

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

- Andrei Usatii** Ministru al Sănătății, doctor în medicină
- Ion Ababii** Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. h., profesor, academician, AȘM
- Gheorghe Ghidirim** Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova
Dr. h., profesor, academician, AȘM
- Anatol Calistru** Secretar responsabil, dr., conferențiar

Editorial Council

- Ahemiiciuc Iurie**, dr. h., profesor (Cernauiți, Ucraina)
- Anestiadi Zinaida**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Bahnarel Ion**, dr. h., conferențiar universitar (Chișinău, RM)
- Bendelic Eugen**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Botnaru Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Bour Alin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Burlacu Valeriu**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Butorov Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Cernat Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Cernețchi Olga**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Chicu Valeriu**, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
- Ciobanu Gheorghe**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Corcimaru Ion**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
- Ețco Constantin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Galandiuk Susan**, dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
- Gornea Filip**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Groppa Stanislav**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
- Grosu Aurel**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Gudumac Eva**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
- Gudumac Valentin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Guțu Eugen**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Hisashi Iwata**, dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
- Horch Raymond E.**, dr. h., profesor (München, Germania)
- Hotineanu Vladimir**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Ilciuc Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lupan Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lutan Vasile**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Marin Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Matcovschi Sergiu**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Moldovanu Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Moroz Petru**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Moșin Veaceslav**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Nikolaev Anatol V.**, dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
- Opopol Nicolae**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
- Pântea Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Polk Hiram**, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
- Popescu Irinel**, dr., profesor (București, România)
- Popovici Mihai**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
- Prisacari Viorel**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Revenco Mircea**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Rhoten William**, dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
- Serano Sergio**, dr. h., profesor (Milan, Italia)
- Spinei Larisa**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Ștefaneț Mihai**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Țăbărnă Gheorghe**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
- Târcoveanu Eugen**, dr., profesor (Iași, România)
- Valica Vladimir**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Zaporojan Valeriu N.**, dr. h., profesor, academician AȘU (Odesa, Ucraina)
- Zota Ieremia**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)

Editorial Staff

- Valentina Bureatinscaia** Editorial assistant. Tel.: 222715
- Ludmila Covalschi** Romanian consultant
- Steve Worful** English consultant, Louisville, KY, USA
- Joshua Boissevain** English copy editor, Boulder, CO, USA



The Journal *Medical Courier*

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration № 1020394 from 12.03.1993), practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-founder of this journal. The journal publishes official papers as well as independently submitted scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondences.

Revista *Curierul medical*

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

Журнал *Медицинский курьер*

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

Address of Editorial Office

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



ISSN 1875-0666

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

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

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

L. Groppa, L. Gonta, E. Russu	3
Actualities in Cardiac Disorders in Patients with Ankylosing Spondylitis Актуальность поражения сердца у больных с анкилозирующим спондилоартритом	
V. Mazuru, L. Saptefrati, T. Globa, V. David, L. Rudico	7
The Role of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR-3) in Uterine Cervix Carcinogenesis Роль рецептора эндотелиальных сосудистых факторов роста (VEGFR-3) в процессе канцерогенеза шейки матки	
C. A. Mahmoud, M. Gh. Tiberneac, I. V. Butorov, S. I. Butorov, I. Coșciug, Gh. Necula, L. Cotorobai	11
Optimization of the Complex Treatment in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease in Association with Ischemic Cardiopatia Оптимизация комплексного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца	
Iu. Lupasco	16
Role of Steatosis in the Pathogenesis and Course of Chronic Hepatitis C Роль стеатоза в патогенезе и течении хронического гепатита C	
M. A. Abdurahmanova, A. M. Efendiev	22
Intensivity of Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Hepatitis B Интенсивность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы при вирусном гепатите B	
G. I. Yuzbashev	26
Comorbidity of Inorganic Functional Gastroenteric Syndromes and their Medico-Social Estimation Коморбидность неорганических функциональных желудочно-кишечных синдромов и их медико-социальная оценка	
M. M. Feyzullaev	30
State of the Carbohydrate Metabolism in the Period of Geomagnetic Activity of Diabetes Mellitus Patients Состояние углеводного обмена в период геомагнитной активности у больных сахарным диабетом 1 типа	
S. Turcan	33
What Changed in Clinical Manifestation and Evolution of Ulcerative Colitis in Republic of Moldova for the Last 30 Years? Ce s-a schimbat în manifestările clinice și în evoluția colitei ulceroase în Republica Moldova timp de 30 de ani?	
L. Bocearova, T. Gutu, M. Rudi, T. Rotaru, N. Starciuc, N. Romanova, V. Buruianova	38
Risk Factors of Appearance Kidney Developmental Abnormalities in Younger Children Factortii de risc în apariția anomaliilor de dezvoltare a rinichilor la copiii de vârstă fragedă	
I. Ciumeico	42
Modification of Atraumatic Restorative Treatment for Increasing Treatment Efficiency of Caries in Children Modificarea Terapiei Atraumatice Restaurative în scopul sporirii eficacității tratamentului cariei dentare la copii	
R. Targon	50
Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair Hernioplastie laparoscopică preperitoneală prin abordul transabdominal în tratamentul herniilor inghinale	
L. Feghiu	56
Perforator Flaps: Classification and Nomenclature Aspects. Discussion and Controversies Lambourile perforante: aspecte de clasificare și nomenclatură. Discuții și controverse	
N. Mocanu, V. Sacara, St. Groppa	63
Peculiarity of Clinical Forms and Diagnostic Methods of Wilson's Disease in the Republic of Moldova Particularitățile formelor clinice și posibilitățile de diagnostic al bolii Wilson în Republica Moldova	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

N. Taran, Iu. Lupasco, M. Cojuhari	66
Peutz-Jeghers Syndrome (Epidermal Hipermelanocytosis or periorificial Lentiginosa) Sindromul Peutz-Jeghers (Hipermelanocitozele epidermice sau Lentiginosa periorificială)	
D. Sasu	71
Insulin Resistance and Diastolic Dysfunction at the Patient with Arterial Hypertension Insulinorezistența și disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiune arterială	

CLINICAL CASES • CAZURI CLINICE • КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

S. Vilcova, V. Corotas, E. Russu, L. Groppa	75
Evolutionary Features of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Hepatitis C and Tuberculosis Particularitățile evolutive ale lupusului eritematos de sistem la pacienții cu hepatită virală C și tuberculoză	

PAGES OF HISTORY • FILE DE ISTORIE • СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

R. Scerbina, Gh. Ghidirim, N. Gladun, Gh. Anghelici, A. Vascan	81
Octogenari notorii ai chirurgiei basarabene	

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	84
--	----

Actualities in Cardiac Disorders in Patients with Ankylosing Spondylitis

L. Groppa, L. Gonta, E. Russu

Department of Internal Medicine
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

