventricles
A. DARIU26
- Level of compatibility the species of microorganisms affiliations genres of human digestive tract
M. TIMOȘCO, N. FLOREA, A. VELCIU31
- Impact on the quality of life at patients with diabetic osteoarthropathia appreciated by Questionnaire SF-36
L. CHIȘLARI35

GENERAL REPORTS

- Modern aspects of the classification of groin hernias
A. BOUR, R. TARGON38
- Syncopal states at patients with migraine. Literature review
G. CORCEA42

CLINICAL STUDIES

- The active substance Adenoprosin on prostatic carcinoma cells line DU 145 in vitro action
V. CIUHRU48
- The impact of long term antihypertensive medication (Ramipril versus Eprosartan) on blood pressure levels and diurnal profile
A. DURNEA, L. POPESCU, A. CARAUȘ, N. CIOBANU52

SURGICAL TECHNIQS

- Laparoscopic methods of lavage and drainage of the lesser sac in necrotic pancreatitis
I. CIUTAC.....57

Stimați cititori,

Indexul de abonament la oficiile "Poșta Moldovei": 31739

ARTICOLE ORIGINALE

REACTIVAREA LIMFOCIRCULAȚIEI CENTRALE PRIN DECOMPRESIA DUCTULUI TORACIC ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CIROTICI CU ASCITĂ AVANSATĂ

THE REACTIVATION OF CENTRAL LIMFOCIRCULATION BY CERVICAL DECOMPRESION OF THORACIC DUCT IN TREATMENT OF CIRRHOTIC PATIENTS WITH ADVANCED ASCITES

Gheorghe ANGHELICI¹, Viorel MORARU², Sergiu PISARENCO³, Sergiu SAMOHVALOV⁴, Andrei ZAHARIA⁴

¹– dr. hab. în med., conferențiar cercetător;

²– dr. în med., conferențiar cercetător;

³– dr. în med., cercetător științific;

⁴– doctorand

LCȘ Hepatochirurgie, Clinica 2 Chirurgie „Sfânta Treime” a Catedrei Chirurgie nr.2, USMF “N. Testemițanu”

Rezumat

Managementul sindromului ascitic rămâne a fi una din problemele dificile ale tratamentului medico-chirurgical în ciroza hepatică. Acest fapt este determinat de cunoașterea incompletă a mecanismelor de evoluție a ascitei. Lucrarea dată are drept scop studierea rolului decompresiei ductului limfatic toracic în reactivarea limfocirculației centrale în ascita cirogenă avansată și ameliorarea tratamentului chirurgical.

Summary

The management of ascites syndrome remains one of the difficult problems in medical & surgical therapies of liver cirrhosis. This is determined by the insufficient knowledge of ascites evolution mechanisms. This trial is meant to research the role of the decompression of the thoracic lymphatic duct in the reactivation of the central limfocirculation in decompensated ascites and amelioration of the surgical treatment.

Introducere

Ascita, ca complicație severă a hipertensiunii portale cirogene constituie o problemă dificilă a hepatologiei și, în special, a hepatochirurgiei în ce privește corecția chirurgicală a acestui sindrom [1,4,8]. Deși sunt propuse multiple metode de ameliorare chirurgicală a calității vieții acestor pacienți (derivări peritoneo-venoase, laparocenteze fracționare dirijate, instalarea șunturilor porto-sistemice transjugulare intrahepatice etc.) rezultatele lor sunt insuficiente, nu numai în ce privește situația postoperatorie imediată, dar și complicațiile pe termen mai lung [2,7,9].

Totodată, la moment metodele chirurgicale au un caracter paliativ, fiind argumentate imperfect din punct de vedere etiopatogenetic, cauza primordială fiind inconsistența datelor științifice la capitolul mecanismelor de evoluție a sindromului ascitic, dereglărilor și proprietăților funcției hepatice sau/și perturbărilor hemodinamicii arterio-venoase a ficatului [6,10].

În acest context, pare a fi plauzibilă și rezonabilă concepția afectării etajate a limfocirculației centrale, ce reflectă incompetența ductului limfatic toracic în cadrul cirozei hepatice, ca element natural de drenare centrală a limfei,

pe fondal de hiperlimfoproductie. Totodată nu poate fi negat și faptul, că la acești bolnavi se dezvoltă o diminuare a funcției peritoneale de absorbție, determinată de tulburările morfo-funcționale ale canaliculelor peritoneului și de imposibilitatea asigurării unei difuzii adecvate a lichidului intraabdominal în sistemul limfatic.

Astfel, este evident necesară elaborarea unor noi metode de intensificare și dinamizare a limfocirculației centrale, care, în fond, ar permite restabilirea sau reactivarea acesteia. O soluție, pentru a desfășura și ameliora acest fenomen, constituie procedeele de stimulare a proceselor peritoneale de resorbție asociate cu intervențiile decompressive mini-invazive asupra ductului limfatic toracic, care, de comun, ar favoriza restabilirea pasajului pe colectorul limfatic principal [5,11].

Scopul lucrării

Evaluarea eficienței intervențiilor chirurgicale de reactivare a limfocirculației centrale, prin decompresia cervicală a ductului limfatic toracic, în corecția chirurgicală a ascitei cirogene, cu estimarea concomitentă a modificărilor postoperatorii a rezervelor hepatice funcționale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascită avansată.

Materiale și metode

Studiul dat a inclus analiza prospectivă a rezultatelor decompresiei cervicale a ductului limfatic realizată la 172 bolnavi cirofici cu ascită avansată, tratați chirurgical în Clinica de Chirurgie „Sfânta Treime” pe parcursul perioadei aa.1998-2010.

Lotul de studiu a fost format din 172 pacienți cirofici (bărbați/femei-s 83/89), stratificarea căroră, conform clasificății Child, a înglobat doar categoria Child “C”. Ascită rezistentă și refractară s-a diagnosticat respectiv în 104 (60,5%) și 68 (39,5%) cazuri. Scorul Child-Pugh mediu a constituit $10,2 \pm 0,15$ puncte.

Totodată menționăm, că stadializarea sindromului ascitic cirogen s-a efectuat în funcție de eficacitatea tratamentului diuretic-standard (Runyon B., Scherlock S., Dooley J.) în conformitate cu criteriile de etapă a evoluției ascitei, confirmate ulterior în studiile efectuate în clinică [12].

Eficacitatea decompresiei cervicale a ductului limfatic toracic în reactivarea limfocirculației centrale la bolnavii cirofici cu ascită avansată a fost apreciată în conexiune cu ameliorarea rezervelor hepatice funcționale și îmbunătățirea clasei Child, reducerea activității procesului cirotic, diminuarea sau stabilizarea ascitei și ameliorarea calității vieții pacientului.

În tabel e reprezentată caracteristica generală a pacienților incluși în studiu.

Tabel 1

Structura lotului de studiu (n=172)

Ascită	Bărbați/Femei	Vârsta medie	Scorul Child mediu
rezistentă	47/57	$42,6 \pm 2,3$	$9,8 \pm 0,35$
refractară	36/32	$48,1 \pm 2,5$	$10,6 \pm 0,45$
TOTAL	83/89	$45,8 \pm 2,1$	$10,2 \pm 0,15$

Rezultate

Rezultatele decompresiei cervicale a ductului limfatic toracic au fost analizate consecutiv în grupele de studiu, selectate la începutul cercetărilor și estimate pe parcursul unui an postoperatoriu.

La 33 (48,5%) bolnavi cirofici cu **ascită refractară** a fost consemnată diminuarea cu stabilizarea ei pe fond de diureticoterapie de susținere, fără necesitatea aplicării laparocentezei. În 24 (35,3%) cazuri a fost necesară efectuarea concomitentă a laparocentezei decompressive din cauza ascitei refractare tensionate cu presiune intraabdominală majorată ($> 30-40$ cm col.H₂O) și manifestări clinice de tulburări cardiorespiratorii, fiind suficientă doar o singură sesiune. În mediu, la acești bolnavi s-a exfuzat $5,8 \pm 1,3$ l de lichid ascitic. Totodată, în 11 (16,2%) cazuri s-a impus așa numita „laparocenteză de atac”, care a avut drept scop diminuarea presiunii intraabdominale excesive (>40 cm col.H₂O), cu replierea insuficienței pulmonare și cardiace cu evacuarea unor cantități mai mari de lichid ascitic, în limitele 8-10 l. În rezultatul tratamentului chirurgical complex aplicat a fost atestată diminuarea și stabilizarea ascitei, precum și îmbunătățirea rezervelor hepatice funcționale. Astfel, la 57 (83,8%) bolnavi s-a ameliorat scorul Child-Pugh care a constituit, postoperator, $9,8 \pm 0,32$ puncte, comparativ cu $10,6 \pm 0,45$ preoperator. Mai mult decât atât, remarcăm faptul îmbunătățirii clasei funcționale Child-Pugh în 10 cazuri, la un an de la intervenția chirurgicală consemnându-se deja categoria

Child „B”. În 11 (16,2%) observații tratamentul efectuat a avut efect temporar, ulterior progresând insuficiența hepatică cu deces în perioada postoperatorie tardivă.

În grupul pacienților cu **ascită rezistentă**, rezultatele decompresiei cervicale a ductului limfatic toracic au fost mai benefice. Astfel, în 41 (39,4%) cazuri ascita a involuat complet pe parcursul a 6-12 luni postoperatorii, pe fondalul restabilirii răspunsului la diureticoterapie, fiind posibilă micșorarea treptată a dozajului până la suspendarea definitivă. La 48 (46,2%) bolnavi s-a obținut involuția ascitei rezistente și stabilizarea ei la nivel moderat, susținut de diureticoterapie standard. Evoluția postoperatorie favorabilă a acestor pacienți nu a necesitat efectuarea laparocentezelor decompressive.

Totodată, în 15 cazuri statutul premorbid (insuficiență cardiorespiratorie marcată prin ascită tensionată) a necesitat decompresie abdominală prin exfuzia lichidului ascitic în limite de 5-8 l și stabilizarea ulterioară a ascitei prin administrarea diureticelor în dozaj standard.

La pacienții cirofici cu ascită rezistentă postoperator am remarcat ameliorarea rezervelor hepatice funcționale, reflectată prin diminuarea scorului Child-Pugh de la $9,8 \pm 0,35$ spre $8,9 \pm 0,21$ puncte. În 36 (34,6%) observații pe parcursul a 12 luni postoperatorii clasa funcțională Child-Pugh s-a îmbunătățit, consemnându-se trecerea din categoria «C» în clasa Child «B».

În acest context, reactivarea limfocirculației centrale prin decompresia ductului limfatic toracic denotă o eficiență înaltă, contribuind în același timp nu numai la rezolvarea chirurgicală a ascitei cirogene avansate sau remediarea evoluției ei, dar și la corecția funcțiilor ficatului cu ameliorarea rezervelor hepatice.

Discuții

Sindromul ascitic cirogen reprezintă o constantă caracteristică cirozei hepatice decompensate, iar evoluția sa către formele rezistente și refractare pun un semn mare de întrebare în ce privește supraviețuirea acestor bolnavi [3]. Concomitent cu terapia conservativă, un rol important în tratament îi revine chirurgiei, deși unele metode de intervenție sunt empirice și au drept scop diminuarea „edemateriei limfatice” a organelor cavității abdominale prin evacuarea lichidului ascitic și diminuarea presiunii intraabdominale [5,7]. Acest fapt se datorează cunoașterii incomplete a genezei ascitei cirogene, mai ales în formele ei avansate - rezistentă și refractară [7,10].

Din acest punct de vedere, studiul dat a fost axat asupra aprecierii rolului reactivării limfocirculației centrale în ascita cirogenă avansată. Cu regret, literatura de specialitate nu indică date concrete, unanim recunoscute, în acest domeniu, publicațiile științifice având un caracter sporadic [3,6]. La moment, nu există rezultate științifice certe, ce ar determina tactica medico-chirurgicală în ascita cirogenă avansată, problema dată fiind adesea pusă doar în vizorul medicilor interniști.

Cu toate acestea, performanțele obținute în domeniul patofiziologiei, indică un rol important al tulburărilor limfocirculației centrale, ca mecanism primordial, în evoluția formelor severe ale ascitei cirogene [2,9]. Totodată, chirurgia ductului limfatic toracic comportă anumite riscuri în ce privește complicațiile intraoperatorii, determinate de topografia anatomică, necesitând o echipă bine specializată în domeniu.

În studiul dat decompresia cervicală a ductului limfatic toracic la bolnavii cirofici cu ascită avansată a dus la diminuarea, stabilizarea sau regresia semnificativă a ascitei. Nu putem

să nu menționăm faptul, că în marea majoritate a cazurilor am atestat postoperator o ameliorare a funcțiilor hepatice, reflectată prin creșterea rezervelor hepatice. După părerea noastră, decompresia cervicală a ductului limfatic toracic duce în primul rând la o activare a limfocirculației centrale și o diminuare a edemului limfatic la nivel de hepatocit, concomitent ameliorând și microcirculația organelor intraabdominale.

Concluzii

1. Perturbările limfocirculației centrale la bolnavul cirotic reprezintă o verigă importantă în instituirea ascitei avansate (rezistente și refractare).

2. Reactivarea limfocirculației centrale, realizată prin decompresia ductului limfatic toracic, constituie o măsură eficientă de corecție chirurgicală a ascitei cirogene avansate.

3. Decompresia cervicală a ductului limfatic toracic, prin reactivarea limfocirculației centrale, creează premise eficiente pentru ameliorarea și stabilizarea funcțiilor hepatice la bolnavul cirotic decompensat.

Bibliografie

1. DAGHER L., PATCH D., MARLEY R. et al. Review article: Pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment. Pharmacology & Therapeutics*, 2000; 14(5) : 515-21.
 2. MOORE K., AITHAL G. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 2006; 55 (Suppl.6) : 1-12.
 3. RUNYON B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*, 2004; 39 : 841-56.
 4. FERNANDEZ-ESPARRAH G., SANCHEZ-FUEGO A., GINES P. et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *Hepatology*, 2001; 34(1) : 46-52.
 5. GINES P., CARDENAS A., ARROYO V., RODES J. Review: Management of Cirrhosis and Ascites. *N Engl J Med*, 2004; 350(16) : 1646-54.
 6. MORALI B., BLENDIS L. Causes and management of ascites. *Tropic Gastroenterol.*, 1990; 11(2) : 186-201.
 7. URIZ J., CARDENAS A., ARROYO V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterology*, 2001; 14(6) : 927-43.
 8. NAZARIAN G., BJAMASON H., DIETZ C. et al. Refractory ascites: Medterm results of treatment with TIPS. *Radiology*, 1997; 205(1) : 173-80.
 9. ROSSLE M., OCHS A., GULBERG V. et al. A comparison of paracentesis and TIPS in patients with ascites. *New Engl J. Medicine*, 2000; 342 (23) : 1701-7.
 10. ARROYO V., GINES P., PLANAS R et al. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of ascites in cirrhosis. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, et al, eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*. New York: Oxford University Press, Inc, 1999: 697-731.
 11. GARCIA-TSAO G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 2001;120: 726-48.
 12. ANGHELICI G. Dereglările limfocirculației centrale și corecția lor chirurgicală în tratamentul ascitei cirogene. *Curier Medical*, 2007, nr.1 (295) :58-63.
-

PARTICULARITĂȚILE MORFOPATOLOGICE ALE ȚESUTURILOR INTERVERTEBRALE ÎN REGIUNEA LOMBARĂ LA PACIENȚII AFECTAȚI DE OSTEOCONDROZĂ

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF TISSUES IN THE INTERVERTEBRAL LUMBAR REGION IN PATIENTS AFFECTED BY OSTEOCONDROZĂ

Adrian COCIUG¹, Ion BACIU¹, Ieremia ZOTA², Nicolae CAPROȘ³

¹ IMSO, Spitalul Clinic Traumatologie și Ortopedie, secția morfopatologie;

² Catedra morfopatologie, USMF „N. Testemițanu”

³ Catedra Ortopedie și Traumatologie, USMF „N. Testemițanu”

Rezumat

Maladiile degenerativ-distrofice a discului intervertebral au un caracter cronic și polietologic. Ele se întâlnesc frecvent la persoanele după vârsta de 40-50 ani cu o tendință de întinerire. Schimbările degenerative ale discului, dovedite biochimic, apar primar în nucleul pulpos și inelul fibros cu disocierea componentului matricial. Pe parcursul anului 2008 în IMSP SCTO s-a efectuat studiul histologic a discului intervertebral la 127 pacienți, intervenți chirurgical după hernie discală și spondilolistieză. În discul intervertebral s-a confirmat avansarea procesului de fragmentare, dezorganizare și ondulare a fibrelor colagene, proliferarea fibroblastică, formarea sectoarelor granulare, apariția calcinatelor, întâlnite frecvent la persoanele de vârstă înaintată, care suferă de osteocondroza. Schimbările histologice apar în toate structurile discului, primar în nucleul pulpos, mai apoi se răspândesc în țesuturile adiacente. Femeile după 50 ani suferă de hernie de disc la nivelul segmentul L5-S1 în proporție de 59,7%.

Summary

Degenerative-dystrophic diseases of the intervertebral disc have a chronic and polietologic. Are encountered frequently in people after the age of 40-50 years with a trend of rejuvenation. Schimbările degenerative disc proven biochemically, appear in the primary pulp and fibrous ring nucleus with separation matrix component. During 2008 the IMSP SCTO histological study was performed in 127 patients disc, herniated disc and surgery after spondilolistieză. The intervertebral disc was confirmed advancing process of fragmentation, disorganization and waving of collagen fibers, proliferation of fibroblasts, formation of granulation sectors, calcinatelor appearance, often found in people of advanced age, suffering from osteocondroza. Histologice changes occurring within the structures of the disc, the nucleus of primary pulp, then spread to adjacent tissues. Women 50 years after suffering herniated disc at L5-S1 segment in 59.7%.

Introducere

Afecțiunile degenerativ-distrofice a coloanei vertebrale la om sunt destul de frecvente. În 90% cazuri se manifestă prin dereglări a sistemului nervos periferic, cu tendința de creștere la persoanele în vârstă tânără, aptă de muncă [1, 2, 3].

După ultimele date ale Centrului Național de Statistică a sănătății publice din SUA, persoanele de la 45 ani în marea lor majoritate își limitează activitatea din cauza durerilor din regiunea toraco-lombară a coloanei vertebrale, care alcătuiesc circa 26-32 % din populația de vârstă a doua.

Simona Stiuriuc (2009) consideră, că fisurile inelului fibros sunt provocate traumatic, ca eveniment declanșat accidental. Degenerarea discurilor vertebrale lombare este un proces evolutiv al îmbătrânirii, nucleul pulpos fiind înlocuit cu fibrocartilaj, iar spațiul dintre nucleu și inelul fibros dispăre. Proteoglicanii, apa și proteinele noncolagenice scad iar concentrația de colagen se mărește. Creșterea colagenului este mai pronunțată în țesuturile intervertebrale, inclusiv în regiunea lombară. Aceasta nu explică boala aparută la tineri. Diferiți factori (genetici, autoimuni, inflamatorii, traumatici, infecțioși, anomalii de dezvoltare) în diferite

combinații determină inițierea procesului de degenerare a țesuturilor afectate [4].

Schimbările structurale ale țesuturilor în regiunea lombară a coloanei vertebrale cu timpul, de regulă, capătă un caracter ireversibil.

Problema diagnosticării și tratamentului acestor maladii vertebrale rămâne actuală și necesită un studiu amplu clinic-co-imagistic cu monitorizarea bolnavilor de vârstă tânără și înaintată, atât și a unui examen morfopatologic aprofundat, pentru concretizarea cauzelor etiopatogenetice, elaborarea noilor procedee de optimizare a metodelor de diagnostic și tratament a pacienților.

Discurile intervertebrale ocupă o treime din toată suprafața coloanei vertebrale, rolul major fiind cel mecanic, menținând greutatea corpului, efectuând flexia și torsiunea. În regiunea lombară a coloanei vertebrale anteroposterioară discurile au aproximativ 7-10 mm grosime și 4 cm în diametru [5].

La copiii, în timpul creșterii și dezvoltării, discul intervertebral are o structură uniformă, hotarele dintre inelul fibros și nucleul pulpos sunt slab diferențiate (Figura 1 a), iar la persoanele în vârstă după 40-50 ani (Figura 1 b) procesele degenerativ-distrofice devin pronunțate. Histologic, până la

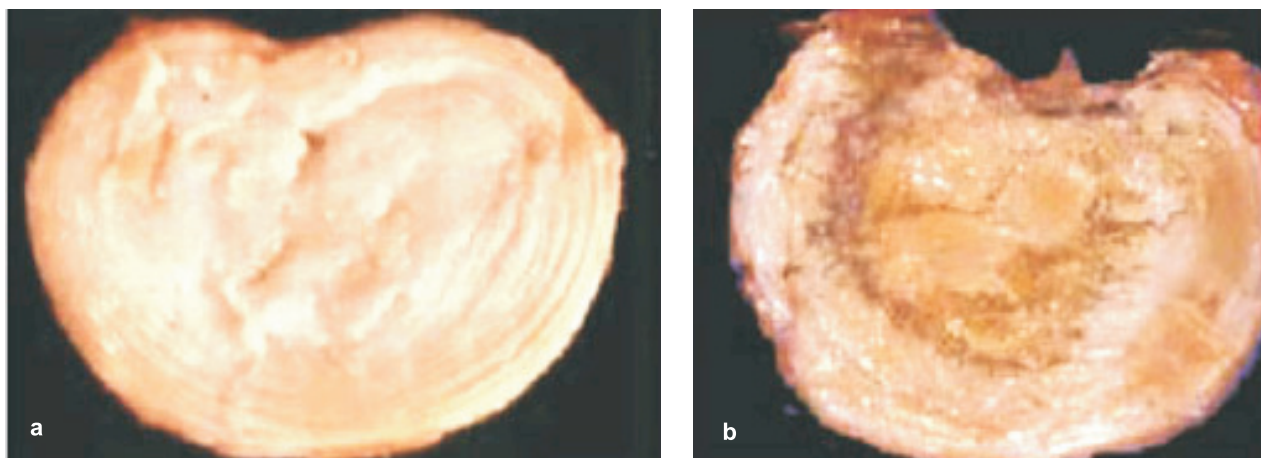


Figura 1. Structura discului intervertebral la persoane: a) până la 20 ani; b) schimbări patologice după 40-50 ani

50% din substrat a discului intervertebral, conține celule moarte supuse apoptozei, reacției acide, proliferării fibroblaștilor și formarea sectoarelor granulare [6]. Foițele lamelare ale inelului fibros capătă un contur neregulat, exfoliat, iar fibrele de colagen și elastină sunt întrerupte și ondulate.

Un rol important în activitatea mecanică a discului intervertebral este asigurată de cele două componente macromoleculare – fibre de colagen tip I și tip II, care formează aproximativ 70% și respectiv 20% din masa inelului fibros și nucleului pulpos [7]. Ele mențin rezistența discului la tracțiune față de trabeculele țesutului osos. Proteoglicanii constituie componentul de bază a ambelor tipuri de colagen, care prin lanțurile de keratin sulfat mențin apa în țesuturile hidratate, furnizate de condrocite și normalizează presiunea osmotică [8].

Proteoglicanii și apa sunt componenții de bază al nucleului pulpos (50% și 80% din greutate), iar în inelul fibros respectiv 20% și 70% din greutate. Există deasemenea diferite tipuri de colagen: III, V, VI, IX, X, XI, XII și XIV; proteoglicani cu fracția mică – lumicanul, biglycanul, decorinul, fibromodulina, fibropectina și amiloidul [9, 10]. Colagenul IX este implicat în formarea legăturilor dintre fibrele de colagen [11]. Moleculele nucleului pulpos sunt dezintegrate de metaloproteinaze matriceale (MMPs) și agrecanul, fiind sintetizate de celulele discului [12, 13, 14]. Echilibrul dintre dezagregare și sinteză cu acumularea macromoleculilor matriceale, determină calitatea și integritatea matricei nucleului pulpos, caracterizând comportamentul mecanic al discului intervertebral. Discul intervertebral este adesea comparat cu cartilajul articular, însă sunt deosebiri vădite după structura biochimică. Cu toate acestea, există diferențe semnificative între cele două țesuturi, unul dintre acestea fiind componența și structura agrecanului. În disc agrecanul este mai mult substituit de keratin sulfat, iar în articulații el se găsește în stratul profund al cartilajului articular, raport de 30% la 80% la aceeași persoană. Proteoglicanii din matricea moleculară în disc scad odată cu creșterea vârstei și sunt înlocuite de țesut conjunctiv [15]. Schimbările biochimice importante apărute în degenerarea discului intervertebral duc la pierderea proteoglicanilor [16]. Agrecanul degradează moleculele fibrilare în fragmente mici, formând conglomerate mari și duce la pierderea glicozaminoglicanilor, ce duce la scăderea presiunii osmotice cu dehidratarea matricei discului intervertebral. În degenerarea discului intervertebral, sinteza agrecanului persistă

și atacă regiunile intacte cu formarea agregatelor [17]. Mai puțin cunoscute sunt modificările proteoglicanilor cu fracția mică în degenerescența discurilor, deși există unele dovezi că concentrația decorinului și, mai ales a biglycanului, este mai mare în degenerare comparativ cu cele normale [18]. Matricea fibrelor de colagen a discului suportă modificări degenerative, însă sunt mai puțin evidente în proteoglicani. Cel mai denaturat este colagenul de tip II de enzime în discurile intervertebrale, decât în cartilajul articular de la aceeași persoană [19, 20].

Scopul lucrării

Studiul schimbărilor histologice a discului intervertebral (nucleul pulpos, inelul fibros), ligamentul flav, lamelele terminale vertebrale la pacienții în vârstele 16-60 ani.

Material și metode

Lucrarea este bazată pe studierea structurii discului intervertebral cu patologia coloanei vertebrale la 127 pacienți, intervenți chirurgical în secția vertebrologie a IMSP SCTO în anul 2008. Vârsta pacienților operați: 20 ani – 8 persoane ; 30-40 ani – 42 persoane și după 50 ani – 77 persoane.

După localizare, cel mai frecvent au fost afectate discurile intervertebrale în regiunea lombară: L5-S1 – 60 persoane (47,6%), L4-L5 – 52 persoane (41,5%), L3-L4 – 12 persoane (10%) și L2-L3 – 3 persoane (1,1%).

Au fost supuse examinării histologice discul intervertebral (nucleul pulpos, inelul fibros), ligamentul flav și lamelele terminale la persoanele cu hernie discală, spondilolisteză degenerativă. În majoritatea cazurilor (55%) au predominat persoanele de genul feminin în vârsta după 50 ani.

Nucleul pulpos (Figura 2) la persoanele tinere dispune de o structură fibrilară, cu stromă conjunctivală dezorganizată, conglomerate fibrilare (a, b). La vârstele mai înaintate în nucleul pulpos (Figura 3) se formează conglomerate fibrilare solitare (a), repartizate la hotarul dintre nucleul pulpos și inelul fibros (c), fragmentarea și ondularea fibrelor colagene cu dispariția conturului (b).

Inelul fibros (Figura 4) în stadiile avansate suportă schimbări degenerativ-distrofice cu dezorganizare structurală neomogenă. Fibrele colagene devin îngroșate (a), sunt lipsite de elemente celulare (b). De asemenea s-au depistat (Figura 5) schimbări în membrana condrocitelor cu dispariția conturului (a), nucleul este supus cariopicnozei și cariolizei, deplasându-se spre periferie (b).

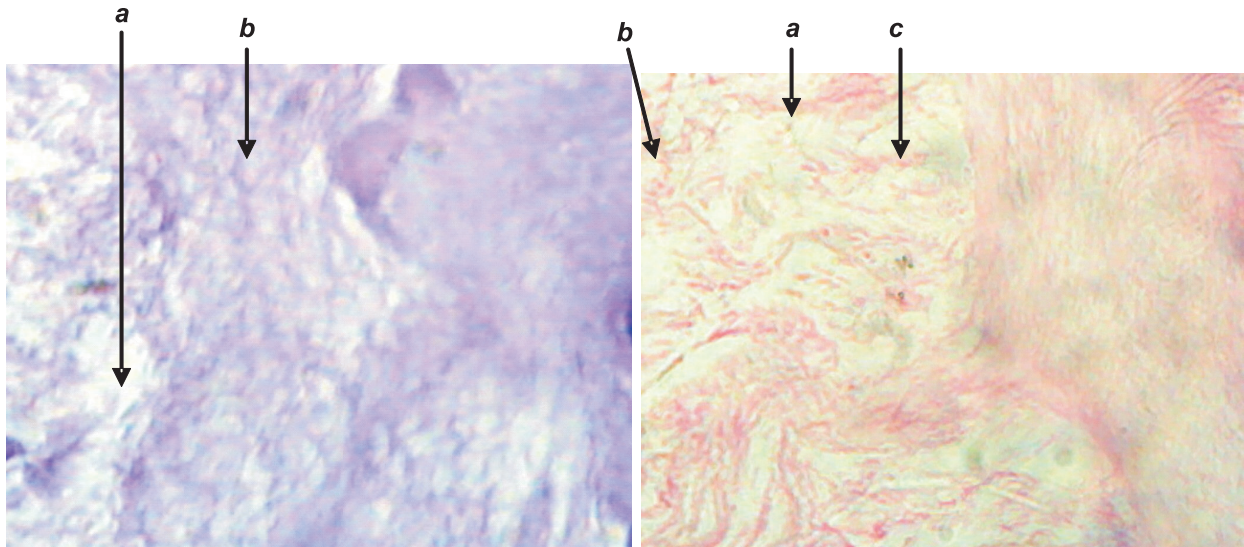


Figura 2. Pacientul L, 28 ani. Conglomerate fibrilare în nucleul pulpos (a,b), inelul fibros (c), dezorganizare fibrilară neomogenă (a)

Figura 3. Pacienta S, 65 ani. Nucleul pulpos și hematoxină-eozină, x 90 edem interstițial (b), picrofuchsină, x90

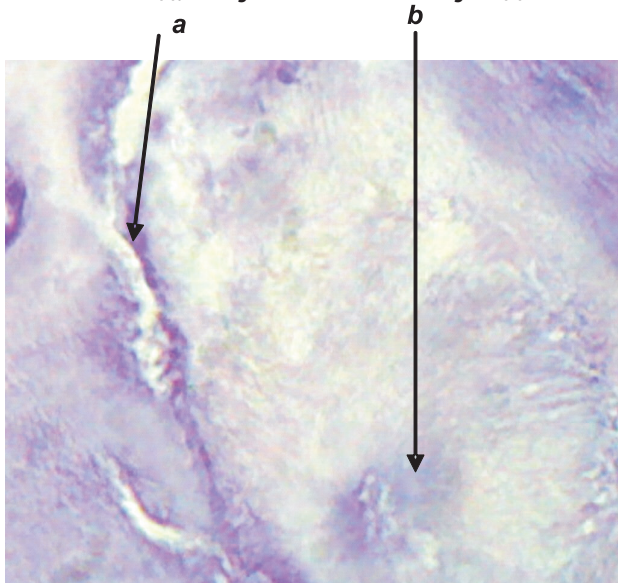


Figura 4. Pacientul B, 36 ani. Inelul fibros: dezorganizare structurală, fibrele colagene îngroșate (a,b), condrocitară, dezorganizare fibrilară, cariopicioză

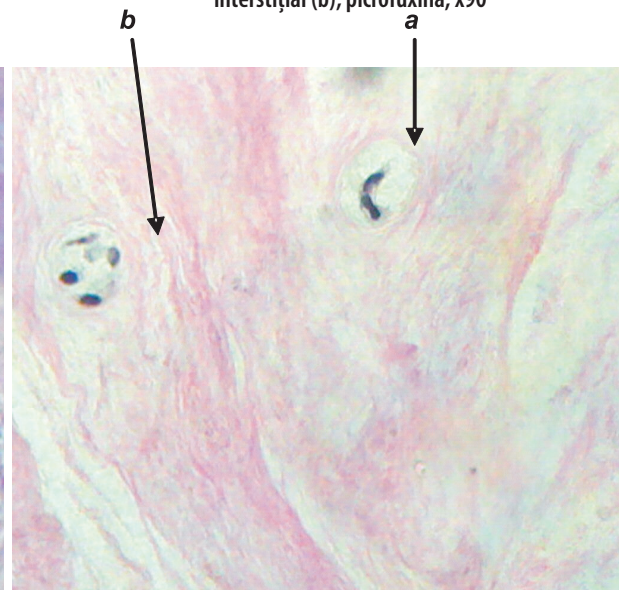


Figura 5. Pacientul A, 34 ani. Inelul fibros: degenerescentă hematoxină-eozină x 90 și carioliză(a,b), picrofuchsină x 140

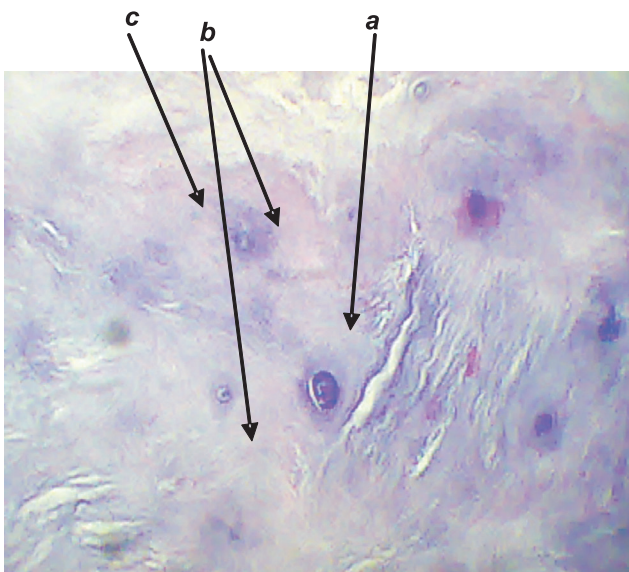


Figura 6. Pacientul R., 62 de ani. Inelul fibros: fisurare și (b, c), calcinate interstițiale (a), colagene hialinizate, formațiuni osteocartilaginoase.

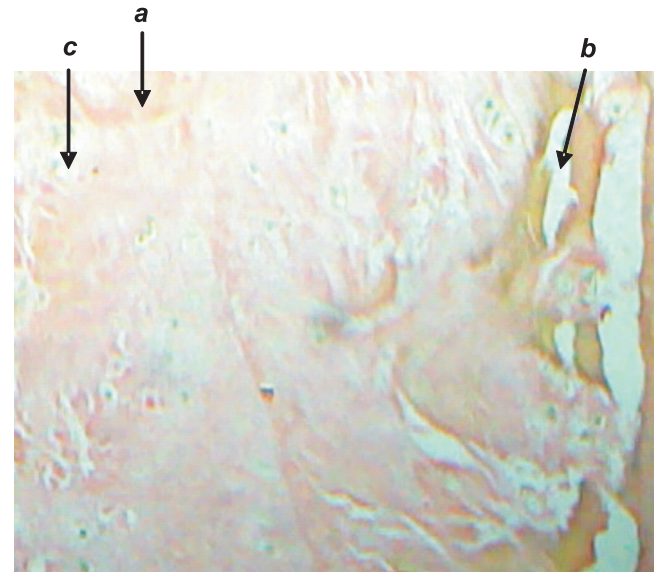


Figura 7. Pacientul S., 56 ani. Lamela terminală: fibre hematoxină-eozină x140 chisturi osoase (a, b, c), picrofuchsină x 90

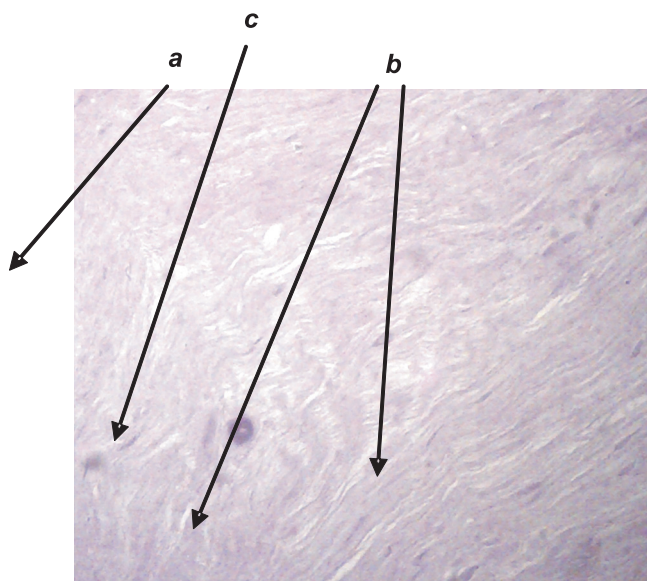


Figura 8. Pacientul D., 26 ani. Ligamentul flav hematoxină-eozină, x90

În inelul fibros la apogeul degenerescenței (Figura 6) se depun săruri de calciu interstițiale (a) și la periferia zonelor fisurate (b), cu menținerea condrocitelor supuse autolizei (c).

Lamelele terminale (Figura 7) sporit sunt înlocuite abundent de țesut conjunctiv cu hialinizarea fibrelor colagene (a), stratul sticlos dispăre, iar în spațiul subcondral apar multiple formațiuni chistice (b). Numărul condrocitelor se micșorează și suportă schimbări degenerativ-distrofice, atât la nivelul nucleului, cât și ale membranei celulare (c).

Ligamentul flav a fost examinat histologic la 6 pacienți în vârstă de 20-30 ani cu hernie discală lombară (Figura 8). Substratul stromal este constituit din fibre de collagen îngroșate (a) și de un număr mai mic din celule fibroblaste (b). La pacienții în vârstă după 50-60 ani (Figura 9) fibrele colagene devin subțiate, ondulate (a), elementele celulare practic lipsesc, iar componentul fibrilar rămâne mai dispersat (b).

Rezultate și discuții

Discurile intervertebrale anatomic, fiziologic, biochimic și histologic la etapele actuale sunt studiate pe larg [21]. Primar se afectează nucleul pulpos printr-o serie de mecanisme cu scindarea fibrelor colagene și proteoglicanilor sub acțiunea agrecanului, prostoglandinelor E2, tromboxanilor, fosfolipazei A2 [22], urmată de dezagregarea structurilor moleculare în catene mai mici, care vădit scad rezistența discului. Factorul etiologic până în prezent rămâne în discuție, însă ce privește alimentația discului cu glucoză și apă după un an de viață are loc prin difuzie din capilarele ligamentelor longitudinale, irigate de arterele vertebrale [23, 24]. Obliterarea lumenului vascular la persoanele de vârstă înaintată, urmată de ateroscleroză în fazele avansate, intensifică schimbările degenerativ-distrofice a discului intervertebral [24, 25], activează enzimele antiinflamatori, formând un lanț vicios cu caracter ireversibil. Toate

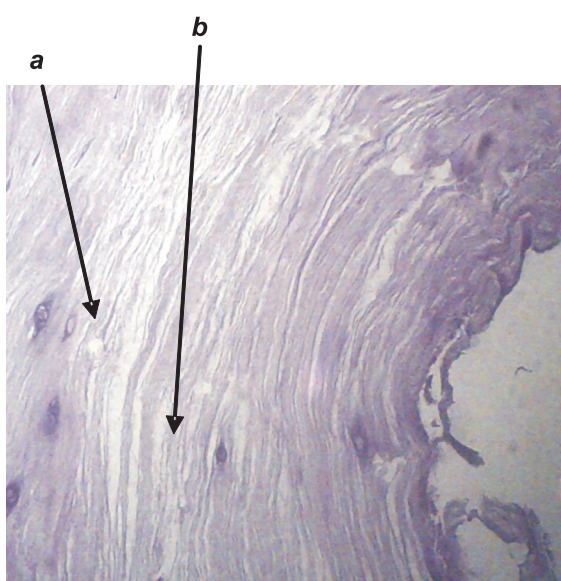


Figura 9. Pacientul L., 53 ani. Ligamentul flav con constituit din fibre colagene îngroșate(a,c), stro-ține fibre subțiate, ondulate (a,b), hematoxină ma este săracă în celule fibroblaste(b), eozină, x90

acestea sunt înlocuite de țesut fibros și cartilaj.

Concluzii

Lamelele terminale la vârsta de până la 1 an servesc sursa de alimentație pentru discurile intervertebrale, deoarece la această vârstă ele sunt penetrate de multiple capilare, care mai apoi se atrofiază, păstrându-se ganglionii formațiunilor nervoase. Este constatat că la copiii și adolescenții, care suferă de scolioză, lamelele terminale se calcifică [26, 30].

Ligamentul flav devine inert la declanșarea maladiilor degenerativ-distrofice, dar la persoanele mai tinere schimbările histologice esențial nu sunt depistate, însă la persoanele cu stenoză de canal medular fibrele colagene capătă un caracter metaplastic, se transformă în țesut cartilagos, se intensifică proliferarea fibroblaștilor, urmată de îngroșarea ligamentului cu scăderea elasticității lui [27].

Rezultatele obținute pe parcursul studiului arată că de dureri discogene suferă persoanele în vârstă de 40-50 ani, preponderent femeile (55%), majoritatea din care acuza de hernie discală la nivelul regiunii lombare, segmentul L5.

Activitatea de muncă cu efort sporit induce la degenerescența discală. Aceste schimbări preponderent sunt legate direct de factorii ereditari, deoarece s-a constatat că collagenul 9 A2 și collagenul 9 A3 suportă mutații la o genă alelă transmisă ereditar [28, 29].

Histologic se depistează schimbări degenerativ-distrofice în toate structurile discului cu dezorganizare, fragmentare și ondulare a fibrelor colagene, mai evident, în vârstele după 40 ani, cu proliferarea fibroblastică, formarea sectoarelor granulare, fibrozare și apariția calcinatelor.

Bibliografie

1. ЕПИФАНОВ В. А. Остеохондроз позвоночника, 2004, 5-6 с.
2. ПОПЕЛЯНСКИЙ Я. Ю. Болезни периферической нервной системы. – М.: Медицина, 1989. - 462 с.
3. ПУЛЬБЕРЕ П.В. Диагностика и лечение дегенеративных заболеваний позвоночника 1984; 3-4 с.