Abstract

Spondyloarthritides are associated with increased cardiovascular risks, which can only partially be explained by traditional risk factors. It is likely that the chronic inflammatory state is involved. Spondyloarthritides, and in particular ankylosing spondylitis, are characterized by an excess mortality from cardiovascular disease - about 20-40%. The most specific lesions in patients with ankylosing spondylitis are aortic incompetence and conduction defects (first, second, and third degree atrioventricular block; bundle branch block; fascicular block; Wolff-Parkinson-White syndrome). The spectrum of cardiac pathologies is wide, and includes left ventricular dysfunction, mitral valve disease, aortic and mitral regurgitation, cardiomyopathy, pericarditis, aortic root dilatation, corpulmonale. Potential mechanisms for cardiac abnormalities comprise a chronic inflammatory condition with increased levels of circulating cytokines and acute phase reactants. Early detection of cardiac disorders in patients with ankylosing spondylitis, and particularly aortic valve disease and conduction disturbances, may have important therapeutic and prognostic implications.

Key words: seronegativespondyloarthritides, ankylosing spondylitis, aortic valve disease, conduction disturbances.

Актуальность поражения сердца у больных с анкилозирующим спондилоартритом

Спондилоартриты ассоциируются с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые только частично объясняются традиционными факторами риска. Вероятно, что данная патология является следствием хронического системного воспалительного процесса. Спондилоартриты, в особенности анкилозирующий спондилоартрит, характеризуются высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, которая составляет 20 - 40%. Наиболее специфичными поражениями являются аортальная недостаточность и нарушения проводимости (атриовентрикулярные блокады первой, второй и третьей степени; блокады ножек пучка Гисса; синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта). Спектр сердечных патологий обширный и включает: дисфункцию левого желудочка, поражение митрального клапана, аортальную и митральную регургитацию, кардиомиопатию, перикардит, дилатацию корня аорты, легочное сердце. Потенциальные механизмы поражений сердца обусловлены хроническим воспалительным статусом и повышенным уровнем циркулирующих цитокинов и острофазовых реактантов. Своевременное определение сердечной патологии у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, в особенности поражение аортального клапана и нарушение проводимости, может существенно повлиять на лечение и прогноз данной категории больных.

Ключевые слова: серонегативные спондилоартриты, анкилозирующий спондилоартрит, поражение аортального клапана, нарушения проводимости.

Introduction

Seronegativespondyloarthritides are a related group of chronic inflammatory rheumatic diseases, encompassing ankylosing spondylitis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, arthritis/spondylitis with inflammatory bowel disease and a group of less defined, undifferentiated spondyloarthritides [1, 2]. Considering all spondyloarthritides, the most common characteristics are asymmetric peripheral arthritis with predominant members inferred affecting, inflammation of the sacroiliac joints, inflammatory spinal pain, enthesitis, familial aggregation, association with the histocompatibility antigen HLA-B27 and seronegative for rheumatoid factor. This pathology presents a high incidence of extra-articular events, including the cardiovascular system, gastrointestinal tract, reticuloendothelial tissues, skin, mucous membranes, and eye damage. An important value in clinical manifestations of seronegativespondyloarthritides presents cardiovascular pathologies, which, in most cases, determines prognosis and dictates further tactics of treatment. Seronegativespondyloarthritides, especially ankylosing spondylitis, are associated with increased mortality from cardiovascular lesions (20-40%) [1].

Heart damage presents a well-known complication of ankylosing spondylitis.

Literature presents data that the most characteristic cardiac abnormalities in ankylosing spondylitis are aortic valve insufficiency and heart conduction disturbances. Pathologies have a wide-range, and may include mitral valve damage, cardiomyopathy and pericarditis [5, 6, 8]. For the first time, aortic valve damage was described by Mallory in 1936, and in 1951 Bauer drew attention to the association of aortitis and ankylosing spondylitis [4, 2]. The presence of aortic valve disease in a subgroup of patients with rheumatoid arthritis as a clinical manifestation has contributed to clarifying the distinction between rheumatoid spondylitis and ankylosing spondylitis as separate diseases [9].

Roldan studied the aortic root and valves in ankylosing spondylitis patients (n = 44) using transesophageal echocardiography (TEE), and found aortic root and valve disease in 82% of patients. Other irregularities were aortic root thickening, increased root stiffness and dilatation. Valve regurgitation was seen in about 50% of patients. It was also shown that aortic root and valve disease progressed over time and were associated with cardiovascular morbidity [4, 6].

Prevalence of aortic insufficiency advanced with age, disease duration, and presence of peripheral joint disruption. Graham and co-authors have shown a prevalence of 10.1% among patients who suffered ankylosing spondylitis for 30 years, compared with 1% of patients ill for five years. Prevalence has doubled in a subgroup of patients with peripheral joint damage (except femur and shoulder) [4, 9].

Aortitis was first described by Bulkley in 1973. Proximal aortic wall behind and above the Valsalva sinus, as supported by literature data, is thickened primarily due to healing and proliferation of adventitious. Vasa vasorum surrounded by plasma cells and lymphocytes, often making their stenosed lumen. Aortitis can extend below the aortic root to the base of mitral valve and interventricular septum inside. Scar tissue located below the mitral valve, according to scientists, results in a fibrous subaortic ridge. The inflammatory process is extended distally, usually by no more than a few centimeters within the ascending aorta, although there have been cases of larger expansions [4, 10].

Material and Methods

In our study, 137 patients were included with ankylosing spondylitis. The aim of the study provided for the peculiarities of damage to the heart in patients with ankylosing spondylitis. Tasks led to study in evaluating features of valvular damage, damage assessment of contractile function of the pericardium and ventricular myocardium, as well as estimating the degree of expression variations and disturbances of rhythm and conduction in such patients. Patients included in the study were undergoing extensive clinical examination. Using questionnaires of clinical diseases and laboratory explorations, the following were conducted: general analysis of blood, general analysis of urine, plasma glucose (glycemic profile), glycosylated hemoglobin (if necessary), profile lipid lipodograma, C-reactive protein, latex test, fibrinogen, coagulograma, transaminases, HLA-B27 determination. In all patients with ankylosing spondylitis, the following laboratory investigations were conducted: ECG in 12 standard derivatives, exercise stress test with dosed, the 24-48 hour Holter monitoring ECG, Doppler EchoCG.

Study exclusion criteria included patients younger than 18 and older than 60 years, diabetes type I or type II developed by the onset of the disease, dyslipidemia, congenital defects and rheumatic valvular disease, liver cirrhosis, obesity (BMI > 25 kg/m²), treatment GCS-term (> 1 month) or > 1mg/kg/body (> 2 week).

Results and Discussion

Results of our study showed that the average age of patients was 43.5 ± 0.28 years, the duration of disease was 8.2 ± 0.33 years and the ratio of men to women was 6:1.

Aortic valve damage is proved in 1-10% of patients with ankylosing spondylitis [10]. Differences within subgroups of patients, such as age and disease duration may partially explain the variety of expression of these events. Aorta and aortic valve damage is usually a feature of disease duration in adults, although there have been cases in children. Graham aortic

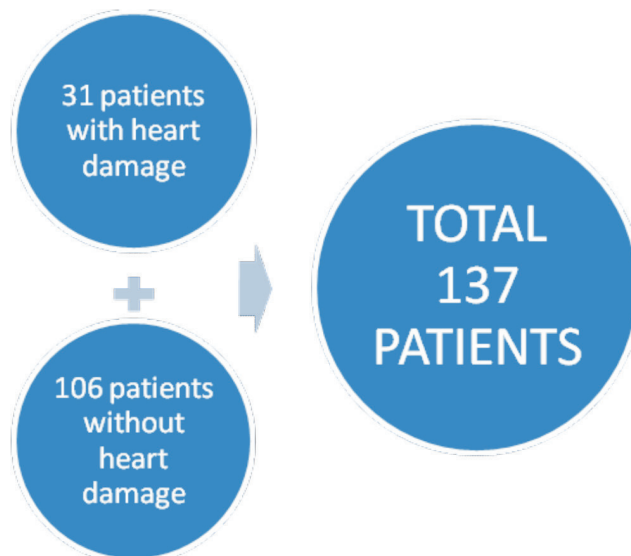


Fig. 1. Heart damage of patients with ankylosing spondylitis.

insufficiency detected only 21 of 519 ankylosing spondylitis patients compared with 3 of 508 - the control group with rheumatoid arthritis, and conduction abnormalities were present in 1-33%. Aortic valve damage in these varieties may be due to differences within the group of patients [5, 10].

According to the retrospective study we conducted, of the total 137 patients with ankylosing spondylitis, 31 of them have heart damage, which was 22.6% (fig. 1). Aortic valve damage occurred in eight patients, valvular insufficiency manifested by different degree preferred grade II and III (68%). In five patients with damage of the aortic valve (62.5%) echocardiographic data was recorded for aortosclerosis, which, according to the literature, is due to advancement in the atherogenic process persistent chronic systemic autoimmune inflammatory background [2, 10]. Aortosclerosis in these patients correlated significantly ($p < 0.01$) with ESR's growth of over 35 mm/h ($r = 0.98$), increased level of CRP ($r = 0.92$), fibrinogen over 4.5 ($r = 0.96$) (fig. 2).

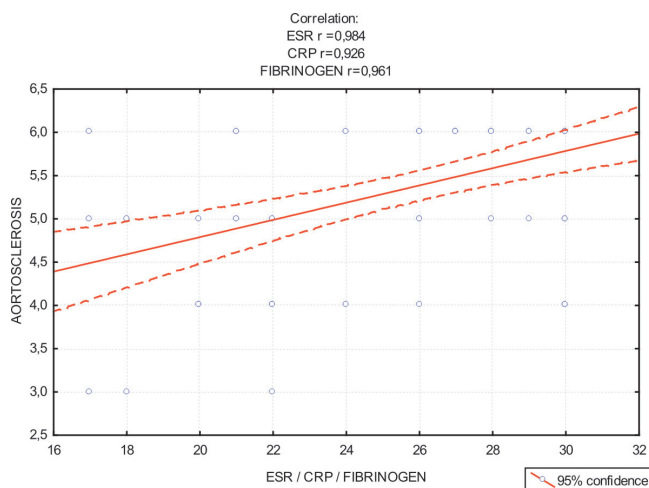


Fig. 2. Correlations between aortosclerosis and ESR, CRP and fibrinogen.

Thus, early detection of cardiac damage, particularly aortic valve damage, may have important prognostic and therapeutic aspects. Aortic root dilatation and the presence of a subaortic bump or ridge on the echocardiographic examination have been reported as evidence of preclinical aortic valve disease. Direct detection of aortic incompetence is now possible using Doppler echocardiography technique. Preclinical aortic incompetence was demonstrated in 2 recent studies [3, 7]. Prospective study using Doppler echocardiography extends our knowledge of the prevalence and results of aortic valve damage in ankylosing spondylitis and prognosis could help to predict the risk of severe valvular damage. Doppler echocardiographic examination of valve damage helps to identify patients at risk for endocarditis, such as those undergoing joint surgery.

Mitral regurgitation, supported by literature data, is uncommon but serious. Prevalence of mitral valve prolapse is higher than that found in the general population [6, 7].

Similarly, the prevalence of disorders expressed by atrioventricular block increased by 0.6% from disease progression after 5 years; 8.5% over 30 years [5]. In addition, the prevalence of aortic valve failure doubled when peripheral joints were affected. In our study, we found that 24 (77.4%) patients, 31 of those with heart disease, electrocardiographic and Holter monitoring, have resulted in intraventricular conduction abnormalities, of which 12 (38.7%) patients assessed the degree AV block I and II.

Because intracardiac conduction abnormalities may be transient, the frequency and duration of subsequent electrocardiographic monitoring investigations can play an important role. The prevalence of conduction disturbances is higher in patients with aortic valve damage. A wide variety of conduction defects were described, including first, second, and third degree atrioventricular block, bundle branch block, fascicular block, Wolf-Parkinson-White syndrome [1, 9]. Conduction disturbances pass spontaneously, even in cases of complete intracardiac blockage. Electrophysiological investigations in patients with intracardiac complete blockage, suggests that this block is localized preferentially in the atrioventricular node, although it is a possibly impaired conduction system [9].

Aortic insufficiency or disorders of conduction can be a clinical manifestation of ankylosingspondylitis. Bergfeld and colleagues completed a study which involved 223 patients with complete atrioventricular block, and found that in 7 of them that ankylosingspondylitis was present [1, 3, 7]. Eversemeyer and collaborators have found two patients with aortic valve damage, which after further investigations, spondiloarthritis was diagnosed with spondylitis [2, 5]. So, in the absence of other known causes of aortic insufficiency or conduction disturbances one should take into account the possibility of ankylosingspondylitis, particularly in younger men. The presence of cardiac symptoms depends on the location of pathology. Effort angina may occur, dyspnea, fatigue, or effort syncope Stokes-Adams attacks, but the clinical manifestation may be masked by ankylosingspondylitis. Chest pain can be interpreted as musculoskeletal pain rather than angina, and