4. SIMONA STIURIUC, *Ro Medica*. Boala de disc degenerativă, 2009; p.45
 5. ROBERTS S., MENAGE J., URBAN J.P. Biochemical and structural properties of the cartilage end-plate and its relation to the intervertebral disc. *Spine*. 1989;14:166–174.
 6. BUCKWALTER J. A. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine*. 1995;20:1307–1314.
 7. EYRE D. R., MUIR H. Quantitative analysis of types I and II collagens in the human intervertebral disc at various ages. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1977;492:29–42.
 8. URBAN J. P., MAROUDAS A., BAYLISS M. T., DILLON J. Swelling pressures of proteoglycans at the concentrations found in cartilaginous tissues. *Biorheology*. 1979;16:447–464.
 9. ROBERTS S., MENAGE J., DUANCE V., WOTTON S., AYAD S. Volvo award in basic sciences: Collagen types around the cells of the intervertebral disc and cartilage end plate: An immunolocalization study. *Spine*. 1991;16:1030–1038.
 10. MELROSE J., GHOSH P., TAYLOR T. K. A comparative analysis of the differential spatial and temporal distributions of the large (aggrecan, versican) and small (decorin, biglycan, fibromodulin) proteoglycans of the intervertebral disc. *J. Anat*. 2001;198: 3–15
 11. EYRE D. R., WU J. J., FERNANDES R. J., PIETKA T. A., WEIS M. A. Recent developments in cartilage research: matrix biology of the collagen II/IX/XI heterofibril network. *Biochem Soc Trans*. 2001;30:893–899.
 12. SZTROLOVICS R., ALINI M., ROUGHLEY P. J., MORT J. S. Aggrecan degradation in human intervertebral disc and articular cartilage. *Biochem J*. 1997;326:235–241.
 13. ROBERTS S., CATERSON B., MENAGE J., EVANS E. H., JAFFRAY D. C., EISENSTEIN S. M. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine*. 2000;25:3005–3013.
 14. WEILER C., NERLICH A.G., ZIPPERER J., BACHMEIER B. E., BOOS N. SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. 2002;11:308–320.
 15. DONOHUE P. J., JAHNKE M.R., BLAHA J. D., CATERSON B. Characterization of link protein(s) from human intervertebral-disc tissues. *Biochem J*. 1988;251: 739–747.
 16. LYONS G., EISENSTEIN S. M., SWEET M. B. Biochemical changes in intervertebral disc degeneration. *Biochim Biophys Acta*. 1981;673:443–453.
 17. JOHNSTONE B., BAYLISS M. T. The large proteoglycans of the human intervertebral disc. Changes in their biosynthesis and structure with age, topography, and pathology. *Spine*. 1995;20:674–684.
 18. INKINEN R. I., LAMMI M. J., LEHMONEN S., PUUSTJARVI K., KAAPA E., TAMMI M. I. Relative increase of biglycan and decorin and altered chondroitin sulfate epitopes in the degenerating human intervertebral disc. *J Rheumatol*. 1998;25:506–514.
 19. ANTONIOU J., STEFFEN T., NELSON F., WINTERBOTTOM N., HOLLANDER A. P., POOLE R. A., AEBI M., ALINI M. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest*. 1996;98:996–1003.
 20. HOLLANDER A. P., HEATHFIELD T. F., LIU J. J., PIDOUX I., ROUGHLEY P. J., MORT J. S., POOLE A. R. Enhanced denaturation of the alpha (II) chains of type-II collagen in normal adult human intervertebral discs compared with femoral articular cartilage. *J Orthop Res*. 1996;14:61–66.
 21. MANIADAKIS N., GRAY A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain*. 2000; 84:95–103.
 22. KANG J. D., GEORGESCU H. I., MCINTYRE-LARKIN L., STEFANOVIC-RACIC M., DONALDSON W. F., EVANS C. H. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produced matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine*. 1996;21:271–277.
 23. BIBBY S. R., FAIRBANK J. C., URBAN M. R., URBAN J. P. Cell viability in scoliotic discs in relation to disc deformity and nutrient levels. *Spine*. 2002;27:2220–2228.
 24. KAUPPILA L. I., McALINDON T., EVANS S., WILSON P. W., KIEL D., FELSON D. T. Disc degeneration/back pain and calcification of the abdominal aorta. A 25-year follow-up study in Framingham. *Spine*. 1997;22:1642–1647.
 25. KAUPPILA L. I. Prevalence of stenotic changes in arteries supplying the lumbar spine. A postmortem angiographic study on 140 subjects. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:591–595.
 26. ROBERTS S., MENAGE J., EISENSTEIN S. M. The cartilage end-plate and intervertebral disc in scoliosis: calcification and other sequelae. *J Orthop Res*. 1993;11:747–757.
 27. POSTACCHINI F., GUMINA S., CINOTTI G., PERUGIA D., DEMARTINO C. Ligamenta flava in lumbar disc herniation and spinal stenosis. Light and electron microscopic morphology. *Spine*. 1994;19:917–922.
 28. POPE M. H., GOH K. L., MAGNUSSON M. L. Spine ergonomics. *Annu Rev Biomed Eng*. 2002;4:49–68.
 29. ANNUNEN S., PAASSILTA P., LOHINIVA J., PERALA M., PIHLAJAMAA T., KARPPINEN J., TERVONEN O., KROGER H., LAHDE S., VANHARANTA H., RYHANEN L., GORING H. H., OTT J., PROCKOP D. J., ALA-KOKKO L. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science*. 1999; 285:409–412.
 30. NICOLAE CAPROȘ. Corecția chirurgicală a deformităților scolioțice ale coloanei vertebrale. *Arta medica* Nr. 15, 2007, p 34-35.
-

SEMILOGIE ULTRASONOGRAFICĂ A REGIUNII INGHINALE ÎN DIFERITE FORME CLINICE ALE HERNIILOR INGHINALE

ULTRASONOGRAFIC SEMIOLOGY OF INGUINAL REGION IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF INGUINAL HERNIAS

Nicolae GLADUN¹, Sergiu UNGUREANU², Veceslav IAVORSCHII³, Serghei GRATI⁴

Catedra Chirurgie FPM, USMF "N. Testemițanu"

¹-dr. hab. în med., profesor universitar;

²-dr. în med., conferențiar universitar;

³-medic endoscopist;

⁴-doctorand

Rezumat

Corecției chirurgicale a herniilor inghinale sunt dedicate o multitudine de tehnici operatorii (poate cele mai numeroase), de la aplicarea suturilor simple până la utilizarea procedurilor complicate.

Actualmente studiul de acest gen traversează etapa de acumulare a experienței în domeniu ei aspiră la rezultate optimiste. În plan diagnostic în perioada pre- și postoperatorie examenarea ultrasonografică a regiunii inghinale oferă o serie de avantaje. Aceste motive ne-au permis să ne includem și noi în aceste cercetări revelatorii.

Summary

There are a lot of methods of diagnostic and surgical treatment of inguinal hernia. In this study we purpose to describe the new methods of diagnostic of inguinal hernia based on clinical applications of ultrasonographic examination of inguinal area and to find the way that will improve clinical diagnostic of hernia, treatment results with modern laparoscopic procedures.

We present results of a randomised controlled trial of clinical applications of ultrasonographic diagnostic of inguinal hernia. These reasons allow us to comprise in such kinds of revealing study.

Introducere

Examinarea ultrasonografică a fost efectuată cu scopul evidențierii structurilor anatomice a regiunii inghinosrotale înainte de intervenția chirurgicală. Potențialul evidențierii ultrasonografice a acestor structuri ne-a determinat să folosim această metodă de examinare, fiind neinvazivă, informativă, simplă de efectuat. Aprecierea gradului de distrofie și dislocăție anatomică a structurilor anatomice ale regiunii inghinale ne-a dat posibilitatea alegerii adecvate a tacticii de tratament chirurgical al herniilor inghinale.

Scopul examinării ecografice a regiunii inghinosrotale este de a studia semiologia structurilor anatomice acestei regiuni în condițiile normale și patologice determinate de hernie, suprafața trigonului inghinal, inelului inghinal intern și extern, aprecierea gradului de distrofie a țesuturilor musculoaponevrotice cât și evoluția plastiei parietale în perioada postoperatorie.

Material ei metode

Lotul studiului a constituit 25 de indivizi cu structură anatomică inghinală normală și 50 de pacienți purtători de hernii inghinale.

Senzorul ultrasonor se amplasa perpendicular țesutului cutanat, longitudinal și transversal ligamentului inghinal.

Se calcula grosimea stratului musculoaponevrotic (marginea superioară a canalului inghinal), structura lui, grosimea mm. drepți abdominali suprapubian, suprafața trigonului

inghinal și structurile sale, lungimea canalului inghinal (de la tuberculul pubic până la inelul inghinal intern).

Examinarea a avut loc în poziție de orto- și clinostatism, cu perete abdominal relaxat și contractat. De asemenea, se lua în calcul dimensiunea sacului herniar și tipul herniei inghinale.

Tehnica ultrasonografică

Transductorul liniar de 10 Mhz este foarte efectiv. Totuși, la unii pacienți cu țesutul adipos dezvoltat un transductor de 7 Mhz poate fi necesar. Identificarea structurilor anatomice poate fi foarte dificilă, în situație când stratul subcutanat este mult dezvoltat, anatomie mult schimbată (datorită progresiei proceselor distructive parietale), cu interferarea undelor ultrasonografice cu țesutului adipos [4].

Inițial are lor examinarea ultrasonografică a pacienților în supinație. Este foarte important să cerem pacientului să crească presiunea intraabdominală (manevra Valsalva), la fiecare stadiu al examinării. Acest lucru ne oferă posibilitatea identificării elementelor anatomice ale regiunii inghinale cu mai multă precizie.

De asemenea, procedeul Valsalva este absolut indispensabil de efectuat în momentul examenării, deoarece la mulți pacienți cu hernii inghinale reductibile, conținutul sacului nu există (Figura 1.1).

Semiologia regiunii inghinale la indivizii cu patologie a peretelui abdominal (hernia oblică externă și directă)

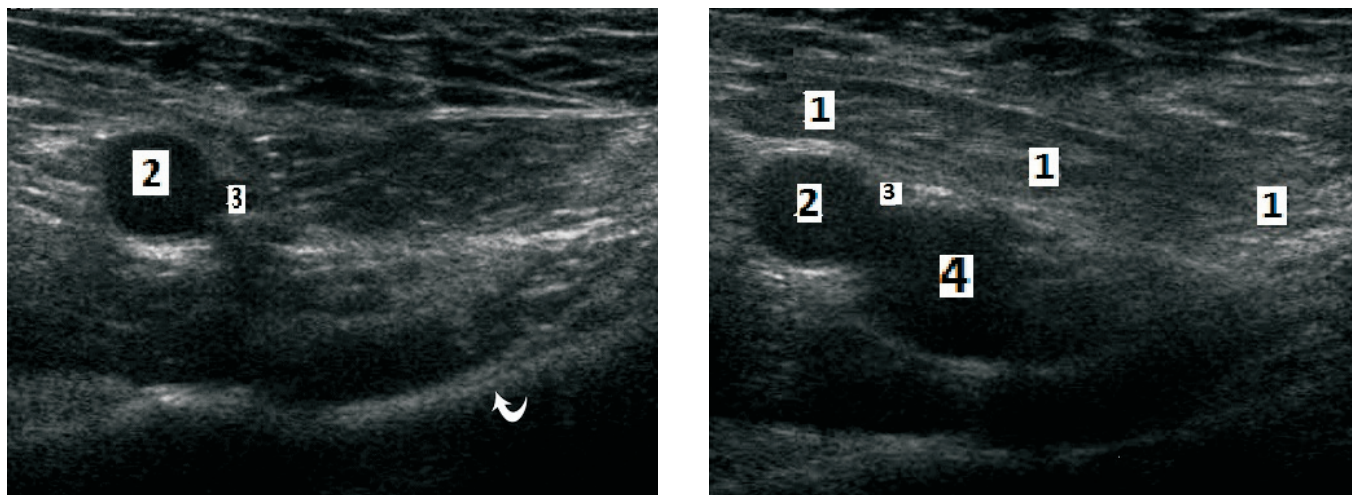


Figura 1.1. Imagini luate de la un pacient de 42 ani cu hernia inghinala pe dreapta. Imagine prevalsvala (hernia nu se vede) b) Imagine valsvala (sac herniar cu conținut). 1 – Funiculul spermatic + Hernia; 2 – Artera iliaca externă dreapta; 3 – Artera epigastrică inferioară; 4 – Vena femurală

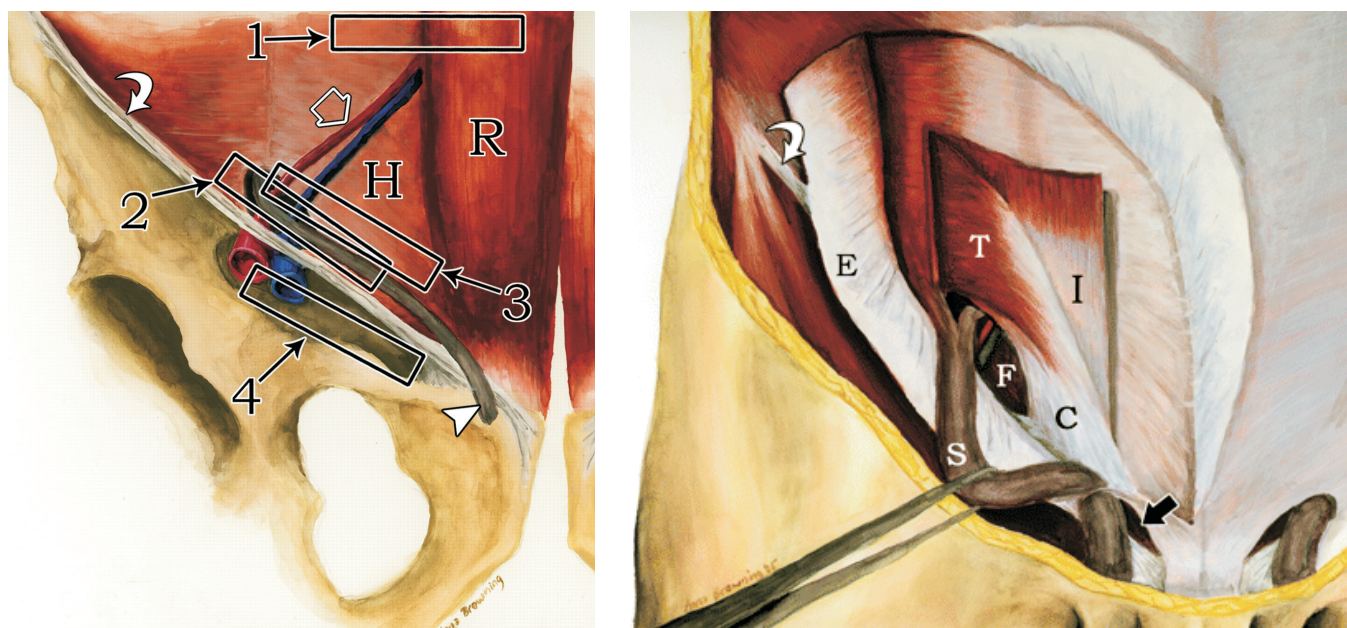


Figura 1.2. Ilustrație a regiunii inghinale pe dreapta, pentru poziționarea transductorului în examinarea USG a herniei. (Hsu-Chong Yeh, MD, Cynthia Lehr-Janus, MD, Burton A.) [4].

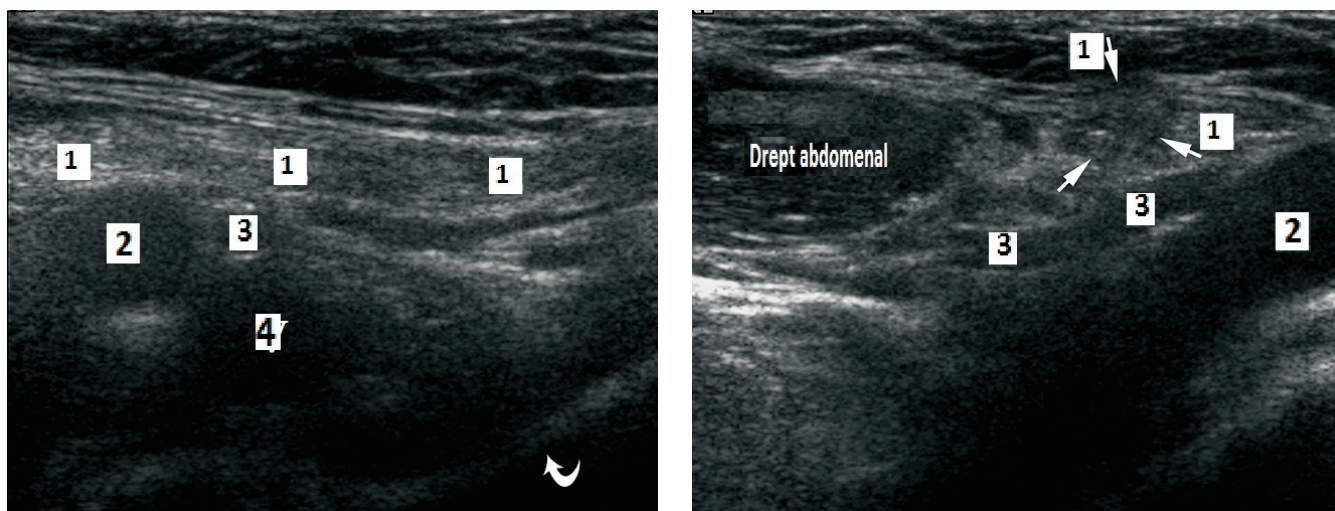


Figura 1.3. Anatomia normală regiunii inghinale pe dreapta. 1 – Funiculul spermatic; 2 – Artera iliaca externă dreapta; 3 – Artera epigastrică inferioară; 4 – Vena femurală

Pentru aprecierea semiologiei regiunii inghinale au fost examinați ecografic 50 de pacienți, purtători de hernie inghinală (Figura 1.3).

Printre pacienți examinați, trei pacienți prezentau clinica de hernie inghinală recidivantă. Doi dintre ei au suportat cura herniei inghinale cu plastia prefuniculară, al treilea a suportat plastia retrofuniculară. La acești pacienți a fost depistată distrugerea totală a peretelui posterior canalului inghinal, distrofie avansată a țesuturilor musculoaponevrotice, creșterea suprafeței trigonului inghinal.

Examinările ultrasonografice cu vezicula urinară plină au evidențiat la 2 pacienți (4%) existența herniei inghinale prin alunecare. Depistarea herniei prin alunecare ne-a făcut să revedem tactica operatorie și să recurgem la procedeul chirurgical deschis cu "invaginația" sacului herniar, fără deschiderea acestuia.

În examinarea ultrasonografică din Figura 1.4 și Figura 1.5 se arată gradul de distrofie a țesutului musculoaponevrotic, lărgirea suprafeței triunghiului inghinal.

În unele situații, am depistat distrugerea totală a straturilor retrofuniculare. Progresia distrofiei tisulare dincolo de marginile inghinale, fiind direct proporțională de durata purtării herniei [3].

La pacienții cu durata mare de timp (> 5) ani a herniei inghinale am depistat atrofierea progresivă a straturilor musculoaponevrotice, mm. drepti abdominali pe partea herniei



Figura 1.4. Ecografia regiunii inghinale la un pacient cu hernie inghinală directă bilaterală cu alunecarea peretelui vezicii urinare

inghinale directe, ce s-a vizualizat la ecografie prin subțierea stratului muscular și creșterea ecogenității acesteia (Figura 1.6).

Gradul de subțiere a mm. drepti abdominali a fost neuniform mai accentuat la purtătorii herniei inghinale directe, în strictă dependență cu durata purtării herniei, vârsta pacientului, tipului herniei inghinale [4]. Distrofie maximală a mușchiului s-a depistat la vecinătatea nemijlocită cu sacul herniar, 2-3 cm

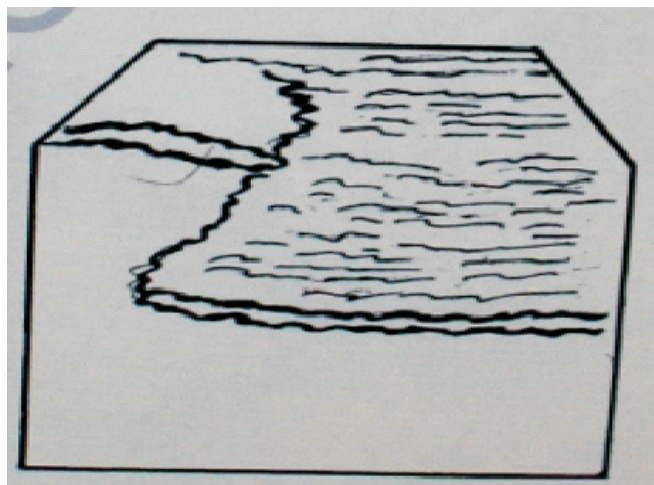


Figura 1.5. Ultrasonografie și schema regiunii inghinale (hernie directă) dreapta

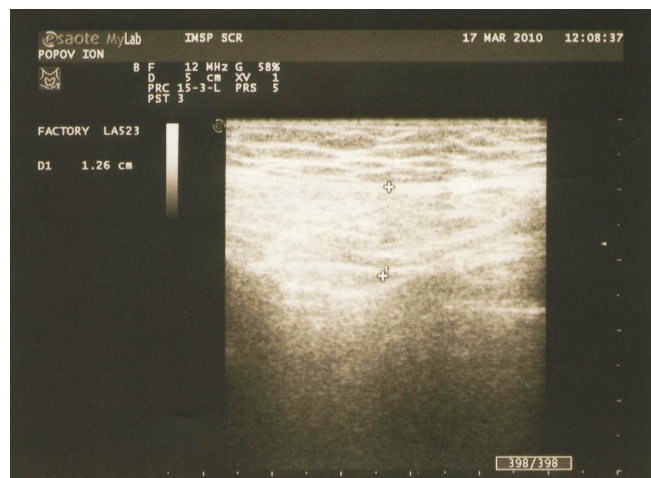
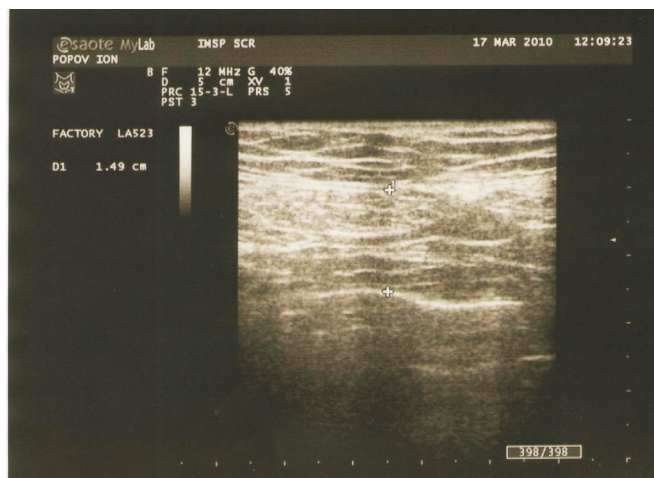
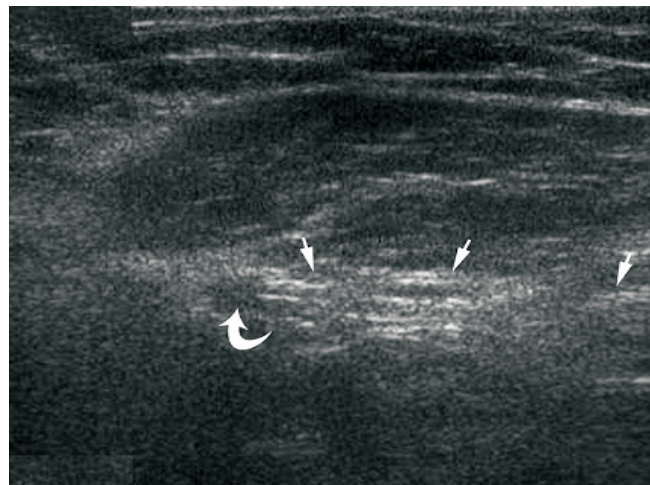


Figura 1.6. Examinarea ultrasonografică a mm .drepti abdominali. Imagine longitudinală b. Imagine transversală

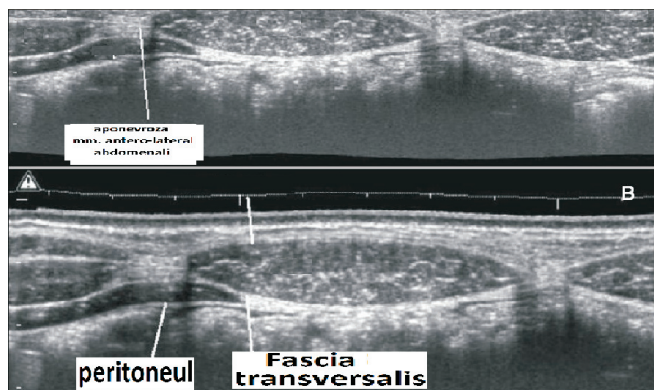


Figura 1.7. Examinarea ultrasonografică a mm. dreپți abdominali în contracție și decontractie. Imagine longitudinală b. Imagine transversală

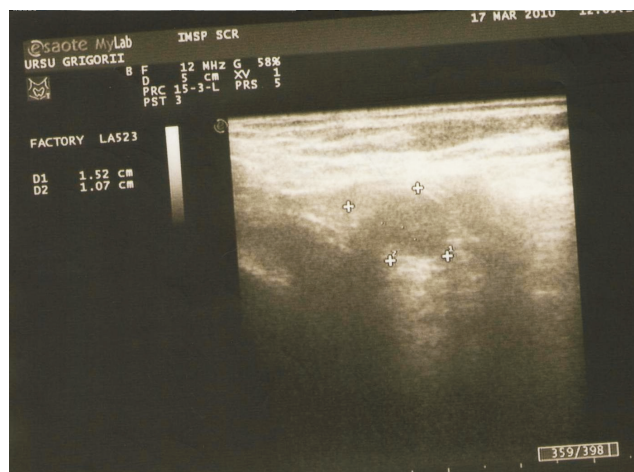
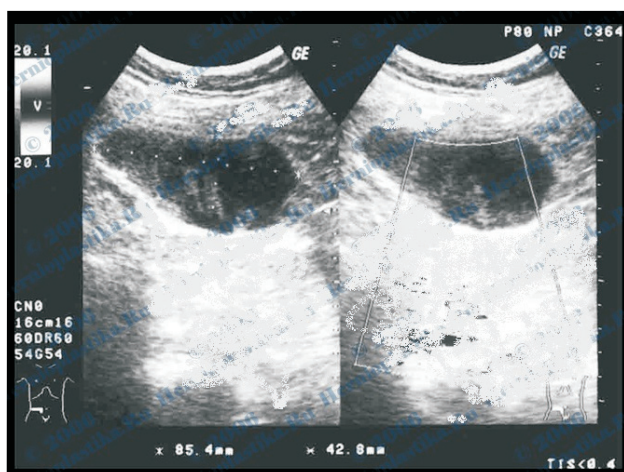
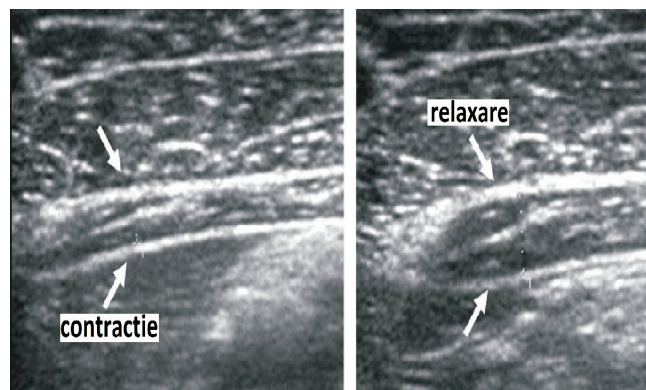


Figura 1.8. Scanarea ecografică regiunii inghinale stâंगi (hernie inghinală oblică externă, chist funiculului spermatic)

apropiere de inel. La îndepărtarea de sacul herniar, schimbările distrofice în stratul muscular diminueau.

La pacienții cu hernii inghinale directe gigante, distrofia musculară a fost atât de progresivă, încât nu mai exista contracția musculară. La o distanță de aproximativ 3-4 cm de la locul extravazării sacului herniar, mușchiul drept abdominal își capătă încetul cu încetul structura, posibilitatea funcțională etc.

Pe parcursul studiului sunt urmăriți următorii factori :

- Vârsta
- Reculul herniei
- Mărimea herniei
- Patologii concomitente
- Tipul herniei
- Antecedente operatorii

Dintre pacienții examinați, trei pacienți prezentau clinica de hernie inghinală recidivantă, după plastia prefuniculară a canalului inghinal cu 3-5 ani în urmă. La examinarea ecografică a acestor pacienți s-au depistat schimbări majore în anatomia structurală a regiunii inghinale, distrugerea totală a țesuturilor aponevrotice, distrofie musculară masivă, inelul inghinal intern dilatat aproximativ cu 15-20 mm.

La pacienții purtători de hernie inghinală oblică externă gradul de distrofie mm. dreپți abdominali nu a fost atât de accentuat. Schimbările cele mai importante în cazul herniilor inghinale oblice au fost la nivelul peretelui superior al canalului inghinal (marginea mm. oblic intern și transversal) și inelului inghinal intern [3].

În cazul herniilor inghinale oblice externe gigante, s-a depistat distrugerea totală a peretelui inghinal posterior, cu

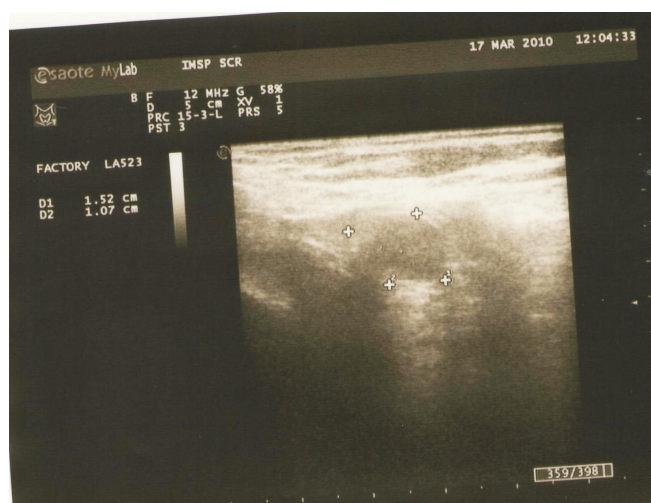


Figura 1.9. Ecografie, schemă regiunii inghinale (hernie oblică externă) dreapta.

lărgirea masivă a inelului inghinal intern, creșterea suprafeței trigonului inghinal (Figura 1.8).

Indicii morfometrici ai regiunii inghinale, obținuți prin examinări ecografice sunt redați în Tabelul 1.1 [2].

Discuții și concluzii

Din datele obținute, rezultă că cele mai pronunțate modificări structurale la nivelul structurilor anatomice au loc în cazul herniilor inghinale directe, la vârste >50 ani cu hernii recidivante, hernii gigante. Indicii principali luați în calcul: grosimea peretelui superior al canalului inghinal, grosimea

Tabelul 1.1.

Indicii morfometrici ai regiunii inghinale în normă, purtători ai herniilor directe, oblice externe
(A. Djuric-Stefanovic, D. Saranovic, A. Ivanovic, D. Masulovic, M. Zuvela, M. Bjelovic)

Semne ecografice	Indivizii sănătoși (control n=25)	Tip hernie inghinală		P
		Directe (n=38)	Oblice externe (n=12)	
Dimensiunea stratului musculo-aponevrotic	~ 114 _{mm}	~ 78 _{mm}	~ 104 _{mm}	P ₁ < 0.05 P ₂ < 0.05
Grosimea m. drept abdominal pe partea herniei inghinale	~ 125 _{mm}	~ 98 _{mm}	~ 130 _{mm}	P ₁ < 0.05 P ₂ < 0.05
Grosimea m.drept abdominal controlateral herniei inghinale	~ 125 _{mm}	~ 112 _{mm}	~ 125 _{mm}	P ₁ < 0.05 P ₂ < 0.05
Dimensiunea maximă a trigonului inghinal	~ 17 _{mm}	~ 42 _{mm}	~ 21 _{mm}	P ₁ < 0.001 P ₂ < 0.05
Suprafața medie a trigonului inghinal	~ 52 _{mm}	~ 152 _{mm}	~ 78 _{mm}	P ₁ < 0.01 P ₂ < 0.01

P₁ = în comparație cu lotul control. P₂ = în comparație între tipuri de hernii

mm. dreپți abdominali, suprafața trigonului inghinal, starea peretelui posterior sunt schimbați mult mai puțin în cazul herniilor oblice, precum și la indivizii sănătoși [2].

Indicii ca: grosimea mm. dreپți abdominali din partea controlaterală, lungimea canalului inghinal nu au reprezentat date statistice importante (p>0.05).

Examinarea ecografică a regiunii inghinale a dat posibilitatea vizualizării structurilor musculoaponevrotice, identificarea stării lor funcționale, inelului inghinal intern, dimensiunea și conținutul sacului herniar [2]. Obținerea acestor date, în majoritatea cazurilor, ne-a făcut să revizuiim tactica operatorie, propusă inițial, în favoarea utilizării protezelor sintetice.

În procesul efectuării scanării ecografice a pacienților purtători de hernii inghinale s-a mizat pe importanța utilizării tehnicii ecografice de înaltă calitate, pe atribuțiile profesioniștilor specializați a personalului medical, cu cunoștințe profunde în anatomia ultrasonografică a țesuturilor moi ale regiunii inghinale.

S-a efectuat corelația continuă între datele clinice, paraclinice, ultrasonografice și datele anatomice obținute în timpul efectuării intervenției chirurgicale.

Astfel, s-a putut ajunge la stabilirea indicațiilor individuale pentru fiecare pacient în parte pentru tehnica herniotomiei aplicate.

Bibliografie

1. Akira Toki, Kaoru Ogura and Akimitsu Miyauchi. Ultrasonographic diagnosis of inguinal hernia in children. Department of Pediatric Surgery, Kochi Municipal Central Hospital, 2-7-33, Sakuraicho, Kochi city, 780 Kochi, Japan . Journal Springer Berlin / Heidelberg
2. A. Djuric-Stefanovic, D. Saranovic, A. Ivanovic, D. Masulovic, M. Zuvela, M. Bjelovic and P. Pesko. The accuracy of ultrasonography in classification of groin hernias according to the criteria of the unified classification system. Published 22 February 2008. Journal Springer Paris ISSN 1265-4906 (Print) 1248-9204
3. Kraft B. M., Kolb H., Kuckuk B., Haaga S., Leibl B.J., Kraft K., Bittner R., Diagnosis and classification of inguinal hernias: Accuracy of clinical, ultrasonographic, and laparoscopic findings. Surgical endoscopy ISSN 0930-2794 CODEN SUREEX
4. Hsu-Chong Yeh, MD *, Cynthia Lehr-Janus, MD, Burton A. Cohen, MD, Jack G. Rabinowitz, MD. Ultrasonography and CT of abdominal and inguinal hernias. Journal of Clinical Ultrasound. Volume 12 Issue 8, Pages 479-486

APENDICITA ACUTĂ ÎN TIMPUL SARCINII: VALOAREA CRITERIILOR DIAGNOSTICE

ACUTE APPENDICITIS IN PREGNANCY: A VALUE OF DIAGNOSTIC CRITERIA

Vasile GUZUN¹, Marian PĂRȚU¹, Dumitru CASIAN², Eugen GUȚU²

¹ IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău;

² Catedra chirurgie generală-semiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul prezentului studiu a fost determinarea valorii diagnostice a criteriilor clinice și de laborator standard, precum și a posibilităților ecografiei în diagnosticarea apendicitei acute (AA) în timpul sarcinii. În perioada 2006-2010 în Clinica chirurgie au necesitat spitalizare 78 gravide cu suspjecție de AA. Diagnosticul AA a fost bazat pe datele examenului clinic, completate de rezultatele testelor de laborator și ale monitorizării obstetricale. În 66,7% cazuri cu scop diagnostic s-a utilizat ecografia transabdominală. Modificările anatomice cauzate de uterul gravid, manifestările normale ale sarcinii, răspunsul inflamator fiziologic (numărul elevat al leucocitelor în sânge) sunt factori care complică esențial confirmarea sau excluderea diagnosticului de AA în timpul sarcinii. Probabil, doar câteva semne clinice (contractura musculară și iritarea peritoneală locală), completate de datele scanării ecografice, rămân criterii veridice pentru efectuarea diagnosticului diferențial al AA în timpul sarcinii.

Summary

The purpose of this study was to determine the diagnostic value of standard clinical and laboratory criteria, as well as possibilities of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis (AA) during pregnancy. Within 2006-2010 a 78 pregnant patients with suspected AA were admitted into the Surgical Department. Diagnosis of AA was based on clinical examination data, completed by laboratory tests and obstetric monitoring. The transabdominal ultrasound was used for diagnostic purposes in 66,7% cases. Anatomical changes caused by gravid uterus, normal manifestations of pregnancy, a physiological inflammatory response (elevated leukocytes count in the blood) are important factors that significantly complicate identification or exclusion of AA during pregnancy. Probably only few clinical signs (tenderness and local rebound), supplemented by ultrasound scan results remain reliable criteria for differential diagnosis of AA during pregnancy.

Introducere

Apendicita acută (AA) este cea mai frecventă boală ne-obstetricală, care necesită tratament chirurgical în timpul sarcinii [1]. Potrivit diverselor date AA se dezvoltă pe parcursul a 1:2.500 până la 1:1.500 sarcini [1, 2]. Evoluția normală a sarcinii este însoțită de o serie de metamorfoze caracteristice, care modifică considerabil starea anatomică și fiziologică a femeii. Aceste schimbări pot duce la denaturarea semnificativă a semnelor și simptomelor patologiilor abdominale acute. Prin urmare, manifestările clinice ale AA la gravide sunt foarte atipice și diverse, ceea ce duce de cele mai multe ori la întârzierea diagnosticului și a intervenției chirurgicale. Scopul prezentului studiu a fost determinarea valorii diagnostice a criteriilor clinice și de laborator standard, precum și aprecierea rezultatelor aplicării ecografiei transabdominale în diagnosticul AA în timpul sarcinii.

Materiale și metode

În perioada noiembrie 2006 – iunie 2010 în Clinica chirurgie generală la baza IMSP SCM nr. 1 Chișinău cu suspjecție sporită la AA au necesitat spitalizare 78 gravide. Vârsta pacienților a constituit în medie 24,9±0,4 ani (de la 18 la 37 ani). În primul trimestru al sarcinii au fost internate 11 (14,1%) femei, în al doilea – 56 (71,8%) și în al treilea – 11 (14,1%). Majoritatea pacienților au avut prima sarcină – 50 (64,1%). În primele 24 ore de la debutul bolii au fost spitalizate 46 (58,9%)

iar după 24 ore – 32 (41,0%) gravide. După apariția durerilor abdominale pacientele s-au adresat primar pentru asistență medicală la ginecolog – în 11 (14,1%) cazuri, la medicul de familie – în 19 (24,4%), iar în celelalte 48 (61,5%) cazuri a fost apelat serviciul de ambulanță.

Diagnosticul de AA la gravide a fost bazat pe datele examenului clinic, completate de rezultatele testelor de laborator și ale monitorizării obstetricale. În 52 (66,7%) cazuri cu scop diagnostic s-a utilizat ecografia transabdominală. Totodată, toate examinările la gravidele cu suspjecție de AA au fost efectuate de către chirurghi. Constatările ecoscopice care confirmau AA au inclus mărirea diametrului apendicelui vermiform peste valorile normale de 6-8 mm, îngroșarea pereților, dilatarea lumenului și lipsa capacității de compresiune [3]. Concluziile ecografice au fost clasificate în trei categorii: confirmarea AA, excluderea AA și neinformativă.

Decizia în favoarea intervenției chirurgicale a fost luată în 53 (67,9%) cazuri. În 25 (32,1%) cazuri AA a fost exclusă. Dovezi histologice ale inflamației acute a apendicelui (apendicita catarală, flegmonoasă sau gangrenoasă) au fost obținute în 47 (88,7%) din cele 53 cazuri operate. Numai aceste observații au fost calificate ca „AA confirmată”. La 6 (11,3%) paciente nu s-au depistat modificări morfologice în apendicele vermiform, iar intervenția chirurgicală efectuată a fost apreciată ca „apendicectomie negativă”. Așadar, diagnosticul de AA stabilit în aceste cazuri s-a considerat eronat, observațiile respective

fiind atribuite grupului „AA exclusă sau neconfirmată”, care a inclus în total 31 gravide.

Datele statistice sunt prezentate sub forma valorii $M \pm m$. Pentru evaluarea veridicității parametrilor comparați a fost utilizat testul t Student. Datele obținute au fost apreciate drept veridice la valoarea $p < 0,05$.

Rezultate

Loturile de pacienți cu AA confirmată și apendicită exclusă sau neconfirmată au fost comparabile după vârstă și termenul gestației. Datele comparative ale parametrilor clinici și de laborator de bază între grupe sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Semnele clinice și de laborator ale AA la gravide

Parametru	AA confirmată (n = 47)	AA exclusă sau neconfirmată (n = 31)	Valoarea, p
Perioada de timp de la debutul bolii până la spitalizare	30,2±4,5 ore	43,9±7,4 ore	NS*
Durerea în fosa iliacă dreaptă	26 (55,3%)	15 (48,4%)	NS
Voma	20 (42,5%)	3 (9,7%)	<0,05
Temperatura corpului	36,79±0,04°C	36,78±0,06°C	NS
Frecvența pulsului	84,2±1,1 b/min	83,1±1,3 b/min	NS
Durerea la palpare în punctul McBurney	24 (51,1%)	17 (54,8%)	NS
Contractura musculară	41 (87,2%)	19 (61,3%)	<0,05
Iritarea peritoneală	28 (59,5%)	3 (9,7%)	<0,05
Leucocitele sângelui	11,6±0,5 x10 ⁹ /l	9,9±0,6 x10 ⁹ /l	<0,05

* NS – nesemnificativ

La compararea datelor nu s-a depistat o diferență statistic semnificativă între cele două loturi în ce privește incidența localizării tipice (sau atipice) a durerii abdominale, febrei, frecvenței pulsului și sediul durerii provocate de palpare. De asemenea, nu s-a stabilit o diferență veridică în ce privește localizarea durerii (tipică sau atipică) în funcție de termenul sarcinii. Astfel, în prima jumătate a sarcinii (până la 20 de săptămâni) durerea în regiunea iliacă dreaptă a fost observată la internare în 59,5% cazuri, comparativ cu 44,4% - în a doua jumătate.

Din cele 52 examinări ultrasonore, 30 au fost efectuate la gravidele cu AA confirmată ulterior. Inflamația apendicelui vermiform a fost stabilită ecografic în 23 (76,7%) cazuri, în 7 (23,3%) examenul a fost neinformativ. În lotul din 22 de pacienți cu AA exclusă, diagnosticul de AA a fost confirmat ecografic într-un singur (4,5%) caz, exclus în 5 (22,7%), iar în 16 (72,7%) investigația s-a considerat neinformativă. Datele privind precizia, sensibilitatea și specificitatea diagnosticului ultrasonografic al AA în funcție de termenul sarcinii sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2

Rezultatele ecografiei transabdominale în diagnosticul AA la gravide

Parametru	Prima jumătate a sarcinii (n = 26)	A doua jumătate a sarcinii (n = 26)	Valoarea, P
Precizia diagnostică	50%	57,7%	NS
Sensibilitatea	71,4%	81,3%	NS
Specificitatea	25%	20%	NS

Discuții și concluzii

Modificările anatomice și fiziologice cauzate de sarcină pot schimba simptomele clasice și semnele AA [4]. Depistarea AA în timpul sarcinii este mult mai dificilă decât la pacienții nonobstetricali, ceea ce duce la un număr mare de cazuri diagnosticate tardiv, soldate cu complicații [5].

Unul dintre motivele de bază, care explică întârzierea diagnosticului este interpretarea eronată a simptomelor AA în favoarea semnelor sarcinii, atât de către medic, cât și de pacientă [6]. Astfel, în studiul nostru mai mult de o treime (38,5%) de gravide s-au adresat inițial la ginecolog sau medicul de familie, presupunând existența unor probleme gastrointestinale sau obstetricale.

Există, de asemenea, tendința fermă de adresare tardivă pentru asistență medicală specializată a gravidelor cu suspjecție la AA. Gravidele cu AA exclusă sau neconfirmată au solicitat ajutor medical mai târziu decât pacientele cu AA confirmată (43,9 vs 30,2 ore, $p > 0,05$). Totodată, importanța redusă a acestui criteriu este reflectată prin faptul, că adresarea întârziată a fost stabilită la toate cele trei pacienți cu AA gangrenoasă: 77, 48 și 25 de ore, respectiv.

Frecvența localizării tipice a durerii în regiunea iliacă dreaptă la gravidele cu AA a fost scăzută – 55,3%, aceasta reprezentând un semn diferențial neveridic. Aceeași afirmație este valabilă și pentru durerea provocată la palparea în punctul McBurney – 51,1%. Această particularitate este confirmată pe larg în literatura medicală și se datorează unor modificări anatomice caracteristice sarcinii. Uterul mărit produce presiune asupra altor structuri intraperitoneale și izolează apendicele de peritoneul visceral și parietal, ultimul devenind protejat de „iritare” în prezența inflamației organului abdominal [4]. Modificările enumerate duc la reducerea capacității grăvidei de a localiza durerea în timpul examinării și complică procesul diagnostic [7].

Teoretic, odată cu creșterea termenului sarcinii, diagnosticul de AA devine mai complex. În studiul clasic al lui J. L. Baer [6] s-a demonstrat că începând cu săptămâna a 20-a de sarcină poziția apendicelui vermiform se modifică, ultimul deplasându-se progresiv în direcție craniană și posterioară. Prin urmare, în al doilea trimestru de sarcină durerea abdominală este sesizată de către pacienți la nivelul ombilicului, iar în al treilea trimestru – în hipocondrul drept. Totuși, în studiul de față vârsta gestațională nu a influențat frecvența localizării tipice (sau atipice) a durerii la gravidele cu AA.

O caracteristică importantă a AA la gravide a constituit identificarea contracturii musculare locale și a simptomelor de iritare a peritoneului. Aceste simptome au fost, probabil, unicele semne clinice, cu ajutorul cărora era posibilă confirmarea sau infirmarea diagnosticului de AA. Însă, identificarea contractu-

rii autentice și a semnelor peritoneale în timpul sarcinii poate fi făcută cu dificultate din cauza extinderii, rigidității naturale și slăbirii peretelui abdominal anterior [8].

La prima vedere, nivelul leucocitozei în acest studiu s-a dovedit a fi un criteriu veridic de diagnostic al AA la gravide. Cu toate acestea, analiza detaliată a demonstrat că la 19 din 31 (61,3%) paciente cu AA, exclusă sau neconfirmată, numărul de leucocite în sânge a depășit $9,0 \times 10^9/l$. Mai mult ca atât, la evaluarea rezultatelor examinărilor ar trebui să se țină cont de faptul că valoarea parametrilor convenționali de laborator variază la femeile gravide. Însăși sarcina induce creșterea numărului de leucocite în sânge până la $10-16 \times 10^9/l$ – în ultimele două trimestre, chiar în lipsa sursei de infecție [4] și până la $20-30 \times 10^9/l$ – la începutul travaliului [9]. Astfel, deși leucocitoza este un factor important în identificarea prezenței patologiei inflamatorii, valoarea sa practică în diagnosticul diferențial al AA la gravide este destul de redusă.

Tabloul clinic frust și reducerea valorii diagnostice a simptomelor caracteristice AA în timpul sarcinii determină sporirea importanței utilizării metodelor auxiliare de explorare pentru identificarea patologiei. Un rol esențial îi revine ecografiei abdominale, ce reprezintă o metodă nein-

vazivă și accesibilă, și poate fi utilă pentru diferențierea altei patologii chirurgicale sau ginecologice de AA [3, 9]. Diagnosticul pozitiv al AA a fost stabilit în 23 din 30 observații, sensibilitatea metodei fiind astfel 76,7%. Cu toate acestea, capacitatea ecografiei de a exclude AA a fost foarte redusă (specificitatea – 22,7%). Aceasta se explică prin faptul, că pentru a exclude AA este necesară vizualizarea perfectă a apendicelui normal. Totodată, vizualizarea apendicelui normal este mult mai complexă decât a celui inflammat, îndeosebi la persoanele obeze, cu pareză intestinală, situarea atipică a apendicelui vermiform, precum și la gravide [10]. Surprinzător, termenul sarcinii nu a influențat statistic semnificativ rezultatele ecografiei, deși teoretic creșterea uterului poate complica esențial vizualizarea altor structuri abdominale.

Așadar, modificările anatomice cauzate de uterul gravid, manifestările normale ale sarcinii, răspunsul inflamator fiziologic (numărul crescut de leucocite în sânge) sunt factori care complică esențial identificarea sau excluderea diagnosticului de AA în timpul sarcinii. Doar câteva semne clinice (contractura musculară și iritarea peritoneală locală), completate de rezultatele scanării ecografice rămân criterii veridice pentru diagnosticul diferențial al AA în timpul sarcinii.

Bibliografie

1. MAZZE R. I., KÄLLÉN B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol.* 1991;77(6):835-40.
 2. VISSER B. C., GLASGOW R. E., MULVIHILL K. K., MULVIHILL S. J. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg.* 2001;18(5):409-17.
 3. MOLANDER P., PAAVONEN J., SJÖBERG J., SAVELLI L., CACCIATORE B. Sonography in the diagnosis of acute appendicitis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(5):496-501.
 4. ZHANG Y., ZHAO Y. Y., QIAO J., YE R. H. Diagnosis of appendicitis during pregnancy and perinatal outcome in the late pregnancy. *Chin Med J.* 2009;122(5):521-4.
 5. MELNICK D. M., WAHL W. L., DALTON V. K. Management of general surgical problems in the pregnant patient. *Am J Surg.* 2004;187(2):170-80.
 6. BAER J. L., REIS R. A., ARENS R. A. Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. *JAMA.* 1932;98:1359-64.
 7. PARANGI S., LEVINE D., HENRY A., ISAKOVICH N., PORIES S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg.* 2007;193(2):223-32.
 8. EDWARDS R. K., RIPLEY D. L., DAVIS J. D. et al. Surgery in the pregnant patient. *Curr Probl Surg.* 2001;38(4):213-90.
 9. SHARP H. T. The acute abdomen during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(2):405-13.
 10. OLD J. L., DUSING R. W., YAP W., DIRKS J. Imaging for suspected appendicitis. *Am Fam Physician.* 2005;71(1):71-8.
-

POSIBILITĂȚI MICROCHIRURGICALE NOI ÎN TRATAMENTUL ULCKERULUI CORNEAN

NEW POSSIBILITIES IN THE MICROSURGICAL TREATMENT OF CORNEAL ULCER

Cornelia CEBAN, Eugen BENDELIC, Vladimir BOIȘTEANU

Catedra „Oftalmologie” a USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul studiului a fost de a aprecia dinamica procesului ulceros și a dimensiunilor defectului ulceros, eficiența clinică în urma tratamentului microchirurgical prin acoperire simplă și acoperire cu membrană amniotică pliată a corneei la bolnavii cu ulcer cornean. A fost stabilit că metoda elaborată de cheratoplastie cu membrană amniotică liofilizată este o metodă chirurgicală eficientă și paliativă și se caracterizează prin eficiență înaltă și număr redus de complicații, diminuează perioada spitalizării pacienților de 2,5 ori, accelerează de 2 ori epitelizarea corneei și resorbția maselor necrotice.

Summary

The purpose of this study was to assess the dynamics of ulcerous process and the defect size, the clinical effectiveness after treatment by microsurgical simple and folded covering of the cornea with amniotic membrane in patients with corneal ulcer. It was established that the developed method of keratoplasty with lyophilized amniotic membrane is an efficient and palliative surgical method and is characterized by high efficiency and low complications rate, reduces hospitalization of patients by 2.5 times, accelerates by 2 times the epithelization of the cornea and the resorbition of necrotic masses.

Introducere

Unul dintre cele mai actuale și complicate aspecte ale oftalmologiei moderne este tratamentul bolnavilor cu patologii inflamatorii ale corneei, asociate cu compromiterea integrității epitelului și stromei corneene [1,2]. De obicei, astfel de procese au o evoluție trenantă sau recidivantă. Metodele de tratament antibacterian, enzimatic, stimulant al regenerării, nu dau întotdeauna rezultatele dorite. Ineficiența tratamentului conservativ impune elaborarea metodelor noi de tratament microchirurgical al ulcerelor corneene. Dintre toate metodele existente de tratament microchirurgical al ulcerelor corneene acoperirea cu MA poate fi considerată a fi cea mai eficientă metodă, deoarece membrana amniotică are proprietăți deosebite antibacteriene, antivirale, imunosupresive, cheratoprotectoare, antihipoxice [3,4,5].

Este cunoscut faptul că, în dependență de profunzimea procesului inflamator, are loc dereglarea inervației corneei de un grad anumit, iar ca urmare, dereglarea capacității țesuturilor de a se regenera, inclusiv și a țesutului epitelial, fapt care este foarte important pentru corneea – tunică avasculară. Diminuarea capacității de regenerare, la rândul său, influențează restabilirea transparenței corneei. Acest fapt, de asemenea, impune utilizarea unui transplant cornean, în cazul nostru membrana amniotică, care ar stimula regenerarea locală [6,7].

Scopul studiului

Aprecierea dinamicii procesului ulceros, a dimensiunilor defectului ulceros și a evoluției generale a patologiei; studierea eficienței clinice a tratamentului microchirurgical prin acoperire simplă și pliată cu membrană amniotică a corneei bolnavilor cu ulcer cornean.

Material și metode

În studiu au fost incluși 53 de pacienți (30 bărbați și 23 femei, 53 ochi) cu patologie corneeană asociată cu ulceratie. Vârsta pacienților era cuprinsă între 22 și 70 de ani, vârsta medie fiind de $65,5 \pm 3,8$ ani. Din cauza insuccesului terapiei medicamentoase, bolnavilor li s-a indicat tratamentul microchirurgical al corneei afectate, prin metoda de acoperire biologică cu membrană amniotică.

La examinarea biomicroscopică a pacienților din studiu s-au depistat hiperemia și edemul conjunctivei în 78,5%, injectarea pericorneală sau mixtă a globului ocular – în 100% cazuri. Au fost depistate infiltrate corneene de diferită formă, culoare, profunzime și localizare în 68,6%, edemul stromei irisului – în 18,6% și hipopion – în 18,4% cazuri. Sensibilitatea corneei a fost diminuată în 18,6% cazuri. La efectuarea probei cu fluoresceină s-a obținut colorarea de diferită intensitate a corneei în 100% cazuri. Testul Schirmer a depistat diminuarea lăcrimării la 8 pacienți (15,1% cazuri), la restul pacienților – majorarea lăcrimării.

În dependență de metoda microchirurgicală aplicată, bolnavii au fost repartizați în 2 loturi:

- lotul I (33 bolnavi – 33 ochi) – pacienți care au beneficiat de acoperirea simplă unistratificată a corneei cu membrană amniotică liofilizată;
- lotul II (20 bolnavi – 20 ochi) – a inclus pacienți care au suportat acoperire cu membrană amniotică liofilizată pliată.

Divizarea pacienților conform formelor nosologice este prezentată în tabelul 1.

La pacienții incluși în studiu, cea mai frecventă formă nosologică a ulcerului cornean a fost cheratouveita ulceroasă

Tabelul 1

**Divizarea pacienților supuși tratamentului microchirurgical prin acoperire cu MA conform formei nosologice
(% din numărul de pacienți studiați)**

Nosologia	Numărul de bolnavi (numărul de ochi)					
	Total (n=53)		Lotul I (n=33)		Lotul II (n=20)	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Cheratouveită cu ulcer cornean	37	69,8	23	69,7	14	70,0
Cheratită herpetică cu ulceracție	7	13,2	5	15,2	2	10,0
Cheratită trofică	4	7,6	3	9,1	1	5,0
Ulcer cornean în maladii de sistem	5	9,4	2	6,0	3	15,0

(69,8%), după care urma cheratita herpetică (13,2%). Cheratitele trofice și ulcerile corneene în maladiile de sistem s-au întâlnit cu frecvență relativ asemănătoare: 7,6 și 9,4%, respectiv.

Repartizarea bolnavilor supuși tratamentului microchirurgical cu acoperire cu MA conform factorului etiologic este reprezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor supuși tratamentului microchirurgical cu acoperire cu MA

Factorul etiologic	Numărul de pacienți (numărul de ochi)	
	Absolut (n)	Relativ (%)
Traumatism	37	69,7
Infecția cu virusul herpetic	8	15,1
Intervenții microchirurgicale	3	5,7
Neidentificat	5	9,5
Total	53	100,0

Din datele prezentate în tabelul 2 se observă că cel mai frecvent factor etiologic al ulcerelor corneene este traumatismul ocular (69,7%) și infecția cu virusul herpetic (15,1%). Numărul cazurilor de etiologie neidentificată a fost destul de impunător și a constituit 9,5%, fapt care poate fi explicat prin dificultăți de diagnosticare a acestui grup de patologii și prin polimorfismul semnelor clinice ale aceleiași patologii.

Cele mai frecvente acuze prezentate de pacienții din ambele loturi au fost: durerea (96,2%), diminuarea acuității vizuale (100%), fotofobia (90,6%), lacrimația (98,1%), hiperemia ochiului afectat (100%), edemul palpebral (86,8%). Frecvența și intensitatea acuzelor respective depindea de forma și gravitatea patologiei corneene.

Diagnosticul de cheratouveită (37 cazuri) a fost stabilit în baza prezenței:

- sindromului cornean;
- injecției mixte a globului ocular;
- durerii ciliare;
- infiltratelor inflamatorii corneene;
- hiperemiei și edemului stromei iriene și depunerilor fibrinice pe aceasta;
- miozei;
- sinechiilor anterioare și posterioare;
- reacției celulare a umorii apoase a camerei anterioare;
- hipopionului.

Cheratitele herpetice, în majoritatea cazurilor (57,1%), aveau caracter recidivant. Printre semnele de bază ale acestei afecțiuni au fost: opacifierea straturilor profunde ale corneei cu fenomene ulceroase, plierea membranei Descemet.

Tranziția infiltratelor în ulcere cu defect profund s-a produs în 35,8% cazuri. Ulcerele corneene se caracterizau prin următoarele simptome: sindrom cornean exprimat, injecție mixtă a globului ocular, neovascularizarea corneei, edemul endoteliului. Defectul ulceros profund la acești pacienți avea dimensiunea de 4-6 mm cu infiltrare purulentă a fundului și a marginilor ulcerului, cu necroza epiteliului sau a diferitor straturi corneene și cu edem perifocal pronunțat. Ulcerul a fost situat central și paracentral în 94,3% și paralimbal în 5,7% cazuri.

După efectuarea acoperirii biologice cu membrană amniotică, procesul patologic s-a rezolvat la toți pacienții, de asemenea, au dispărut manifestările sindromului cornean. După 7-8 luni de la tratamentul microchirurgical, la bolnavii din lotul dat, s-au înregistrat 2 (10,0%) cazuri de recidivare a procesului inflamator. În ambele cazuri recidivarea a avut loc din cauza infecției herpetice. Efectul tratamentului în lotul de bolnavi care au efectuat AMAP a corneei a fost stabil pe parcursul întregii perioade de observație (36 luni) după intervenția microchirurgicală.

Evoluția manifestărilor clinice ale procesului inflamator în ulcerul cornean în dependență de metoda microchirurgicală aplicată este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

Evoluția manifestărilor clinice ale procesului inflamator în ulcerul cornean în dependență de metoda microchirurgicală aplicată

Semnul clinic		Metoda microchirurgicală	
		Acoperirea simplă (n = 33)	Acoperirea pliată (n = 20)
Epitelizarea corneei, zile:	începutul	5,2 ± 0,11	3,4 ± 0,13***
	finisarea	9,3 ± 0,10	5,9 ± 0,14***
Resorbția infiltrării, zile:	începutul	5,1 ± 0,12	3,0 ± 0,12***
	finisarea	8,3 ± 0,13	5,1 ± 0,13***
Resorbția hipopionului, zile:	începutul	3,8 ± 0,12	2,0 ± 0,15***
	finisarea	5,6 ± 0,14	3,5 ± 0,13***
Rezolvarea inflamației, zile		11,3 ± 0,15	7,2 ± 0,12***

Notă: *** - $p < 0,001$ - diferența statistică între datele loturilor de bază și martor.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 3) arată că tratamentul microchirurgical prin AMAP a ulcerului cornean este semnificativ mai eficient în comparație cu acoperirea simplă.

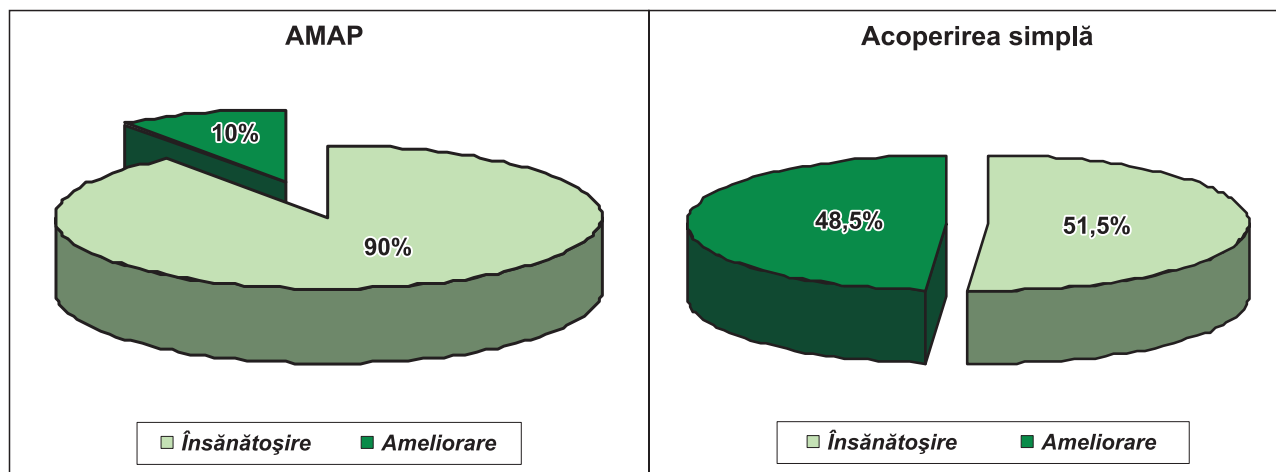


Figura 1. Eficacitatea clinică a diferitelor tipuri de intervenție microchirurgicală

Astfel, edemul perifocal și infiltrarea stromei au dispărut în ziua $5,1 \pm 0,13$ la acești bolnavi, în timp ce, după acoperirea simplă, același indice a fost de $8,3 \pm 0,13$ zile, ($p < 0,001$), ceea ce, la rândul său, a favorizat epitelizarea completă mai rapidă a defectului cornean la pacienții din primul lot, în comparație cu cel de-al doilea (a $5,9 \pm 0,14$ zi versus a $9,3 \pm 0,10$ zi, $p < 0,001$). Resorbția hipopionului a fost de 1,6 ori mai rapidă în lotul I decât în lotul II, fiind finalizată după $3,5 \pm 0,13$ și $5,6 \pm 0,14$ zile ($p < 0,001$), respectiv. Pe fundalul intervențiilor efectuate, dispariția simptomelor inflamației a avut loc de 1,6 ori mai rapid la pacienții din lotul care a efectuat AMAP, în comparație cu pacienții din lotul care au efectuat acoperirea simplă a corneei ($p < 0,001$). Perioada de curățire a ulcerului de mase necrotice a fost de 2,1 ori mai scurtă la pacienții care au efectuat AMAP ($p < 0,05$), în comparație cu acoperirea simplă.

Epitelizarea transparentă a corneei a avut loc în 50% cazuri după AMAP, pe când la bolnavii care au efectuat acoperirea simplă – în 15,2% cazuri.

Procesele ulcerose profunde au fost tratate în ambele loturi și, în rezultat, a avut loc formarea unei opacifieri de intensitate variată, independent de metoda aplicată, însă la bolnavii care au efectuat AMAP opacifierea intensă a avut loc la 3 pacienți (15%), iar în lotul de bolnavi după acoperirea simplă cu MA – la 13 (39,4% cazuri).

Rezultatele obținute în urma ambelor metode microchirurgicale se deosebeau evident în loturile studiate. Astfel, la bolnavii cărora li s-a efectuat acoperirea biologică simplă cu ajutorul membranei amniotice s-a obținut însănătoșirea în 51,5% cazuri, iar în restul 48,5% a avut loc o ameliorare evidentă cu dinamică pozitivă în continuare. După efectuarea acoperirii duble cu amnion, în 90% cazuri s-a obținut însănătoșire completă, în restul 10% cazuri s-a obținut dinamică pozitivă evidentă (fig. 1).

Metodele microchirurgicale de acoperire a corneei cu membrană amniotică au determinat normalizarea rapidă a marcherilor sistemici ai inflamației, însă rezultatele obținute au depins de metoda aplicată. Astfel, după AMAP nivelul acidului sialic în serul sanguin s-a diminuat de la $251,3 \pm 1,5$ până la $184,3 \pm 1,7$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,385 \pm 0,4$ până la $0,243 \pm 0,6$ u.c. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $9,1 \pm 0,12$ până la $6,1 \pm 0,14$ g/l ($p < 0,001$). Către ziua a 14-a de tratament, concentrația proteinei-C reactive a scăzut de la $9,8 \pm 0,2$ până la $4,7 \pm 0,4$ mcg/ml ($p < 0,001$).

La bolnavii care au aplicat acoperirea simplă, nivelul acidului sialic s-a diminuat de la $258,7 \pm 1,7$ până la $197,5 \pm 1,6$ u.c. ($p < 0,001$), al seromuroidului – de la $0,381 \pm 0,8$ până la $0,263 \pm 0,5$ u.c. ($p > 0,1$), al fibrinogenului – de la $9,3 \pm 0,18$ până la $7,9 \pm 0,21$ g/l ($p > 0,1$); concentrația proteinei-C reactive s-a diminuat de la $10,1 \pm 0,3$ până la $6,8 \pm 0,2$ mcg/ml ($p > 0,1$).

Ulcerule corneene au determinat majorarea concentrațiilor de citokine proinflamatorii (IL-1 β , TNF α , IL-8) în serul sanguin la pacienții incluși în studiu. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor pe parcursul studiului (M \pm m)

Indice	Loturile de pacienți	
	Acoperirea simplă (n = 33)	AMAP (n = 20)
IL-1 β , pg/ml	inițial	88,4 \pm 4,9
	după 7 zile	61,3 \pm 5,1***
	după 14 zile	38,3 \pm 3,7***
TNFa, pg/ml	inițial	75,4 \pm 4,1
	după 7 zile	68,3 \pm 4,5
	după 14 zile	31,8 \pm 4,3***
IL-8, pg/ml	inițial	96,5 \pm 4,1
	după 7 zile	81,3 \pm 4,3
	după 14 zile	45,7 \pm 3,8***

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Astfel s-a constatat (tab. 4) că după efectuarea acoperirii duble a corneei cu MA concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la $87,3 \pm 5,2$ până la $57,1 \pm 4,8$ pg/ml (cu 34,6%, $p < 0,001$) la a 7-a zi de tratament, iar la a 14-a zi – cu 74,3%, atingând nivelul mediu pe lot de $22,4 \pm 3,7$ pg/ml ($p < 0,001$). În pofida micșorării veridice a IL-1 β , concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase ($21,3 \pm 5,8$ pg/ml). În paralel cu acest fapt, a fost înregistrată diminuarea concentrației TNFa de la $73,7 \pm 4,1$ până la $54,8 \pm 3,9$ pg/ml (cu 25,6%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la $20,4 \pm 3,7$ pg/ml la ziua

a 14-a, fiind însă mai mare în comparație cu indicii acestuia la persoanele condiționat sănătoase ($14,9 \pm 2,7$ pg/ml). La finele perioadei de observare după intervenția microchirurgicală nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la $99,7 \pm 4,5$ până la $38,3 \pm 3,1$ pg/ml sau de 2,6 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii din lotul care au efectuat acoperirea simplă, de asemenea, s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii, însă mai puțin evident: IL- 1_{β} a scăzut de la $88,4 \pm 4,9$ până la $61,3 \pm 5,1$ pg/ml (cu 30,6%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a de tratament și până la $38,3 \pm 3,7$ pg/ml ($p < 0,001$) la ziua a 14-a, adică cu 56,7%. Concomitent, s-a înregistrat scăderea nivelului concentrației TNF α spre ziua a 7-a de la $75,4 \pm 4,1$ până la $68,3 \pm 4,5$ pg/ml (cu 9,4%, $p > 0,1$)

Tabelul 5

Dinamica indicilor stresului oxidativ sub influența diferitor metode de tratament microchirurgical

Indicele	Loturile studiate	
	Acoperirea simplă (n = 33)	AMAP (n = 20)
DAM, nmol/ml		
inițial	6,69±0,11	6,71±0,10
după 7 zile	6,35±0,11**	5,12±0,12**
după 14 zile	5,99±0,10***	4,72±0,08***
AAT, %		
inițial	44,9±0,9	45,7±0,6
după 7 zile	45,1±0,8	50,1±0,7*
după 14 zile	49,8±0,9***	56,8±0,9***
SOD, mcg/g Hb		
inițial	0,51±0,02	0,53±0,01
după 7 zile	0,63±0,02***	0,73±0,04***
după 14 zile	0,82±0,04***	0,95±0,02***
Catalaza, mcg/g Hb		
inițial	6,42±0,10	6,37±0,13
după 7 zile	6,59±0,11	6,99±0,10***
după 14 zile	6,81±0,12**	7,56±0,15***

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

și până la $31,8 \pm 4,3$ pg/ml (cu 59,4%, $p < 0,001$) la ziua a 14-a de tratament, totodată fiind majorat comparativ cu nivelul acestuia la persoanele condiționat sănătoase. La finele studiului, la pacienții din acest lot IL-8 s-a micșorat de la $96,5 \pm 4,1$ până la $45,7 \pm 3,8$ pg/ml sau de 2,1 ori ($p < 0,001$), în comparație cu datele inițiale.

Tehnologiile elaborate de acoperire a corneei cu membrană amniotică au influențat pozitiv dinamica indicilor peroxidării lipidice (DAM, AAT, SOD, catalaza). Dinamica acestora pe parcursul perioadei postoperatorii este prezentată în tabelul 5.

La ziua a 7-a de tratament, la bolnavii din lotul care a efectuat AMAP, nivelul DAM s-a micșorat de la $6,71 \pm 0,10$ până la $5,12 \pm 0,12$ nmol/ml ($p < 0,01$), către ziua a 14-a – până la $4,72 \pm 0,08$ nmol/ml ($p < 0,001$), AAT a crescut de la $45,7 \pm 0,6$ până la $50,1 \pm 0,7$ % ($p < 0,01$) la ziua a 7-a și până la $56,8 \pm 0,9$ % ($p < 0,001$) la ziua a 14-a de la intervenție. Metoda aplicată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la $0,53 \pm 0,01$ până la $0,73 \pm 0,04$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la $0,95 \pm 0,02$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 14-a. Activitatea catalazei s-a majorat de la $6,37 \pm 0,13$ până la $6,99 \pm 0,10$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a după intervenție și până la $7,56 \pm 0,15$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 14-a.

La bolnavii din lotul care a efectuat acoperirea simplă, nivelul DAM s-a micșorat de la $6,69 \pm 0,11$ până la $6,35 \pm 0,11$ nmol/ml ($p < 0,01$) către ziua a 7-a de la intervenție, iar către ziua a 14-a – până la $5,99 \pm 0,10$ nmol/ml ($p < 0,001$), AAT a crescut de la $44,9 \pm 0,9$ până la $45,1 \pm 0,8$ % la ziua a 7-a și până la $49,8 \pm 0,9$ % ($p < 0,001$) la ziua a 14-a a perioadei postoperatorii. Metoda aplicată a influențat pozitiv nivelul și dinamica SOD, care a crescut de la $0,51 \pm 0,02$ până la $0,63 \pm 0,02$ mcg/g Hb ($p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la $0,82 \pm 0,04$ mcg/g Hb ($p < 0,01$) la finele perioadei de observație. Activitatea catalazei s-a majorat de la $6,42 \pm 0,10$ până la $6,59 \pm 0,11$ mcg/g Hb ($p > 0,1$) la ziua a 7-a și până la $6,81 \pm 0,12$ mcg/g Hb ($p < 0,01$) la ziua a 14-a a perioadei postoperatorii.

La pacienții care au fost supuși diferitor metode de intervenții microchirurgicale s-a studiat influența acestora asupra imunității generale. Dinamica indicilor imunității celulare este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6

Dinamica indicilor imunității celulare și umorale sub influența diferitor metode de tratament microchirurgical

Indicii		Loturile studiate					
		Acoperirea simplă (n=33)			AMAP (n=20)		
		inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
CD3+	%	41,9 ± 2,1	52,7 ± 1,5	58,5 ± 1,5	41,1 ± 1,9	51,9 ± 1,5	60,2 ± 1,7
	109/l	0,70 ± 0,10	0,92 ± 0,06	1,12 ± 0,04	0,72 ± 0,08	0,93 ± 0,06	1,17 ± 0,07
CD4+	%	29,4 ± 2,4	31,5 ± 2,3	33,1 ± 2,0	29,8 ± 2,4	31,0 ± 1,8	34,8 ± 1,1
	109/l	0,61 ± 0,04	0,68 ± 0,02	0,72 ± 0,02	0,59 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,79 ± 0,03
CD8+	%	18,49 ± 1,23	19,04 ± 0,97	20,7 ± 0,83	18,38 ± 1,32	20,5 ± 0,98	22,3 ± 0,85
	109/l	0,40 ± 0,05	0,45 ± 0,04	0,50 ± 0,02	0,39 ± 0,05	0,48 ± 0,03	0,54 ± 0,02
T-limfocite active	%	27,51 ± 1,40	28,03 ± 1,53	28,56 ± 1,31	27,17 ± 1,28	28,5 ± 1,58	29,97 ± 1,64
	109/l	0,53 ± 0,06	0,56 ± 0,05	0,60 ± 0,03	0,49 ± 0,05	0,51 ± 0,05	0,63 ± 0,03
CD22+	%	19,6 ± 1,28	21,8 ± 1,24	22,1 ± 1,11	19,5 ± 1,59	21,3 ± 1,38	24,5 ± 1,22
	109/l	0,22 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,28 ± 0,04	0,31 ± 0,02
CD16+	%	17,9 ± 0,4	18,8 ± 0,5	20,2 ± 0,3	17,2 ± 0,2	19,1 ± 0,2	21,2 ± 0,3
	109/l	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,02	0,44 ± 0,04	0,31 ± 0,03	0,38 ± 0,04	0,48 ± 0,03

Tabelul 7

Dinamica indicelui indicelui fagocitar, al numărului fagocitar și al concentrațiilor imunoglobulinelor sub influența diferitor scheme de tratament

Indicii	Acoperirea simplă (n=33)			AMAP (n=20)		
	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi	inițial	a 7-a zi	a 14-a zi
Ig G, g/l	10,5 ± 0,07	10,77 ± 0,12***	11,2 ± 0,12***	10,7 ± 0,11	11,89 ± 0,10***	12,5 ± 0,14***
Ig A, g/l	1,10 ± 0,16	1,63 ± 0,13***	2,16 ± 0,10***	1,09 ± 0,14	1,90 ± 0,14***	2,59 ± 0,11***
Ig M, g/l	0,45 ± 0,14	0,81 ± 0,11***	1,12 ± 0,06***	0,47 ± 0,12	0,94 ± 0,11***	1,41 ± 0,07***

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Metoda microchirurgicală de tratament prin AMAP a corneei cu membrană amniotică a determinat majorarea tuturor indicilor imunității celulare și umorale, fapt care a fost urmat de normalizarea indicelui imuno-reglator. Astfel, cantitatea de celule CD3+ a crescut cu 62,5 %, CD4+ – cu 33,9 %, CD8+ – cu 38,5 %, CD 22+ – cu 47,6 % și CD16+ – cu 54,8 %. Nivelul activității subpopulației T-limfocitelor și a celulelor CD22+ era superior aceluiași indice la persoanele condiționat sănătoase. Rezultatele obținute în lotul unde s-a aplicat acoperirea simplă au fost pozitive, însă diferențele dintre indicii inițiali și cei finali au fost nesemnificative.

În tabelul 7 este prezentată dinamica concentrației imunoglobulinelor serice sub influența schemelor terapeutice aplicate.

La ziua a 14-a de tratament, concentrațiile IgG, IgA și IgM s-au majorat semnificativ sub influența ambelor metode microchirurgicale, dar dinamică mai evidentă s-a înregistrat la pacienții care au suportat AMAP a corneei: nivelul IgG era cu 11,6%, al IgA – cu 19,9%, iar al IgM – cu 25,9% superior nivelelor din lotul de bolnavi care au efectuat acoperirea simplă.

Tratamentul aplicat a avut efect pozitiv asupra imunității umorale locale, pe când AMAP a corneei a avut impact favorabil mai pronunțat asupra dinamicii concentrației IgA secretorii în eliminările conjunctivale. Datele înregistrate sunt prezentate în figura 2.

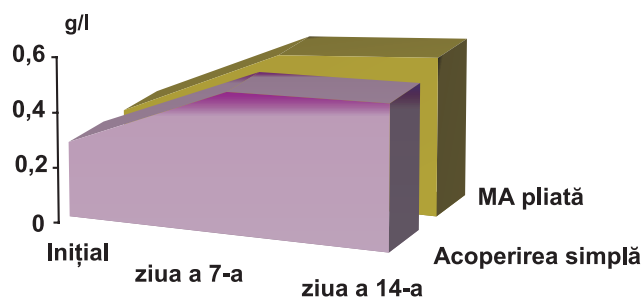


Figura 2. Dinamica IgA în secretul conjunctival la pacienții cu ulcer cornean

Intervenția microchirurgicală prin AMAP a determinat majorarea concentrației IgA în eliminările ochiului afectat de la $0,269 \pm 0,002$ până la $0,531 \pm 0,003$ ($p < 0,001$) la ziua a 7-a a bolii și până la $0,578 \pm 0,002$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a (fig. 4.2). În lotul de bolnavi care au efectuat acoperirea simplă acest indice a crescut până la ziua a 7-a de la $0,272 \pm 0,003$ până la $0,512 \pm 0,005$ ($p < 0,001$) și până la $0,530 \pm 0,004$ ($p < 0,001$) la ziua a 14-a a bolii.

Aplicarea tratamentului microchirurgical a avut un efect pozitiv asupra dinamicii indicelui fagocitar și a numărului fagocitar. După intervenția AMAP, indicele fagocitar s-a majorat

către ziua a 14-a de la $8,26 \pm 0,48$ până la $9,08 \pm 0,40$ %, $p < 0,001$, numărul fagocitar – de la $71,24 \pm 1,19$ până la $84,13 \pm 1,17$ %, $p < 0,001$. La bolnavii care au suportat ASMA indicele fagocitar a crescut de la $8,34 \pm 0,42$ până la $9,01 \pm 0,41$ %, $p < 0,001$, numărul fagocitar – de la $70,26 \pm 1,17$ până la $81,10 \pm 1,10$ %, $p < 0,001$. Datele prezentate reflectă ameliorarea mai evidentă a indicilor respectivi după operația AMAP.

Totodată, a avut loc intensificarea eliminării de către organism a CIC, cu diminuarea ulterioară a concentrației serice a acestora (de la $79,8 \pm 0,84$ până la $65,4 \pm 0,62$ u.c., $p < 0,001$).

Sub influența intervențiilor cu acoperire cu MA s-a înregistrat majorarea veridică a indicelui microcirculației la ziua a 14-a după operație: în cazul ASMA – de la $4,25 \pm 0,28$ până la $5,32 \pm 0,30$ un. perf. ($p < 0,001$), în cazul AMAP – de la $4,30 \pm 0,31$ până la $5,44 \pm 0,32$ un. perf. ($p < 0,001$).

Terapia aplicată a influențat pozitiv starea microcirculației sistemice. Astfel, la 80% și 20% cazuri din loturile care au suportat ASMA și AMAP s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, ponderea dereglărilor microcirculatorii severe s-a diminuat de la 75% până la 10% cazuri și de la 70% până la 50% cazuri, în loturile I și II respectiv, iar partea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 10% până la 45% în lotul I și de la 15% până la 20% cazuri în lotul II.

Au fost analizate rezultatele clinice obținute în fiecare lot în dependență de fiecare formă nosologică a ulcerului cornean.

Pentru expunerea mai concisă a rezultatelor, vom diviza rezultatele obținute în categoriile „însănătoșire” și „ameliorare”. La categoria „însănătoșire” s-au atribuit cazurile de rezolvare completă a procesului inflamator, diminuare a sindromului dolo, epitelizare completă a defectului ulceros și, ca rezultat, epitelizarea transparentă a corneei sau neînsemnat opacifiată, în cazul ulcerelor profunde – opacitate localizată. În categoria „ameliorare” au fost incluși cu urme ale procesului inflamator, dar cu prezența infiltratului rezidual.

Rezultatele acoperirii simple a corneei cu membrană amniotică în dependență de forma nozologică

Membrana amniotică a fost în contact cu corneea timp de 7-10 zile.

În cheratouveitele ulcerose (23 persoane) – s-a obținut însănătoșire în 18 cazuri (78,3%), ce s-au caracterizat prin cuparea completă a procesului inflamator, epitelizarea corneei cu formarea unor opacități minore semitransparente. Ameliorarea s-a înregistrat în 5 cazuri (21,7%), caracterizate prin neregularitatea suprafeței corneene, edem minor al irisului și sinechiei posterioare unice.

În cazul cheratitelor herpetice cu ulcerăție (5 persoane), însănătoșirea s-a înregistrat în 3 cazuri (60,0%) – s-a obținut rezolvarea sindroamelor inflamator și cornean, cât și epitelizarea completă

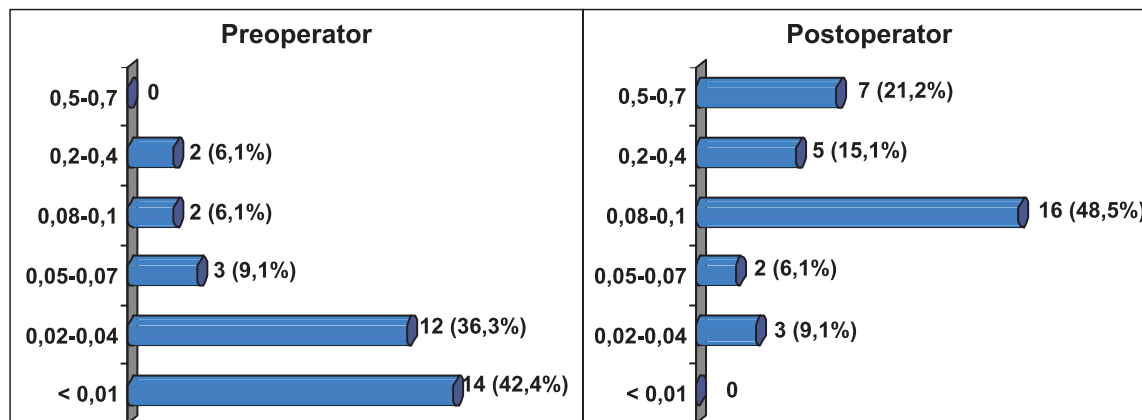


Figura 3. Pondere acuității vizuale după acoperirea simplă cu MA

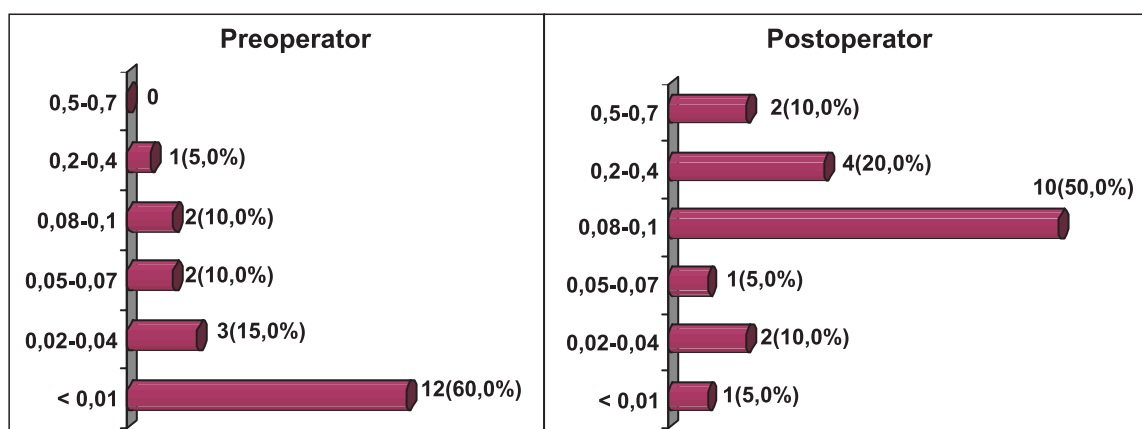


Figura 4. Pondere acuității vizuale după acoperirea cu MA pliată

a defectelor ulcerose cu formarea unei opacități transparente. Ameliorarea a avut loc în 2 cazuri (40,0%) – epitelizarea aproape completă a ulcerului, injectarea moderată a globului ocular cu formarea opacifierilor semitransparente ale corneei.

Evoluția acuității vizuale la pacienții acestui lot este prezentată în figura 3.

Sindromul cornean a dispărut în primele două zile, procesul inflamator – în zilele 11-20 postoperator.

După 6-7 luni de la intervenție a avut loc recidivarea cheratitelor herpetice în 2 cazuri.

În 51,5% (17 cazuri) epitelizarea a fost însoțită de neovascularizare pronunțată a corneei care nu a cedat pe parcursul perioadei postoperatorii de supraveghere.

Examinarea bolnavilor la 3, 6, 12, 18 și 24 luni după intervenția microchirurgicală a arătat stabilitatea dinamicii pozitive și lipsa semnelor de inflamație în 7 cazuri (21,2%), pe fundalul formării unei opacități corneene intense, s-a recomandat cheratoplastia penetrantă în perioada 3-7 luni după intervenția microchirurgicală de acoperire cu membrană amniotică.

Rezultatele acoperirii duble a corneei cu membrană amniotică în dependență de forma nozologică

În acest lot s-a efectuat AMAP a corneei cu membrană amniotică, care a fost în contact cu corneea timp de 15-18 zile.

Cheratouveitele cu ulceratie (14 persoane): însănătoșire – 14 cazuri (100,0%), adică s-a obținut epitelizarea completă a defectelor ulcerose cu formarea opacității transparente în 10 (71,4%) cazuri și a opacității corneene sub formă de nubeculă în 4 cazuri (28,6%), dispariția sindromului inflamator, a celor cornean și dolo, lipsa infiltratelor în stromă.

În cheratitele herpetice cu ulceratie (2 persoane) s-au obținut 1 (50,0%) caz însănătoșire (epitelizare completă a defectului ulceros cu formarea unor opacități fine nubeculă) și 1 (50,0%) caz de ameliorare (caz de ulcer herpetic profund; după înlăturarea membranei amniotice s-a observat dispariția incompletă a procesului inflamator, epitelizarea aproape completă a defectului ulceros și infiltrat moderat al stromei corneene, neovascularizare).

În momentul înlăturării acoperirii biologice, acuitatea vizuală a fost cu $0,6 \pm 0,06$ mai mare decât inițial.