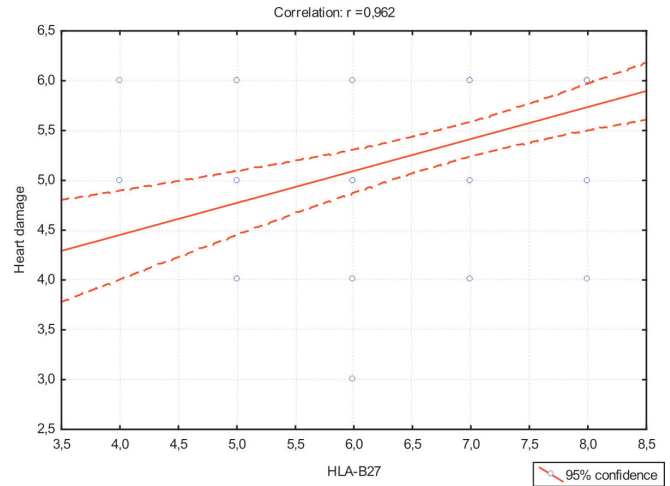


Fig. 3. Correlations between heart damage and HLA-B27 antigen.

dyspnea may be regarded as a manifestation of a musculoskeletal disability [3, 7].

Research conducted shows a slight increase in mortality of patients with ankylosingspondylitis, the effect being the main cause of cardiovascular death [8, 9, 10].

Current studies show no weight antigen HLA-B27 prevalence in patients suffering from aortic insufficiency, spondiloarthritis not affected by spondylitis. There is evidence, however, showing an increased incidence of HLA-B27 in men with complete heart block [10]. Our investigation revealed a close correlation between HLA-B27 antigen with cardiac pathology ($R = 0.96$, $p < 0.001$) (fig.3). Similarly, in these patients was assessed and an increased incidence of pleurisy, but may be due to duration of illness is associated with both diseases.

In recent years, emphasis has been placed on the recognition of ventricular myocardial damage in ankylosing spondylitis. Rebeiro has found that five of 28 patients with ankylosing spondylitis had dilated left ventricle and that its contractile function was disturbed [7, 8]. Brewerton showed impaired left ventricular diastolic function on echocardiography in 16 of 30 in male patients with ankylosing spondylitis who had

Z = Distance Weighted Least Squares
Correlation: ESR $R=0,92$ / CRP $R=0,96$ / FIBRINOGEN $R=0,82$ / BASDAI $R=0,91$

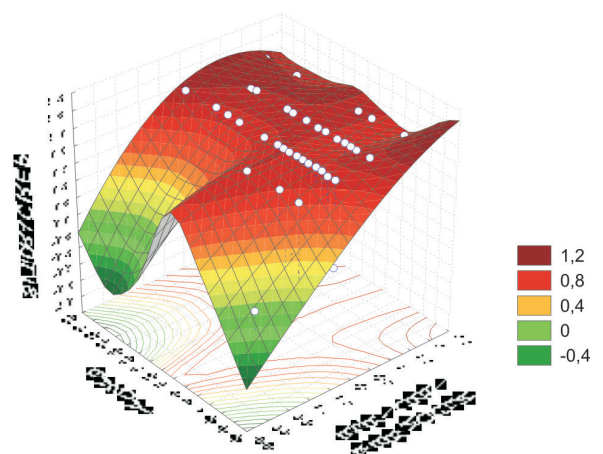


Fig. 4. Correlations between heart damage and HLA-B27 antigen.

cardiorespiratory symptoms or known heart disease [3, 8]. Conclusions were strengthened by the presence of excess tissue in the myocardium. Computerized image analysis of myocardial tissue obtained at necropsy of 28 patients showed the presence of interstitial reticulin 30.7%, versus 17.7% in the control group, depending upon age and gender ($p < 0.0001$).

Unlike rheumatoid arthritis in ankylosing spondylitis pericarditis has a clear clinical manifestation - both clinically and pathologically. Clinically evident pericarditis was only present in 2 of 222 patients with ankylosing spondylitis [3]. The retrospective study we conducted found only three patients with echocardiographic signs of pericarditis, which correlated with advanced levels of systemic inflammatory process. Determined corresponding to particular interdependence between pericarditis and ESR's value ($R = 0.92$, $p < 0.01$), CRP ($R = 0.96$, $p < 0.001$), BASDAI score ($R = 0.91$; $p < 0.01$) and fibrinogen ($R = 0.82$, $p < 0.05$) (fig. 4).

According to literature data, pericarditis is a more common clinical sign of Reiter's syndrome than in ankylosing spondylitis [5, 8, 9]. In patients with ankylosing spondylitis, there have been few cases of subacute bacterial endocarditis, which is surprising if one takes into account defects that predispose it [9]. It was also recorded in association with aortic arch syndrome ankylosing spondylitis [10]. Some authors describe the possible occurrence of pulmonary heart [4, 6].

Patients with angina pectoris require careful clinical examination in order to detect disturbances before administering β -blockers or calcium channel blockers, as they have an inhibitory effect on system management. Cardiostimulating proved effective in treating symptoms of intracardiac block, but in asymptomatic patients may be taken and tactical surveillance [4, 9]. Patients with heart disease exercise should continue to maintain posture and spinal mobility, and all patients with valvular lesions should be informed about methods of prevention of subacute bacterial endocarditis [10].

Conclusions

Thus, cardiovascular pathology in ankylosing spondylitis is polymorphic and a significantly worse prognosis. Knowledge of the genesis of cardiovascular diseases in ankylosing spondylitis is limited: unknown trigger antigen pathogenetic mechanisms of development of inflammation in the wall of the aorta and the aortic valve is not clear, because of selective involvement in pathological process of left ventricular myocardial muscle and its impact on immune system. In our study, patients with significant frequency have been manifested by valvular heart impairment (particularly aortic), disorders of intraventricular conduction and exsudative pericarditis. They are expressed in such patients who have not received adequate

medical treatment, or when medication was abandoned. It was significantly expressed in systemic inflammatory syndrome, which closely correlated with the degree of cardiac involvement. Prospect characterizations of cardiovascular damage in these patients will cause irreversible change by targeting of the correct diagnosis and will improve prognosis in these patients.