Examinarea după 6 și 12 luni a înregistrat creșterea acuității vizuale cu încă 0,1-0,2 unități la 2 pacienți, care au suferit cheratouveită ulcerativă.

Evoluția acuității vizuale la pacienții acestui lot este prezentată în figura 4.

Acuitatea vizuală mai mică de 0,04 (3 pacienți, 15,0%) s-a înregistrat, în principal, la persoanele vârstnice și a fost cauzată de opacitate reziduală a corneei, prezența cataractei, patologiei retiniene și a nervului optic, schimbări distructive în corpul vitros.

În 7 cazuri (15,5%), pe fundalul unei cicatrizări complete, a fost indicată transplantarea corneei cu scop optic. Rezultatul tratamentului în aceste cazuri a fost apreciat ca „însănătoșire”.

Este necesar de menționat faptul că, deja în prima zi după operație, a dispărut sindromul cornean, disconfortul și durerile ciliare, care erau permanente înainte de tratament.

Procesul infecțios a fost cupat pe parcursul a 5-7 zile, ce s-a manifestat prin dispariția congestiei globului ocular, prin membrana amniotică se vedea micșorarea evidentă a defectului

ulceros, în cazul ulcerelor profunde și epitelizarea completă a acestuia, în cazul proceselor mai superficiale.

Examinarea bolnavilor la 3, 6, 12, 18 și 24 luni după intervenție a arătat stabilitatea dinamicii pozitive și lipsa semnelor de inflamație.

După înlăturarea acoperirii duble cu membrană amniotică s-a observat diminuarea considerabilă a neovascularizării corneei, cu micșorarea progresivă a acestui proces.

În loturile studiate, reacții alergice sau toxice a ochiului la membrana amniotică nu s-au depistat.

Media de spitalizare a pacienților cu acoperire simplă a fost de $16,5 \pm 2,4$, a celor cu AMAP – $7,0 \pm 1,5$.

În baza cercetărilor efectuate, au fost stabilite următoarele indicații către AMAP:

- lipsa dinamicii pozitive al tratamentului conservativ pe parcursul a 3 zile de la inițierea tratamentului în staționar;
- progresarea procesului patologic în cornee, cu subțierea ulterioară a corneei;
- ulcere persistente, care prezintă riscul de „poartă de intrare” pentru infecțiile secundare, care pot duce nemijlocit la pierderea ochiului;
- lipsa de material donor transplantologic (cornee) pentru cheratoplastie.

Concluzii

1. Metoda elaborată de cheratoplastie cu membrană amniotică liofilizată este o metodă chirurgicală eficientă și paleativă de tratament al ulcerului cornean și se caracterizează prin eficiență înaltă și număr redus de complicații. Această metodă permite reducerea perioadei de spitalizare a bolnavilor cu ulcer cornean în medie cu 8 zile-pat.

2. Metoda chirurgicală de AMAP a corneei cu membrană amniotică liofilizată este inofensivă, minim traumatizantă, dar și evident mai eficientă în comparație cu metoda chirurgicală de acoperire simplă. Perioada spitalizării la pacienții care au efectuat AMAP a fost în medie de 2,5 ori mai scurtă decât la pacienții cu acoperire simplă a corneei.

3. Acoperirea cu membrană amniotică pliată a corneei a accelerat de 2 ori epitelizarea corneei și resorbția maselor necrotice, reducerea mai rapidă a procesului inflamator în comparație cu acoperirea simplă. Epitelizarea transparentă a defectului ulceros a avut loc în 50% cazuri la pacienții care au beneficiat de AMAP și în 12% cazuri dintre pacienții care au efectuat acoperire simplă.

Bibliografie

1. CHEN, WL. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology (fresh preserved tissue). Br. J. Ophthalmol. 2000; 84: 826-833.
 2. NAKAMURA., et. al. Sterilized, Freeze-Dried Amniotic Membrane: A Useful Substrate for Ocular Surface beconstuctions. IOVS 2004 ; 45 : 93-99
 3. RODRÍGUEZ-ARES, MT., TOURINO, R., LÓPEZ-VALLADARES, M.J., GUDE, F. Multilayer amniotic membrane transplantation in the treatment of corneal perforations. Cornea. 2004 Aug;23(6):577-83.
 4. СИТНИК, Г.В. Применение амниотической мембраны для реконструкции поверхности роговицы и конъюнктивы. Автореф. дисс. . . . канд. мед. наук. Москва, 2008, 23 с.
 5. СОКОЛОВ, В.О., БОРИСОВ, Д.А., БОТОВА, Н.В. Применение силикон-гидрогелевых контактных линз для лечения травм и рецидивирующих эрозий роговицы. Современная оптометрия. 2009. № 8. С. 32-34.
 6. СТЕПАНОВ, В.К., МАСАУД, Ю., ИВАНОВА, О.В. Результаты применения биопокрытия с помощью амниотической оболочки. Сообщение 2. Биопокрытие для лечения кератитов. Вестник офтальмологии. 2008. № 6. С. 15-17.
 7. ФЕДУНЕНКО, В.В. Язвы роговицы: этиология, диагностика, лечение в условиях стационара. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006, том 6, №1, с. 51-54.
-

MORFOLOGIA REȚELEI CAPILARE A PLEXURILOR COROIDE DIN VENTRICULELE CREIERULUI UMAN

MORPHOLOGY OF THE BLOOD VESSELS FROM THE CHOROID PLEXUS OF THE HUMAN BRAIN VENTRICLES

A. DARIU

Catedra Histologie, citologie și embriologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Prin metode histologice, electronmicroscopice și morfometrice a fost studiat patul microcirculator al plexurilor coroide ale ventriculelor creierului uman. S-a stabilit că volumul principal al acestuia îl alcătuiește o rețea capilară densă microareolară. Capilarele au un aranjament deosebit în vilozitățile plexurilor coroide, formând „modulul patului microcirculator”. Ele se deosebesc atât după diametrul lumenului, cât și după grosimea pereților. Arhitectonica rețelelor capilare, de asemenea, este diversă și depinde nu doar de topografie, dar și de vârstă, devenind stabile în tinerețe și la prima etapă a maturității. Ultramicroscopic se constată că capilarele posedă un plan unic de structură și predomină capilare cu peretele fenestrat, ce indică o funcție activă de transport.

Summary

The microcirculatory bed of the choroid plexus of the human brain ventricles has been studied using histological electronmicroscopic and morphometric methods. It was established that it consists mainly of a dense capillary network. Capillaries have a special arrangement in choroid plexus villi, forming “the module of the microcirculatory bed”. They differ by the diameter of the lumen and wall thickness. Capillary network architecture has a great variety and depends on the topography and age, becoming stable in the first stage of maturity of a person. It was proven ultra microscopically that the capillaries have a single integrated structure: fenestrated capillary walls predominate, indicating an active transport function.

Introducere

Actualitatea. Interesul față de studierea vascularizației sistemului nervos central, inervarea vaselor cerebrale și ale meningelui persistă de-a lungul anilor. Programele de cercetări științifice vizează problema asigurării funcțiilor vitale ale organismului, ce depind de activitatea encefalului. Anume sistemul sanguin, reglat de sistemul nervos, soluționează această problemă.

Cercetările efectuate asupra plexurilor coroide sunt necesare nu numai din punctul de vedere al teoriei, ele fiind importante și pentru medicina practică. Medicul trebuie să cunoască diversitatea activității normale a unor astfel de organe, să le înțeleagă, să aprecieze corect modificările produse în ele în limitele normei și în diverse stări patologice.

Plexurile coroide derivă din *pia mater* (leptomeninge) și joacă un rol exclusiv în producerea și reglarea lichidului cefalorahidian [11]; [10], fiind dispuse între două medii ale organismului – sângele și lichidul cerebrospinal, de asemenea, pot afecta sistemul de barieră al creierului [14].

Neuropatologii și psihiatrii consideră că dereglarea funcțiilor acestor formațiuni determină apariția unor boli grave ale SNC, în special, a hidrocefaliei [12], a hidrocefaliei intrauterine [2], a schizofreniei [15], epilepsiei și a bolii Alzheimer [9] la baza cărora stă atrofia epiteliului plexurilor coroide [1]; [3]. Apariția cefaleelor persistente, după diverse intoxicații și infecții [5]; [8], poate fi determinată de modificările din structura epiteliului și a vascularizației, aparatului nervos al acestor organe, care au loc în tuberculoza pulmonară, în bolile

țesutului conjunctiv [17], în intoxicațiile alcoolice cronice [18], în modificările cantității acid ascorbic și compoziției unor microelemente [16]; [6].

În plexurile coroide pot apărea, de asemenea, procese inflamatorii cu dereglări neurovasculare în ketoacidoze diabetice [7]. Ele participă la procesele de regenerare a creierului după diferite procese inflamatorii locale [8]; [4].

Modificări în organizarea ultrastructurală cu caracter ischemic și distrofic al epiteliocitelor vilozităților plexurilor coroide din ventriculele cerebrale ale omului au fost depistate și în ateroscleroza arterelor precerebrale [13].

Schimbări morfologice în vase și în țesuturile plexurilor coroide au fost depistate la nou-născuții și la sugarii care au suportat diverse boli infecțioase, hipoxie [19].

Material și metode

Materialul (plexurile coroide) a fost colectat din toate grupele de vârstă până la 86 de ani și prelucrat prin metoda de impregnare cu săruri de argint după metoda E.I. Rasskazova și prin microscopia electronică.

Rezultate și discuții

Patul capilar constituie o bună parte din volumul plexului coroid și formează o rețea densă microareolară. Se remarcă sinuoșitatea unor capilare, altele au lumen larg. Ele se numesc capilare principale, spre deosebire de tuburile endoteliale înguste, de obicei scurte, ce unesc capilarele lungi și mai largi. Acest raport poate fi observat pe tot parcursul anselor capilare (fig.

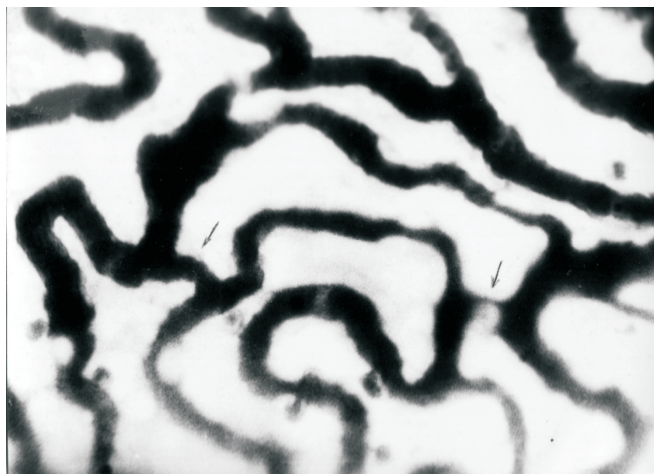


Figura 1. Patul microcirculator. Săgețile indică conectivele capilarelor.
Metoda injectării cu peroxidază vegetală după V. Banin. x 200

Este necesar de menționat că, în general, plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale reprezintă un organ bine vascularizat. Un interes deosebit prezintă vasele sangvine ale vilozităților, care formează formațiuni vasculare ale circulației terminale.

Partea viloză a plexului coroid reprezintă 4 tipuri de vilozități, în funcție de structură: numărul precapilarelor și capilarelor. Vilozitățile primului tip au cele mai mici dimensiuni, aproape că nu proeminează în cavitatea ventriculelor, conțin unul – două capilare. Vilozitățile tipului doi au dimensiuni mai mari, membrana epitelială formează plici, pe marginea cărora sunt dispuse vilozități de tipul unu. Vilozitățile de tipul trei au o structură mai complexă. Prin baza îngustă intră vasul precapilar cu capilarele, formând partea terminală largă cu un grad înalt de ramificare. Cele mai reprezentative, după dimensiuni, sunt vilozitățile de tipul patru, care includ vilozități de cele 3 tipuri anterioare. Ele sunt plate, lungi, cu baza lată. Vilozitățile de tipurile trei și patru formează numeroase plici epiteliale și proeminează la o adâncime mare în cavitatea ventriculului.

Să examinăm patul capilar al vilozităților complexe, care pare că se ramifică în vilozități secundare, mult mai limitate.

Complexul acestor vilozități primește sângele prin arteriola aferentă. Refluxul de sânge din capilarele vilozităților are loc

prin venula sinuoasă eferentă, comparativ largă. Astfel, în pediculul vilozității sunt prezente două vase unite în vilozități prin ansele capilarelor. Așa apare unitatea structural-funcțională „modulul patului microcirculator” în volum tridimensional. La abolirea arteriolei sau la obturația venulei această unitate de vascularizație nu funcționează.

Capilarele sangvine ale plexului coroid din ventriculul lateral, trei și patru cerebral al omului se deosebesc atât după diametrul lumenului, cât și după grosimea pereților. De acest fapt ne-am convins cercetând preparatele totale impregnate cu azotat de argint, secțiunile semifine și ultrafine. Arhitectonica rețelelor capilare, de asemenea, este diversă și depinde nu doar de topografie (vilozități, stromă, partea netedă a plexului, glomus), dar și de vârstă. Rețelele capilare și cele discrete devin stabile și capătă aspect în tinerețe și la prima etapă a maturității. Despre particularitățile structurale ale capilarelor vom menționa în continuare.

În principiu, toate capilarele sangvine ale plexului coroid au o structură unică.

De obicei, acesta reprezintă un canal cu pereți fini, „căptușit” de endoteliu pe o membrană bazală. Diametrul capilarelor variază între 10-20 μm . La om el atinge în medie 15 μm . Grupându-se, capilarele formează verigi vasculare locale, inele vasculare, anse întortocheate sau coifuri perivasculare. Capilarele glomerulare ale vilozităților seamănă cu niște ciorchine, ale căror tulpini (arteriole și venule) sunt unite în fascicule (fig.2).

Diagrama 1. Diametrul capilarelor din plexurile coroide Ultrastructura capilarului plexului coroid

Endoteliul, ce căptușește lumenul capilarelor, este alcătuit din celule aplatizate, caracterizate prin complexitatea și diversitatea structurii interne, cu zonă proeminentă, ce conține nucleu, precum și zonă periferică perinucleară. Nucleele endoteliocitelor au formă ovală sau alungită, pe secțiunile transversale – carioleme în formă de potcoavă cu invaginații sau proeminențe. Zona pericarionului, deseori, proeminează în lumenul capilarului, iar partea periferică a endoteliocitului este subțiată considerabil și contactează în mod diferit cu celula

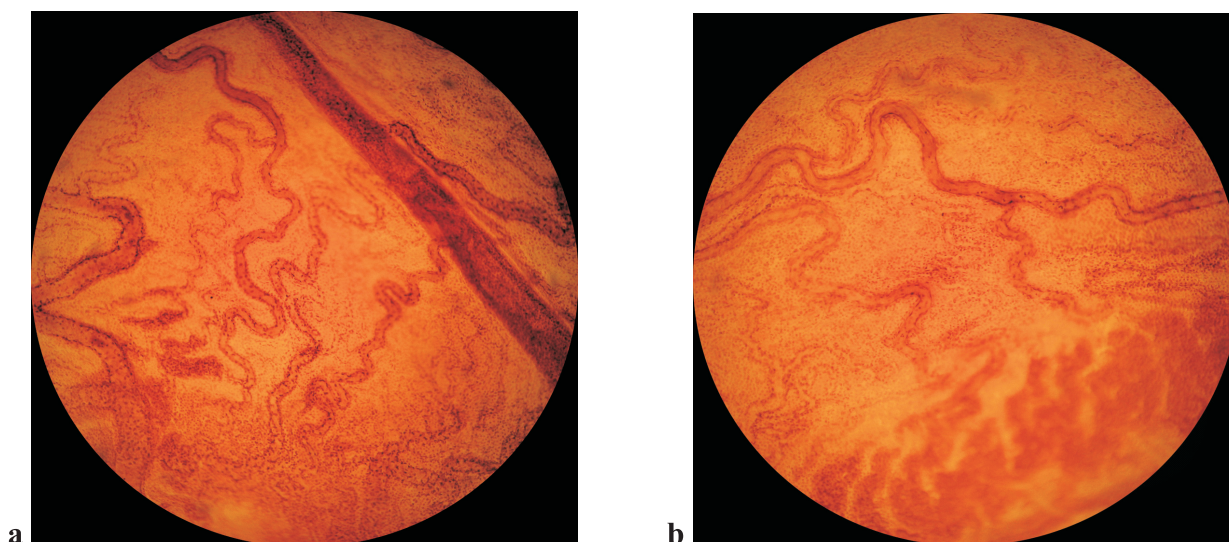


Figura 2. Patul capilar al plexului coroid din ventriculul cerebral.
a - lateral; b - din ventriculul trei. Impregnare argentică după Rasskazova E.I. 10 x20

Tabelul 1

Diametrul capilarelor din plexurile coroide	Plexul coroid lateral		Plexul coroid ventriculului trei		Plexul coroid ventriculului patru	
	M	m	M	m	M	m
Perioada de vârstă						
1	9.57	0.48	8.57	0.57	7.86	0.83
2	10.29	0.68	9.43	0.65	8.86	0.91
3	10.71	0.61	9.57	0.30	11.71	0.78
4	15.00	0.79	14.43	0.53	15.86	0.67
5	15.43	0.81	14.29	0.29	15.86	0.67
6	18.29	0.52	17.29	0.29	18.43	0.53
7	19.57	0.53	17.71	0.29	18.29	0.52
8	22.00	0.69	20.43	0.53	22.71	0.36
9	22.14	0.46	20.86	0.34	22.86	0.34
10	21.43	0.75	21.29	0.68	21.71	0.75
11	19.71	1.06	18.43	0.69	18.43	1.40
12	15.57	1.43	13.57	1.36	15.43	2.07
	F=34.82; D=0.84; p<0.001		F=55.17; D=0.89; p<0.001		F=28.29; D=0.81; p<0.001	

loc1 - ventriculul lateral; loc3 - ventriculul trei; loc4 - ventriculul patru

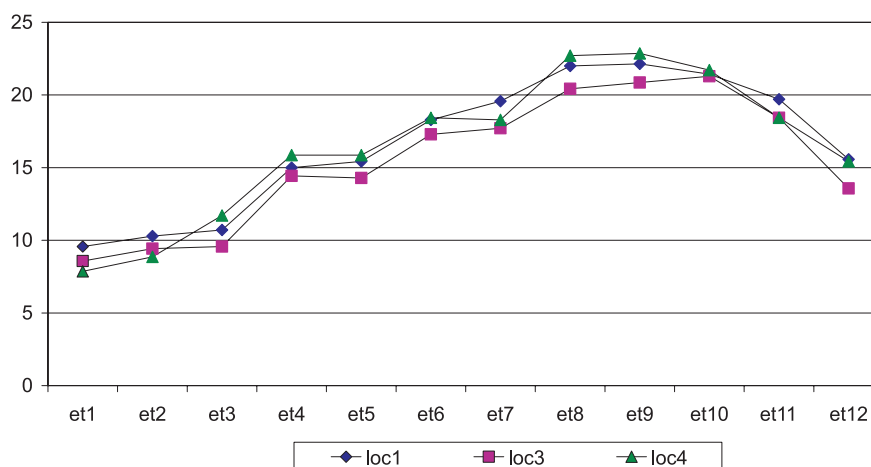


Diagrama 1. Diametrul capilarelor din plexurile coroide

endotelială vecină. Spațiul perinuclear este bine evidențiat. În pericarion, acesta reprezentând centrul trofic al celulei, se concentrează cantități mari de mitocondrii, complexul lamelar, elemente de reticul endoplasmatic, diverse tipuri de vacuole, polisomi și ribozomi liberi. Este bine dezvoltat reticulul endoplasmatic granular, care are un număr mare de ribozomi și este concentrat în zona pericarionului. Doar o parte nesemnificativă se determină în zona periferică a citoplasmei endoteliocitului. Se întâlnește o cantitate mare de vezicule micropinocitare, uneori foarte mari (vacuole). În compoziția citoplasmei sunt prezente microfilamente (fig.3).

În procesul angiogenezei, se observă dinamica diferențierii citologice a endoteliului plexurilor coroide. În copilărie, în citoplasma celulelor sunt multe organite, vezicule - puține, se întâlnesc vacuole și granule ARN.

Cu vârsta, are loc îngroșarea endoteliocitelor, deși elementele citoscheletului nu se conturează reliefat. Doar la oamenii maturi, în endoteliocitele capilarelor plexurilor coroide, se determină microtubuli și microfilamente pronunțate. Ele se pot uni în filamente, însă dispunerea lor în citoplasmă nu este

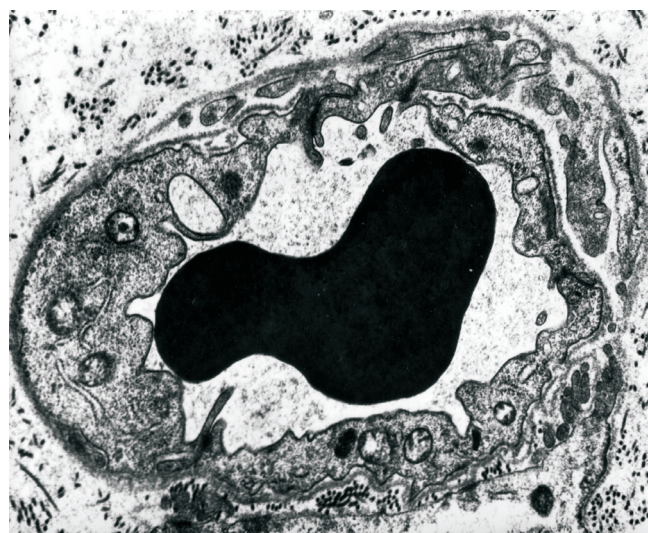


Figura 3. Capilar din plexul coroid al ventriculului cerebral lateral al omului. F.12 ani. x20000. 1- eritrocit în lumenul capilarului; 2- endoteliu; 3- membrana bazală a endoteliului.

strict reglementată. Se observă gravitația necondiționată a citoscheletului spre periferia celulei și fixarea filamentelor de suprafața internă a citolemei, care indică participarea acestora la modificări mecanice ale reliefului celular, în funcția contractilă a celulelor. Noi nu am reușit să fixăm prezența a numeroși lizozomi în endoteliocitele capilarelor. Acest fapt prezintă interes pentru cercetători, întrucât participarea endoteliului la bariera hemato-encefalică este evidentă.

Citolema endoteliocitelor – parte componentă a suprafeței endoteliale a capilarului – are mobilitate înaltă, ce se manifestă prin formarea unor excrescențe celulare: plici, prelungiri digi-tiforme, pseudopodii, microvilozități (fig.4). Astfel de forma-țiuni sunt considerate caractere ultrastructurale ale suprafeței celulare, ce reflectă gradul de participare a endoteliocitelor în transportul lichid și substanțe dizolvate în el – electroliți și proteine. Însă rolul prelungirilor endoteliocitare nu este deter-minat cu exactitate, nu trezește dubii faptul că aceste prelungiri măresc suprafața celulară. Totodată, localizarea lor în zona contactelor celulare ne sugerează ideea despre legitatea acestui fenomen. Se poate presupune participarea prelungirilor celulare la încetinirea torentului sângelui circulant prin capilare, retar-darea particulară a plasmiei. Unele ipoteze susțin participarea microvilozităților la mișcarea eritrocitelor, când prelungirile citoplasmice previn apropierea, aglutinarea, agregarea lor.

De mai mult timp, morfologii încearcă să răspundă la în-trebarea despre mobilitatea peretelui capilarelor, ce determină mărimea lumenului lor.

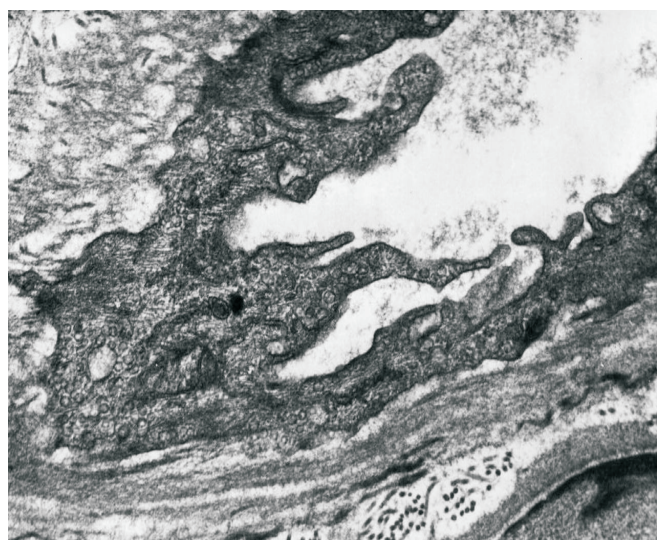


Figura 4. Endoteliul capilarului plexului coroid. B. 30 de ani. x40000. 1- lumenul capilarului; 2- prelungiri citoplasmice ale endoteliului; 3- endoteliocit

Zonele nucleate ale endoteliocitelor vecine provoacă îngustarea bruscă a diametrului intern al capilarului în locul de rezistență a 2 sectoare de celule endoteliale nucleate. Această stenoză capilară este firească. Însă în unele locuri îngustarea lumenului poate fi atinsă prin hiperhidratare, deci prin turgescența citoplasmei. Mecanismele structurale enumerate au o importanță deosebită pentru microhemo-dinamica de care sunt legate și procesele metabolice. În ansamblu, cu alte mecanisme de adaptare ele determină condițiile de microhemocirculație în plexurile coroide și influența ei asupra circulației interstițiale și a transportului de masă transmembranară prin endim.

Interacțiunea sângelui cu interstițiul în plexul coroid decurge prin intermediul contactelor interendoteliale și a apa-ratului vezicular. Despre formele de contacte se poate judeca după fotografia expusă în fig. 3.

Contactele interendoteliale de diferită formă și lungime pe profilurile endoteliului au aspect de fisuri între celulele mixte. Lățimea lor este neuniformă, se deosebește prin densitatea electronică. Formele contactelor unui endoteliocit intră în adâncimea respectivă a celuilalt. Pe secțiunile plate sau oblice se observă depozite imbricate de celule endoteliale periferice. Asupra corelației dintre celulele capilarelor acționează func-ția formogenă a substratului intercelular adiacent și efortul asupra plexului coroid. Anume reieșind din aceasta, se pot urmări nu numai variațiile contactelor interendoteliale, dar și alternarea construcțiilor glomerulare ale capilarelor cu capilare liniare și ansiforme. Evident, există o corelație între formele de organizare a capilarelor în spațiu și modurile de unire a celulelor acestora. În adâncimea stromei, peretele capilarelor se caracterizează prin contacte dintre endoteliocite prin joncțiuni dense (capilare de tip somatic), pe când în zona glomerulară și în glomus predomină joncțiuni comunicante (capilare de tip sinusoidal).



Figura 5. Fenestre în endoteliul capilarelor plexului coroid. f-12 ani; x24000

Capilarele largi, ce contactează cu epiteliul endimial, nu numai au contacte deschise, dar și se deosebesc prin numeroase fenestre.

Pe imaginile electrono-microscopice se observă linia de unire a endoteliocitelor vecine. Într-adevăr, celulele se unesc nu cu marginile, ci cu suprafețele, de aceea, și zona de acoperire (zona ocludens), și zona de aderență (zona adherens) sunt sectoare de aderare a plasmalemelor cu divers grad de densitate. Între ele sunt alte sectoare destinate pentru permeabilitate.

În capilarele fenestrate, citoplasma endoteliocitului are pe parcurs porțiuni cu grosime alternantă, în a căror zonă perife-rică este prezent un număr considerabil de fenestre, suprapuse cu diafragmă, precum și vezicule micropinocitare unice, legate de suprafața luminală și bazală a endoteliului (fig.5).

Endoteliul capilarelor este situat pe membrana bazală. În majoritatea cazurilor ea reprezintă un strat neîntrerupt de substanță relativ densă, ce înconjoară capilarele din toate păr-țile. În locurile de localizare a pericitelor, membrana bazală se dedublează, incluzându-le în dublicatura sa și, în așa mod, le fixează de peretele capilarului. Densitatea electronică a mem-branei bazale variază, fapt, probabil, determinat de starea ei funcțională. În compoziția membranei bazale se depistează o cantitate mică de fibre colagene. Subdiviziunea tipică în strat

dens (lamina densa) și straturi rare (lamina rara), de regulă, nu poate fi depistată. Membrana bazală a capilarelor superficial dispuse aderă strâns la membrana bazală a epitelului. Totodată, decade ipoteza privind participarea membranei bazale a epitelului în formarea membranei bazale a capilarelor. Producătorii ei pot fi numai endoteliocele și celulele mediului extracapilar. Probabil, proteinele ce pătrund din sânge prin endoteliu și se acumulează treptat pe suprafața bazală a endoteliocelor, sunt părți componente ale membranei bazale. Posibil, nu ultimul rol îl joacă aici pericitele.

Căile de transport transcelular și paracelular duc spre zona perivasculară. Ea servește concomitent, și pentru acumularea apei și a substanțelor eliminate din capilare, și pentru lichidul interstițial ce elimină din țesuturi substanțele inutile. Deocamdată, este dificil de a spune ceva despre rolul pericitelor, ce se

află la limita endoteliului și a interstițiului. De fapt, pericitele reprezintă celule din țesut conjunctiv, la fel ca și celulele adventice. Ele însă sunt fixate de membrana bazală, constituind componente stabile ale peretelui capilar. Capacitatea lor de a forma prelungiri este evidentă, prezența miofilamentelor în citoplasmă a servit ca prilej de a le considera miocite înrudite. Totodată, în funcție de dezvoltare, aceștia sunt fibroblaști.

Concluzie

Rețeaua capilară a plexurilor coroide este adaptată la mediul structural al organului și se află în relații funcționale strânse cu epitelul plexului coroid. S-a stabilit că structura și diametrul lor sunt în corelație directă cu perioadele ontogenezei.

Ultramicroscopic se constată că predomină capilare cu peretele fenestrat, ce indică o funcție activă de transport.

Bibliografie

1. ASO M., KURACHI M., SUZUKI M. et al. Asymmetry of the ventricle and age at the onset of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*. 245. (3). 142-4, 1995.
2. BANIZS B., KOMLOSI P., BEVENSEE MO., SCHWEIBERT EM., BELL PD., YODER BK. Altered pH regulation and Na⁺-HCO₃ transporter activity in choroid plexus. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007. 292 (4), c.1409-16.
3. BERRARDI A., HAXBY J., DE CARLI C., SCHAPIRO M.B. Face and word memory differences are related to patterns of right and left lateral ventricle size in healthy aging. *Journal of Gerontology. Series B. Psychological Sciences & Social Sciences*. 52. (1). P.54-61. 1997.
4. EMERICH DF., SKINNER SJ., BORLONGAN CV., VASCONSELLOS AV., THANOS CG. The choroid plexus in the rise, fall and repair of the brain. *Bioessays*. 27 (3) 2005. 262-74.
5. ENGELHARDT B., WOLBURG-BUCHHOLZ K., WOLBURG H. Involvement of the choroid plexus in central nervous system inflammation. *Microsc Res Tech*. 2001. 52, p. 112-29.
6. HERMAN JP., DOLGAS CM., MARCINEC R. et al. Expression and glucocorticoid regulation of natriuretic peptide clearance receptor (NPR-e) mRNA in rat brain and choroid plexus. *J. of Chemical Neuroanatomy*. 11. (4). 257-65. 1996.
7. HOFFMAN WH., CAZANOVA MF., CUDRICI CD., ZAKRANSKAIA E., VENUGOPALAN R., NAG S. Neuroinflammatory response of the choroid plexus epithelium in fatal diabetic ketoacidosis. *Exp Mol Pathol*. 2007. 83. (1), p.65-72.
8. MARGUES F., SOUSA JC., CORREIA-NEVES M., OLIVEIRA P., SOUSA N., PALHA JA. The choroid plexus response to peripheral inflammatory stimulus. *Neuroscience*. 2007. 144. p. 424-430.
9. SEROT JM., BENE MC., FAURE GC. Choroid plexus, aging of the brain, and Alzheimer's disease. *Front Biosci*. 1; 8 2003. s515-21.
10. SCALA G., CORONA M., PAVONE LM., PELAGALLI A., DE GIROLAMO P., STAIANO N. Structural and functional features of choroid epithelium from buffalo brain. *Anat Rec*. 2007. 290 (11) p.1399-412.
11. SWETLOFF A., GREENWOOD S., WADE AM., FERRETTIP. Growth of choroid plexus epithelium vesicles in vitro depends on secretor activity. *J Cell Physiol*. 2006. 208, p.549-555.
12. TIRAPELLI DR., LOPES Lda S., LACHAT JJ., COLLI BO., TIRAPELLI LF. Ultra structural study of the lateral ventricle choroid plexus in experimental hydrocephalus in Wistar rats. *Arg Neuropsiquiatr*. 2007. 65 (4A), p.974-7.
13. БАБИК Т. М. Ультраструктурные изменения эпителиоцитов ворсин сосудистых сплетений головного мозга человека при атеросклерозе прецеребральных артерий. *Известия Челябинск. Научн. центра. Медико-биол. Проблемы*. Вып.2, (36). 2007, с.106-109.
14. БЕЛЯЕВА И.А., ГУСЕВ Е.И., ЧЕХОНИН В.П. Гематоэнцефалический барьер. *Журнал неврологии и психиатрии*. №8, 1999. с.57-62.
15. ДОБРОВОЛЬСКИЙ Г.Ф. Изучение срединных структур мозга и системы ликворообразования в условиях патологии ЦНС. *Архив патологии* 58(3): 30-3.. 1996.
16. ЗУМЕРОВ Р.А., ХОЛИНА Л.Г. Возрастные изменения содержания некоторых микро- и макроэлементов в сосудистом сплетении головного мозга человека. *Функционально-структурн. основы системн. деятельн. и мех-мы пластичности мозга*. М., 1975. в.4. с.349-351.
17. КАМИНСКИЙ Ю.В., ШЕВЧЕНКО В.Н. Морфогистохимические изменения в сосудистых сплетениях головного мозга при болезнях соединительной ткани. *Ж.невропат и психиатр. им. Корсакова*. 1975. т.75. №7, с.986-989.
18. НАУМЕНКО В.Г., МИТЯЕВА Н.А. Изменения в легких и сосудистых сплетений головного мозга при хронической алкогольной интоксикации. *Суд. мед. экспертиза* 1984. т.27.№4, с.33-36.
19. ТКАЧЕВА Н. Д. Клинико-морфологическая характеристика патологии сосудистых сплетений желудочков головного мозга у новорожденных и детей грудного возраста, перенесших гипоксию. Автореф. дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. Астрахань, 2004. 18 стр.

NIVELUL COMPATIBILITĂȚII UNOR SPECII DE MICROORGANISME APARTENENTE LA GENURILE OBLIGATIVE TUBULUI DIGESTIV UMAN

LEVEL OF COMPATIBILITY OF CERTAIN SPECIES OF MICROORGANISMS BELONGING TO THE TYPES COMPULSORY FOR HUMAN DIGESTIVE TRACT

Maria TIMOȘCO¹, Natalia FLOREA², Aliona VELCIU³

¹ dr. habilitat, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM;

² dr. în medicină, conferențiar universitar, Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;

³ dr. în fiziologie, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

Summary

It is found that the functional disorders of the human and animal gastrointestinal tract, including dismicrobism, are caused, to a great extent, by excessive stressogenic influence of environmental factors on the macroorganism. Even if, in case of normobiosis, the representatives of compulsory types mentioned live in symbiosis in the digestive tract, however, when creating new microbial compositions it is necessary to use compatible bacterial species. Considering the above-mentioned, the aim of this work was to study the compatibility of some species of microorganisms, belonging to types compulsory for the human digestive tract.

Rezumat

Este constatat, că dereglările funcționale ale tractului gastrointestinal uman și animal, inclusiv dismicrobismul, într-o măsură considerabilă, sunt cauzate de influența excesivă stresogenă a factorilor mediului ambiant asupra macroorganismului. Chiar dacă în cazul normobiozei gastrointestinale în conținutul tubului digestiv reprezentanții obligativi din genurile nominalizate conviețuiesc în simbioză, totuși, în cazul creării noilor compoziții microbiene, în mod obligatoriu, se cere de a utiliza specii de bacterii compatibile între ele. Ținând cont de cele menționate mai sus, scopul prezentei lucrări a fost de a studia nivelul de compatibilitate dintre unele specii de microorganisme, aparținente genurilor obligative tubului digestiv uman.

Introducere

Actualmente se cunoaște, că bacteriocenoza gastro-intestinală prezintă peste 50 de specii de microorganisme, cu apartenența la circa 15 genuri, dar numai câteva din acestea sunt cele mai utile pentru macroorganism, fiind, în majoritate, reprezentanți ai genurilor obligatorii tubului digestiv: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* etc. [1, 5, 7, 12, 14, 19 ș.a.].

Este constatat, că dereglările funcționale ale tractului gastrointestinal uman și animal, inclusiv dismicrobismul, într-o măsură considerabilă, sunt cauzate de influența excesivă stresogenă a factorilor mediului ambiant asupra macroorganismului [6, 16 etc.].

Concomitent a fost depistat că au manifestat o sensibilitate exagerată reprezentanții bacteriocenozei intestinale din genurile obligative: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* [11,16,17 ș.a.]. Însă, în literatura de specialitate s-a atras atenția asupra faptului că tocmai aceste genuri de bacterii au proprietăți utile pentru supraviețuirea organismului uman [1-4, 8, 10, 16, 17 ș.a.].

Totodată s-a constatat, că asemenea genuri de microorganisme, sunt considerate cu potențial probiotic și pot fi utilizate în industria alimentară și farmaceutică [6-10, 13, 15, 18, 29, 32, 39, 41, 43, 44, 46, 50, 62].

Cele expuse argumentează necesitatea creării diverselor compoziții microbiene pentru includerea lor în componența preparatelor de origine microbiană cu destinație farmaceutică industrială. Chiar dacă în cazul normobiozei gastrointestinale, în conținutul tubului digestiv, reprezentanții obligativi din ge-

nurile nominalizate conviețuiesc în simbioză, totuși, în cazul creării noilor compoziții microbiene, în mod obligatoriu, se cere utilizarea speciilor de bacterii compatibile între ele.

Ținând cont de faptele expuse mai sus, scopul prezentei lucrări a fost de a studia nivelul de compatibilitate dintre unele specii de microorganisme, aparținente genurilor obligative tubului digestiv uman.

Metode și materiale

Au fost supuse cercetărilor microorganismele unor specii din genurile *Bifidobacterium*, fiind considerate ca bacterii supuse testării (1) și *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* și *Lactococcus* - ca microorganisme utilizate în calitate de microbi-test (2). Toate genurile de bacterii studiate au fost obligative tubului digestiv uman. Pentru atingerea scopului, investigațiile științifice s-au executat în 5 serii de experiențe în condiții „in vitro”. Pe parcursul procesului de cercetare, s-au utilizat metode microbiologice clasice, care au permis determinarea indicilor cantitativi ai microorganismelor experimentate. În baza acestora a fost calculat nivelul cantitativ al compatibilității speciilor de microorganisme crescute la temperatura de (37±1)°C pe medii nutritive semifluide, fiind electiv pentru fiecare dintre genurile de bacterii nominalizate [16]. Peste 24-48 ore s-a determinat numărul de celule microbiene la 1ml de suspensie microbiană, obținută prin diluția acestuia până la 10⁹. S-a inoculat suplimentar pe cutiile Petri, cu utilizarea acelorași medii nutritive, numai în formă agarizată. Procesul de incubare a cutiilor Petri a durat 24-48 ore, după care s-au

numărat coloniile prezente. Ultimele s-au supus prelucrării statistice, iar indicii cantitativi medii, logaritmul zecimal [16].

Rezultate și discuții

Pe parcursul procesului de investigație s-au obținut rezultate relatate în (tab.1)

Final – peste 72 ore incubare concomitentă la temperatura de $(37\pm 1)^\circ\text{C}$.

Analiza datelor tabelului 1 denotă, că toate speciile de microorganisme experimentate sunt compatibile între ele și totuși, la unele specii de bifidobacterii se observă un grad sporit de stimulare a multiplicării microbiene față de lactobacili, enterococi și lactococi. De aceea, rezultatele obținute au servit ca bază informativă pentru selectarea definitivă a unor specii de microorganisme autohtone, care au fost izolate în scopul includerii lor în componența unor remedii medicamentoase.

Tabelul 1

Nivelul cantitativ al compatibilității unor specii de microorganisme aparținente genurilor obligative tubului digestiv uman de perspectivă pentru industria farmaceutică

Nr. seriei	Specia de bacterii supuse testării (1)	Specia de microorganisme utilizate în calitate de test (2)	Cantitatea de celule microbiene la 1ml de suspensie ai microbilor - test, logaritmi zecimali			
			Inițial		Final	
			1	2	1	2
1	2	3	4	5	6	7
I	Bifidobacterium infantis	Lactobacillus acidophilus	9,80±0,12	7,65±0,14	10,17±0,11	8,54±0,09
		Lactobac. helveticus	9,88±0,14	7,49±0,09	9,80±0,11	7,25±0,08
		Lactobac. casei	10,32±0,11	7,81±0,13	10,43±0,10	7,97±0,14
		Lactobac. coryni-formis	9,83±0,15	7,13±0,09	9,74±0,13	6,88±0,11
		Streptococcus thermophilum	10,14±0,15	8,49±0,13	9,97±0,12	8,17±0,10
		Enterococcus faecium	10,30±0,13	8,53±0,11	10,46±0,14	8,65±0,12
		Lactococcus lactis	10,41±0,14	9,13±0,12	10,65±0,09	9,32±0,13
II	B. bifidum	Lactobacillus acidophilus	10,11±0,10	8,77±0,15	10,30±0,14	8,90±0,10
		Lactobac. helveticus	10,17±0,11	7,41±0,15	9,77±0,13	7,14±0,14
		Lactobac. casei	10,38±0,14	7,81±0,13	10,43±0,10	7,97±0,14
		Lactobac. coryni-formis	9,62±0,15	7,47±0,16	9,34±0,13	7,00±0,11
		Streptococcus thermophilum	9,77±0,10	8,41±0,14	9,82±0,12	8,49±0,10
		Enterococcus faecium	10,30±0,13	8,72±0,13	10,59±0,15	8,90±0,12
		Lactococcus lactis	10,00±0,15	8,94±0,12	10,20±0,14	9,14±0,11
III	B. adolescentis	Lactobacillus acidophilus	9,80±0,11	8,47±0,15	9,38±0,10	8,07±0,09
		Lactobac. helveticus	9,38±0,11	7,53±0,10	9,49±0,13	6,96±0,15
		Lactobac. casei	10,41±0,14	7,78±0,12	10,62±0,11	8,17±0,14
		Lactobac. coryniformis	9,76±0,11	7,54±0,13	9,41±0,10	7,20±0,12
		Streptococcus thermophilum	9,80±0,14	8,13±0,10	9,88±0,13	8,62±0,15
		Enterococcus faecium	9,59±0,12	8,30±0,14	9,67±0,11	8,38±0,13
		Lactococcus lactis	9,49±0,15	8,72±0,08	9,76±0,12	9,20±0,14
IV	B. breve	Lactobacillus acidophilus	9,88±0,13	8,86±0,10	9,93±0,15	9,17±0,08
		Lactobac. helveticus	9,41±0,13	7,54±0,11	9,30±0,13	7,11±0,14
		Lactobac. casei	10,14±0,12	8,38±0,15	10,60±0,10	8,54±0,13
		Lactobac. coryniformis	9,64±0,13	7,47±0,16	9,53±0,12	7,14±0,14
		Streptococcus thermophilum	9,77±0,12	8,41±0,11	9,90±0,15	8,64±0,09
		Enterococcus faecium	9,63±0,14	8,80±0,12	9,88±0,10	8,90±0,15
		Lactococcus lactis	9,50±0,16	8,90±0,10	9,77±0,14	9,04±0,13
V	B. longum	Lactobacillus acidophilus	10,20±0,11	8,84±0,13	10,30±0,15	8,96±0,12
		Lactobac. helveticus	10,00±0,12	7,53±0,14	9,72±0,11	7,20±0,13
		Lactobac. casei	10,49±0,15	7,88±0,12	10,53±0,14	7,95±0,10
		Lactobac. coryniformis	9,65±0,13	7,41±0,10	9,32±0,16	7,11±0,12
		Streptococcus thermophilum	9,88±0,12	8,54±0,15	9,92±0,11	8,41±0,13
		Enterococcus faecium	9,90±0,13	8,77±0,14	10,20±0,13	8,96±0,11
		Lactococcus lactis	9,86±0,16	8,90±0,11	10,20±0,12	9,11±0,14

Notă: Inițial – imediat după inoculare concomitentă;

Tabelul 2

Indicii cantitativi ai bacteriocenozei intestinale a șoarecilor, cu și fără administrarea perorală a suspensiei microbiene a diferitor specii de bacterii

Lotul	Microorganismele determinate	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali, conform timpului efectuării cercetărilor		
		Până la administrare	10 zile după administrare	10 zile după finisarea procesului de administrare
1	2	3	4	5
I	1	4,53±0,11	9,38±0,13	9,88±0,16
	2	5,66±0,13	8,47±0,12	8,32±0,14
	3	9,17±0,12	6,38±0,11	6,98±0,13
	4	6,25±0,15	3,17±0,10	2,20±0,11
	5	9,54±0,10	6,38±0,16	6,41±0,15
II	1	4,62±0,12	9,59±0,14	9,60±0,13
	2	5,64±0,11	8,88±0,13	8,72±0,15
	3	9,19±0,14	6,38±0,15	6,20±0,11
	4	6,14±0,13	3,20±0,09	2,17±0,12
	5	9,69±0,15	6,47±0,10	6,25±0,14
III	1	4,47±0,09	9,64±0,11	9,92±0,15
	2	5,74±0,14	8,92±0,15	8,54±0,11
	3	9,53±0,11	6,49±0,13	6,17±0,14
	4	6,11±0,10	3,07±0,08	2,13±0,12
	5	9,53±0,14	6,32±0,12	6,20±0,10
IV	1	4,38±0,15	9,82±0,14	9,98±0,12
	2	5,47±0,12	8,86±0,13	8,69±0,15
	3	9,62±0,13	6,30±0,12	6,25±0,14
	4	6,13±0,14	3,17±0,11	2,20±0,13
	5	9,59±0,13	6,32±0,10	6,64±0,14
V	1	4,49±0,11	8,86±0,13	8,72±0,16
	2	5,54±0,12	9,54±0,15	9,38±0,14
	3	9,14±0,14	6,20±0,12	5,92±0,13
	4	6,20±0,13	2,07±0,08	1,49±0,07
	5	9,65±0,10	5,41±0,11	5,20±0,12
VI	1	4,54±0,14	8,92±0,15	9,88±0,11
	2	5,60±0,15	9,49±0,14	9,20±0,15
	3	9,32±0,11	6,30±0,12	6,17±0,13
	4	6,41±0,12	3,17±0,09	2,04±0,10
	5	9,77±0,13	5,65±0,13	5,53±0,14
VII	1	4,49±0,13	4,60±0,11	4,41±0,10
	2	5,32±0,14	5,38±0,13	5,20±0,11
	3	8,80±0,15	8,92±0,15	8,77±0,13
	4	6,04±0,10	6,13±0,12	6,11±0,09
	5	9,53±0,16	9,62±0,14	9,59±0,15

Notă: Loturile de animale: I-VI experimentale; VII - martor.

S-a constatat, că cele mai de perspectivă pentru industria farmaceutică pot fi considerate următoarele specii de bacterii: *Bifidobacterium infantis*; *B. bifidum*; *B. breve*; *B. longum*; *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus casei*; *Enterococcus faecium* și *Lactococcus lactis*. Acestea au și fost propuse spre experimentare în condiții "in vivo" pe animale de laborator – șoareci albi.

Experiențele s-au efectuat în 7 loturi, dintre care I-VI au fost experimentale, iar VII – martor. Loturile s-au divizat în

felul următor: I, II și III au primit câte o tulpină de bifidobacterii, IV - două tulpini de bifidobacterii; V – două tulpini de lactobacterii și VI – bifido- în asociere cu lactobacterii, iar VII a servit în calitate de martor.

Rezultatele obținute sunt incluse în tabelul 2.

Microorganismele din genurile: 1-*Bifidobacterium*; 2-*Lactobacillus*; 3-*Escherichia*; 4- *Proteus* și 5- familia *Cocccaceae*.

Analizând tabelul 2 la general, putem afirma, că toate speciile de microorganisme experimentate, fiind aparte sau în asociere, au demonstrat o compatibilitate sporită față de reprezentanții bacteriocenozei obligative. Totodată, s-a evidențiat o influență inhibitorie asupra florei microbiene intestinale din genurile facultative, pe exemplul escherichiilor, proteilor și cocilor. Cele expuse sunt confirmate de către indicii cantitativi ai escherichiilor în conținutul intestinal al șoarecilor din loturile I-VI, care s-a micșorat, în mediu, respectiv cu: 2,79; 2,81; 3,04; 3,32; 2,94; 3,02 logaritmi zecimali la 1g, cea ce a constituit respectiv 30,40;30,57; 31,89; 34,51; 32,16 și 32,40%. Numărul proteilor a scăzut cu: 3,08; 2,94; 3,04; 3,06; 3,13 și 3,16 lg/g sau cu 49,28; 47,88; 49,75; 49,91; 50,48 și 50,54%. Asemenea tendință observăm și referitor la microorganismele în formă de coci, exprimată prin scăderea nivelului cantitativ de coci respectiv cu: 3,16;3,22; 3,21; 3,27; 4,21 și 4,12 lg/g sau cu 33,12; 33,23; 33,68; 34,69; 43,62 și 42,16%.

În continuare, s-a atras atenția la proprietățile adezive ale unor specii de bacterii testate pe animalele de laborator-șoareci albi. Pentru aceasta s-a luat în evidență cantitatea de celule microbiene aderate la 1g de omogenat de celule epiteliale ale colonului lor, prin inocularea mostrelor pe medii nutritive electiv din diluțiile lor zecimale respective. Loturile de șoareci au fost adecvate celor din tabelul 2, iar materialul de cercetare a fost acumulat de la indivizii decapitați la finele experienței efectuate.

Datele studiului indicilor capacității adezive ai speciilor de bacterii experimentate sunt incluse în tabelul 3.

Datele tabelului 3 denotă, că cele mai de perspectivă sunt rezultatele obținute în loturile IV și VI, reflectând o adezivitate sporită. Aceasta argumentează raționalitatea propunerii speciilor de bacterii experimentate în asemenea loturi (tab.2), pentru utilizarea lor la pregătirea unor remedii medicamentoase cu destinație sanogenă, demonstrând date comparativ mai sporite.

Așadar, conform rezultatelor obținute și incluse în tabelele 2 și 3 putem conchide că, în baza faptului menținerii nivelului cantitativ optimal al reprezentanților obligativi ai bacteriocenozei intestinale și capacităților lor adezive, este rațional de considerat că genurile bacteriene *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* și *Lactococcus* cu speciile *infantis*; *bifidum*; *breve*; *longum*; *acidophilus*; *casei*; *faecium* și *lactis* sunt cele mai de perspectivă pentru elaborarea remediilor medicamentoase cu destinație sanogenă.

Concluzii

1. La propunerea: selectarea speciilor de microorganisme pentru utilizare în industria farmaceutică, e rațional de luat în considerație, preponderent, nivelul sporit al compatibilității generale al acestora sau proprietățile lor stimulatorii.

2. Perspectivitatea speciilor de bacterii pentru industria farmaceutică este mai argumentată în cazul evidențierii ei numai în condiții "in vivo".

Bibliografie

- AHRNE S., LONNERMARK E., WOLD A.E., et al. Lactobacili in the intestinal microbiota of Swedish infants. //Microbes Infect. 2005 Aug-Sep;7(11-12):1256-1262.
- ANNUK H., SHCHEPETOVA J., KULLISAAR T. et al. Characterization of intestinal lactobacillias putative probiotic candidates. – 2003. – 94 (3) : 403-412.
- DE ANGELIS M., SIRAGUSA S., BERLOCO M. et al. Selection of potential probiotic lactobacilli from pig feces to be used as additives in pelleted feeding. //Res. Microbiol. – 2006. – 157(8):792-801.
- FOLIGNE B., NUTTEN S., GRANGETTE C. et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. //World J Gastroenterol. – 2007. – 13(2):236-243.
- FOULQUIÉ MORENO M.R., SARANTINOPOULOS P. TSAKALIDOU E., DEVUYST L. The role and application of enterococci in food and health. //Int. J. Food Microbiol. – 2006. – 106(1):1-24.
- GUARNER F. Enteric flora in health and disease. //Digestion. – 2006. – 73; 5-12.
- GILL H.S., GUARNER F. Probiotics and human health: a clinical perspective. //Postgrad. Med. J. - 2004. – 80(947) : 516-526.
- HAMMERMAN C., KAPLAN M. Probiotics and neonatal intestinal infection. //Curr. Opin. Infect Dis. – 2006. – 19(3): 277-282.
- ISOLAURI E., SALMINEN S. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. //J Clin Gastroenterol. 2008 Jul; 42 Suppl 2:S91-96.
- KIM P.I., JUNG M.Y., CHANG Y.H. et al. Probiotic properties of Lactobacillus and Bifidobacterium strains isolated from porcine gastrointestinal tract. //Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2007. – 74(5):1103-1111.
- MOUBARECK C., LECSO M., PINLOCHE E. et al. Inhibitory impact of bifidobacteria on the transfer of beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae in the gnotobiotic mouse digestive tract. //Appl. Environ. Microbiol. – 2007. – 73(3):855-60.
- PARVEZ S., MALIK K.A., AH. KANG S., KIM H.Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. // J Appl Microbiol. – 2006 - 100(6):1171-1185.
- RAZI, GOLLOP N., POLAK-CHARCON S., SCHWARTZ B. Isolation and characterization of new putative probiotic bacteria from human colonic flora. //Br. J Nutr. – 2007. – 97(4):725-734.
- RIED K. Gastrointestinal health. The role of pro- and pre-biotics in standard foods. //Aust. Fam. Physician. – 2004. – 33(4) : 253-255.
- SANTOSA S., FARNWORTH E., JONES P.J. Probiotics and their potential health claims. //Nutr. Rev. – 2006. – 64(6):265-274.
- TIMOȘCO MARIA. Stresul și flora microbială intestinală. Chișinău. – 2005. – 172p.
- TIMMERMAN H.M., NIERIS L.E., RIDWAN B.U. et al. Design of a multispecies probiotic mixture to prevent infectious complications in critically ill patients. //Clin. Nutr. – 2007. – 26(4):450-459.
- НОВИК Г.И., САМАРЦЕВ А.А., АСТАПОВИЧ Н.И и др. Биологическая активность микроорганизмов-пробиотиков. //Прикл. биохимия и микробиология. – 2006. – 42(2):187-194.
- ЧЕРВИНЕЦ В.М., БОНДАРЕНКО В.М., САМОУКИНА А.М., ЧЕРВИНЕЦ Ю.В. Скрининг непатогенных антагонистически активных штаммов Enterococcus faecium. //Ж. микробиол., Эпидимiol., Иммунобиол. – 2007. –(1): 57-61.

AFECTAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU OSTEARTROPATIE DIABETICĂ PRIN CHESTIONARUL SF-36

IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE AT PATIENTS WITH DIABETIC OSTEARTROPATHIA APPRECIATED BY QUESTIONNAIRE SF-36

Lia CHIȘLARI

Catedra de Medicină Internă nr 1 FR și SC, USMF „N. Testemițanu”

Rezumat

Actualmente o importanță majoră deține influența patologiilor somatice asupra calității vieții pacientului exprimată prin impactul asupra sferelor psiho-emoționale, cognitive și fizice. Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study, ce cuprinde 36 puncte (SF-36) a fost realizată ca și indicator al stării de sănătate în populația generală. De asemenea, testul poate fi folosit ca rezultat calitativ în practica medicală și în cercetare. Un deziderat important în lucrarea de față a fost de a stabili, folosind acest chestionar implementat în reumatologia europeană (SF 36), aspectele legate de calitatea vieții atât în DZ tip 2, cât și în patologia degenerativă osteoarticulară asociată, urmărind capacitatea de muncă și efort, modificările sociale și psihoemoționale legate în special de durerea cauzată de procesul degenerativ.

Summary

Currently has a major influence on quality of life patient with somatic pathologies expressed through the impact on psycho-emotional sphere, cognitive and physical. Short Form questionnaire Medical Outcome Study, which includes 36 points (SF-36) was conducted as an indicator of health in the general population. Also, the test can be used as a quality result in medical practice and research. An important goal in the present study was to determine, using this questionnaire implemented in European rheumatology (SF 36), both aspects of quality of life in type 2 diabetes and in degenerative osteoarticular pathology associated work ability and effort seeking, social and psycho-emotional changes mainly related to pain caused by degenerative process.

Introducere

Actualmente o importanță majoră deține influența patologiilor somatice asupra calității vieții pacientului exprimată prin impactul asupra sferelor psiho-emoționale, cognitive și fizice [1]. Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study, ce cuprinde 36 puncte (SF-36) a fost realizată ca și indicator al stării de sănătate în populația generală [1, 9]. De asemenea, testul poate fi folosit ca rezultat calitativ în practica medicală și în cercetare. Ca un instrument general, SF-36 a fost realizat pentru a fi aplicabil unei varietăți mari de condiții. SF-36 este util pentru a monitoriza pacienți cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale [5, 7]. Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand's Medical Outcome Study), ce cuprinde 245 de puncte. La fel, SF-36 include scale multi-punct, care măsoară următorii opt parametrii: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea corporală (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială (SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH) [2, 3, 4].

Un deziderat important în lucrarea de față a fost de a stabili, folosind acest chestionar implementat în reumatologia europeană (SF 36), aspectele legate de calitatea vieții atât în DZ tip 2, cât și în patologia degenerativă osteoarticulară asociată, urmărind capacitatea de muncă și efort, modificările sociale și psihoemoționale legate în special de durerea cauzată de procesul degenerativ [8, 6].

Material și metode

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului a fost selectat un lot de 80 pacienți cu DZ tip 2, stabilit în conformi-

tate cu criteriile de diagnostic pentru DZ tip 2 în asociere cu osteoartropatia diabetică și 80 de persoane practic sănătoase în calitate de lot martor, care au corespuns după vârstă și sex cu lotul de studiu. Pacienții s-au aflat la tratament în secțiile de reumatologie și endocrinologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău pe parcursul anilor 2007-2010.

Pacienții din loturile studiate (inclusiv și lotul martor) au fost supuși unei evaluări detaliate cu ajutorul chestionarului SF-36, pentru a determina impactul afectărilor osteoarticulare asupra calității vieții pacienților.

Rezultate

Efectuând analiza rezultatelor chestionarului SF-36, conform răspunsurilor pacienților, a fost determinat că valoarea medie a activității fizice (PF – Physical Functioning) efectuate de către pacienții cu DZ tip 2 (grupul I), cum ar fi posibilitatea autodeservirii, mersul la distanță de 500 metri, a fost de $25,90 \pm 0,45$, însă în grupul II (fără DZ tip 2) a fost de $27,22 \pm 0,26$, astfel determinând o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) (Figura 2).

Concomitent cu aceasta, analiza corelațională simplă după metoda Pearson a demonstrat că în grupul I posibilitatea autodeservirii a corelat semnificativ cu reducerea activității emoționale prin scala RE (Role Emotional) ($r = 0,74$; $p < 0,05$), în același timp a prezentat și o corelație medie cu sentimentul de a fi energic ($r = 0,46$; $p < 0,05$) conform scalei vitalității VT (Vitality) și neatenția ($r = 0,46$; $p < 0,05$), ultima face parte din scală RE. La grupul II de pacienți posibilitatea autodeservirii și mersul la distanță de 500 metri a determinat o corelație di-

rectă cu reducerea activității emoționale prin scala RE ($r=0,43$; $p<0,05$) (Figura 1), însă cu o valoare mai mică al indicelui r de corelare comparativ cu grupul I, ceea ce demonstrează că la pacienții cu DZ tip 2 asupra sferei emoționale influențează nu doar incapacitatea articulară, dar și DZ. La fel, la pacienții grupului II s-a înregistrat și o corelație indirectă dintre reducerea activității emoționale prin scala RE și oboseala conform scalei VT ($r=-0,33$; $p<0,05$), nervozitatea conform scalei MH (Mental Health) ($r=-0,28$; $p<0,05$) și durerea somatică conform scalei BP (Bodily Pain) ($r=-0,25$; $p<0,05$) (Figura 1).

Reducerea capacității de muncă (scala RP) și dificultățile apărute în legătură cu aceasta au determinat la pacienții cu DZ tip 2 o valoare medie de $6,87\pm 0,13$ însă la pacienții fără DZ tip 2 a fost de $8,93\pm 0,02$, determinând o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$) (Figura 1). Conform analizei corelaționale simple după metoda Pearson s-a demonstrat că dificultățile în muncă au corelat semnificativ cu durerea somatică BP ($r=0,64$; $p<0,05$) și cu reducerea activității emoționale RE ($r=0,45$; $p<0,05$). Însă în grupul II de pacienți nu a fost determinată nici o corelație cu careva indici.

Durerea somatică (scala BP) în grupul I de pacienți a prezentat o valoare medie de $3,68\pm 0,22$, iar în grupul II de $3,01\pm 0,03$, ceea ce a determinat o diferență statistic semnificativă înaltă ($p<0,001$) (Figura 1). Analiza corelațională simplă după metoda Pearson a demonstrat că durerea somatică la pacienții cu DZ tip 2 a determinat valori așteptate printr-o corelație semnificativă directă cu înrăutățirea sănătății ($r=0,51$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu posibilitatea autodeservirii ($r=-0,59$; $p<0,05$). Așadar, DZ tip 2 influențează direct procesul degenerativ articular confirmat nu doar prin date clinice și paraclinice, dar și prin impactul asupra calității vieții prin dereglarea funcției motorii. Pe când, la pacienții grupului II durerea somatică a determinat o corelație directă cu nervozitatea ($r=0,48$; $p<0,05$) și oboseala ($r=0,46$; $p<0,05$), ceea ce a fost de așteptat, cât și o corelație indirectă cu mersul la distanță de 500 metri ($r=-0,25$; $p<0,05$), fapt bine cunoscut prin scăderea artralgiilor la activitate motorie dozată prin dispariția durerilor de "start".

Înrăutățirea sănătății generale (scala GH) la pacienții cu DZ tip 2 a determinat valori medii de $15,27\pm 0,26$, iar la pacienții grupului II au fost de $23,67\pm 1,27$, ceea ce a determinat o diferență statistic înalt semnificativă ($p<0,001$) (Figura 2).

Analiza corelațională simplă după metoda Pearson a demonstrat că înrăutățirea sănătății la pacienții cu diabet zaharat tip 2 a determinat o corelație directă cu nervozitatea și depresia ($r=0,29$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu reducerea capacității de muncă ($r=-0,44$; $p<0,05$) și posibilitatea de a urca scările ($r=-0,35$; $p<0,05$). Iar în grupul de pacienți fără diabet înrăutățirea sănătății nu a determinat nici o corelație cu alți indici. Ceea ce încă o dată demonstrează evoluția mai gravă a afectărilor articulare la pacienții cu DZ tip 2 (Figura 2).

Oboseala (scala VT) la pacienții cu DZ tip 2 a determinat valori medii de $15,80\pm 0,26$, însă la pacienții grupului II a fost de $9,45\pm 0,13$, determinând o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$) (Figura 2). Aceasta este greu de atribuit doar influenței statusului osteoarticular, deoarece, conform datelor din literatura de specialitate, majoritatea pacienților cu DZ tip 2 prezintă ascensionarea semnificativă a gradului de oboseală, posibil cauzat de complicațiile diabetului zaharat asupra sistemului nervos central și periferic.

Activitatea socială (scala SF) la pacienții grupului I a prezentat valori medii de $6,03\pm 0,13$, iar în grupul II de pacienți $7,68\pm 0,05$, determinând o diferență statistic înalt semnificativă ($p<0,001$) (Figura 1). Analiza corelațională simplă după metoda Pearson la pacienții cu DZ tip 2 a demonstrat că activitatea socială a determinat o corelație semnificativă slabă cu posibilitatea de a se autodeservi ($r=0,26$; $p<0,05$), însă în grupul II de pacienți a fost determinată o corelație semnificativă cu reducerea activității ($r=0,43$; $p<0,05$) și cu senzația supraexcitabilității (MH) ($r=0,67$; $p<0,05$).

Reducerea activității și neatenția (scala RE) la pacienții grupului I a înregistrat valori medii de $5,37\pm 0,09$, însă în grupul II de $5,85\pm 0,04$, determinând o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$) (Figura 1) în direcția scăderii rolului emoțional la pacienții cu DZ tip 2 în vederea afectării osteo-articulare. Aceasta posibil are loc din cauza direcționării atenției psiho-emoționale a pacienților asupra diabetului zaharat, dar nu asupra patologiei degenerative articulare.

Starea de nervozitate și depresie (scala MH) la pacienții cu DZ tip 2 a determinat valori medii de $18,3\pm 0,23$, însă în grupul II de pacienți a fost de $24,5\pm 0,21$ ceea ce a dovedit o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$) (Figura 2). Astfel, nervozitatea și depresia au fost mult mai exprimate la pacienții cu DZ tip 2,

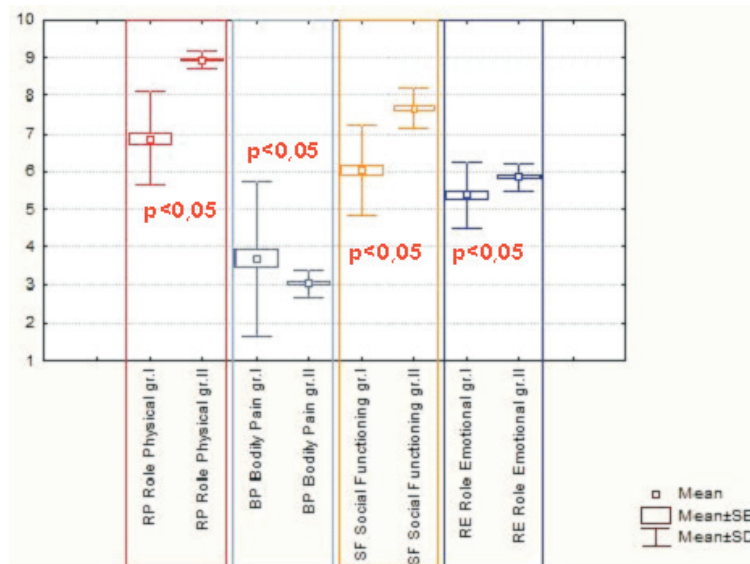


Figura 1. Impactul asupra calității vieții componenta RP, BP, SF, RE

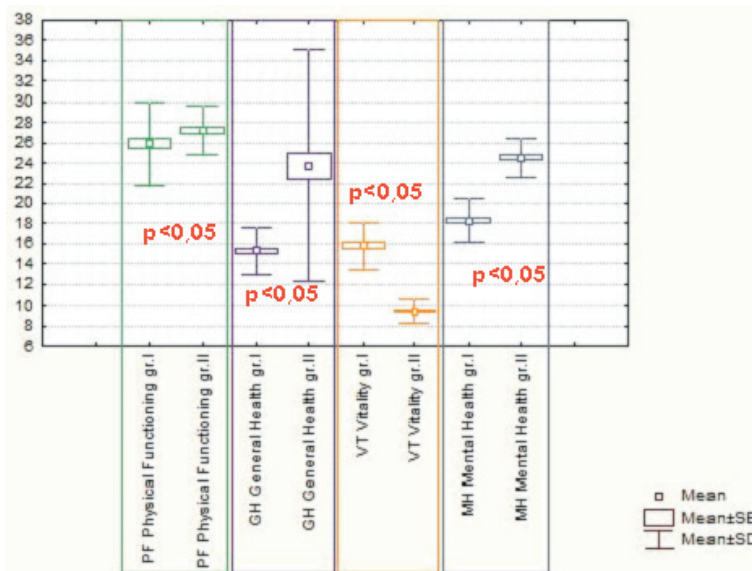


Figura 2. Impactul asupra calității vieții componenta PF, GH, VT, MH

având în vedere că la ei progresează semnificativ encefalopatia diabetică, care, conform datelor literaturii, capătă un caracter instabil și poate avea evoluție ondulatorie.

Concluzii

Astfel, putem concluziona, că la pacienții cu osteoartropatie diabetică și DZ tip 2 (grupul I) se determină o dispersie marcată a factorilor de influență, ceea ce cauzează lipsa corelărilor dintre diverse grupuri de indici ai calității vieții, care în schimb sunt apreciate la pacienții grupului II. Prin urmare diabetul zaharat tip 2 și complicațiile lui osteoarticulare într-o măsură semnificativă influențează statutul psihoemoțional și fizic al pacientului, aducând un aport solitar major în dereglările fizico-motorii. Însă dereglările fizico-motorii sunt mai exprimate la pacienții fără DZ tip 2, fiind determinate prin chestionarul SF-36. Posibil că atenția primordială a pacienților cu DZ tip 2, în pofida faptului de afectare a articulațiilor, este îndreptată spre diabet și mai puțin spre dereglările articulare motorii.

Însă, totuși, datele statistice obținute în rezultatul studiului efectuat, determină faptul că asupra statutului osteoarticular la pacienții grupului I influențează diabetul zaharat tip 2, ultimul

având un impact semnificativ asupra disfuncției articulare și influențează direct asupra calității vieții.

Deasemenea la majoritatea pacienților cu patologie osteoarticulară în asociere cu DZ tip 2 a fost prezentă ascensionarea semnificativă a gradului de oboseală, posibil cauzată de complicațiile diabetului zaharat asupra sistemului nervos central și periferic. În afară de aceasta are loc mai mult direcționarea atenției psiho-emoționale a pacienților asupra diabetului zaharat tip 2, dar nu asupra patologiei degenerative articulare, exprimate prin osteoartropatie diabetică, confirmată prin lipsa unei corelări certe a modulului fizic și psihic la acești pacienți.

Nervozitatea și depresia au fost mult mai exprimate la pacienții cu proces degenerativ articular asociat cu DZ tip 2 decât la pacienții fără diabet. La fel la pacienții cu DZ tip 2 semnificativ a progresat encefalopatia diabetică, care a capătat un caracter instabil și o evoluție ondulatorie.

Astfel, considerăm că DZ tip 2 dispersează semnificativ rolul altor factori de risc pentru patologia osteoarticulară, ocupând rolul de frunte în cascada patogenetică a destrucțiilor degenerative articulare și deasemenea asupra sferei emoționale a acestor pacienți.

Bibliografie

- PETRU SIMONA, BIGHEA A., POPESCU ROXANA. Calitatea vieții la pacienții cu gonartroze. În: Revista română de reumatologie, vol. 15, 2006, p.121.
- LASLETT LL, BURNET SP, JONES JA, REDMOND CL, MCNEIL JD. Musculoskeletal morbidity: the growing burden of shoulder pain and disability and poor quality of life in diabetic outpatients. În: Clin Exp Rheumatol 2007. p.422-429.
- MÄNTYSELKÄ P, MIETOLA J, NISKANEN L, KUMPOSALO E. Glucose regulation and chronic pain at multiple sites. Rheumatology 2008. 47. p. 1235-1238.
- MOHSEN JANGHORANI, FESKANICH D, WILLETT, et al. Prospective study of diabetes mellitus and risk of hip fracture: The Nurses Health Study. În: Diabetes Care 2006. 29.p. 1573-1578.
- ZHANG W., DOHERTY M., LEEB B.F. et al. Eular evidence based. recommendations for the management of hand osteoarthritis – report of a task force of the Eular Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics . În: Rheum. Dis. 17 Oct. 2006.
- COLE A., GILL T. K., SHANAHAN E. M., PHILLIPS P., TAYLOR A. W., AND HILL C. L. Is Diabetes Associated with Shoulder Pain or Stiffness? Results from a Population Based Study. În: The Journal of Rheumatology February 1, 2009. 36. p. 371-377.
- DOBNIĞ H., PISWANGER-SOLKNER J. C., ROTH M., OBERMAYER-PIETSCH B., TIRAN A., STRELE A., MAIER E., MARITSCHNEGG P., SIEBERER C., AND FAHRLEITNER-PAMMER A. Type 2 Diabetes Mellitus in Nursing Home Patients: Effects on Bone Turnover, Bone Mass, and Fracture Risk. În: J. Clin. Endocrinol. Metab. September 1, 2006. 91. p. 3355-3363.
- BIGGEE et al. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. În: Ann Rheum Dis 2007. 66. p.260-262.
- PARK SW, GOODPASTER BH, STROTMEYER ES et al. Decreased muscle strength and quality in older adult with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. În: Diabetes 2006. 55.p.1813-1818.
- SINNREICH M, TAYLOR BV, DYCK PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. În: Neurologist 2005. 11. p.63-79.

REFERATE GENERALE

ASPECTELE MODERNE ÎN CLASIFICAREA HERNIILOR INGHINALE

MODERN ASPECTS OF CLASSIFICATION OF GROIN HERNIAS

Alin BOUR¹, Roman TARGON²

¹Dr.hab.în med., profesor, șef curs chirurgie al facultății stomatologie USMF „Nicolae Testemițanu”;

²Doctor-chirurg, Spitalul Clinic Militar Central.

Rezumat

Clasificarea herniei inghinale are ca scop repartizarea herniilor în tipuri cu deosebiri esențiale, ce permite chirurgului să individualizeze strategia și tactica chirurgicală a fiecărui tip de hernie în parte. Scopul studiului este evaluarea comparativă a clasificărilor herniilor inghinale, utilizate actualmente în practică chirurgicală. Articolul prezintă o revistă a literaturii ce cuprinde mai multe surse bibliografice la aceasta temă. Rezultate analizei clasificărilor elaborate evidențiază că nici una dintre acestea nu corespunde pe deplin tuturor criteriilor unei clasificări ideale. Clasificarea herniilor inghinale trebuie să reflecte localizarea anatomică a herniei, stadiul de evoluție a herniei și starea afectării structurilor anatomice ale canalului inghinal, să fie universală pentru abordul chirurgical convențional și laparoscopic și ușoară de memorizat. Cea mai populară la moment este clasificarea Nyhus, bazată pe principiul gradului de afectare a peretelui posterior și stării orificiului profund al canalului inghinal. Totodată, ultima clasificare propusă de Societatea Europeană a Herniologilor este bazată pe criteriul localizării anatomice, oferă o metodă simplă pentru aprecierea dimensiunilor defectului herniar și este activ promovată pentru utilizare intraoperatorie și, cu scop științific, în analiza statistică a rezultatelor curei chirurgicale a herniilor inghinale.

Summary

The primary purpose of the classification system for groin hernia is to divide the groin hernias in clearly defined anatomic and pathogenetic types, so that reasonable comparisons can be made between various treatment strategies. The aim of the study is to analyze the available classifications for groin hernias. This article provides the review of different classification systems used in daily surgical practice and for scientific purpose. Given the multiplicity of operative techniques and approaches for the repair of groin hernias, it appears that none of existing classifications is proven to satisfy all. The ideal classification system for groin hernias should be based on anatomic location, anatomic function, be applicable for both anterior and posterior approaches and easy to remember. The Nyhus classification is one of the most frequently used. However, the European Hernia Society (EHS) suggests an easy and simple classification based on the Aachen classification, with respect to the anatomic localization and the size of the hernia orifice defect. The EHS promotes the general and systematic use of this classification for intraoperative description of the type of hernia and to increase the comparison of results in the literature.

Introducere

Timp îndelungat chirurgii divizau tradițional herniile inghinale, bazându-se exclusiv pe criteriul localizării defectului parietal și traiectul herniei [10]. Conform clasificării anatomice herniile inghinale sunt divizate în:

- hernii inghinale oblice: se produc prin foseta inghinală laterală (externă) și au un traiect oblic.
- hernii inghinale directe: se produc prin foseta inghinală mijlocie și au traiect direct (antero- posterior)
- hernii supravezicale: se produc prin foseta supravezicală
- hernii femurale: se produc prin canalul femural.

Apariția anesteziei (Norton W. 1846), metodelor antisepției și asepticii (Lister V.1865) a asigurat progresul marcant în domeniul herniologiei. Această perioadă a fost marcată prin creșterea numărului de intervenții chirurgicale pentru herniile inghinale și, respectiv, apariția primelor eșecuri în tratamentul acestora. Necesitatea selectării procedurii chirurgicale patogenetic argumentat a dictat elaborarea unei clasificării, care ia

în considerație gradul de afectare a structurilor musculare și tendinoase ale regiunii inghinale. Pe parcurs, au fost elaborate mai multe clasificări ale herniilor inghinale, bazate pe acest principiu.

Evoluția clasificărilor herniilor inghinale

Una dintre primele clasificări, care a fost bazată pe principiul localizării herniei și pe stadiul de evoluție a herniei a fost clasificarea lui Harkins (1959), care a divizat herniile în 4 grade [5].

- Gradul I Hernii inghinale oblice la copii;
- Gradul II Hernii inghinale oblice simple;
- Gradul III Hernii inghinale oblice și directe intermediare;
- Gradul IV Hernii „complicate”: femurale, recidivante și altele.

Casten (1967) a împărțit herniile inghinale în 3 stadii, bazându-se pe conceptul stării orificiului inghinal profund al canalului inghinal:

- Stadiul I: hernie inghinală oblică cu orificiul inghinal profund nedilat
- Stadiul II: hernie inghinală oblică cu orificiul inghinal profund dilat
- Stadiul III: hernie inghinală directă și femurală.

Clasificarea lui Halverson și McVay (1970) presupune gruparea herniilor în 5 clase:

- Clasa 1: hernie inghinală indirectă de dimensiuni mici (la copii);
- Clasa 2: hernie inghinală indirectă de dimensiuni medii (dilatata moderată a orificiului inghinal profund al canalului inghinal);
- Clasa 3: hernie inghinală indirectă de dimensiuni mari sau hernie inghinală directă, cu afectarea considerabilă a peretelui posterior al canalului inghinal;
- Clasa 4: hernie femurală;
- Clasa 5: hernie combinată [2].

Lichtenstein (1987) a publicat clasificarea originală, în care a divizat herniile în baza criteriului anatomic (indirecte, directe, femurale, combinate și altele), cu separarea celor directe în 5 subcategorii:

- Hernie directă ce ocupă tot peretele posterior;
- Hernie directă ce ocupă 1/2 laterală a peretelui posterior;
- Hernie directă ce ocupă 1/2 medială a peretelui posterior;
- Hernie directă diverticulară;
- Hernie directă (alte) [4].

Gilbert AI (1989) împarte herniile în 5 tipuri, bazându-se pe principiul abordului convențional în baza stării orificiului profund al canalului inghinal, prezenței sau absenței sacului herniar și gradului afectării peretelui posterior (Tabelul 1).

Tabelul 1

Clasificarea herniilor inghinale (Gilbert, 1989)

Tipul herniei	I	II	III	IV	V
Orificiul profund al canalului inghinal	< 1cm < IFB	< 2cm IFB	> 2 cm >IFB	norma	norma
Sacul herniar	prezent	prezent	prezent	absent	absent
Peretele posterior	intact	intact	afectat	afectat	Afectat IFB

Nota: IFB (one fingerbreadth) – lățimea degetului arătător.[1]

În 1993 Rutcow și Robbins au modificat clasificarea lui Gilbert prin adăugarea a 2 tipuri de hernii: VI (hernie combinată) și VII (hernie femurală) [6,7].

În 1993 L: Nyhus a publicat o clasificare nouă a herniilor, care a divizat herniile în funcție de tip și de dimensiunea defectului parietal, [5]:

- tipul I – hernie congenitală oblică externă prin persistența canalului periteneo-vaginal, cu orificiul inghinal profund normal;
- tipul II – hernie oblică externă (indirectă) cu perete posterior inghinal normal, dar cu orificiu inghinal profund lărgit anormal;
- tipul III – cu defect al peretelui posterior; are trei subtipuri:
- tip III A – hernie inghinală directă, cauzată de slăbirea fasciei transversale, în cadrul unei boli de colagen sau al unei boli metabolice;
- tipul III B – hernie inghinală oblică externă dobândi-

tă, cu orificiul inghinal profund, lărgit și cu defect al peretelui posterior;

- tipul III C – hernie femurală;
- tipul IV – hernie recidivantă (A = directă, B = indirectă, C = femurală, D = altele).

Clasificarea lui Nyhus a avut ca scop individualizarea tehnicilor chirurgicale la diferite tipuri de hernii și este utilă în cadrul abordului posterior preperitoneal.

Stoppa (1998) a adăugat noțiunea de ”factori de agravare”: locale (hernie voluminoasă, complicată, herniile multiple etc.) și sistemice (obezitate, boli sistemice), crescând gradul herniei cu un grad, în prezența ”factorilor de agravare”[11].

În 1993 Bendavid a propus o clasificare bazată pe criteriul regiunii anatomice, dimensiunile defectului herniar și stadiul de evoluție a sacului herniar. Clasificarea a fost numită TSD (type, stage, dimension,), (Tabelul 2) [7].

Tabelul 2

Clasificarea herniilor inghinale (Bendavid, 1993)

Tipul herniei	Stadiul	Dimensiuni (defect în cm)	Modificator
I Anterolaterală (oblică)	1 Sacul herniar în canal		„R” recidivul „S” prin alunecare „I” încarcerare „N” necroza
II Anteromedială (directă)	2 Sacul herniar la orificiul extern		
Medial			
Lateral Central Total			
III Posteromedial (femurală)	3 Sacul herniar în scrot		
IV Posterolateral (prevasculară)			

În 1995 Shumpelich, Arit and Achen au propus o clasificare a herniilor inghinale cu codul „L” pentru herniile inghinale indirecte, „M” pentru herniile inghinale directe, „Mc” pentru herniile combinate și „F” pentru herniile femurale, cu gradarea herniilor în raport cu dimensiunile defectului herniar în cm.,(Tabelul 3)[8, 10].

Tabelul 3

Clasificarea herniilor inghinale (Shumpelick, Arit, Achen, 1995)

Tipul herniei	Gradul herniei
L oblică	I <1.5 cm
M directă	II >1,5 cm
Mc combinată	III >3,0 cm
F femurală	

În 2002 Zollinger propune o clasificare universală bazată pe sinteza clasificărilor menționate mai sus [12]. Această clasificare (clasificare tradițională modificată) include toate clasele și tipurile de hernii, menționate în clasificările lui Nyhus, Gilbert and Shumpelick/Arit & Aachen, însă separă Nyhus IIIA și Nyhus IIIB în 2 grupe diferite și adaugă o subgrupă (hernie directă medie) în clasificarea după Gilbert. De asemenea, clasificarea lui Zollinger include compartimentul „altă”, compartimentul „hernie recidivantă” și poate fi amplificată cu „modificatori”(Tabelul 4).

Tabelul 4

Caracteristica comparativă a herniilor inghinale conform clasificărilor Zollinger, Nyhus, Gilbert și Shumpelick

Caracteristica comparativă a herniilor inghinale					
Zollinger (2002)		Nyhus (1993)	Gilbert / Rutcow-Robbins (1989)	Shumpelick/Arit & Aachen (1995)	
	d. defectului				
I	A oblică mică	(< 1,5 cm)	I	1	L1
	B oblică medie	(1,5+3,0 cm)	II	2	L2
	C oblică mare	(> 3,0 cm)	IIIb	3	L3
II	A directă mică	(< 1,5 cm)	IIIa	5	M1
	B directă medie	(1,5+3,0 cm)	IIIa	-	M2
	C directă mare	(> 3,0 cm)	-	4	M3
III	combinată		IIIb	6	Mc
IV	femurală		IIIc	7	F
0	altă				
	Femurală + oblică/directă				
	Femurală + oblică+ directă		-	-	-
	Masivă (defectul mai mult de 8 cm)				
	Prevasculară				
R	recidivantă		IV A, B, C, D	-	-
Modificatori					
Reductibilitatea		reductibilă	nereductibilă	strangulată	
Alunecarea		colonul	Intestinul subțire	vezica	alte organe
Conținutul sacului hernial		omentul mare	lichidul	altele	
Sacul absent		Țesut adipos preperitoneal			
Patologie asociată		Hidrocel	Varicoel	altele	

În anul 2004 (Capri, Italia), grupul de experți al Societății Europene a Herniologilor a efectuat o evaluare critică a clasificărilor nominalizate și, în rezultat, a propus o clasificare simplă și utilă din punct de vedere didactic și aplicativ. Clasificarea este cunoscută sub numele EHS (European Hernia Society) și derivă din clasificarea Shumpelick/Arit & Aachen. Modificările includ următoarele

Utilizarea degetului arătător (cu dimensiunile 1,5-2,0 cm) ca unitate de măsură pentru aprecierea dimensiunilor defectului herniar. Această dimensiune este egală cu cea a brașelor instrumentelor laparoscopice, ce permite utilizarea acestei clasificări la intervențiile laparoscopice.

Gradarea herniei în raport cu dimensiunile defectului herniar: 1- 1 deget; 2- 2 degete; 3 –mai mult de 2 degete.

Pentru hernia combinată se exclude codul separat „Mc” și se menționează fiecare defect în parte : „L”, „M”, „F” în diferite combinații.

Pentru hernia primară se utilizează codul „P”, pentru cea recidivantă –codul „R” (Tabelul 5)

Tabelul 5

Clasificarea herniilor inghinale (EHS, 2004)

Clasificarea herniilor inghinale EHS		Primară	Recidivantă		
	0	1	2	3	X
L					
M					
F					

De asemenea, EHS nu divizează herniile în baza stadiului evolutiv al sacului herniar din considerente că herniile inghino-scrotale, de obicei, sunt oblice, cu dimensiunile defectului parietal mai mult de 3 cm (L3). Lipomul de funicul spermatic este inclus în grupul L1, eventrația peretelui posterior al canalului inghinal fără precizare clară a defectului este clasată ca Mx [9].

Pentru clasificarea herniilor recidivante Societatea Europeană a Herniologilor propune utilizarea clasificării G. Campanelli, (Tabelul 6)[3].