References

1. Peteres MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular Risk Profile of Patients with Spondylarthropathies, Particularly Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34:585-592.
2. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, et al. Concepts and Epidemiology of Spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:401-417.
3. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV. Cardiovascular Disease and Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167-2172.
4. Alves MG, Espirito-Santo J, Queiroz MV, et al. Cardiac Alterations in Ankylosing Spondylitis. *Angiology.* 1998;39:567-71.
5. Brunner F, Kunz A, Weber U, et al. Ankylosing Spondylitis and Heart Abnormalities: Do Cardiac Conduction Disorders, Valve Regurgitation and Diastolic Dysfunction Occur More Often in Male Patients with Diagnosed Ankylosing Spondylitis for Over 15 Years Than in the Normal Population? *Clin Rheumatol.* 2006;25:24-29.
6. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW. Aortic Root Disease and Valve Disease Associated with Ankylosing Spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1397-1404.
7. Yildirim A, Aksoyok S, Calguneri M, et al. Echocardiographic Evidence of Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2002;21:129-134.
8. Bergfeldt L, Edhag O, Vallin H. Cardiac Conduction Disturbances, An Underestimated Manifestation in Ankylosing Spondylitis. *Acta Med Scand.* 1992;232:217-23.
9. Marshall DAS, Murphy E. Subclinical Valvular and Myocardial Disease in Ankylosing Spondylitis. A Doppler Echocardiographic Study. *Br J Rheumatol.* 1998;30:S60.
10. Nagyhegyi G, Nadas I, Banyai F, et al. Cardiac and Cardiopulmonary Disorders in Patients with Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;6:17-26.

Corresponding author

Gonta Liudmila, Doctoral Student

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

11, A. Russo Street

Chisinau, MD-2068

Republic of Moldova

Telephone: +37322 438011

E-mail: gurianova_l@yahoo.com

Manuscript received January 03, 2011; revised manuscript

January 31, 2011

The Role of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR-3) in Uterine Cervix Carcinogenesis

V. Mazuru, L. Saptefrati, T. Globa, V. David, L. Rudico

Department of Histology, Cytology and Embryology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

Abstract

In spite of the huge achievements made in the early detection of uterine cervix cancer, this disease remains one of the most widespread human malignancies throughout the world. Nowadays, there is a tendency of cervical cancer to affect the youth population. Early metastasizing is a critical point in evolution of this disease. Lymphatic vessels (LV) represents the primary route of cancer cells spreading towards the distant sites. That is why understanding of new lymphatics recruitment by the tumor, at molecular level, could be a potent support in solving of metastasizing. VEGFR-3 is a tyrosine-kinase receptor, specific for lymphatic endothelial cells, that being activated provides their proliferation, surviving and migration. It has been demonstrated that VEGF-R3 mediates invasion activity of tumor cells into surrounding stroma and vascular structures. *The aim* of this research was to study the importance of VEGFR-3 in cervical carcinogenesis. *Material and methods:* We studied biological material, taken by targeted biopsy and conization, from women with detectable cervical lesions. Detection VEGFR-3 was made using monoclonal antibody anti VEGF-R3 through Avidin-Biotin working system, LSAB+ technique. Lymphatic microvascular density was assessed by podoplanin labeling, using anti D2-40. A statistical analysis was made with SPSS 13.0. *Results:* We obtained VEGFR-3 expression in LV, blood vessels, tumor mass and stromal cells. The highest density of VEGFR-3 + LV was in CIN III with gradually decreasing in invasive stages. In invasive carcinoma we obtained statistically significant correlation between tumor VEGFR-3 expression and vascular invasion. *Conclusions:* VEGFR-3 is not specific for lymphatic endothelium. It can not be used for alone lymphatic microvascular density assessing. It is actively involved in vascular invasion.

Key words: lymphatic vessels, cervical cancer, lymphatic endothelial cells, vascular invasion, VEGFR-3, D2-40.

Роль рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-3) в процессе канцерогенеза шейки матки

Несмотря на огромный успех, достигнутый в выявление рака шейки матки (РШМ) на ранних стадиях развития, данное заболевание остается одной из самых часто встречающихся злокачественных новообразований во всем мире. На сегодняшний день наблюдается тенденция омоложения РШМ. Раннее метастазирование является ключевым моментом в эволюции заболевания. Лимфатические сосуды представляют собой первичный путь распространения опухолевых клеток. В связи с этим, понимание механизмов образования лимфатических сосудов на молекулярном уровне, может помочь решить эту проблему. VEGFR-3 является тирозин-киназным рецептором. Он находится на поверхности лимфатических эндотелиальных клеток, при активации которого происходит их пролиферация, миграция и выживание. Было доказано, что VEGFR-3 регулирует инвазию раковых клеток в строму и сосуды. *Цель работы:* изучить роль VEGFR-3 в канцерогенезе РШМ. *Материал и методы:* был изучен биологический материал, полученный посредством прицельных биопсий и конизаций у пациенток с макроскопически выявленным поражением шейки матки. Для определения VEGFR-3 была использована система Avidin-Biotin, техника LSAB+, с применением первичного антитела анти VEGFR-3. Для определения лимфатических сосудов были использованы моноклональные антитела анти D2-40. Статистический анализ данных был произведен при помощи SPSS 13.0. *Результаты:* мы выявили экспрессию VEGFR-3 не только в лимфатических сосудах, а также в кровеносных сосудах, в опухолевой массе и клетках стромы. Наибольшая плотность лимфатических сосудов была определена на стадии CIN III (интраэпителиальная цервикальная неоплазия), с последующим прогрессивным уменьшением. На стадии инвазивного рака мы получили статистически значимую корреляцию между интенсивностью экспрессии VEGFR-3 опухолью и сосудистой инвазией, а также между интенсивностью экспрессии VEGFR-3 опухолью и внутрисосудистыми опухолевыми эмболами. *Выводы:* VEGFR-3 не является специфическим маркером для лимфатического эндотелия. Данный маркер не может использоваться самостоятельно для определения лимфатической микрососудистой плотности. VEGFR-3 активно вовлечен в процесс сосудистой инвазии.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, рак шейки матки, лимфатические эндотелиальные клетки, сосудистая инвазия, VEGFR-3, D2-40.

Introduction

The role of HPV in cervical carcinogenesis is well-established and documented. This fact allowed the researchers to perform different strategies focused mainly on the prevention of this type of neoplasia, in contrast with other tumor diseases. As a result, both the morbidity and the mortality drastically decreased. Despite the facts named-above, cervical cancer remains one of the most frequent tumors, especially in those countries where the screening methods are not set enough.

There is a critical moment, related to its size, till which the newly-grown tumor can develop without any blood supply support. Overcoming this moment does not disturb the continuing development of the neoplasm. It happens due to

a secretion of a wide variety of active substances (growth factors, cytokines), by the tumor cells and the stromal elements, which lead to the development of new blood vessels from the preexisting ones. This phenomenon, called angiogenesis (AG), not only provides the tumor with necessary nutrients and gasses, but also represents a gate for the neoplastic cells spread to the distant sites. A lot of varieties of human tumors, in parallel with blood vessels, co-opt the new lymphatic vessels, also, through lymphangiogenesis (LAG). The lymphatic vasculature, as well as the blood network, plays a crucial role in the tumor cells spreading. The lymphatic vessels represent the main ways which through the regional lymph nodes are metastatically affected. The importance of tumoral LAG beco-

mes clear in the light of the effects which consequently appear after metastatic damage of the regional lymph nodes. Their affection hardly influences clinico-pathologic parameters, such as: tumor grading, therapeutic management, surviving.

The most effective mitogens for endothelial cells are represented by a family of glycoproteins called VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), which includes VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D and PlGF (*Platelet Derived Growth Factor*). These growth factors are key regulators of vasculogenesis, AG and LAG, and promote their specific effect via transmembrane tyrosin-kinase receptors: VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3. VEGF-A and VEGF-B are specific ligands for VEGFR-2 and VEGFR-1, and promote AG. VEGF-C and VEGF-D are ligands for VEGFR-3 and promote LAG. VEGFR-2 can bind not only proangiogenic mediators, but also VEGF-C (in its fully enzyme processed variant), whereas VEGFR-3 has affinity only for growth factors which induce lymphangiogenic signals.

During the early embryonic development VEGFR-3 is expressed in blood endothelial cells (BEC), and represents a key regulator of primary capillary plexus formation [5]. Contact with vascular smooth muscle cells (vSMC) downregulates the VEGFR-3 in endothelial cells [17]. Once the LAG begins, the expression of VEGFR-3 gradually decreases in blood vessels, and eventually becomes restricted to the lymphatic vessels and fenestrated blood capillaries. VEGFR-3 is responsible for the proliferation, migration and organization of new lymphatics. Continues ligand-induced activation of newly-formed lymphatic endothelial cells (LEC) by VEGFR-3 provides their surviving during embryogenesis and postnatal period (first two weeks), after which lymphatic vessels become independent of VEGFR-3 [1]. In adults, VEGFR-3 remains expressed in lymphatic vessels devoid of vascular smooth muscle cells. This finding suggests that VEGFR-3 is important in nascent blood vessels and is redundant when vessels are mature. VEGFR-3 gene-targeted mice have severe heart failure with embryonic mortality at E9.5 (E-embryonic day) due to catastrophic defects in remodeling of the primary venous plexus. Early embryonic lethality of the VEGFR-3 null-mice hampered the assessment of the importance of this growth factor receptor in LAG, because these mice die before the emergence of the lymphatic vessels [2]. However, the identification of missense mutations in VEGFR-3 in patients with hereditary lymphedema has provided the support of this gene in lymphatic development [4].

It is widely accepted that VEGF-C/VEGFR-3 axis plays the crucial role in LAG. Skobe M. et al. [12] described a correlation between VEGF-C levels and VEGFR-3 amount in intratumoral area of breast cancer. Moreover, they showed dependence between VEGFR-3 phosphorylation activity, induced by VEGF-C overexpression, and regional lymph nodes metastases. In animal models, the induction of LAG by VEGF-C/VEGFR-3 axis increased tumor metastases via the lymphatic system [13].

In addition to its expression on LEC there are a lot of papers which describe the expression of VEGFR-3 in vascular tumors [10], lymphangiomas [9], Kaposi sarcoma,

myoepithelial cells in mammary glands [3], neoplastic cells in a wide variety of solid human tumors, monocytes, macrophages, dendritic cells, blood endothelial cells (BEC). These data have shown that VEGFR-3 expression is not restricted to endothelial cells. There is a growing body of evidences that VEGFR-3 expression and function correlate with metastatic activity of cancer cells in solid tumors.

The aim of this study was to elucidate the features of VEGFR-3 expression in all stages of the uterine cervix neoplasia progression.

Material and methods

We studied biological material taken by targeted biopsy and conization, from women with macroscopically detectable lesions of the uterine cervix area, at the Institute of Oncology from 2006 to 2009. For each case we made routine histological staining with hematoxylin and eosin, in order to establish the morphological diagnosis and tumor grading, as well. As a result, we obtained following lesions: squamous cell metaplasia – 12 cases (n = 12), CIN I (n = 8), CIN II (CIN II - 6), CIN III (n = 24), microinvasive carcinoma (n = 16) and invasive squamous cell carcinoma (n = 26). Additional 5 µm thick sections, for each case, we stained with anti VEGFR-3. Immunohistochemical staining was performed in accordance with LSAB+ technique, using Avidin-Biotin working system. As a primary monoclonal antibody we used anti VEGFR-3 (Santa Cruz, US Carpinteria), 1:200. After antigen retrieval, performed by heating with microwave oven in retrieval solution pH6 (Dako Cytomation), we incubated the specimens with primary antibody for 30 minutes. Incubation time for both, secondary and tertiary antibodies was 15 minutes. After applying each antibody, we rinsed specimens carefully with PBS buffer phosphate solution pH 7.2. Nuclei counterstaining we made with Lille modified hematoxyline. For lymphatic microvascular density assessment, we used D2-40 immunolabeling. Staining with D2-40 (clone D2-40, Dako Cytomation, Denmark) was made on additional sections, for each case, using the same technique and working system. The entire immunohistochemical technique was performed by autostainer (Dako Cytomation). Images were taken with Nikon Eclipse (E600) photo camera. Counting of immunolabeled lymphatic vessels was done using the method proposed by Van der Auwera [15]. Evaluation of the intensity expression of VEGFR-3 was made using a scale with 4 values: 0 – absence of expression; 1 - low intensity; 2 – intermediate expression; 3 – high intensity. Statistical analyses of obtained data we made with SPSS 13.0, using Paired-Samples T Test and bivariate correlation, where $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Squamous metaplasia: D2-40 positive lymphatic vessels (LV) were large, with wide lumen, placed in deep stroma. We found VEGFR-3+ LV and blood vessels (fig.1). In all cases, the squamous stratified epithelium was negative for VEGFR-3, whereas the basal layer was positive, and considered as inner positive control. VEGFR-3 positive cells were not present in stroma.

CIN I and II: The shape, localization and size of LV were not significantly different in comparison with squamous metaplasia. On the other hand, in CIN II stage, small vascular structures appeared with VEGFR-3 positive endothelium. Among these vessels not only LV but also blood vessels were present, deduction made on the presence of erythrocytes into their lumen. The intensity of VEGFR-3 expression by the neoplastic epithelium ranged between 0 and 2. We also noticed the presence of few cellular elements in stroma, positive for VEGFR-3.

CIN III: LV were present not only in deep stroma, but also in lamina propria, just in front of the epithelial mass (fig.2). Almost all vascular structures from superficial lamina were small, flattened, elongated, with narrow lumen. Many of VEGFR-3+ vessels were blood vascular structures. We found a discontinuous pattern of D2-40 expression by the basal layer of stratified epithelium. Epithelial expression of VEGFR-3 was present in 71.2% (19 cases). The mean value of the expression intensity was 2.