Tabelul 6

Clasificarea herniilor inghinale recidivante (G. Campanelli, 2006)

Clasificarea G. Campanelli		
R1 (recidivă înaltă)	R2 (recidivă joasă)	R3 (eventrație inghinală)

Discuții

Analiza clasificărilor evidențiază multe asemănări: se recunoaște principiul localizării anatomice (hernie oblică, directă, femurală), fenomenul herniei combinate, necesitatea aprecierii cantitative a dimensiunilor defectului parietal. Totodată, trebuie să menționăm, că niciuna din clasificările elaborate nu corespunde pe deplin tuturor criteriilor unei clasificări ideale. O parte din clasificări sunt prea complicate (Bendavid, Zollinger), altele sunt bazate exclusiv pe principiul abordului chirurgical convențional (Gilbert, Rutcow-Robbins, Lichtenstein) sau nu stipulează clar noțiunea herniilor combinate (Nyhus) sau

recidivante (Shumpelick) [9]. Conform Zollinger, clasificarea herniilor inghinale trebuie să reflecte localizarea anatomică a herniei, stadiul evolutiv al herniei și starea afectării structurilor anatomice ale canalului inghinal, să fie universală pentru abordul chirurgical convențional și laparoscopic și ușoară de memorizat[12].

După datele literaturii, cea mai populară, la moment, este clasificarea Nyhus, bazată pe principiul gradului de afectare a peretelui posterior și stării orificiului profund al canalului inghinal. Ea permite de a formula indicații pentru metodele autoplastice și cele cu utilizare a materialelor protetice, este utilă în cadrul abordului posterior preperitoneal. Tendința de a utiliza această clasificare în locul celei tradiționale se conturează și în spațiul ex-sovietic. Această tendință este rezultatul abrogării conceptului vechi de reconstrucție a peretelui anterior în tratamentul herniilor inghinale oblice și aprobării conceptului modern, bazat pe principiul reconstrucției peretelui posterior al canalului inghinal, utilizarea pe scară largă a metodelor alopastice și videoasistate[13, 14].

Concluzii

Clasificarea herniei are ca scop repartizarea herniilor în tipuri cu deosebiri esențiale, ce permite chirurgului să individualizeze strategia și tactica chirurgicală a fiecărui tip de hernie în parte.

Ultima clasificare propusă de Societatea Europeană a Herniologilor (2007), divizează herniile după criterii de localizare anatomică, oferă o metodă simplă pentru aprecierea dimensiunilor defectului hernial. Această clasificare presupune gruparea herniilor în primare și recidivante, clasează lipomul de funicul spermatic și eventrația peretelui posterior al canalului inghinal. Clasificarea EHS nu se complică cu „factori de agravare”, „modificatori” și nu conține un număr mare de subgrupe, deci este ușor de memorizat. Această clasificare este activ promovată de Societatea Europeană a Herniologilor pentru utilizare intra-operatorie și cu scop științific în analiza statistică a rezultatelor curei chirurgicale a herniilor inghinale.

Bibliografie

1. GILBERT, A. I. An anatomic and functional classification for the diagnosis and treatment of inguinal hernia. *Am J Surg* 1989; 157:331–3
 2. HALVERSON, K., MCVAY, C. B. Inguinal and femoral hernioplasty. *Arch Surg*. 1970;101:127–35.
 3. CAMPANELLI, I G., PETTINARI, D., NICOLOSI F, M., CAVALLI M AND CONTESSINI AVESANI E. Inguinal hernia recurrence: classification and approach *Hernia*, Volume 10, Number 2 / April, 2006
 4. LICHTENSTEIN, I.L. Herniorrhaphy: a personal experience with 6321 cases. *Am J Surg* 1987; 153:553–9.
 5. NYHUS, L.M, STEVENSON, JK, LISTERUB, MB, HARKINS, HN. Preperitoneal herniorrhaphy. *West J Surg Obstet & Gynecol* 1959; 67:48–54.
 6. RUTKOW, IM, ROBBINS, AW. Classification systems and groin hernias. *Surg Clin N Am* 1998; 78:1122–4.
 7. RUTKOW, IM., ROBBINS, AW. Classification of groin hernias. In: Bendavid R, editor. *Prostheses and abdominal wall hernias*. Austin (TX): RG Landes; 1994. p. 106–12.
 8. SCHUMPELICK V, ARIT G. In: *Problems in general surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publications; 1995. p. 57–8.
 9. MISEREZ, M. · ALEXANDRE, J. H., · CAMPANELLI, G., · CORCIONE, F., · CUCCURULLO, D., · HIDALGO PASCUAL, M., · HOEFERLIN, A., · KINGSNORTH, A., N. · MANDALA, V., · PALOT, J. P., · SCHUMPELICK, V., · SIMMERMACHER, R. K. J., · STOPPA, R., · FLAMENT, J. B.. The European hernia society groin hernia classification: simple and easy to remember. *Hernia*. 2007 Apr; 11(2):113-6
 10. SCHUMPELICK, V., TREUTNER, KH. Classification of inguinal hernias. In: Bendavid R, editor. *Abdominal wall hernias: principles & management*. New York: Springer-Verlag; 2001. p. 128–30
 11. STOPPA, R. Hernias of the abdominal wall. In: Chevrel JP, editor. *Hernias and surgery of the abdominal wall*. Berlin: Springer; 1998. p. 171–277.
 12. ZOLLINGER, R.M. JR. Classification systems for groin hernias/ *Surg Clin N Am* 83 (2003) 1053–1063.
 13. АДАМЯН, А. ФЕДОРОВ, А. ГОГИЯ, Б. Хирургия. Журнал им.Н.И. Пирогова №11 2007стр. 44-45.
 14. ТИМОШИН, А.Д., ЮРАСОВ, А.В., ШЕСТАКОВ, А.Л., ФЕДОРОВ, Д.А. Российский научный центр хирургии. Российской академии медицинских наук. Современные методики хирургического лечения паховых грыж. (Методические рекомендации). Москва — 2003.
-

STĂRILE SINCOPALE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ. REVISTA LITERATURII

SYNCOPAL STATES AT PATIENTS WITH MIGRAINE. LITERATURE REVIEW

Galina CORCEA

IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Summary

Syncope represents a transient loss of consciousness due to short-lasting global cerebral hypoperfusion characterized by rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery. The frequent association of autonomic disturbances including syncope, postural orthostatic tachycardia syndrome and orthostatic hypotension with migraine has been observed. The recent usage of functional imaging with positron emission tomography (PET) and functional MRI (fMRI) emphasized a wide range activation of Central Nervous System structures known for involvement in central pain processing or autonomic and affective response to pain leading to a reappraisal of the common pathophysiological mechanisms of migraine and syncope.

Rezumat

Sincopa reprezintă o pierdere tranzitorie a stării de conștiență caracterizată prin debut rapid, durată scurtă de evoluție și recuperare spontană completă. Asocierea frecventă a tulburărilor vegetative, inclusiv sincopa, sindromul de tahicardie ortostatică posturală și hipotensiunea ortostatică cu migrena este frecvent constatată și pare să nu fie întâmplătoare. Utilizarea imagisticii funcționale, Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și Imagistica prin Rezonanță Magnetică funcțională (fMRI), a pus în evidență o activare a unor structuri cerebrale cunoscute ca fiind implicate în modularea durerii precum și răspunsului vegetativ și afective la durere, determinând necesitatea unei reevaluări ale mecanismelor fiziopatologice comune ale migrenei și sincopei.

Sincopa. Definiție. Aspecte epidemiologice

Menținerea stării de vigilență este asigurată de echilibrul funcțional al structurilor cerebrale specifice și componentele sistemului cardiovascular ce asigură perfuzia cerebrală și transportul substratului metabolic spre acestea.

Schimbarea poziției corpului, efortul fizic, precum și alte activități necesită implicarea mecanismelor neuro-cardiovasculare și umorale în procesul de modelare a perfuziei cerebrale. Consecințele activității defectuoase a uneia din componentele sus-numite determină apariția unei perioade de pierdere tranzitorie a stării de conștiență. Totodată este necesar de menționat că sincopa nu totdeauna depinde de un control fiziologic anormal. Răspunsul subiecților normali cu toleranță ortostatică înaltă pare să fie similar celui observat la majoritatea bolnavilor cu sincope. Diferența se reduce doar la gradul reacțiilor induse de același stres [24].

Sincopa este definită în conformitatea cu Ghidul de diagnostic și management al sincopei elaborat de către Societatea Europeană de Cardiologie drept *pierdere tranzitorie a stării de conștiență (PTSC) caracterizată prin debut rapid, durată scurtă de evoluție și recuperare spontană completă* [3].

Mecanismul fiziopatologic care stă la baza declanșării stărilor sincopale este hipoperfuzia cerebrală globală tranzitorie. Analiza publicațiilor din ultimii ani constată faptul că frecvent, asocierea hipocapniei și hipotensiunii arteriale anticipează apariția stărilor sincopale. Astfel, în prisma tulburărilor vegetative o importanță majoră în patogenia și simptomatologia stărilor sincopale o are nu doar disfuncția sistemul cardio-vascular, dar și a celui respirator, inclusiv sindromul de hiperventilație. În așa mod de către cercetătorii în domeniu,

sunt puse în evidență mecanisme cerebrale concrete, legate de un program suprasedimentar neadecvat al reglării paternului tulburărilor vegetative [Ion Moldovanu, 2010].

Interesul sporit al neurovegetologiei contemporane pentru studierea stărilor sincopale este determinat nu doar de incertitudinea mecanismelor fiziopatologice ale acestora, dar și de un șir de factori dintre care cei mai importanți sunt comorbiditatea, complexitatea simptomatologică și prevalență înaltă în populația generală.

Potrivit studiilor epidemiologice prevalența sincopei în populația generală este de 1-3,5%, cu o predominare la persoanele cu vârsta 10-30 ani, reprezentând 3-6% din adresările în instituțiile de urgență [3,52]. Aproximativ 30% din populația matură suportă cel puțin o stare sincopală pe parcursul vieții manifestată în perioada de adolescență sau adult tânăr și doar la 5% dintre subiecți PTSC debutează după 40 ani [19,36,50,56].

Sincopel vasovagale ca manifestare paroxistică de tulburare vegetativă suprasedimentară, este adesea asociată migrenei.

Migrena. Criterii de diagnostic. Aspecte epidemiologice

Migrena (MG) ca entitate nozologică este inclusă, în conformitate cu Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalagice (ediția II-a, 2004), în grupul cefaleelor primare pentru diagnosticul căreia sindromul cefalgic trebuie să întrunească următoarele criterii: cel puțin 5 atacuri de cefalee cu durată 4-72 ore în asociere cu cel puțin 2 din 4 caracteristici adiționale (localizare unilaterală, caracter pulsatil, intensitate moderat-severă, cefaleea poate să fie agravată de efort fizic de rutină). În plus, atacurile de cefalee trebuie să se asocieze cu

cel puțin 2 dintre următoarele simptome: greață (și/sau vomă), fotofobie și fonofobie.

Epidemiologic migrena este o patologie frecvent întâlnită. Prevalența acesteia este estimată în diferite studii între 3 și 22%, cu afectare predominant a femeilor (raportul b:f fiind de 1:3) variația largă fiind determinată de factori printre care adresabilitatea populației la medic, accesibilitatea la serviciile medicale, nivelul de pregătire profesională al neurologilor ș.a.

Comorbiditatea migrenei

Un studiu populațional masiv [53] a demonstrat prevalența înaltă atât a sincopei printre migrenosi (46%) comparativ cu grupul de control (12%), cât și a intoleranței ortostatice (32%) comparativ cu controlul (12%). La acești subiecți, a fost pusă în evidență semne de afectare a SNV fără a prezenta însă semne distincte interictale de disfuncție vegetativă.

Cercetătorii în domeniu constată, că *circa 50% din pacienți cu migrenă au una sau mai multe manifestări ale sindromului psiho-vegetativ sau neuro-vegetativ [42], iar prevalența asocierii nemijlocite a sincopei și migrenei în populația generală este de circa 40%*, fiind un fenomen manifest atât în perioada atacului migrenos cât și interictal, iar comorbiditatea acestora pare a fi mai mult decât o asociere întâmplătoare, esența căreia rămâne a fi puțin elucidată.

Rolul SNV în mecanismele patogenice ale migrenei și tulburărilor vegetative

Semne premonitorii vegetative și endocrine, deși invariabile, (schimbarea apetitului, sete, retenție lichidiană, senzație de frig, dereglări de somn, menstruație ș.a.) precum și semnele adiționale asociate în perioada atacului migrenos ca greață, vomă, diaree, paloare prin vasoconstricție cutanată sau vasodilatație, piloerecție și diaforeză vorbesc despre implicarea SNV în mecanismele patogenice ale migrenei [9,11,15,17].

Deși sistemul nervos vegetativ a fost exhaustiv studiat la migrenosi, în majoritatea cazurilor testele cardiovasculare au fost efectuate în perioada dintre atacurile migrenoase [51,57] iar rezultatele cercetărilor sunt contradictorii fiind raportată atât hiperfuncția [51] sau hipofuncția simpatică [27] cât și hiperfuncția [57] sau hipofuncția [28] parasimpatică.

S-a constata că la pacienții la care sunt prezente semne de afectare vegetativă migrena este mult mai localizată și mai severă comparativ cu pacienții ce nu prezintă semne vegetative. De asemenea, au fost descrise cazuri ale pacienților la care tulburările vegetative (sindromul de tahicardie posturală ortostatică și sincopă vasovagală) apăreau exclusiv în timpul atacului migrenos [8].

Identificarea mecanismelor comune migrenei și sincopei este dificilă atât timp cât nici fiziopatologia sincopei nu este deplin elucidată din cauza timpului relativ scurt de manifestare, interacțiunii complexe între factorii declanșatori, mecanismele reglatorii ale funcției cardiace, tonusului vascular, volemiei și metabolismului celular iar echilibrul periferic între simpatic și parasimpatic privind controlul tonusului vascular este neclar.

În plus, rezultatele studiilor existente în prezent sunt incomplete și frecvent contradictorii, determinate probabil de limitarea cercetărilor în aprecierea doar a unor aspecte fiziopatologice. În aceste condiții neglijarea variațiilor semnificative și în termeni reduși, ai indicilor ce exprimă activitatea

sau inactivitatea componentelor reglatorii pot determina rezultate irelevante.

Actualmente, este recunoscut faptul că sincopa mediată neural survine, în mod caracteristic, pe fundalul stărilor cu întoarcere venoasă diminuată, conducând la un volum-bătaie redus și la o majorare reflexă a activității simpatice.

Presupunând că răspunsul depresor indus de baroreceptori servește drept element declanșator al mecanismelor autoreglatorii ale circulației cerebrale au fost efectuate cercetări ale fluxului cerebral în timpul modificărilor ortostatice la pacienții cu sincopă. Acestea au relevat însă un răspuns vascular patologic și paradoxal exprimat prin vasoconstricție secundară hipoperfuziei [40].

În baza acestora a fost lansată ipoteza existenței unor *influențe reglatorii distincte asupra circulației intra și extracerebrale* [38], iar încercarea de a raporta direct modificările indicilor fizici în circuitul extra- și intracerebral ar părea să fie eronată.

Testele cardiovasculare, reacția vasomotorie la schimbarea temperaturii precum și testele farmacologice au demonstrat existența modificărilor de hipofuncție sau hiperfuncție a sistemului simpatic și parasimpatic sau ambele [23,27,28,57]. Aceste date inconstante pot fi explicate printr-un substrat patofiziologic diferit al dereglărilor vegetative, deoarece variații triggeri se pot implica în declanșarea sincopei prin componentele reglatorii ale activității cardio-vasculare: căile aferente, elementele SNC, căile eferente și mecanismele feed-back [48]. Rolul lor poate fi apreciat diferit: ca hipersensibilitate a receptorilor căilor aferente sau un răspuns inadecvat al structurilor ce procesează aferențele.

În plus, în geneza sincopei pot fi implicate și unele mecanisme periferice: antagonismul accentuat al mediatorilor simpatici-parasimpatici pe receptorii postsinaptici, inhibiție presinaptică prin feed-back sau acțiunea unor mediatori de origine non-cateholaminici (VIP, CGRP, Adenozină) care fie că produc efect direct vasodilatator, fie că diminuează nivelul de eliberare a norepinefrinei.

Rolul sistemului descendent de modulare a durerii în mecanismele patogenice ale migrenei și sincopei

Sistemul serotoninergic, pe lângă faptul că este un component al sistemului descendent de modulare a durerii, este implicat și în patogenia sincopei prin conexiunile sistemului serotoninergic cu componentele vegetative spinale (atât simpatice cât și parasimpatice) și care se realizează prin fibre ce provin de la nucleul raphe pallidus, nucleul raphe obscurus și nucleul para-olivar, efectul excitator asupra acestora având un rol important în menținerea tonusului vascular [33,48].

Variația nivelului de cortizol și porlactină în sânge este considerată a fi un indice obiectiv al activării sistemului serotoninergic [146]. Agoniștii 5-HT (Fenfluramin, Clomipramin, Flexinoxan) sunt utilizați cu scop de evaluare a reactivității acestui sistem, inclusiv la pacienții cu sincopă. Unele medicamente cu efect agonist 5-HT1 prezintă afinitate în același timp și față de receptorii β 2-adrenergici pe care îi blochează inducând bradicardie și sincopă. Deși acest efect pare să fie determinat mai mult de sistemul serotoninergic decât de cel adrenergic, trebuie menționat că *subiecții cu nivel normal al cateholaminelor pot prezenta o hipersensibilitate a receptorilor β -adrenergici la cateholamine* [18,48].

Oricum, dozarea nivelului epinefrinei, serotoninei și altor substanțe biologice active cu efect vasodilatator nu a adus argumente forte în susținerea originii neurohumorale a sincopii atât timp cât rezultatele cercetărilor raportate sunt diverse și contradictorii, iar variația nivelului acestor substanțe poate fi legată de implicarea unor mecanisme distincte și în faze diferite de răspuns la o situație stresogenă.

Mai mult ca atât, este dificil de vorbit de o influență unidirecțională a sistemului descendent de modulare a durerii asupra SN autonom deoarece spectrul de mediatori produs de către fibrele vegetative postganglionare este foarte variat. Aproape toate fibrele preganglionare simpatice produc acetilcholină și doar o mică parte sintetizează neurotensină, somatostatina, enkefaline, GABA, serotonină ș.a., iar fibrele simpatice postganglionare sintetizează NA, adrenalina, 5-HT, ATP, Neuropeptida Y, DA. Fibrele parasimpatice preganglionare sunt în totalitate colinergice iar cele postsinaptice mai produc VIP, NO, CGRP, galanin, peptide histidine methionine (PH)[21,22].

În acest context se poate afirma doar la major că *eferențele vegetative pot modela nocicepția*.

Existența conexiunilor între sistemul de percepere și modulare a durerii și sistemul nervos vegetativ face însă ipoteza existenței mecanismelor patogene comune viabilă.

Sicuteri F. a susținut *ipoteza unei legături între MG și SNV argumentată prin prezența simptoamelor non-cefalalgice ale migrenei* (mediate prin DA) care sunt frecvent întâlnite la pacienți: semne premonitorii- somnolență, căscat, schimbarea dispoziției, iritabilitate, disfuncții gastrokinetice și variații ale TA în timpul accesului de migrenă sensibile la DA-antagoniști [9,15,45].

El pune la baza ipotezei existența unei hipersensibilități la monoamine (5-HT și DA) a receptorilor postsinaptici din structurile SNC implicate mecanismele de modulare a durerii și sistemul nervos autonom. Conform acesteia *hipersensibilitatea receptorilor este determinată de un deficit cronic de agoniști 5-HT și DA*. [12,31,45].

Pacienții migrenoși pot avea o predispoziție genetică pentru dezvoltarea tulburărilor vegetative. Legătura dintre acestea este însă neclară deoarece disfuncția SNV poate fi implicată atât în creșterea susceptibilității pentru migrenă precum și de răspuns exagerat la trigerii [14].

Cercetările realizate de Mc Callum LK și colegii săi [39] au constatat o incidență crescută a asocierii migrenei cu mutații în gena ce codifică Dopamine β-hidroxilaza (DBH), enzimă ce asigură transformarea DA în NA. Rezultatul acestei sinteze deficitare a DBH fiind creșterea DA cu scăderea NA. Studiile efectuate pe un număr de 550 indivizi (275 cu migrenă vs 275 control) a stabilit asocierea frecventă a mutațiilor acestei alele cu migrena fără aură, fiind de 3 ori mai frecventă la bărbați [13].

Pacienții migrenoși cu patologii vegetative tipice ca hipotensiunea ortostatică și sincopă vasovagală, precum și pacienții cu aură migrenoasă prelungită au fost candidați pentru cercetări genetice de elucidare a substratului patofiziologic comun al acestor patologii. Există studii ce au avut ca scop identificarea la subiecții migrenoși a unei mutații genetice în ARNm A3243G5, frecvent întâlnită la pacienții cu MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes), însă prezența acesteia nu a fost confirmată [7].

O altă dovadă a existenței unor elemente fiziopatologice comune între tulburările vegetative și migrena este comorbidi-

tatea acesteia cu sindromul de tahicardie posturală ortostatică (POTS).

POTS reprezintă o formă primară de afectare a SNV caracterizată prin tahicardie excesivă la trecerea în ortostatism. Aceasta are două forme: periferică și centrală. Forma periferică (parțială) este caracterizată prin semne de disautonomie periferică cu vasodilatație excesivă, redistribuție sanguină periferică ce determină apariția unei tahicardii compensatorii de până la 160 b/min însă cu afectarea minimă a valorilor TA [37,49]. Forma centrală este considerată a fi o formă „β hipersensibilă” generată de un răspuns feed-back inadecvat la informația transmisă de baroreceptori și este frecvent asociată cu cefalee de caracter migrenos, hipersudorație și tremor. Deși inițial răspunsul tahicardic este adecvat modificării posturale, structurile SNC „nu știu” când să stopeze acest răspuns reflex determinând apariția tahicardiei asociate cu HTA. Shannon și col au identificat gena implicată în apariția POTS centrală. Defectul este localizat în gena ce codifică proteina responsabilă de reciclarea norepinefrinei la nivel intrasynaptic și care determină drept rezultat acumularea unui nivel înalt de epinefrină [25,26,29].

Cercetările privind variația nivelului catecholaminelor (atât în sânge cât și în LCR) în perioada ictală și interictală a MG au arătat modificări contradictorii [5], însă oricum, mult mai definite pentru NA, deși veridicitatea rezultatelor este discutabilă deoarece catecholaminele sunt rapid inactivate prin mecanisme de recaptare.

Argumente ale imagisticii funcționale privind existența unor mecanisme patogene comune migrenei și sincopii

Înregistrările efectuate prin imagistică funcțională la pacienții cu migrenă cronică au depistat multiple structuri active, atât în generarea durerii și în procesarea stimulilor algici, precum și semne de reorganizare structurală și funcțională a creierului uman sub influența durerii cronice.

Studiile PET la pacienți cu migrenă în faza acută au pus în evidență activarea unor structuri ale trunchiului cerebral, în special *regiunea dorso-laterală a punții care este considerată drept o zonă de generare a cefaleei de caracter migrenos* [1,2,6,55]. Aceste studii la fel au arătat activarea neuronală în *zone care sunt implicate în procesarea durerii (insula, cortexul cingulat, cortexul prefrontal și talamus)* iar aceste modificări funcționale sunt corelate și cu modificări structurale obiectivate prin Voxel-based morphometry [4]. Acestea au pus în evidență *pierderi ale substanței cenușii ale creierului în insulă, cortexul cingulat, prefrontal și cortexul parietal posterior al emisferei drepte* care pot evolua ca severitate până la atrofiere în cazul pacienților cu accese cefalalgice frecvente [30].

M. Denuelle și col. primii au înregistrat *activarea hipotalamusului la pacienții cu MG* [11]. Mai mult ca atât, a fost înregistrată activarea și altor structuri (emisferele cerebelare, regiunea frontal-inferioară ipsilaterală, cortexul insular și cingular contralateral) rolul cărora în patogenia MG încă nu a fost deplin elucidat. *Activarea structurilor corticale persista și după regresia fenomenului cefalalgic sugerând implicarea acestor structuri fie cu predominanță în modularea descendentă a durerii, fie în procesele de analiză și răspuns afectiv la factorul stresogen* (fapt ce s-ar supune modelului bio-psiho-social al durerii) [11].

Deși este unanim acceptat că stimulii emoționali intensi sau fenomenele algice puternice pot determina reacții vaso-vagale (manifestate prin bradicardie și hipotensiune) acestea sunt realizate prin căi controlate de hipotalamus sau alte structuri ale SNC, dar care concurează cu aferențele cardiace și non-cardiace.

Astfel hipotalamusul, prin conexiuni complexe cu alte structuri ale sistemului descendent de modulare a durerii (nucleii rostroventrali medulari (RVM), nucleul tractului solitar (NTS), nucleul parabrachial (PBN), dorsal reticular (DRT), unele structuri corticale, interneuroni și neuroni de proiecție) influențează prin mecanisme facilitatorii sau inhibitorii transmiterea semnalelor nociceptive spre structurile implicate în procesarea aferențelor nociceptive, dar pot influența în același timp și unele componente diferite de cele implicate în nocicepție cum ar fi SNV [33].

Stimularea intensă a hipotalamusului diminuează răspunsul neuronilor nociceptivi la stimuli algici pe două căi: directă și indirectă. În răspunsul direct sunt implicați unele nuclee hipotalamice, cum ar fi: paraventricular, arcuat, tuberomamilar și cel posterior periventricular care trimit eferenți spre coarnele dorsale ale măduvei spinale. Mecanismele indirecte se realizează prin proiecția de fibre glutamatergice cu rol inhibitor (nucleul preoptic media) spre RVM și SCP (Substanța cenușie periapeductală), în acest caz însă, pot interfera cu mecanismele compensatorii noradrenergice [33].

În plus, hipotalamusul periventricular este considerat elementul cheie al SNV datorită faptului că are legături cu aproape toate structurile vegetative [21,22]. Hipotalamusul periventricular și cel posterior sunt sursa principală de DA a sistemului descendent de modulare a durerii care induce un efect antinociceptiv prin stimularea SCP, iar prin fibrele preganglionare simpatică- efect hipotensiv și bradicardic [33].

În aceste condiții hipotalamusul poate fi privit din două ipostaze: ca un complex de structuri implicate în controlul componentelor vegetative și nociceptive ale durerii, asociat funcțional cu aria tegmentală ventrală și substanța cenușie periapeductală și în cea de-a doua ipostază ca structură generatoare a MG.

Rolul unor structuri în mecanismele de percepere și modulare a durerii sunt foarte complexe așa cum ar fi cazul diferitor regiuni corticale.

Cortexul somatosensoriu primar și secundar asigură transmiterea discriminativă a senzațiilor, cortexul premotor și prefrontal sunt considerați a fi mediatorii dimensiunii cognitive ai durerii, iar regiunea anterioară a cortexului cingular se consideră a fi un element determinant în modularea dimensiunilor afective și cognitive ale durerii.

NTS, localizat în regiunea dorso-medială a măduvei spinării, constituie un element de releu pentru aferențele viscerosensorii cu direcție spre centrul vegetativ de control. Este implicat în reflexe cardio-vasculare, gastro-intestinale, prin mecanisme de răspuns ce implică baro- și chimio-receptori. Eferențele de la NTS sunt îndreptate spre hipotalamusul, SCP, nucleele vagale preganglionare din bulb, nucleele simpatică preganglionare spinale [33].

PBN la fel ca și NTS este implicat în integrarea informațiilor somatosensorii și vegetative, în special cele ce vin de la sistemul cardio-vascular. Are multiple conexiuni cu structurile care determină dimensiunile afective și cognitive ale durerii.

Aceste nuclee mai integrează și aferențe de la hipotalamus, măduva spinării, trunchiul cerebral și pot fi influențați de substanțele neurohumorale circulante deoarece sunt localizați aproape de aria postrema unde bariera hemato-encefalică este fină.

SCP reprezintă o structură vegetativă la nivel de trunchi cerebral, conectată cu amigdală, aria preoptică și măduva spinării. Partea sa ventrolaterală este implicată în mecanismele de analgezie opioid-dependentă și inhibiție a eferențelor simpatică prin nucleele raphe medulare. Partea sa laterală mediază efecte de analgezie opioid-independente și activare simpatică prin eferențele sale la regiunea medulară ventro-laterală [33]. SCP are legături directe cu neuronii serotonergici și non-serotonergici ai RVM, cu nucleul A7 noradrenergic medular (pontin subcoeruleus), iar alte fibre au proiecție directă spre nucleul trigeminal.

Din șirul acestor expuneri se poate observa că tabloul funcțional al sistemului descendent de modulare a durerii se arată a fi foarte complex.

Există mai multe publicații ce prezintă modificările PET la pacienți în timpul accesului migrenos și doar câteva cercetări cu privire la modificările PET în perioada interictală la pacienții cu migrenă.

Studiu recent publicat de către Kim J. H. și col. privind modificările PET în faza interictală a arătat hipometabolism în regiunea insulară bilateral, cortexul cingular anterior și posterior bilateral, cortexul temporal superior bilateral inclusiv părți ale cortexului somatosensoriu secundar, cortexul premotor și prefrontal fără depistarea însă a unor zone cu hipermetabolism [30].

O corelare negativă evidentă a duratei bolii a fost observată cu regiunile insulare, regiunea frontală inferioară, cortexul parahipocampal, cingular, precum și cerebelul. O corelare pozitivă evidentă s-a constatat cu zone de substanță albă din lobul frontal și parietal stâng.

Modificările imagistice achiziționate în perioada interictală, publicate de către Kim J. H. și col. au fost însă foarte discrete, fiind considerate ca determinate mai probabil de afectarea cefalalgică cronică [30].

Studiul dat pune în discuție ipoteza unei insuficiențe a sistemului de modulare a durerii în patogenia migrenei și care determină susceptibilitatea pentru cronicizarea cefaleei, iar modificările cerebrale depistate sunt rezultatul atacului algic asupra SNC. În plus, nu au fost identificate careva modificări metabolice în hipotalamus comparativ cu rezultatele cercetărilor publicate anterior.

În conformitate cu rezultatele investigațiilor PET structurile cerebrale care au prezentat hipometabolism corespundeau cu structurile activate de către stimulii nociceptivi în timpul atacului migrenos sau sistemului de modulare al durerii fără a evidenția însă careva structuri specifice migrenei, deoarece acestea sunt de fapt zone cu implicare funcțională în generarea unui răspuns la stimuli algici repetați. Aceste modificări sunt determinate probabil de schimbarea perfuziei cerebrale, activării neuronale excesive, inflamației neurogene, excitotoxicității [30].

Reieșind din cele expuse, este necesar de menționat că progresarea cunoștințelor despre implicarea sistemului nervos vegetativ în producerea migrenei poate fi așteptată de la cercetările de bază asupra modelelor experimentale în ansamblu

cu studiile pe subiecți umani și cu examinarea detaliată a fenomenologiei clinice. În sfârșit, este posibil ca sistemul nervos vegetativ (sistemul simpatic și simpato-adrenal) să fie implicat în generarea durerii, inclusiv a diferitor tipuri de cefalee prin mecanisme care sunt complet diferite de cele descrise mai sus.

Explorări clinice, paraclinice la pacienții cu migrenă asociată cu sincopă

Pacienții migrenozii ce prezintă PTSC trebuie să fie minuțios întrebați cu privire la situațiile similare anterioare, să fie examinați clinic, evaluarea inițială având drept scop obținerea răspunsului dacă PTSC este sau nu sincopă, dacă este sincopa este episodică sau nu, care este etiologia acesteia și dacă există careva indicii de existență a unei patologii ce pune în pericol viața pacientului.

Pentru persoanele cu vârsta > 40 ani și cele cu un istoric cunoscut de patologie cardiacă este necesar evalua răspunsul la masajul carotidian de a efectua investigații electrofiziologice: ECG non-invaziv și invaziv, EcoCG, monitorizare Holter, cateterizare cardiacă, Doppler cervico-cranian care ar putea pune în evidență existența unei patologii organice ce necesită o altă abordare.

În prezent, manevrele clasice utilizate pentru declanșarea reacțiilor vagale prin masajul sinusului carotidian, testul Valsalva, testul de hiperventilație, manevra Danini-Asner nu mai sunt utilizate în examinarea pacienților, iar studierea fluctuației serice a NO și catecholaminelor se realizează doar în scopuri științifice.

O importanță deosebită o are evaluarea răspunsului cardiovascular la ortostatismul activ și tilt pasiv deoarece acestea sunt considerate a fi „standardul de aur” pentru diagnosticul de sincopă mediată neural.

Studierea răspunsului sistemului cardiovascular prin monitorizarea TA în ortostatism permite de a evalua funcția simpatică adrenergică.

În ortostatism sângele se concentrează în etajul infradiafragmal al corpului inducând un răspuns vegetativ tahicardic compensator. Pentru a omite influența contracțiilor musculare asupra drenajului venos se recomandă de a efectua evaluarea variației TA prin tilt pasiv inițial și peste 3 min de la modificarea poziției corpului.

Testul de înclinare prelungit (masa înclinată la 60-80 grade pentru o perioadă de 60 min) este mult mai complex, iar mecanismele fiziologice care apar sunt dificil de delimitat. În timpul testului de înclinare prelungită sângele se acumulează infradiafragmal (în special în membrele inferioare) determinând un răspuns vasoconstrictor și tahicardic prin creșterea descărcărilor simpatice și inhibiție parasimpatică. Această probă cardiovasculară este mai des utilizată pentru diagnosticul hipotensiunii ortostatice, hipotensiunii ortostatice întârziate și a sindromului de tahicardie indusă postural.

Evaluarea psihiatrică prin testele Spilberger și Beck pentru evidențierea semnelor de anxietate și respectiv depresie precum și examinarea neurologică are o importanță semnificativă pentru a diferenția PTSC non-sincopale, depistarea unor reacții adverse ale medicației psihotrope care poate cauza hipotensiune ortostatică sau aritmii cardiace.

Concluzii

- 1) Sincopa și migrena au o prevalență înaltă în populația generală iar comorbiditatea acestora este frecventă, semnele de tulburare vegetativă manifestându-se atât în perioada atacului migrenos cât și interictal.
- 2) Implicarea sistemului nervos vegetativ în mecanismele patofiziologice ale sincopei și migrenei se realizează în esență prin elementele sistemului descendent de modulare a durerii.
- 3) Evidențierea prin metodele imagisticii funcționale (PET, fMRI) a activării structurilor sistemului nociceptiv, sistemului descendent de modulare a durerii și a sistemului nervos vegetativ obiectivizează existența unui substrat anatomic și fiziopatologic comun migrenei și sincopei.
- 4) Suspectarea dezvoltării unor pierderi tranzitorii ale stării de conștiență la pacienții cu migrenă implică necesitatea unei examinări complexe a sistemului nervos vegetativ pentru depistarea stărilor sincopale.
- 5) Identificarea tulburărilor vegetative manifestate prin sincopă la pacienții cu migrenă este importantă prin faptul că poate redefini unele aspecte de managementul diagnostic și terapeutic al acestor pacienți.

Bibliografie

1. AFRIDI SK, GIFFIN NJ, KAUBE H, FRISTON KJ, WARD NS, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJ. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005; 62: 1270–5.
2. AFRIDI SK, MATHARU MS, LEE L, KAUBE H, FRISTON KJ, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJA. "PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate." *Brain* 2005; 128: 932–9.
3. ANGEL MOYA et al, "Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)" *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ ehp298
4. ASHBURNER J., FRISTON K., "Voxel-based morphometry— the methods," *Neuroimage* 2000; 11: 805–21.
5. AVNON Y., NITZAN M., SPRECHER E., ROGOWSKI Z., YARNITSKY D., "Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral Migraineurs," *Brain* 2004; 127, 2099–2108
6. BAHRA A, MATHARU MS, BUCHEL C, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357: 1016–17.
7. BENDITT D., "Neurally Mediated Syncopal Syndromes: Pathophysiological Concepts and Clinical Evaluation" *PACE* 1997; 20 (2): 572-584
8. BENJELLOUN H, BIROUK N, SLAOU I et al. Autonomic profile of patients with migraine. *Neurophysiol Clin* 2005;35:127-134.
9. BLAU J., Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *BMJ* 1980; 281:658–60
10. BLITSHEYN S., CHESHIRE W., Correspondence to the article "Syncope in migraine: The population-based CAMERA study", *NEUROLOGY*, 2007; 68: 878-9
11. D'ANDREA G., WELCH K., GRUNFELD S., JOSEPH R., NAGEI-LEIBY S., "Platelet Norepinephrine and Serotonin Balance in Migraine", *Headache* 1989; 29:657-659
12. DABIRE H, CHERQUI C, FOURNIER B, SCHMITT H. Comparison of effects of some 5-HT1 agonists on blood pressure and heart rate of normotensive anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1987; 140:259 –266.

13. DALKVIST J, EKBOM K, WALDENLIND E. Headache and mood: A times-series analysis of self-ratings. *Cephalalgia*. 1984; 4:45-52.
14. DI GENNARO G., BUZZI M., CICCARELLI O., et al. "Assessing the relative incidence of mitochondrial DNA A3243G in migraine without aura with maternal inheritance.", *Headache* 2000; 40:568-571.
15. FANCIULLACCI M., ALESSANDRI M., DEL ROSSO A., "Dopamine involvement in the migraine attack", *Funct Neurol* 2000; 15(3):171-81
16. FUMAL A, LAUREYS S, DI CLEMENTE L, BOLY M, BOHOTIN V, VANDENHEEDE M, et al. "Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine.", *Brain* 2006; 129: 543-50.
17. FURMAN J., BALABAN C., JACOB R., MARCUS D., "Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder?", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:1-8
18. GALLAI V., SARCHIELLI P., FIRENZE C., TREQUATRINI A., PACIARONI M., USAI F., PALURNBO R. "Endothelin 1 in migraine and tension-type headache", *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 47-55
19. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003; 91:1006-1008.
20. Golubev
21. GONDA X., RIHMER Z., JUHASZ G., ZSOMBOK T., BAGDY G., "High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism", *Psychiatry Research*, 2007; 149:261-266
22. GONDA X., RIHMER Z., JUHASZ G., ZSOMBOK T., BAGDY G., "High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism", *Psychiatry Research*, 2007; 149:261-266
23. GOTOH F., KOMATSUMOTO S., ARAKI N., GOMI S., "Noradrenergic nervous activity in migraine." *Arch Neurol* 1984; 41:951-955.
24. Grosu A.,
25. GRUBB B., CALKINS H., ROWE P., "Postural tachycardia, orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome. In: Grubb B, Olshansky B. *Syncope: Mechanisms and Management*. Malden, Mass: Blackwell- Futura Press; 2005:225-244.
26. GRUBB BP, KOSINSKI D, BOEHM K, KIP K. The postural tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head upright tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20:2205-2212.
27. HAVANKA-KANNIAINEN H., TOLONEN U., MYLLYLÄ V., "Autonomic dysfunction in adult migraineurs." *Headache*. 1986; 26: 425-430.
28. HAVANKA-KANNIAINEN H., TOLONEN U., MYLLYLÄ V., "Autonomic dysfunction in migraine: a survey of 188 patients.", *Headache* 1988;28:465-470
29. KANJWAL Y., KOSINSKI D., GRUBB B., "The postural tachycardia syndrome: definitions, diagnosis and management.", *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26:1747-1757.
30. KIM J., KIM S., SUH S., KOH S., et al. "Interictal Metabolic Changes in Episodic Migraine: A Voxel-Based FDG-PET Study", *Cephalalgia* 2010 30: 53
31. KURTH T., GAZIANO J., COOK N., BUBES V., LOGROSCINO G., DIENER H., BURING J., "Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men", *Arch Intern Med*. 2007; 167:795-801
32. LAKIN M., MILLER C., STOTT M., WINTERS W., "Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia" *Life Sciences*, 1981; 29: 2543-51
33. LAZAROV N, PILGRIM C. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in the rat mesencephalic trigeminal nucleus by immunocytochemistry and in situ hybridization. *Neurosci Lett* 1997; 236:83-6
34. LAZAROV N, PILGRIM C. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in the rat mesencephalic trigeminal nucleus by immunocytochemistry and in situ hybridization. *Neurosci Lett* 1997; 236:83-6.
35. LEZOUALC'H F, SPARAPANI M, BEHL C., "N-acetyl-serotonin (normelatonin) and melatonin protect neurons against oxidative challenges and suppress the activity of the transcription factor NF- κ B", *J Pineal Res* 1998; 24:168-178
36. LOMBROSO CT, LERMAN P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967; 39:563-581.
37. LOW P, NOVAK Y, NOVAK P, SANDRONI P, SCHONDORF R, OPFER-GEHRKING L. Postural tachycardia syndrome. In: Low P, ed. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997:681-698.
38. MASCIA A., AFRA J., SCHOENEN J., "Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological and therapeutic data", *Cephalalgia*, 1998; 18:174-82.
39. MAC CALLUM L., FERNANDEZ F., QUINLAN S., MACARTNEY D., LEA R., GRIFFITHS L., "Association study of a functional variant in intron 8 of the dopamine transporter gene and migraine susceptibility" *Eur J Neurol* 2007; 14:706-7.
40. MAZZUCHELLI C., PANNACCI M., NONNO R., LUCINI V., FRASCHINI F., STANKOV B., "The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies" *Molecular Brain Research*, 1996; 39:117-126
41. MIKAMO K., TAKESHIMA T., TAKAHASHI K., "Cardiovascular sympathetic hypofunction in muscle contraction headache and migraine.", *Headache*. 1989;29: 86-89
42. Moldovanu Ion Cefaleea
43. MONTAGNA P., "Molecular genetics of migraine headaches: a review", *Cephalalgia*, 2000; 20:3-14
44. OLESEN J, FRIBERG L, OLESEN TS, IVERSEN HK, LASSEN NA, ANDERSEN AR & KARLE A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990; 28:791-798.
45. PERES MF, SANCHEZ DEL RIO M, SEABRA ML, et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71:747-751.
46. PIOVESAN E., SOBREIRA C., SCOLA R., LORENZONI P., LANGE M., WERNECK L., SMITH D., SILBERSTEIN S., "Episodic migraine associated with postural orthostatic tachycardia syndrome and vasovagal syncope", *Arq Neuropsiquiatr*, 2008; 66(1):77-79
47. RAMAGE AG, VILLALÓN CM "5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation", *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Sep; 29(9):472-81.
48. RAMAGE AG. Influence of 5-HT1A receptor agonists on sympathetic and parasympathetic nerve activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15(suppl 7):S75-S85
49. ROZEN T., SHANSKE S., OTAEGUI D., et al. "Study of mitochondrial DNA mutations in patients with migraine with prolonged aura." *Headache* 2004; 44:674-677.
50. SERLETIS A, ROSE S, SHELDON AG, SHELDON RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006; 27:1965-1970, i9-i17.
51. SHECHTER A., STEWART W., SILBERSTEIN S., LIPTON R., "Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study" *Neurology*. 2002; 12;58(3): 422-7
52. SOTERIADES E., EVANS J., LARSON M., CHEN M., CHEN L., BENJAMIN E., LEVY D. "Incidence and prognosis of syncope", *N Engl J Med*. 2002; 19; 347(12):878-85.
53. THIJS R., KRUIT M., VAN BUCHEM M., et al., "Syncope in migraine: the population-based CAMERA study", *Neurology* 2006; 66:1034-1037
54. WAEBER C., MOSKOWITZ M., "Migraine as an inflammatory disorder", *NEUROLOGY* 2005; 64 (Suppl 2) S9-S15
55. WEILLER C., MAY A., LIMMROTH V., JUPTNER M., KAUBE H., SCHAYCK R., et al. "Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.", *Nat Med* 1995; 1: 658-60
56. WIELING W, GANZEBOOM KS, SAUL JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004; 90:1094-1100.
57. YAKINCI C., MUNGEB B., ER H., DURMAZY., KARABIBER H., "Autonomic nervous system function in childhood migraine.", *Pediatr Int*. 1999, 41(5):529-33.