Microinvasive carcinoma: The density of LV was lower than in CIN III. Morphological features of LV were approximately the same like in severe intraepithelial neoplasia. A lot of vessels were placed in immediate vicinity of invasive front. We noticed that mainly small vessels express VEGFR-3. Inside the tumor mass expression was heterogeneous. Usually, the central part of the tumor had more intensive expression than the invasive front (fig.3). The number of the stromal cells, positive to VEGFR-3 was significantly higher than in previous stages of uterine neoplasia progression.

Invasive carcinoma: We found LV not only in the stroma, but also inside the tumor mass. Both vascular densities, detected with D2-40 and VEGFR-3 (fig.4), were much higher in peritumoral area than in intratumoral. LV from the peritumoral stroma were larger and perfusable, in comparison with those, placed intratumorally. Vascular invasion was detected in 15 of 26 cases (57.7%) of invasive carcinoma. Intratumoral LV were detected in 25 cases (96.1%). In 3 cases (11.5%) we found intratumoral LV with emboli (fig.5), and in all these specimens peritumoral LV were also invaded. Peritumoral invaded LV were large, with well-distinguished lumen (fig.6). VEGFR-3 expression in the tumor mass had the same features with expression in microinvasive carcinoma (fig.7). In 5 cases – 19.23% - we detected diffuse, strong VEGFR-3 expression in tumor mass (fig.8). The intensity of VEGFR-3 expression by the vascular emboli was always higher than the expression by the tumor mass. We also found, statistically significant correlation ($p = 0.037$) between tumor expression of VEGFR-3 and vascular invasion. Numerous stromal cells were positive for VEGFR-3.

Table 1

Marker	Squamous metaplasia	CIN I	CIN II	CIN III	Microinvasive carcinoma	Invasive carcinoma
D2-40	9.2	10.5	13.8	18.71	16	8.5
VEGFR-3 (LV)	3	3.6	4.2	8.2	8	4.6
VEGFR-3 (general vascular density)	1.6	7	9.4	21	17.3	12.6

Discussions

In this study, using monoclonal antibody for VEGFR-3, we demonstrated that this molecular agent is necessary not only for LV formation, but also has a wider spectrum of activity in cervical carcinogenesis.

Initially, it was described as a tyrosine-kinase receptor that binds specifically vascular endothelial growth factors, which enhance the mitogenic activity of lymphatic endothelial cells, VEGF-C and VEGF-D [7]. Further investigations showed that VEGFR-3 is acquired for blood vessels formation, as well [6]. Moreover, using this marker for tumor-induced lymphangiogenesis studying, a lot of researchers revealed its affinity for malignant cells in wide spectrum of solid human cancers. Many consequent molecular investigations showed that intensity of VEGFR-3 expression correlates with aggressive metastatic behavior of the tumor.

Podoplanin is a transmembranar glycoprotein, expressed in podocytes, fibroblasts, striated muscles, alveolar cells type I, lymphatic endothelial cells. Commercially available marker for podoplanin – D2-40 – allows identifying of fixation resistant epitope in formalin fixed and paraffin embedded sections, and seems to be the most specific lymphatic marker [14].

Each tumor produces a wide variety of molecular factors that provide the formation of own tumor vascular supply. Gradually, during the tumor progression, in this process stromal cellular elements are actively involved. As a result, the density of newly-formed blood and lymphatic vessels increases. In this study, we obtained a linear increasing of D2-40+ LV till CIN III stage. Beginning with microinvasive carcinoma stage, LV density progressively decreased. Our data are consistent with results of other authors [16]. This phenomenon could be explained by the fact that tumor, in its invasive stage of progression, destroys vessels rather than induces formation of others. It is well known that VEGF-C overexpression activates VEGFR-3. We have reported that intensity of VEGF-C expression correlates with the stage of uterine cervix neoplasia progression, being the highest in the invasive carcinoma stage [8]. In this case appears one question: if VEGF-C overexpression is the highest in invasive carcinoma, why the density of VEGFR-3 LV is so low in the same stage? We think that there is nothing surprising in this situation, and explain this high discrepancy between VEGFR-3 and VEGF-C expression by the fact that receptor is hidden by its ligand.

Expression of VEGFR-3 in blood endothelial cells was often previously reported. Moreover, it has been suggested that this lymphatic specific receptor, is necessary for tumor-induced angiogenesis. It has been shown that VEGFR-3 has a crucial role in early blood vessels formation. It has been suggested that tumoral angiogenesis repeat the same stages, and each stage is regulated by the same molecular players, embryonic angiogenesis passes through. In this research, almost all blood vessels were small, an indication that these vessels were young. However, we can not explain the positive reaction of endothelial cells from large blood vessels. Expression of VEGFR-3 in blood endothelial cells makes it improperly for lymphatic microvascular density assessing.

At the moment there are some strong debates about the expression of VEGFR-3 in tumor mass. Tatiana Petrova et al. [11], consider that this receptor's expression is restricted in solid tumors to lymphatic and blood endothelium. On the other hand, there is an increasing body of evidences about its expression not only by the tumor mass, but also by the stromal cells. Our data are consistent with the second opinion. Tumoral expression of VEGFR-3 correlated with vascular invasion, in our study, whereas it has been proved that VEGFR-3 together with VEGF-C, increase the motility of neoplastic cells and facilitate vascular penetration.

Concluding remarks

During the cervical carcinogenesis, VEGFR-3 plays a multifactor role. It is involved in formation of blood and lymphatic tumor-derived vasculature. This molecular agent has a highly-expressed heterotopic affinity. Hiding of the receptor by its ligand and concomitant expression by the lymphatic and blood endothelial cells makes impossible the studying of lymphatic microvascular density, using only VEGFR-3. It is needed to duplicate the procedure with D2-40. Positive immunoreactivity of all intravascular emboli, corroborated with statistically significant correlation between tumor expression of the marker and vascular invasion, strongly indicates the crucial importance of VEGFR-3 in metastasizing. Taken together, all these findings show that targeted anti VEGFR-3 blocking could a potent therapeutic strategy against tumor progression, especially vascular invasion and metastases, during the cervical carcinogenesis.

Acknowledgements

The authors are grateful to Professor Marius Raica and Doctor Anca Maria Cimpean from Angiogenesis Research Center, MPhU "Victor Babeș", Timișoara, Romania, for their excellent logistic, technical and financial support.

References

1. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and disease. *Nature*. 2005;438:946-953.
2. Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, et al. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science*. 1998;282:946-949.
3. Filho AL, Martins A, Costa ASM, et al. VEGFR-3 expression in breast cancer tissue is not restricted to lymphatic vessels. *Pathology - Research and Practice*. 2005;201:93-99.
4. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, et al. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67(2):295-301.