STUDII CLINICE

ACȚIUNEA IN VITRO A SUBSTANȚEI ACTIVE ADENOPROSIN ASUPRA LINIEI CELULARE DU 145 DE TIP CARCINOM DE PROSTATĂ

THE ACTIVE SUBSTANCE ADENOPROSIN ON PROSTATIC CARCINOMA CELLS LINE DU 145 IN VITRO ACTION

Veaceslav CIUHRII

Director general, NEW TONE TRADING SRL

Rezumat

Scopul studiului prezentat în acest articol a constat în stabilirea acțiunii substanței active ADENOPROSIN asupra liniei de celule ale carcinomului de prostată DU 145. În studiu au fost incluse liniile DU 145 de tip carcinom de prostată, androgen-nesensibilă și linia Hs 27 de fibroblaști umani normali. Substanța activă ADENOPROSIN reprezintă un complex de principii bioactive, obținut prin extragere hidroetanolică din larvele de prima vârstă de *Lymantria dispar*. Pentru stabilirea citotoxicității substanței a fost utilizată metoda reducerii sării de tetrazoliu și de determinare a lactatdehidrogenazei. Evaluarea proliferării celulare s-a realizat prin marcarea fluorescentă. Pentru monitorizarea secvențialității ciclului celular și stabilirea apoptozei a fost utilizată citometria în flux. Rezultatele obținute demonstrează că ADENOPROSIN-ul acționează pe linia celulară de carcinom de prostată DU 145 reducând semnificativ indicii de proliferare prin blocarea sintezei materialului ereditat în faza S; nu manifestă toxicitate față de linia celulară Hs 27 de fibroblaști normali, ceea ce asigură acțiune față de celulele tumorale, fără a afecta celulele normale. Astfel, ADENOPROSIN-ul este un posibil agent antitumoral pentru carcinomul de prostată, care merită a fi studiat multilateral în scopul stabilirii mecanismelor de acțiune ale substanței active asupra celulelor maligne.

Summary

The article deals with the establishing in vitro action of the active substance ADENOPROSIN on prostatic carcinoma cells line DU 145. The study included 2 cells lines -DU 145 prostatic carcinoma cells, androgen-nonsensitive; and Hs27 normal human fibroblasts. ADENOPROSIN active substance is a complex of bioactive principles obtained by hydro-ethanolic extraction from the first age larvae of *Lymantria dispar*. To establish the cytotoxicity of the mentioned substance was used tetrazolium salt reduction method and determination of the lactate - dihydrogenase. Assessment of cell proliferation was done by the fluorescent labeling method. Monitoring of the sequence of cell cycle and apoptosis determination was done by flow cytometry. The obtained results show that ADENOPROSIN acting on prostate carcinoma cell line DU 145 by significantly reducing the proliferation index and blocking synthesis phase S. ADENOPROSIN shows no toxicity to the cell line 27 Hs of normal fibroblasts, to ensure action on tumor cells, without affecting normal cells. Thus, ADENOPROSIN is a possible antitumor agent for prostate carcinoma, which deserves to be studied to establish multilateral mechanisms of action of the active substance on malignant cells.

Introducere

Cancerul de prostată (CP) este unul din cele mai frecvente forme de cancer la bărbați, fiind al doilea după incidență, precedat doar de cel de plămâni și, cu părere de rău, manifestă o permanentă tendință de creștere. Deși cauzele dezvoltării cancerului de prostată rămân neelucidate, se subliniază că printre factorii de risc se numără apartenența rasială, vârsta înaintată, tipul de alimentație, comportamentul sexual etc. [1].

În ultimul timp se vehiculează ideea legăturii dintre hiperplazia benignă de prostată (HBP) și cancerul de prostată – maladii cu caractere anatomice, patologice și genetice comune, precum și tangențe epidemiologice pronunțate. Cercetările de ultimă oră demonstrează că HBP și CP sunt părți constituente ale sindromului metabolic, în timp ce inflamația este factorul de bază în dezvoltarea ambelor patologii [2, 3]. Evidențierea

legăturii dintre hiperplazia benignă de prostată și factorii, care provoacă aceste două stări patologice poate asigura elaborarea strategiilor profilactice și a abordărilor terapeutice comune.

Substanța activă ADENOPROSIN, obținută prin extragere hidroetanolică din larvele de prima vârstă de *Lymantria dispar*, în forma ei farmaceutică de supozitoare rectală, 250 mg, este un preparat eficient în tratamentul pacienților diagnosticați cu HBP de gradul I și II și prostatite cronice atât în formă de monoterapie, cât și în cadrul terapiilor complexe, ameliorând parametrii urodinamici și starea pacienților cu HBP și prostatită cronică [4, 5]. Substanța activă ADENOPROSIN posedă stabilitate înaltă, acțiune antiradicalică și activitate antioxidantă specifică, care se manifestă prin inhibarea oxidării lipoproteinelor cu densitate joasă și prin reducerea radicalului oxidului nitric [6, 7].

În cazul stabilirii unei acțiuni specifice a ADENOPROSIN-ului asupra celulelor maligne, ar fi posibilă o inițiere a studiului posibilității utilizării acestui preparat nu numai în tratamentul HBP, dar și în calitate de remediu profilactic în dezvoltarea cancerului de prostată.

Pornind de la cele expuse mai sus, scopul acestei lucrări a constat în stabilirea acțiunii preparatului ADENOPROSIN asupra liniei de celule ale carcinomului de prostată DU 145.

Materiale și metode

Linia de celule ale carcinomului de prostată DU 145 – linie celulară aderentă cu morfologie de tip epitelial; hipotriploidă; nesensibilă față de androgeni, slab pozitivă pentru fosfataza acidă; nu exprimă antigenul specific de prostată. Derivată dintr-un carcinom prostatic uman metastazat cerebral. Cultivarea a fost efectuată cu utilizarea mediului nutritiv EMEM cu 2mM L-glutamină, 1% aminoacizi neesențiali, 10% ser fetal bovin, 1% soluție antibiotic-antimicotic, la temperatura de 37°C în atmosferă de aer – 95% și CO₂ – 5%.

Linia celulară standardizată Hs27, care prezintă o cultură aderentă imortalizată de fibroblaști normali, derivată din piele umană. Cultivarea a fost efectuată pe mediul nutritiv DMEM cu 10% ser fetal bovin, 1% L-glutamină, 1% soluție antibiotic-antimicotic, la temperatura de 37°C în atmosferă de aer – 95% și CO₂ – 5%.

În calitate de substanță de referință a fost utilizat citostaticul metotrexat (inhibitor al biosintezei timidinei) care a fost aplicat în doză de 10 μM (valoare recomandată ca fiind eficientă pe linia celulară DU 145).

Citotoxicitatea componentelor biologic active ale preparatului a fost stabilită prin evaluarea viabilității celulare utilizând metoda reducerii sării de tetrazoliu (MTS: 3-(4,5-dimethylthiazol -2-yl)-5-(3-carboxy methoxyphenyl)-2-H-tetrazoliu). Compusul este redus de către dehidrogenazele celulelor metabolice active în formazan care este solubil în mediul de cultură. Cantitatea de formazan format este direct proporțională cu numărul de celule vii în cultură. Absorbanta formazanului la 490nm se masoară spectrofotometric direct în plăci ELISA. În paralel cu monitorizarea cantității formazanului a fost dozată cantitativ și enzima lactat dehidrogenaza (LDH) eliberată în mediul de creștere în condiții de stres și estimată în calitate de marker pentru moartea celulară. Evaluarea caracterului citotoxic a fost realizată corelând numărul celulelor viabile din cultura cu concentrația LD.

Evaluarea proliferării celulare s-a efectuat prin marcarea fluorescentă. Pentru marcarea se utilizează CFSE – carboxy fluorescein diacetat succinimidil ester – substanță nefluorescentă, care sub acțiunea esterazelor intracelulare genezează forma puternic fluorescentă a compusului. Aceasta reacționează cu aminele intracelulare, formând conjugați fluorescenți care sunt reținuți în celulă, iar în timpul diviziunii celulare sunt distribuiți egal între celulele fiice, permițând înregistrarea generațiilor celulare formate succesiv până la 8 cicluri de diviziune. Rezultatele se estimează ca Indice de Proliferare (IP) sau ca variație a procentului de celule în populația-mamă [8].

Pentru monitorizarea secvențialității ciclului celular a fost utilizată citometria în flux, cu ajutorul kitului "Cycle Test™ Plus". Analiza prin citometrie în flux a celulelor normale și tumorale marcate diferențiat este utilizată pentru identificarea anomaliilor ADN-ului, pentru estimarea indicelui mitotic și pentru stu-

diul distribuției fazelor ciclului celular. Analiza secvențialității ciclului celular și estimarea procentului de celule în fazele de diviziune se face pe baza histogramelor de fluorescență analizate cu soft-ul specific FCS Express – Multicycle.

Apoptoza celulară a fost stabilită în urma analizei asimetriei lipidelor membranare [9] prin citometrie în flux conform instrucțiunilor de utilizare din buletinul tehnic însoțitor pentru kit-ul Annexin V-FITC apoptosis detection (BD Pharmingen), utilizând un citometru în flux BD FACSort prevăzut cu software CellQuest. Dubla marcarea cu iodura de propidiu (care se leaga de ADN-ul nuclear în condițiile degradării membranei celulare) conferă tehnicii posibilitatea estimării procentului de celule vii, a celui de celule apoptotice timpurii, apoptotice târzii sau necrotice.

Rezultate

În scopul stabilirii citotoxicității substanței ADENOPROSIN asupra liniilor de celule DU 145 și Hs27 au fost realizate două serii de experiențe în triplicat, care s-au deosebit prin timpul de expunere a celulelor acțiunii preparatului – 48 și 72 ore, timpul de aderare a culturilor în toate cazurile fiind același – 48 ore. Preparatul a fost aplicat în următoarele concentrații: 0,50; 1,00; 1,67; 5,00 μg/ml. În calitate de martor pozitiv a fost utilizat metotrexatul, aplicat și el în triplicat în concentrație de 10 μM. În cadrul testelor au fost înregistrate absorbantele specifice pentru formazan și pentru lactat dehidrogenază. Primul produs în continuare va fi estimat ca indicator al proliferării, iar cel de-al doilea – ca indicator al citotoxicității. Pentru a unifica rezultatele obținute, valorile înregistrate pentru martorul celular (MC) (atât pentru formazan, cât și pentru LDH) sunt considerate drept unitate, toate celelalte valori fiind calculate proporțional, raportate la martorul corespunzător.

Rezultatele obținute pentru aplicarea substanței ADENOPROSIN și a metotrexatului în cele două serii de experiențe pe linia celulară DU 145 sunt prezentate în Figura 1.

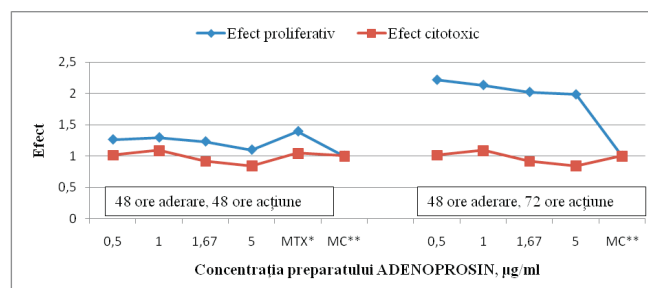


Figura 1. Efectul asupra viabilității și caracterul citotoxic al substanței ADENOPROSIN pe linia celulară DU 145.

MTX* – metotrexat 10μM; MC** – martor celular

La expunerea celulelor acțiunii de 48 ore a agenților activi, în prezența metotrexatului (10 μM) se observă o ușoară stimulare a proliferării și un efect citotoxic slab asupra DU 145. Față de metotrexat, produsul testat are un efect de reducere a proliferării (de la 9 la 21%), care se accentuează pe măsura creșterii concentrației preparatului. Un efect citostatic al preparatului a fost înregistrat la concentrațiile de 1,67 și 5,00 μg/ml.

Timpul de expunere mai mare (72 ore) a liniilor celulare acțiunii substanței ADENOPROSIN a determinat efecte semnificative asupra celulelor, atât din punct de vedere al proliferării și viabilității, cât și al citotoxicității. La concentrații mari de substanță se observă citotoxicitate crescută, fapt indicat de valo-

rile mari de LDH eliberată și un efect citostatic al componentei bioactive, determinat de scăderea populației celulelor tumorale.

Rezultatele obținute pentru aplicarea preparatului ADENOPROSIN și a metotrexatului în cele două serii de experiențe pe linia celulară Hs27 sunt prezentate în Figura 2.

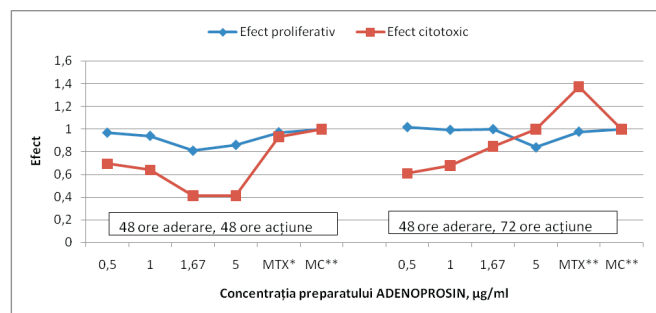


Figura 2. Efectul asupra viabilității și caracterul citotoxic al substanței ADENOPROSIN pe linia celulară Hs27.
MTX* – metotrexat 10μM; MC** – martor celular

Experiențele pe fibroblaști umani linia celulară Hs 27 au relevat faptul că proliferarea nu este afectată de prezența ADENOPROSIN-ului. Citotoxicitatea înregistrată la acțiunea preparatului a fost scăzută comparativ cu cea înregistrată în proba-martor, dar a prezentat tendințe de creștere la mărirea concentrației și a duratei de acțiune a substanței active.

Pentru stabilirea indicelui de proliferare pentru linia celulară DU 145 au fost efectuate trei serii de experiențe, în care au fost utilizate aceleași concentrații ale preparatului ADENOPROSIN. Datele citometriei în flux au fost prelucrate statistic cu ajutorul softului specializat FCS Express și pot fi urmărite în Figura 3.

Trei dintre diluțiile testate inhibă proliferarea celulelor DU 145, reducând indicele de proliferare (IP), mai eficient decât metotrexatul în concentrație de 10 μM.

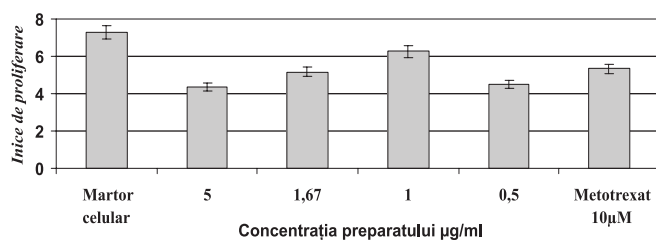


Figura 3. Proliferarea celulelor DU 145, marcate cu CFSE, în prezența ADENOPROSIN-ului și a metotrexatului

Studiul secvențialității ciclului celular de asemenea a fost realizat prin aplicarea tehnicii de citometrie în flux. A fost testată acțiunea a trei concentrații ale preparatului și anume: 0,5; 1,0 și 5,0 μg/ml. În Tabelul 1 sunt prezentate rezultatele secvențializării ciclului celular și determinării procentului de celule, care se află în faza S pentru mediile cu adaos a diferitor concentrații ale substanței ADENOPROSIN și cu adaos de metotrexat în concentrație de 10 μM, precum și pentru martor celular.

Diferențele statistic semnificative ale indicelui de proliferare ($P < 0.05$) sunt indicate prin: *** – $P \leq 0.001$; ** – $0.001 \leq P \leq 0.01$; * – $0.01 \leq P \leq 0.05$; ns – nesemnificativ ($P \geq 0.05$); a – vs Martor, b – vs ADENOPROSIN, 5μg/ml

În cadrul experiențelor realizate s-a observat o reducere a numărului de celule aflate în faza S, de sinteză a ADN, până la valoarea de 28,8-32,5% în variantele experimentale față de

36,5 % cât s-a obținut la martorul celular. Este de menționat că linia DU 145 are un procent de celule în G2/M considerabil mai mare față de alte celule diploide, de aceea efectul de stopare a multiplicării celulare este apreciat prin însumarea procentelor de celule aflate în faza S și a celor în faza G2/M; astfel această sumă se reduce de la 48,73% pentru martorul celular la 38,58% pentru produsul testat.

Tabelul 1

Date experimentale de secvențiere a ciclului celular obținute pe linia celulară DU 145 în prezența ADENOPROSIN-ului

Varianta experimentală	% celule		
	Faza G0/G1	Faza S	Faza G2/M
Martor	51.22	36.53±0.427	12.20
ADENOPROSIN, 5μg/ml	61.08	28.80±0.5715***a	10.10
ADENOPROSIN, 1μg/ml	52.34	32.50±0.623**a, ***b	15.20
ADENOPROSIN, 0,5μg/ml	61.42	28.59±0.532***a,ns b	9.99
Metotrexat 10μM	73.27	26.50±0.473***a,ns b	0.20

Pentru stabilirea capacității de inducere a apoptozei pe linia celulară DU 145 au fost aplicate trei dintre concentrațiile substanței ADENOPROSIN și anume: 0,5; 1,0 și 5,0 μg/ml. Au fost cuantificate celulele cu semne de apoptoză timpurie, de apoptoză târzie și celulele moarte. Rezultatele obținute sunt expuse în Tabelul 2.

Tabelul 2

Valorile parametrilor celulari caracteristici apoptozei

Tip probă/ inductor de apoptoză	% celule vii	% celule apoptoză timpurie	% celule apoptoză târzie	% celule moarte
Martor	84.83	2.33	8.96	3.88
ADENOPROSIN, 5μg/ml	87.50	3.39	5.50	3.62
ADENOPROSIN, 1μg/ml	79.33	6.09	10.10	4.49
ADENOPROSIN, 0,5μg/ml	88.03	4.73	3.85	3.40

Datele experimentale obținute indică faptul că ADENOPROSIN 1μg/ml induce apoptoză timpurie, cu o diferență statistic veridică ($P < 0,01$) de 2,61 ori mai mare față de martor.

Discuții

Studiul toxicității substanței ADENOPROSIN față de liniile celulare studiate: DU 145 și Hs 27, a evidențiat activitatea biologică manifestată în dependență de doză și timpul de acțiune. Pornind de la faptul că DU 145 este o linie celulară tumorală de carcinom de prostată, ce reprezintă tipul de patologie tumorală spre care este orientat efectul biologic al preparatului ADENOPROSIN, se poate spune că aceste rezultate susțin studiile *in vivo* prin care a fost stabilită ameliorarea parametrilor urodinamici și starea pacienților cu HBP și prostatită cronică [4, 5]. De asemenea, ținând cont de faptul că forma farmaceutică în care se include substanța activă ADENOPROSIN pentru a fi folosită la tratamentul local al adenomului de prostată, este cea a supozitoarelor rectale, se poate spune că studiile pe fibroblaști sprijină soluția aleasă de condiționare. Astfel, lipsa citotoxicității sau valori moderate ale acesteia înregistrate pe

linia de fibroblaști umani normali, confirmă faptul, că utilizarea ADENOPROSIN-ului în diferite forme de condiționare (supozitoare, unguent) nu afectează celulele normale cu care vine în contact pe parcursul traseului său către situsul de acțiune.

Generalizând rezultatele evaluării acțiunii specifice *in vitro* a substanței active ADENOPROSIN asupra proliferării și secvențialității ciclului celular al celulelor de adenom de prostată tip DU 145 putem afirma că produsul acționează pe linia celulară de adenom de prostată DU 145 atât asupra proliferării acesteia, reducând semnificativ IP față de martorul de cultură, cât și asupra fazei de sinteză a ADN-ului, diminuând sinteza materialului genetic cu aproximativ 10% față de martorul de cultură. Diminuarea numărului de celule care se află în faza de dublare a materialului ereditar înainte de începerea diviziunii nemijlocite celulare, indică asupra acțiunii antiproliferative a preparatului.

Prin acțiunea sa pronunțată asupra multiplicării celulelor de carcinom de prostată, precum și datorită faptului că este un slab inductor de apoptoză, s-a demonstrat acțiunea specifică a substanței ADENOPROSIN asupra celulelor carcinomului de prostată.

Importanța rezultatelor obținute este susținută și de faptul că ADENOPROSIN-ul s-a dovedit a fi activ pe o linie de celule ale carcinomului de prostată androgen-nedependentă, cum este cea utilizată în studiu – DU 145. Faptul dat reiese

din aceea, că tumorile prostatice progresează foarte repede din starea androgen-dependentă spre cea nedependentă, ce complică esențial tratamentul și șansele de reușită [10]. Importanța testării activității antitumorale în cazul cancerului de prostată asupra liniilor celulare nesensibile acțiunii hormonilor androgeni este susținută și de alți cercetători, care au testat în așa mod extracte din plante, cum ar fi glicirizina din rădăcina de licorice [1], extractul polifenolic din rodie [11], cvercitrina [12], retinoidul sintetic 4HPR [13], combinația dintre docetaxel și acidul retinoic [14] în scopul stabilirii acțiunii lor asupra celulelor tumorilor prostatice.

Concluzii

1. Substanța ADENOPROSIN acționează pe linia celulară de carcinom de prostată DU 145 reducând semnificativ indicele de proliferare prin blocarea sintezei materialului ereditat în faza S.
2. Substanța ADENOPROSIN nu manifestă toxicitate față de linia celulară Hs 27 de fibroblaști normali, ceea ce vorbește în favoarea condiționării ei în formă de supozitoare rectale.
3. ADENOPROSIN-ul este un posibil agent antitumoral pentru carcinomul de prostată, care merită a fi studiat multilateral în scopul stabilirii mecanismelor de acțiune asupra celulelor maligne.

Bibliografie

1. THIRUGANAN S et al. Glycyrrhizin induces apoptosis in prostate cancer cell lines DU-145 and Incap. In: *Oncology Reports*. 2008, v. 20: p. 1387-1392.
2. ALCARAZ A. et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. In: *Eur. Urol*, 2009, vol. 55(4), p.p. 864-873.
3. PRZYBYSZEWSKI W. M., RZESZOWSKA-WOLNY J. Stres oksydacyjny w procesach przerostu i kancerogenezy gruczołu sterczowego. In: *Postepy Hig Med Dosw.*, 2009; v. 63., p.p. 340-350.
4. CIUHRIL V. Biotehnologia obținerii formei medicamentoase pentru tratarea hiperplaziei benigne de prostată. Autoreferatul tezei de doctor în biologie. Chișinău, 2010, 30 p.
5. CIUHRIL V. Studiul eficienței supozitoarelor rectale ADENOPROSIN, 250 mg în tratamentul hiperplaziei benigne și proceselor inflamatorii ale prostatei. În: *Medicina alternativă. Fiziologie clinică și metode de tratament*. 2009, vol. 14, p.p. 12-18.
6. CIUHRIL V. Activitatea antiradicalică și antioxidantă a extractelor din biomasa de *Lymantria dispar*. În: *Intellectus*. 2009, nr. 3, p.p. 109-113.
7. RUDICV. et al. Evaluarea capacității unor remedii naturiste de a contracara oxidarea lipidelor *in vitro*. În: *Medicina alternativă. Fiziologie clinică și metode de tratament*. 2010, vol. 15., p. 16-24.
8. LUZYANINA T. et al. Computational analysis of CFSE proliferation assay. In: *Journal of Mathematical Biology*, 2007, v. 54, p.p. 57-89.
9. VAN ENGELAND M. et al. A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture. In: *Cytometry*, 1996, v. 24, p.p. 131-139.
10. ИБРАГИМОВА И. Идентификация новых потенциальных генов-супрессоров опухолевого роста, метилированных при раке предстательной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Казань. 2008, 24 с.
11. HONG M. Y, SEERAM N. P., HEBER D. Pomegranate Polyphenols Downregulate Expression of Androgen Synthesizing Genes in Human Prostate Cancer Cells Overexpressing the Androgen Receptor. In: *J Nutr Biochem*. 2008; v. 19(12), p.p. 848-855.
12. KIM Y. et al. Quercetin augments TRAIL-induced apoptotic death: involvement of the ERK signal transduction pathway. In: *Biochem Pharmacol*. 2008, v. 75(10), p.p. 1946-1958.
13. HAIL N. Jr., CHEN P., KEPA J. J. Selective apoptosis induction by the cancer chemopreventive agent N-(4-hydroxyphenyl) retinamide is achieved by modulating mitochondrial bioenergetics in premalignant and malignant human prostate epithelial cells. In: *Apoptosis*. 2009; 14(7): p.p. 849-863.
14. KUCUKZEYBEK Y. et al. Enhancement of docetaxel-induced cytotoxicity and apoptosis by all-trans retinoic acid (ATRA) through downregulation of surviving (BIRC5), MCL-1 and I β teta-R in hormone- and drug resistant prostate cancer cell line, DU-145. In: *J Exp Clin Cancer Res*. 2008; 27(1), p.p. 37-44.

IMPACTUL MEDICAȚIEI ANTIHIPERTENSIVE DE DURATĂ (RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN) ASUPRA VALORILOR TENSIONALE ȘI A PROFILULUI DIURN

THE IMPACT OF LONG TERM ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION (RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN) ON BLOOD PRESSURE LEVELS AND DIURNAL PROFILE

Aliona DURNEA, Liuba POPESCU, A. CARAUȘ, N. CIOBANU

Institutul de Cardiologie, Laboratorul de Hipertensiuni Arteriale, Chișinău

Rezumat

Studiul prezintă experiența laboratorului de Hipertensiuni arteriale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială cu disfuncție diastolică a miocardului ventriculului stâng și prezența microalbuminuriei pe perioada anilor 2007-2010. Studiul s-a axat pe analiza materialelor de observație clinică conform protocolului întocmit la un lot de 100 pacienți din ei 50 pct tratați cu inhibitorul enzimei de conversie de angiotensină II (Ramipril) și 50 pct tratați cu antagonist al receptorilor de angiotensină II (Eprosartan). Ambele remedii au demonstrat acțiune benefică asupra valorilor tensiunii arteriale la toate etapele de control cu un apogeu spre finele perioadei de supraveghere. În acest context, ponderea pacienților cu profil diurn „night-picker” și „non-dipper” a fost mai redus spre finele studiului 30% și 24% la lotul tratat cu Eprosartan.

Summary

The aim of the study was patients with essential arterial hypertension with associated diastolic dysfunction and microalbuminuria treated by angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril versus angiotensin II receptor antagonist Eprosartan during the follow-up of 12 months. They were studied by means of ambulatory blood pressure monitoring and echocardiography. Both of treatments regimens were conditioned of all parameters of ambulatory blood pressure monitoring, but the best results were obtained in those patients which had receiving Eprosartan treatment. Incidence of circadian systolic blood pressure rhythm „night picker” and „non-dipper” was better reduced 30% and 24% in Eprosartan regimen.

Introducere

Recunoscând importanța MAATA în HTA, numeroase organizații naționale și internaționale au introdus metoda în ghidurile lor de practică (European Society of Hypertension, British Hypertension Society, American Society of Hypertension, National Heart, Lung and Blood Institute, Canadian Hypertension Society ș.a.), fiind justificată prin următoarele argumente:

- corelare mai bună a parametrilor MAATA decât TA de cabinet cu gradul de afectare ale organelor țintă și cu influențele tratamentului asupra afectării organelor țintă la pacienții hipertensivi,
- corelare cu evenimentele cardiovasculare, permițând predicția riscului cardiovascular mai bine și adițional cu predicția oferită de TA de cabinet,
- evaluează mai precis amploarea reducerii TA ca urmare a tratamentului, datorită reproductibilității metodei în timp și datorită diminuării sau absenței fenomenului de “halat alb” și a efectului placebo.

În aceleași ghiduri se recomandă folosirea MAATA în scopul obținerii informației asupra profilurilor de tensiune în perioada zilei și a nopții, a diferenței de TA dintre zi și noapte, pentru depistarea majorării TA în orele matinale și pentru aprecierea variabilității TA. Aceste date obținute prin MAATA pot fi utile atât la diagnostic cât și în timpul tratamentului antihipertensiv, la diferite intervale de timp.

Obiectivul studiului

Estimarea impactului medicației antihipertensive de durată (Ramipril versus Eprosartan) asupra valorilor tensionale și a profilului diurn.

Material și metode

Lotul de studiu a fost constituit din 100 subiecți (48 bărbați, 52 femei), cu vârsta medie $51,1 \pm 0,86$ ani cu hipertensiune arterială esențială gr II-III și prezența microalbuminuriei fără condiții clinice asociate.

După înscriere și vizita primară, pacienții au semnat un acord informativ pentru participarea în studiu. Preparatele antihipertensive au fost suspendate pentru trei săptămâni. În această perioadă pacienții au fost la a doua vizită, cu măsurarea TA pentru confirmarea prezenței cifrelor mai mari ale TA $\geq 160/90$ mm Hg. Pacienții au fost examinați și tratați în Clinica Institutului de Cardiologie în perioada anilor 2007-2010. Durata de supraveghere a constituit 12 luni cu dinamica: inițial, 3, 6, 9 și 12 luni.

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA) pe parcurs de 24 ore a fost măsurată în perioada de zi (de la orele 7 până la orele 22) fiecare 15 minute și în perioada de noapte (de la orele 22 până la 7) fiecare 30 minute și au fost apreciați următorii indici: TAS medie/zi, TAD medie/zi, TAS medie/noapte, TAD medie/noapte, TAS medie/24 ore,

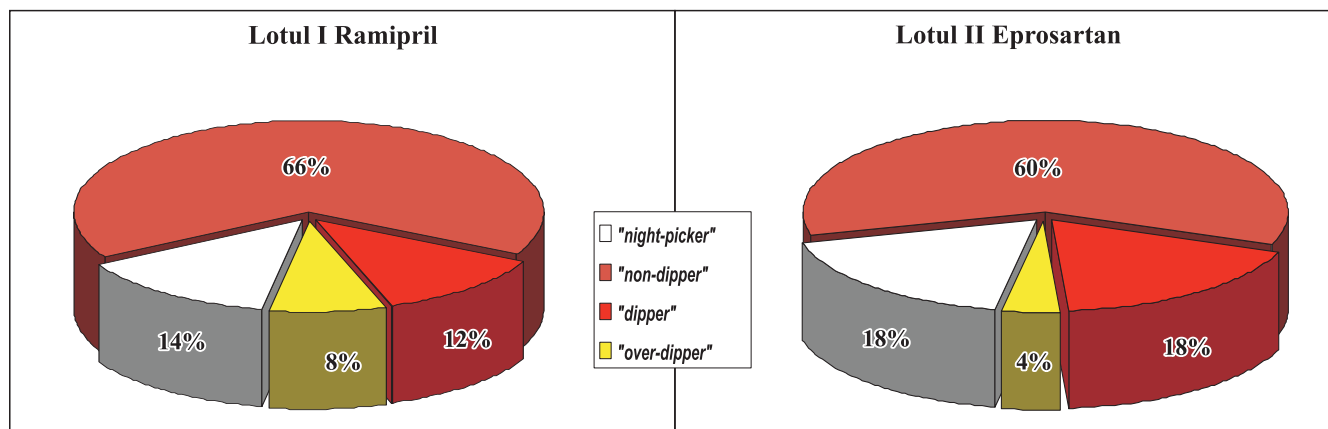


Figura 1. Repartizarea pacienților după tipul profilului diurn, inițial (GMTAN TAS,%)

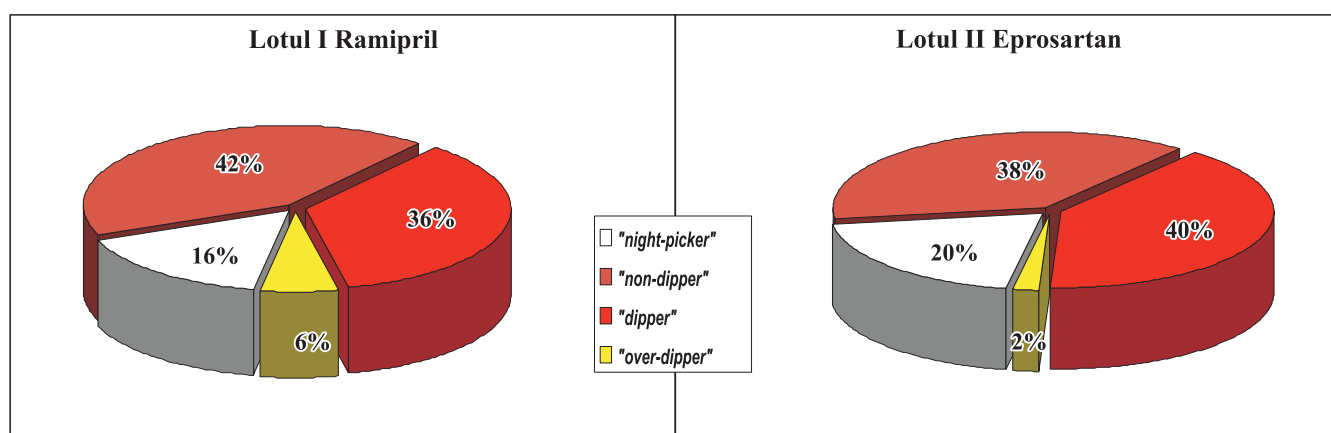


Figura 2. Repartizarea pacienților după tipul profilului diurn, inițial (GMTAN TAD, %)

TAD medie/24 ore, GMTAN (gradul de micșorare a tensiunii arteriale nocturne) TAS și TAD.

Conform gradului de micșorare a TA în orele de noapte (pentru TAS și TAD) pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil: „dipper” – profil diurn normal → 10% GMTAN 20%; „non-dipper” – grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne → 0% GMTAN 10%; „over-dipper” – micșorarea TA în orele nocturne mai mare decât normal → 20% GMTAN; „night-dipper” – majorarea constantă a TA în orele nocturne → GMTAN 0%.

Utilizarea monitorizării automate ambulatorii a tensiunii arteriale (MAATA) ne-a permis să evităm hiperdiagnosticarea HTA („HTA de halat alb”). În rezultatul MAATA n-a fost constatată o deosebire semnificativă între loturile I și II după tipul profilului diurn (GMTAN TAS și TAD%) (fig.1,2).

Rezultate și discuții

Actualmente sunt bine studiate multiplele efecte ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II: antihipertensiv, nefroprotector, vasoprotector, hipolipemiant, ameliorarea funcției endoteliale și mai puțin ale antagoniștilor receptorilor de angiotensină II, în special Eprosartan.

Parametrii inițiali obținuți la MAATA (mm Hg) sunt comparabili în ambele loturi. Astfel, valorile TAS medie/zi au fost 155,7±2,5 și TAD medie/zi 95,4±1,6 în lotul I versus 156,9±2,0 și 94,8±1,38 în lotul II respectiv; TAS medie/noapte - 145,0±2,2 și TAD medie/noapte 85,1±1,4 în lotul I versus 148,2±2,7 și 88,8±1,4 în lotul II respectiv; TAS medie/24h - 153,2±2,5 și TAD medie/24h 93,6±1,5 în lotul I versus 155,6±2,2 și 93,5±1,3 în lotul II respectiv (fig. 3, 4, 5).

Deja cu a 3-a lună de medicație s-a constatat reducerea semnificativă a valorilor TAS și TAD în ambele loturi, păstrând evoluția descrescândă până la finele studiului (fapt documentat și la 12 luni de medicație).

Așa, TAS medie/zi s-a redus peste 3 luni cu 7% (de la 155,7±2,5 la 144,7±2,1) (p 0,05) în lotul I și cu 12% (de la 156,9±2,0 la 138,1± 1,8) (p 0,05) în lotul II; peste 6 luni în lotul I cu 10% (de la 155,7±2,5 la 140,0± 2,5) (p<0,05) și cu 18,4% (de la 156,9±2,0 la 128,0± 2,2) (p<0,05) în lotul II, peste 9 luni cu 13% de la (155,7±2,5 la 135,4±2,2) (p<0,05) în lotul I și cu 19,9% (de la 156,9±2,0 la 125,7±1,9) (p<0,05) în lotul II și la un an cu 16,5% de la (155,7±2,5 la 130±2,2) (p<0,05) în lotul I și cu 20,8% (de la 156,9±2,0 la 124,3±2,5) (p<0,05) în lotul II (fig.3).

Spre finele studiului prevalența pacienților care au atins valorile țintă pentru TAS medie/zi a fost superioară la administrarea Eprosartanului 96% versus 82%.

TAD medie/zi s-a redus semnificativ peste 3 luni de medicație cu 8,5% (de la 95,4±1,6 la 87,3±1,4) (p<0,05) în lotul I și cu 5% (de la 94,8±1,38 la 90,0± 1,51) (p<0,05) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 11,2% (de la 95,4±1,6 la 84,6±1,3) (p<0,05) și cu 12,7% (de la 94,8±1,4 la 82,1±1,5) (p<0,05) în lotul II, peste 9 luni cu 12,5% (de la 95,4±1,6 la 83,5±1,7) (p<0,05) și cu 14,8% (de la 94,8±1,4 la 80,8±1,3) (p<0,05) în lotul II, iar peste un an de tratament cu 12,6% (de la 95,4±1,6 la 83,4±1,5) (p<0,05) în lotul I și cu 15,8% (de la 94,8±1,4 la 79,9± 1,4) (p<0,05) în lotul II.

Așa, spre finele perioadei de supraveghere eficiența Ramiprilului este inferioară Eprosartanului – reducere a TAD medie/zi cu 12,6% versus 15,8%.

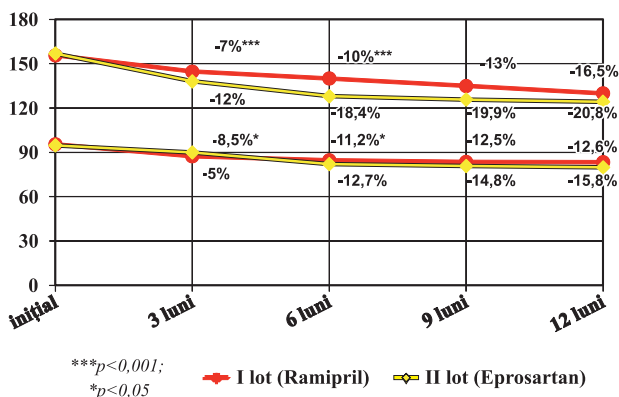


Figura 3. Evoluția valorilor TAS și TAD medie/zi după datele MAATA (mm Hg), (M±m)

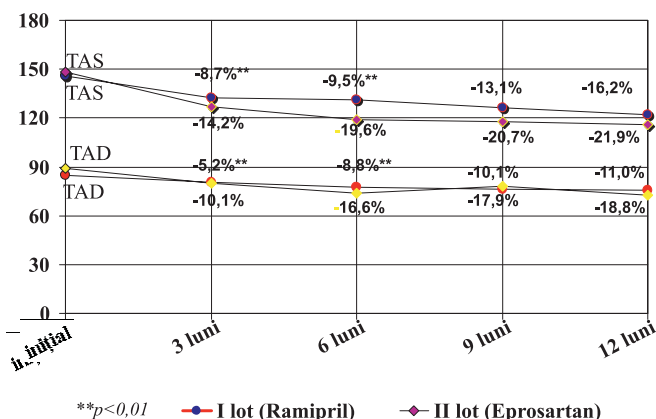


Figura 4. Evoluția valorilor TAS și TAD medie/noapte după datele MAATA (mm Hg), (M±m)

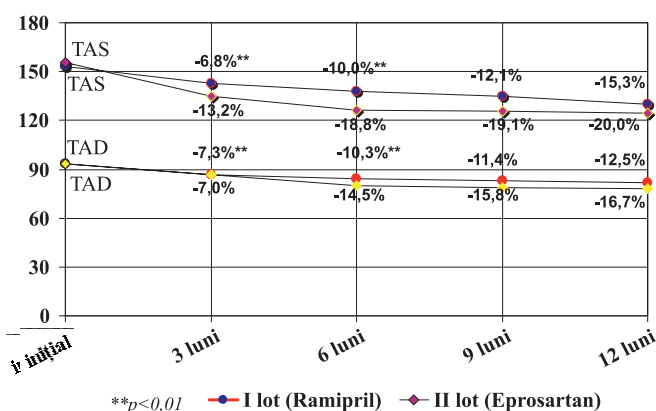


Figura 5. Evoluția valorilor TAS și TAD medie/24h după datele MAATA (mm Hg), (M±m)

La pacienții care primeau tratament deja la 3 luni TAS medie/noapte s-a redus cu 8,7% (de la 145,7±2,2 la 132,3±2,2) ($p < 0,005$) în lotul I și cu 14,2% (de la 148,2±2,7 la 127,1±2,2) ($p < 0,005$) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 9,5% (de la 145,7±2,2 la 131,2±2,1) ($p < 0,005$) și cu 19,6% (de la 148,2±2,7 la 119,1±2,2) ($p < 0,005$) în lotul II, la 9 luni cu 13,1% (de la 145,7±2,2 la 126,6±1,9) ($p > 0,05$) în lotul I și cu 20,7% (de la 148,2±2,7 la 117,6±2,1) ($p > 0,05$) în lotul II și la 12 luni cu 16,2% (de la 145,7±2,2 la 122,1±2,1) ($p > 0,05$) în lotul I și cu 21,9% (de la 148,2±2,7 la 115,8±2,3) ($p > 0,05$) în lotul II (fig.4).

Peste 3 luni de tratament TAD medie/noapte s-a redus cu 5,2% (de la 85,1±1,4 la 80,6±1,3) ($p < 0,005$) în lotul I și cu 10,1% (de la 88,8±1,4 la 79,8±1,4) ($p < 0,005$) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 8,8% (de la 85,1±1,4 la 77,6±1,0) ($p < 0,005$)

și cu 16,6% (de la 88,8±1,4 la 74,0±1,4) ($p < 0,005$) în lotul II, la 9 luni cu 10,1% (de la 85,1±1,4 la 76,5±1,3) ($p < 0,05$) în lotul I și cu 17,9% (de la 88,8±1,4 la 78,2±1,3) ($p < 0,05$) în lotul II și la 12 luni cu 11% (de la 85,1±1,4 la 75,7±1,3) ($p < 0,05$) în lotul I și cu 18,8% (de la 88,8±1,4 la 72,9±1,1) ($p < 0,05$) în lotul II (fig. 4).

Pe parcursul perioadei de supraveghere TAS medie/24h s-a redus peste 3 luni de medicație cu 6,8% (de la 153,2±2,5 la 142,9±1,9) ($p < 0,005$) în lotul I și cu 13,2% (de la 155,6±2,2 la 135,1±1,8) ($p < 0,005$) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 10% (de la 153,2±2,5 la 138,2±2,4) ($p < 0,005$) și cu 18,8% (de la 155,6±2,2 la 126,4±2,2) ($p < 0,005$) în lotul II, la 9 luni cu 12,1% (de la 153,2±2,5 la 134,6±1,9) ($p < 0,05$) și cu 19,1% (de la 155,6±2,2 la 125,9±1,7) ($p < 0,05$) în lotul II și la un an cu 15,3% (de la 153,2±2,5 la 129,7±2,0) ($p < 0,05$) și cu 20,0% (de la 155,6±2,2 la 124,5±2,3) ($p < 0,05$) în lotul II (fig. 5).

Peste 3 luni de medicație valorile TAD medie/24h s-au redus cu 7,3% (de la 93,6±1,5 la 86,8±1,3) ($p < 0,005$) în lotul I și cu 7% (de la 93,5±1,3 la 86,9±1,4) ($p < 0,005$) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 10,3% (de la 93,6±1,5 la 83,9±1,2) ($p < 0,005$) și cu 14,5% (de la 93,5±1,3 la 79,9±1,4) ($p < 0,005$) în lotul II, la 9 luni cu 11,4% (de la 93,6±1,5 la 82,9±1,5) ($p < 0,05$) în lotul I și cu 15,8% (de la 93,5±1,3 la 78,8±1,1) ($p < 0,05$) în lotul II și la 12 luni cu 12,5% (de la 93,6±1,5 la 81,9±1,6) ($p > 0,05$) în lotul I și cu 16,7% (de la 93,5±1,3 la 77,9±1,5) ($p > 0,05$) în lotul II (fig. 5).

A fost consemnat profil diurn nefavorabil al ritmului diurn – „night-picker” (GMTAN TAS 0%) inițial la 7 (14%) pacienți din lotul I versus 9 (18%) din lotul II. Din a 3-a lună de medicație s-a documentat un recul semnificativ a ponderii pacienților cu acest profil „night-picker” la pacienții din lotul II tratați cu Eprosartan de la 18% la 4%. Această tendință s-a păstrat și la 6, 9, 12 luni de tratament, fiind înregistrat la un singur (2%) pacient (fig. 6).

Concomitent, medicația cu Ramipril s-a soldat cu o reducere mai puțin impresionantă a numărului de pacienți care au trecut din categoria „night-picker” în una mai favorabilă – de la 14% inițial la 12% în 3 luni, la 8% în 6 luni și la 6% la 9 și 12 luni de tratament.

Profilul patologic „non-dipper” ($0 < \text{GMTAN TAS} < 10\%$) a fost notat inițial la 33 (66%) pacienți din lotul I și 30 (60%) pacienți din lotul II. Numărul pacienților din acest profil patologic a avut o evoluție benignă deja la 3 luni de supraveghere și păstrându-se și la 6 luni în ambele loturi aproape egal. La 9 luni de tratament s-a semnalat o reducere a numărului de pacienți de acest profil preponderent în lotul II tratat cu Eprosartan: 34% versus 28%.

Oricum, ambele preparate au continuat să mențină profilul „non-dipper” și la un an de supraveghere la 24% în lotul tratat cu Ramipril și 22% la cei care au utilizat Eprosartan.

Ceea ce ține de profilul diurn normal „dipper” ($10 < \text{GMTAN TAS} < 20\%$) s-a înregistrat o dinamică pozitivă în ambele loturi. Fiind documentat inițial la 12% subiecți în lotul I și 18% în lotul II, ulterior numărul acestora a sporit important. O creștere impresionantă s-a documentat la medicația de 6 luni: de la 12% la 50% în lotul I versus de la 18% la 62% în lotul II, apogeul fiind atins la un an: 70% versus 76% respectiv, superior rămânând Eprosartanul.

Inițial profilul patologic „over-dipper” ($20\% < \text{GMTAN TAS}$) s-a depistat la un număr mic de pacienți 8% în lotul I versus 4% în lotul II. Peste 3 și 6 luni de tratament acest profil nu s-a mai înregistrat la utilizarea Eprosartanului și doar la 1

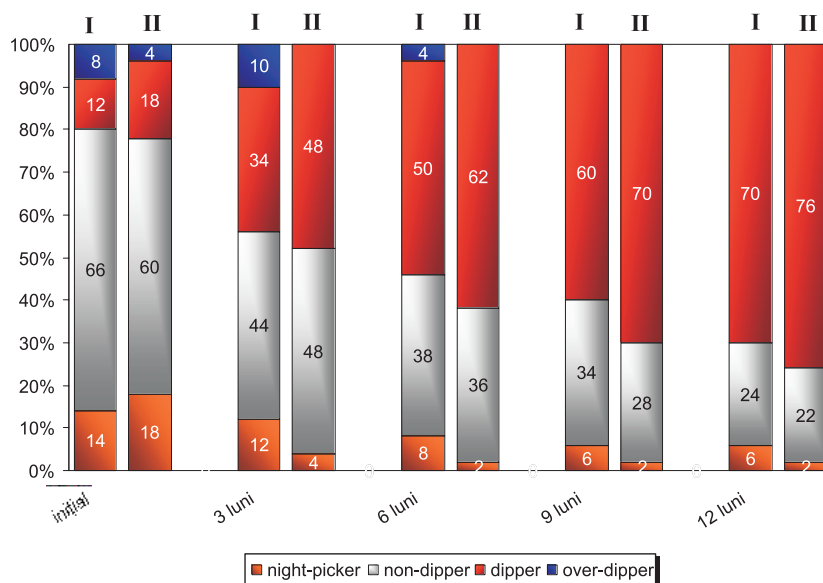


Figura 6. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAS (%)

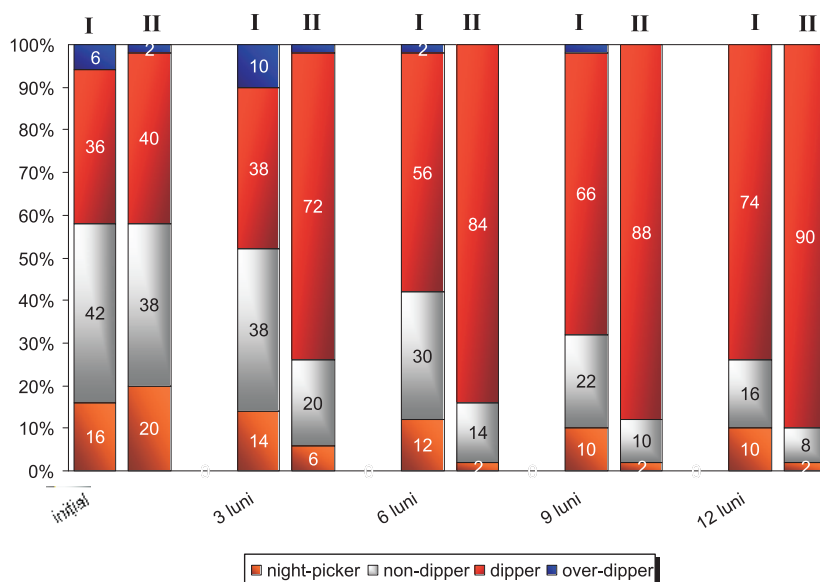


Figura 7. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAD (%)

(2%) subiect care administra Ramipril. Ulterior, la 9 și 12 luni de supraveghere acest profil nu a mai fost înregistrat indiferent de medicația utilizată, lucru care documentează ameliorarea pronosticului la această categorie de pacienți.

Profilul ritmului diurn „night-picker” pentru tensiunea arterială diastolică ($GMTAN\ TAD < 0\%$) a fost documentată inițial la 8 (16%) pacienți din lotul I versus 10 (20%) pacienți din lotul II. La medicația de 3 luni s-a semnalat o reducere importantă a ponderii pacienților cu acest profil la administrarea ARA II Eprosartan – de la 20% la 6%, ulterior fiind înregistrat la toate etapele de supraveghere doar la un singur (2%) pacient.

Concomitent, administrarea Ramiprilului a rezultat cu părăsirea acestei categorii a câte un (2%) pacient la etapele 3 și 6 luni și persistența a câte 5 (10%) pacienți la 9 și 12 luni de supraveghere (fig.7).

Profilul patologic „non-dipper” ($0 < GMTAN\ TAD < 10\%$) a inclus inițial 21 (42%) pacienți în lotul I și 19 (38%) pacienți în lotul II. Trecerea într-o categorie mai favorabilă a fost evidentă la toate etapele cu apogeul spre 12 luni de medicație, superior

fiind și la acest capitol Eprosartanul. Astfel, prevalența acestor pacienți la medicația cu Ramipril a fost de 42% (inițial), 38% (3 luni), 30% (6 luni), 22% (9 luni) și 16% (12 luni), pe când la administrarea Eprosartanului – 38% (inițial), 20% (3 luni), 14% (6 luni), 10% (9 luni) și 8% (12 luni).

Numărul pacienților cu profil diurn normal „dipper” a avut o evoluție de creștere la toate etapele de supraveghere. Înregistrându-se în număr aproape egal inițial 18 (36%) în lotul I și 20 (40%) în lotul II, s-a semnalat o creștere semnificativă a ponderii pacienților cu acest profil, în special la utilizarea Eprosartanului de la 40% la 72%, 84%, 88% și 90% respectiv spre finele studiului, fapt care presupune ameliorarea pronosticului.

Inițial profilul patologic „over-dipper” ($20\% < GMTAN\ TAD$) a fost consemnat la un număr redus de pacienți, constituind 3 (6%) pacienți în lotul I și 1 (2%) pacient în lotul II. Acest profil nu a mai fost înregistrat de la 6 luni de medicație cu Eprosartan și peste 12 luni indiferent de medicație.

Pentru recapitulare, ambele remedii ameliorează profilul diurn al TA în tratamentul de durată, efectul fiind direct pro-

porțional cu durata administrării, dar antagonistul receptorilor ale AII Eprosartan este superior enzimei de conversie a AII Ramipril.

Concluzii

1. Prevalența sporită per ansamblu de profil diurn tip „night-picker” și „non-dipper” pentru TAS la 79% subiecți și pentru TAD la 58% confirmă prezența riscului sporit pentru o complicație majoră (AVC și/sau IM) la această categorie de pacienți.

2. Medicația pe parcursul a 12 luni (diuretic derivat de hidroclortiazidă +IEC AII Ramipril sau ARA II Eprosartan)

a demonstrat acțiune benefică asupra majorității indicilor de variabilitate a TA la toate etapele de control cu un apogeu spre finele perioadei de supraveghere, fără deosebiri marcante în funcție de remediu utilizat. Concomitent așa parametri ca: variabilitatea TASmedie/noapte, TADmedie/zi și TASmedie/zi au cunoscut o ameliorare mai evidentă, statistic autentic, versus Ramipril, la suplimentarea medicației cu Eprosartan: 48,6% versus 47,8%, 46% versus 38% și 42,8% versus 34%. În acest context, ponderea pacienților cu profil diurn „night-picker” și „non-dipper” a fost mai redus spre finele studiului 30% și 24% la lotul tratat cu Eprosartan.

Bibliografia

1. Rodica Radu, Cătălina Arsenescu-Georgescu - Monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale. *Progrese în Cardiologie* 2009; 261-275.
 2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A și colab. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J.Hypertens.*2007; 25(6): 1114-1115.
 3. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I și colab. - Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47:155-161. OS.
 4. Cecil textbook of Medicine by Ronald Victor 2005; Elsevier Inc.
 5. Kim J, Boswarh H, Voils C și colab. - How well do clinic, based blood pressure measurements agree with the mercury stand ad? *J. Gen. Intern Med.*2005; 20 (7): 647-649).
 6. Millar-Graig MW, Bishop CN, Raftery EB - Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1:795-797.OS.
 7. Weber MA - The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am. J. Cardiol.* 2002; 89:27A-33A. RV. Giles TD.- *Blood Press Monit.* 2000; 5 suppl 1: S3-S7.
 8. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA și colab. - Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-2415.
 9. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K și colab. - Prediction of stroke by ambulatory blood pressure measurements in a general population: the Ohasama Study. *J. Hypertens.*2000; 7: 847-854.
 10. Kannel WB.- Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (suppl 1): S3-S10.OS.
 11. Ohkubo T, Imai Y, și colab. - Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Ohasama Study. *Hypertension.* 1998; 32: 255-259.
 12. Mancia G, Sega R, Bravi C și colab. - Ambulatory blood pressure normality: Results the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-1390.
-

TEHNICI CHIRURGICALE

METODELE DE DRENARE LAPAROSCOPICĂ A BURSEI OMENTALE ÎN PANCREATITA ACUTĂ DISTRUCTIVĂ

LAPAROSCOPIC METHODS OF LAVAGE AND DRAINAGE OF THE LESSER SAC IN NECROTIC PANCREATITIS

I. CIUTAC

Dr. în med., conf. univ.

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

Rezumat

Una din complicațiile timpurii ale pancreonecrozei este omentobursita exudativă care a fost diagnosticată laparoscopic în 35 (26,3%) cazuri din 133 bolnavi cu pancreonecroză. Necesitatea drenării bursei omentale în faza precoce a bolii are o importanță curativă și profilactică. Au fost elaborate 3 metode laparoscopice sau cu asistență laparoscopică cu menire curativă și profilactică. În afară de aceasta omentobursostomia cu asistență laparoscopică permite monitorizarea postlaparoscopică a procesului distructiv în glanda pancreatică și necrosectomia miniinvazivă endoscopică.

Summary

Exudative omentobursitis represents one of the early complications of necrotic pancreatitis, and it was laparoscopically diagnosed in 35 (26.3%) from 133 patients with necrotic pancreatitis. Drainage of the lesser sac in the early stage of disease has curative and prophylactic effect. Three laparoscopic or laparoscopically assisted curative and prophylactic methods were elaborated. In addition, laparoscopically assisted bursoomentostomy allows postlaparoscopic monitoring of the pancreatic necrotic process and endoscopic mini-invasive necrosectomy.

Actualitatea problemei

O importanță mare a laparoscopiei o are diagnosticarea unei complicații precoce a pancreonecrozei – omentobursita fermentativă. După părerea noastră, această complicație apare din cauza inflamației și obstrucției fosei Winslow cu sechestrarea exudatului în cavitatea bursei omentale. În asemenea cazuri laparoscopic poate fi depistată o deplasare anterioară a stomacului (Tabelul 1), însă mai des se vizualizează o proeminență sau chiar o bombare a omentului mic sau a ligamentului gastrocolic, semne care confirmă direct prezența unui exudat însemnat în bursa omentală. Schimbări asemănătoare pot fi găsite și din partea mezenterului colonului transvers. Omentobursita fermentativă diagnosticată la 35 bolnavi, ceea ce a servit drept indicație pentru drenarea laparoscopică a bursei omentale.

Tabelul 1

Semiologia laparoscopică a omentobursitei exudative

Semnele laparoscopice	n=35		
	Abs.	P+ES%	P
Deplasarea anterioară a stomacului	12	34,3+8,0	***
Tensionarea ligamentului gastrocolic	18	51,4+8,4	****
Proeminența ligamentului gastrocolic	8	22,9+7,1	**
Proeminența omentului mic	5	14,2+5,9	*
Imbibiția hemoragică a mezenterului colonului transvers	22	62,8+8,2	****
Proeminența mezenterului colonului transvers	4	16,4+6,3	*

* $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$ **** $p < 0,001$

Notă: După datele USG exudat în bursa omentală s-a depistat în 21(60±8,3%, $p < 0,001$) cazuri.

Metoda de sanare și drenarea laparoscopică a bursei omentale

Scopul drenării bursei omentale:

1. Efectuarea lavajului regional pentru evacuarea exudatului toxic cu fermenți activați ai pancreasului și care mai conține suplimentar produse ale dezintegrării țesutului și sechestreră mici.

2. Profilaxia complicațiilor postnecrotice purulente.

După stabilirea diagnozei și aprecierea indicațiilor pentru drenarea bursei omentale se inspectează curbura mare a stomacului și ligamentul gastrocolic pentru efectuarea manevrelor ulterioare (Figura 1).

Sub control laparoscopic un instrument de prehensiune se introduce în cavitatea abdominală printr-un trocar de 5 mm pe linia mediană perpendiculară curburii mari a stomacului.

Curbura mare a stomacului se fixează și se tracționează anterior și cranial spre peretele anterior abdominal, pentru tensionarea ligamentului gastrocolic. Se depistează o zonă avasculară a ligamentului prin care cu disectorul se face o breșă care comunică cu cavitatea bursei omentale. Se aspiră exudatul, după ce în breșă este introdus laparoscopul pentru vizualizarea glandei pancreatice. Mai apoi optica este scoasă din bursă și în locul ei în cavitatea bursei sunt introduse unul sau două drenuri biluminale pentru drenarea și lavajul cavității bursei (Figura 2), după ce curbura stomacului se eliberează.

Prima drenare laparoscopică a bursei omentale am efectuat-o în 1988.

Descriem acest caz clinic:

Bolnava L., 51 ani, f/o 10017, a fost internată în secția de

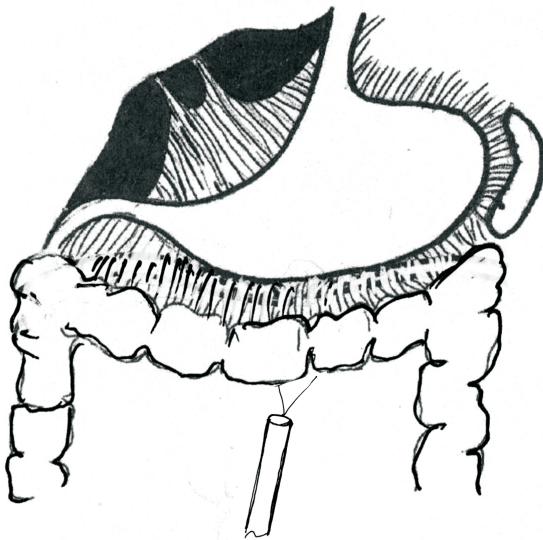


Figura 1. Inspectia curburii mari a stomacului pentru alegerea zonei de traciune.

chirurgie pe 5.07.1988., peste 17 ore de la debutul bolii cu acuze la dureri „în bară” în regiunea epigastrală, uscăciune în gură, greață, vomă repetată. S-a îmbolnăvit după o masă copioasă. Starea bolnavei este de gravitate medie. Tegumentele roz-pale., P-88 pe min., T/A – 120/80mm Hg. Limba cu umeditate scăzută. Abdomenul moale, cu dureri vii în regiunea epigastrală și rebordul costal stîng. Leucocitele singelui – 7,9., bilirubina generală – 40mmol/l., amilaza urinei – 86 u/l.

USG – pancreasul nu se vizualizează. ECG: fcc 90-75., aritmie sinusală. Semne de hipertrofie a ventricolului stîng. Schimbări difuze a miocardului.

D-za: Pancreatită acută.

Este indicată terapia infuzională, însă a doua zi starea bolnavei se agravează: tegumentele palide. Ps-110 pe min. T/A – 100/70 mm Hg. Abdomenul cu dureri difuze, S.Blumberg slab pozitiv. Leucocitele sîngelui – 12,7. Este indicată laparoscopia.

În cavitatea abdominală aproximativ 1000 ml de lichid hemoragic de culoare zmeurie, peritoneul cu hiperimie. Ficatul fără particularități. Vezicula biliară cu edem, încordată până la hiperpresie, în regiunea colului cu imbițiție bilioasă, sub ficat urme de bilă. Stomacul, mezocolonul transvers cu balonare. Ligamentul rotund al ficatului cu infiltrație, omentul cu edem. În zona mezenterului colonului transvers este o proeminență masivă, elastică la palpare cu imbițiție hemoragică și pete de steatonecroză.

D-za laparoscopică: Pancreonecroză hemoragică – lipidică (mixtă). Peritonită fermentativă difuză. Colecistită fermentativă. Omentobursită exudativă.

Pentru decompresia căilor biliare efectuată colecistostomia laparoscopică transhepatică (CSLT) – s-a eliminat sub presiune din colecist și căile biliare vre-o 150-200 ml de bilă neagră cu stază, iar mai apoi din cateter a aparut bilă cu amestec hemoragic (stare de coagulopatie?). Efectuată drenarea laparoscopică a bursei omentale cu evacuarea a 300-350 ml de exudat hemoragic de culoare mai închisă decât în aria abdominală (gradientul de culoare). Cavitatea abdominală sanată cu soluție fiziologică și drenată cu 4 tuburi. Ligamentul rotund al ficatului canulat pentru blocada prelungită.

Perioada postoperatorie gravă dar cu evoluția pozitivă. Timp de 3 zile s-a efectuat lavajul fracțional peritoneal,

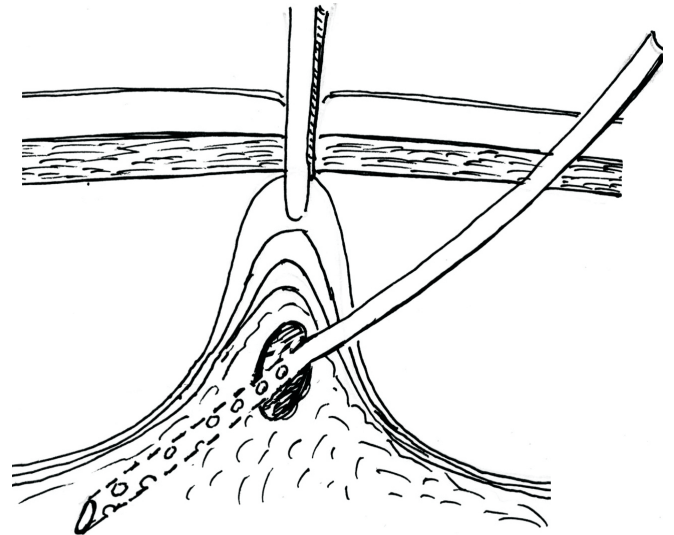


Figura 2. Traciunea anterioară a curburii mari a stomacului cu ligamentul gastrocolic adiacent, formarea breșei și drenarea cavității bursei omentale.

sanarea bursei omentale până la decolorarea lichidului. Din colecistostomă timp de 5 zile s-a eliminat câte 250 ml de bilă. În a 4-a zi au fost suprimate drenurile abdominale, iar în a 5-ea zi – drenul din bursa omentală. În a 10-a zi realizată fistulocolecistocolangiografia anterogradă (FCCGA) – colecistul omogen, căile biliare nedilate, pasajul contrastului în duoden liber. Externată după 16 zile în stare satisfăcătoare.

Cazul de mai sus este relevant prin depistarea tuturor complicațiilor precoce ale pancreonecrozei: peritonită pancreatogenă, omentobursită exudativă precum și colecistită fermentativă, rezolvate simultan pe cale laparoscopică.

Indicațiile metodei: metoda este indicată în cazurile de omentobursită exudativă în lipsa unor remanieri inflamatorii evidente a ligamentului gastrocolic, situație care permite efectuarea breșei în ligament fără risc de hemoragie. Metoda a fost utilizată la 23 (29,9%) bolnavi în faza fermentativă a pancreonecrozei și este în același timp o ocazie de profilaxie pentru a preveni apariția omentobursitei purulente.

Metoda de sanare și drenare a bursei omentale cu asistență laparoscopică (Brevet de invenție nr. 3719 din 31.10.2008.)

În cazurile de inflamație a ligamentului gastrocolic, când el este îngroșat din cauza edemului pronunțat și imbițiției hemoragice, formarea breșei, numai sub control laparoscopic, este dificilă, sau imposibilă, deoarece poate surveni o hemoragie greu de stăpânit sau lezarea organelor adiacente, chirurgul fiind impus să treacă la conversie. În asemenea cazuri drenarea bursei se face prin metoda cu asistență laparoscopică care înlătură dezavantajele sus-menționate. Metoda se realizează în felul următor: sub control laparoscopic prin două aborduri în hipoconrul drept și stîng cu trocarul de 10 mm. în cavitatea abdominală se introduc 2 drenuri ghidate cu capetele distale amplasate până la linia mediană în zona mării curburii a stomacului (Figura 3). Cu pensa de pehensiune curbura este fixată și pîntr-un abord microlaparotomic (2-3-4 cm în dependență de grosimea peretelui abdominal) pe linia mediană, curbura mare cu ligamentul gastrocolic adiacent este extraabdominizat. Sunt scoase în afara cavității abdominale prin același abord și capetele distale ale drenurilor (Figura 4). Mai departe, sub

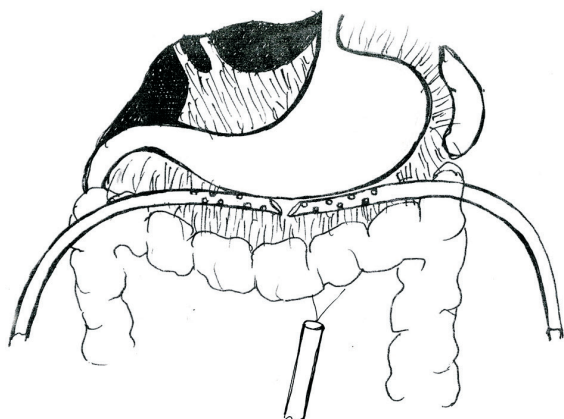


Figura 3. Plasarea drenurilor cu capetele distale pe linia mediană în zona a stomacului adiacent și capetele distale ale tuburilor.

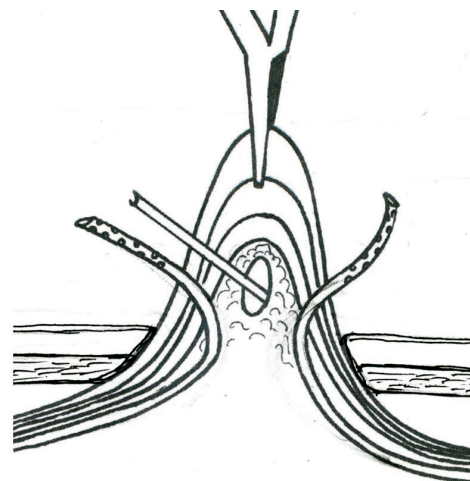


Figura 4. Extraabdomenizarea curburii mari cu ligamentul gastrocolic curburii mari a stomacului.

control vizual, în ligament se efectuează o breșă, exudatul din bursă se aspiră, după ce capetele distale ale drenurilor scoase se introduc în cavitatea bursei, cel din stânga spre cefalul pancreasului, cel din dreapta spre coadă (Figura 5). Curvura stomacului și breșa cu drenurile încrucișate sunt reamplasate în cavitatea abdominală, iar peretele abdominal suturat (Figura 6). În perioada postoperatorie lavajul bursei se face până la decolorarea completă a dializatului.

Caz clinic:

Pacientul C., 32 ani, f/o 8767, internat în secția chirurgie a CNSPMU pe 24.05.05. peste 9 ore de la debutul bolii cu acuze la dureri în centură violente, în regiunea epigastrală, greață, vomă repetată, după o masă copioasă și consum de alcool. La internare starea era de gravitate medie. Tegumentele puțin palide. Ps – 108 pe min., T/A – 120/70 mm Hg., Abdomenul moderat balonat, dureros în regiunea epigastrală. Leucocitele sângelui – 10,3., hemoglobina – 150 g/l., eritrocite – 4,5., Amilaza sângelui – 824 u/l.

USG – Pancreatită acută.

Indicat tratamentul conservativ infuzional.

În dinamică starea se agravează: durerile în abdomen persistă, tegumentele devin palide. Pulsul 120 pe min. T/A

– 110/70 mm Hg., Leucocitele sângelui 14000., Bilirubina generală – 60 mmol/l. Bolnavul transferat în ATI. USG în dinamică: pancreatită acută cu edem pronunțat și lichid liber neînsemnat în bursa omentală. În cavitatea abdominală lichid liber în cantități moderate.

Este indicată laparoscopia, care este efectuată peste 20 ore de la internare. În cavitatea abdominală – 1500 ml de exudat hemoragic de culoare roșie. Peritoneul cu hiperemie pronunțată, intestinul cu pareză fără peristaltică. Vezicula biliară mărită în volum, tensionată. Ligamentul gastrocolic cu edem și imbiție hemoragică, cu o proeminență moderată. În zona cefalului pancreasului o hematomă para- și retroperitoneală cu răspândire spre bazinul mic. Steatonecroze nu sunt.

D-za laparoscopică: Pancreonecroză hemoragică cu imbiție retroperitoneală masivă. Peritonită fermentativă generalizată. Omentobursită fermentativă. Sindromul de stază a căilor biliare.

A fost efectuată colecistostomia laparoscopică decompresivă cu fixarea pereților veziculei de aponevroză, sanarea și drenarea bursei omentale cu asistență laparoscopică, sanarea și drenarea cavității abdominale cu 4 drenuri pentru lavaj peritoneal. Amilaza din exudat – 40000 u/l. Evoluție post-

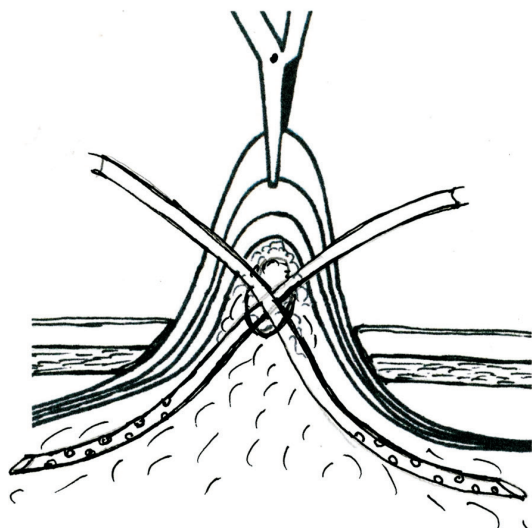


Figura 5. Formarea breșei în ligamentul gastrocolic și drenarea bursei încrucișate omentale.

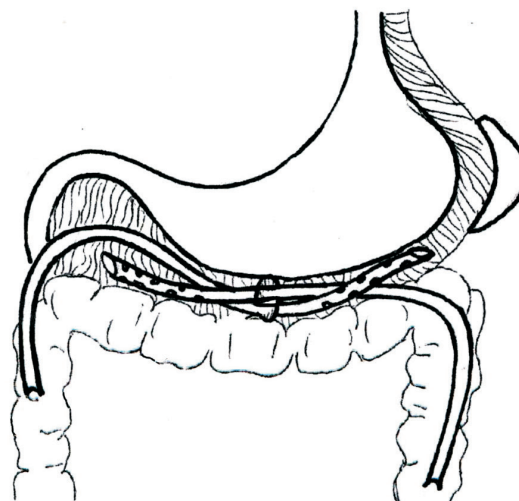


Figura 6. Curvura stomacului cu drenurile reamplasate în cavitatea abdominală.

peratorie gravă. Din bursa omentală s-a eliminat 200 ml de lichid roșu-închis mai apoi în primele 3 zile câte 150 ml pe zi. Din colecistostomă – 350-500 ml de bilă zilnic asigurându-se o decompresie adecvată a căilor bilio-pancreatice, ulterior cantitatea a scăzut până la 70 ml. Lavajul peritoneal realizat 3 zile. În ziua a patra suprimate drenurile din bursa omentală și cavitatea abdominală. FCCGA la a 10 zi, căile biliare neschimbate, pasajul contrastului liber. În a 16-a zi este externat în stare satisfăcătoare. (Bolnavul a fost demonstrat la ședința societății de chirurgie).

Cazul sus-numit se caracterizează prin evoluția rapidă a pancreonecrozei – laparoscopic peste 29 ore de la debutul bolii în cavitatea abdominală depistate schimbări cosiderabile: exudat hemoragic în cantități mari precum și revărsat hemoragic masiv retroperitoneal până în bazinul mic. Procedeile laparoscopice efectuate la timp pe fonul terapiei volemeice au dus la vindecare.

Metoda a fost aplicată în 5 ($6,5 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$) cazuri.

Indicațiile metodei:

- În omentobursita exudativă, în cazurile edemului pronunțat al ligamentul gastrocolic și imbițiție hemoragică, îngroșat, iar formarea breșei în ligament exclusiv pe cale laparoscopică este dificilă și primejdioasă sau chiar imposibilă. Metoda este relativ legeră și nu cere aparataj specific.

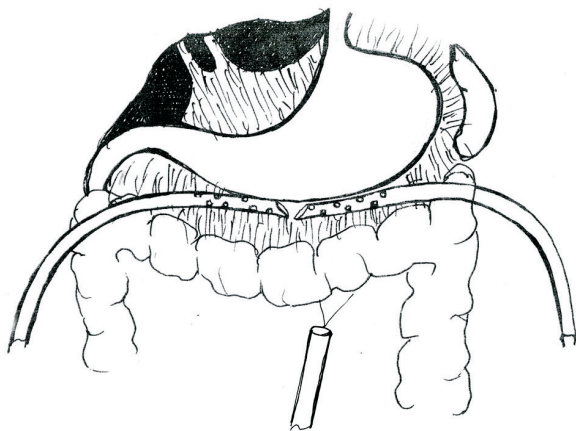


Fig. 7. Plasarea intraabdomenală a capetelor drenurilor în zona curburii mari a stomacului.

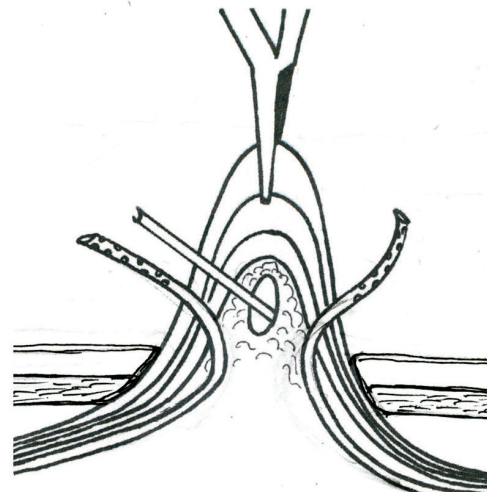


Fig. 8. Extraabdomenizarea curburii mari a stomacului, ligamentului gastrocolic adiacent și capetelor distale ale drenurilor.

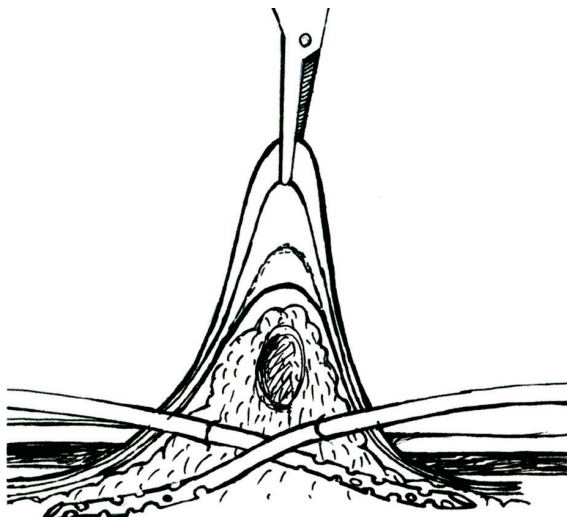


Figura 9. Formarea breșei în ligament și drenarea bursei omentale.

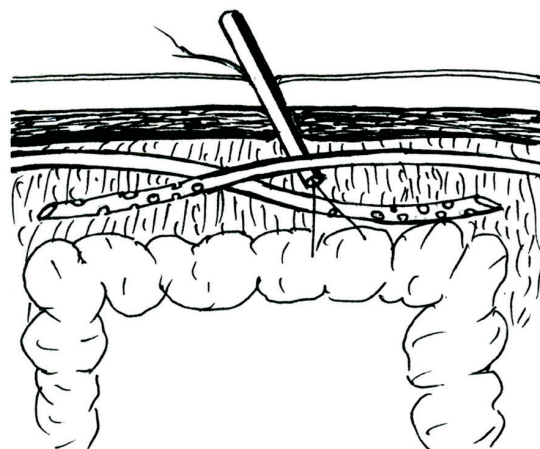


Figura 10. Aplicarea omentobursostomei.

Metoda de omentobursostomie cu asistență laparoscopică (Brevet de invenție N3766 din 31.03.2008.)

În caz de necroze masive și infectare a exsudatului din bursa omentală purcedem la omentobursostomie cu asistență laparoscopică. La început metoda e similară cu cea precedentă. Sub control laparoscopic prin două aborduri în rebordurile costale stâng și drept se introduc 2 tuburi de dren ghidate până la linia mediană a cavității abdominale, apoi se extraabdomenizează curbura mare a stomacului cu ligamentul gastrocolic adiacent și capetele distale ale drenurilor (Figurile 7, 8). În continuare sub control deschis în ligament se face o breșă a cărei margine superioară o constituie curbura stomacului. Se efectuează sanarea bursei, după ce la nivelul marginii inferioare a breșei din ambele părți, în dreapta și stânga, în grosimea ligamentului se crează două orificii mici pentru introducerea capetelor distale ale tuburilor în cavitatea bursei omentale spre cefal și spre coadă (Figura 9).

Omentobursostoma se formează, în primul rând, prin suturarea curburii mari a stomacului de peritoneu și aponevroză, principalul punct de reper al viitoarei stome ce preîntâmpină prăbușirea ei în cavitatea abdominală. Mai jos sunt formate „buzele” stomei prin suturarea marginilor ligamentului de peritoneul parietal pe o lungime de 2,0-3,0 cm. Pe perimetrul stomei, deja formate, se aplică o sutură circulară provizorie

în care acul și ața se trec profund prin 3 straturi: marginile ligamentului, peritoneului și aponevrozei, capetele suturei exteriorizate (Figura 10). Sutura circulară provizorie e necesară pentru ermetizarea trocarului scopic, formarea camerei de lucru pentru omentobursolaparoscopie, atât în timpul operației, cât și ulterior, pentru monitorizarea procesului inflamator în glanda pancreatică. După vizualizarea bursei sutura se slăbește, optica și trocarul se înlătură, iar stoma poate fi utilizată pentru introducerea unui tub suplimentar sau a unui tampon. În unele cazuri aplicarea suturii circulare provizorii poate fi abandonată.

Caz clinic:

Bolnavul T., 43 ani., f/o 22907 a fost internat pe 10.12.05. în secția de chirurgie a CNSPMU peste 24 ore de la debutul bolii cu acuze la dureri în hipocondrul drept, epigastru, greață, vomă repetată, slăbiciune. S-a îmbolnăvit după o masă copioasă și consum de alcool. Starea la internare de gravitate medie. Tegumentele palide. Ps – 80 pe min., T/A – 120/80 mm Hg. Abdomenul puțin balonat, durerile în regiunea epigastrală fără semne peritoneale. Leucocitele sângelui – 10,4., Amilaza - 1460g/l. La USG – semne de pancreatită acută, hepatomegalie, hepatită cronică., colecistită cronică alitiazică.

D-za: Pancreatită acută.

Indicată terapia conservativă tradițională. A doua zi starea bolnavului cu agravare. La USG în dinamică se depistează pancreatită acută cu edem pronunțat în cefal și corp, lichid liber în cavitatea abdominală. Laparoscopia: în cavitatea abdominală se determină 1000 ml de lichid hemoragic, mai mult pe flancul drept și bazinul mic, vezicula biliară netensionată, drenarea cavității abdominale cu 3 drenuri. Dinamica după laparoscopie este negativă. Starea bolnavului se agravează: pielea palidă., FR – 32 pe min., P-124., T/A – 90/60 mm Hg, (șoc pancreatogen) bolnavul în deliriu toxic fără cunoștință. Din drenuri eliminări nu sunt însă abdomenul moderat balonat este dureros pe toată suprafața cu semne peritoneale, din care cauză pe 13.12.05. efectuată relaparoscopia la care s-a constatat: vezicula biliară tensionată cu hiperimie și edem pronunțat de „sticlă” și imbibiție bilioasă în zona colului (colecistită fermentativă). În cavitatea abdominală 1000 ml de lichid hemoragic de culoare vișinie întunecată (drenurile sunt în afara ariilor de lichid patologic și nu funcționează), ligamentul gastrocolic tensionat cu o proeminență neînsemnată, omentul mare și mic cu edem pronunțat și imbibiție hemoragică, peritoneul parietal și visceral cu hiperimie.

D-za laparoscopică: Pancreonecroză hemoragică. Peritonită fermentativă difuză. Colecistită fermentativă. Sindromul de hipertensiune biliară.

A fost efectuată sanarea și redrenarea cavității abdominale cu 5 drenuri, colecistostomia decompresivă cu fixarea fundului veziculei de aponevroză. Imediat după instalarea colecistostomei din căile biliare se scurge bilă neagră cu stază. Drenarea bursei omentale nu s-a făcut din cauza stării grave a pacientului pe masa de operație. Evoluție postoperatorie gravă din cauza șocului endotoxic pancreatogen. Din colecistostomă se evacua

până la 700-800 ml bilă zilnic, iar mai apoi până la 1000 ml. Lavajul peritoneal efectuat de 3 ori pe zi, timp de 3 zile până la decolorarea dializatului. Pe 30.12.05. – FCCGA – coledocul puțin dilatat cu suspjecție la papilostenoză în partea distală.

Pe 4.01.06. a fost efectuată sfincterotomia endoscopică, după care eliminările de bilă sau micșorat treptat. Pe 6.01.06. la tomografia computerizată s-a depistat o formațiune voluminoasă lichidiană în regiunea cozii pancreasului, pe fonul febrei și leucocitozei. În aceeași zi a fost efectuată relaparoscopia, omentobursostomia cu drenarea și deschiderea unei colecții purulente în bursa omentală. Peste 5 zile realizată omentobursolaparoscopia cu necrosectomia. A urmat vindecarea. (Cazul clinic a fost demonstrat la ședința societății chirurgilor).

Cazul clinic descris ne permite a concluziona următoarele:

- La prima etapă nu s-a efectuat o drenare adecvată a cavității abdominale.

- La relaparoscopie s-a instalat lavajul peritoneal și colecistostomia decompresivă laparoscopică, însă, din cauza stării grave a pacientului nu s-a izbutit de drenat bursa omentală, ceea ce a dus ulterior la declanșarea omentobursitei purulente și la necesitatea relaparoscopiei și drenării bursei omentale. Aceasta confirmă direct importanța profilactică a drenării bursei în faza precoce a bolii.

- Cauza pancreonecrozei a fost papilita stenoizantă rezolvată endoscopic după drenare efectivă preliminară laparoscopică a arborelui biliar.

Metoda a fost efectuată de noi la 7 (9,1±3,3%, p<0,05) bolnavi cu pancreonecroză, omentobursită exudativă și purulentă. Avantajele metodei propuse constă în realizarea ei miniinvasivă, cu o drenare adecvată a bursei omentale, ce permite monitorizarea diagnosticocurativă postoperatorie a procesului inflamator din pancreas și micșorarea numărului de laparotomii în faza tardivă a bolii.

La expoziția internațională specializată INFO INVENT din 2009 ciclul „Metode de efectuare a omentobursostomiei, sanare și drenare a bursei omentale în pancreatita acută distructivă” a fost apreciat cu medalia de bronz.

Concluzii

1. Sanarea și drenarea laparoscopică sau cu asistență laparoscopică a bursei omentale se deosebește favorabil de metoda laparotomică prin miniinvasivitatea ei, ceea ce este foarte important în faza precoce a bolii la bolnavii cu șoc pancreatogen și insuficiență poliorganică.

2. Omentobursostomia cu asistență laparoscopică în afară de sanarea și drenarea bursei omentale permite omentolaparoscopia repetată a cavității bursei pentru monitorizarea procesului distructiv în glanda pancreatică, iar în caz de necesitate efectuarea necrosectomiei.

3. Metodele de sanare și drenare a bursei omentale se pot asocia cu alte metode miniinvasive laparoscopice: colecistostomia laparoscopică decompresivă, sanarea și drenarea cavității abdominale, lavajul peritoneal etc.

Bibliografie

1. Ciutac I. Tratatamentul laparoscopic al pancreatitei acute distructive în faza timpurie a bolii. Arta Medica 2009; 5: 3-9.

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. Fotografiele, 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