5. Kaipanen A, Korhonen J, Mustonen T, et al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995;92:3566-3570.
6. Kubo H, Fujiwara T, Jussila L, et al. Involvement of vascular endothelial growth factor receptor-3 in maintenance of integrity of endothelial cell lining during tumor angiogenesis. *Blood*. 2000;96:546-553.
7. Kubo H, Fujiwara T, Jussila L, et al. Involvement of vascular endothelial growth factor receptor-3 in maintenance of integrity of endothelial cell lining during tumor angiogenesis. *Blood*. 2000;96:546-553.
8. Mazuru V. Dinamica expresiei factorului de creștere al endoteliului vascular-C în leziunile preneoplazice și neoplazice de cervix uterin. *Anale Științifice*. 2010;9:143-149.
9. Norgall S, Papoutsis M, Rossler J, et al. Elevated expression of VEGFR-3 in lymphatic endothelial cells from lymphangiomas. *BMC Cancer*. 2007;7:105.
10. Partanen TA, Alitalo K, Miettinen M. Lack of lymphatic vascular specificity of vascular endothelial growth factor receptor 3 in 185 vascular tumors. *Trends Immunol.* 1999;86:2406-2412.
11. Petrova TV, Bono P, Holnthoner W, et al. VEGFR-3 expression is restricted to blood and lymphatic vessels in solid tumors. *Cancer cell*. 2008;13:554-556.
12. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat. Med.* 2001;7:192-198.
13. Su JL, Yen CJ, Chen PS, et al. The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *British J. Cancer*. 2007;96: 541-545.
14. Șaptefrați L, Cimpean AM, Ciornii A, et al. Identification of lymphatic vessels and prognostic value of lymphatic microvessel density in lesions of the uterine cervix. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2009;50(4):589-594.
15. Van der Auwera I, Cao Y, Tille JC, et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer*. 2006;95(12):1611-1625.
16. Van Trappen PO, Steele D, Lowe DG, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D, their receptor VEGFR-3, during different stages of cervical carcinogenesis. *J Pathol*. 2003;201:544-54.
17. Veikkola R, Lohela M, Ikenberg K, et al. Intrinsic versus microenvironmental regulation of lymphatic endothelial cell phenotype and function. *FASEB J*. 2003;17:2006-2013.

Corresponding author

Mazuru Vitalie, M.D., Assistant Professor
 Department of Histology, Cytology and Embryology
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 192, Stefan cel Mare Avenue
 Chisinau, MD-2004
 Republic of Moldova
 Telephone: +37322 205229
 E-mail: vitaliemazuru@yahoo.com

Manuscript received November 25, 2010; revised manuscript
 January, 2011



Optimization of the Complex Treatment in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease in Association with Ischemic Cardiopathy

C. A. Mahmoud, M. Gh. Țiberneac, I. V. Butorov, S. I. Butorov, I. Cosciug, Gh. Necula, L. Cotorobai

Department of Internal Medicine
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

Abstract

In 46 patients with chronic obstructive lung disease in association with ischemic cardiopathy we studied the influence of low intensity laser radiation on the clinical symptoms and the inflammatory process of the disease. The inclusion of low intensity laser radiation in the complex therapy of these patients leads to a more pronounced regression of the main symptoms of the disease and the diminishing of the cumulative index by 2.1 times, while in patients being administered solely the standard therapy – only by 1.3 times. The therapy including low intensity laser radiation determined the lowering of weekly angina pectoris seizures by 87%, while in the control group the same index diminished by 45%. It was registered normalization of the laboratory indices that characterize the activity of the inflammatory process sooner by 3-4 days while administering low intensity laser radiation in comparison with the control group.

Key words: low intensity laser radiation, chronic obstructive lung disease, ischemic cardiopathy.

Оптимизация комплексного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца

У 46 больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца изучено влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на динамику клинических проявлений заболевания и активность воспалительного процесса. Включение в комплексную терапию низкоинтенсивного лазерного излучения способствует более ранней регрессии основных клинических симптомов заболевания и снижению общего кумулятивного индекса в 2,1 раза, тогда как у больных, получавших только базисное лечение, снизился лишь в 1,3 раза. Проводимая терапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения способствовала уменьшению на 87% количества ангинозных приступов в неделю, в то время как в группе контроля – на 45%. Нормализация лабораторных показателей, характеризующих активность воспалительного процесса на фоне низкоинтенсивного лазерного излучения, происходила на 3-4 дня раньше по сравнению с показателями группы контроля.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory respiratory disease, predominantly affecting the distal portions of the airways and lung parenchyma with the development of emphysema, manifested by partially reversible airflow limitation, progressive evolution and gradually increasing symptoms of chronic respiratory failure. Currently COPD occupies the 4th place in the world by mortality index in the group of age over 45 years, and is one of the diseases whose mortality index continues to rise. The social importance of the problem is determined by the increase of COPD morbidity, the progressive type of the disease which leads to cardiopulmonary failure and, eventually, to persistent loss of working capacity of the active population, all of these resulting in a changing of the social status of patients and the decreasing quality of life [1, 2, 3].

Although the disease affects primarily the lungs, it is also characterized by systemic manifestations. This is due to a variety of pathogenic mechanisms, not fully investigated yet. Among the reasons for development of systemic manifestations, in addition to hypoxemia, smoking and sedentary lifestyle, an important place is occupied by systemic inflammation, a process involving various organs and systems [4]. Large epidemiological studies have shown that cardiovascular changes are detected in more than 50% of patients with COPD [4, 5].

The prognosis for these patients is the worst when COPD evolves in combination with cardiovascular diseases. Patients with severe COPD have a high risk of sudden death. One of the most common causes that lead to the development of sudden death is heart rhythm disorders [8, 9, 10]. Common problems in patients with COPD are various clinical forms of supraventricular and ventricular arrhythmias. However, it should be noted that the data presented in the literature are controversial. Fluctuations on different data arrhythmias in patients with COPD may be explained by the diversity of the populations involved in clinical trials, phases of the disease and severity of clinical symptoms of COPD, as well as methodological peculiarities of the ECG recording and monitoring. Another important cause of arrhythmia episodes are the medications administered to these patients for the treatment of COPD: theophylline, digoxin, β -adrenoreceptor agonists; the risk of these drugs' cardiotoxic effects increases especially in COPD exacerbations, when the preparations' doses are considerably increased on the background of pronounced hypoxemia [3, 4, 7]. It should be noted that the concomitant progression of coronary disease and COPD occurs due to common pathogenic links: development of secondary pulmonary hypertension increases the pressure in the heart's right chambers and in the left atrium, thus worsening the state of coronary flow reserve which, in its turn, increases the myocardial ischemia in both ventricles and leads to coronary disease progression and cardio-pulmonary failure.

Considering the foregoing, the development of new non-drug methods of treatment of coronary heart disease associated with COPD exacerbations is current, it will allow the reduction medicinal preparations dosage and subsequent reduction of iatrogenic influence on the cardiovascular system. A particular attention is given to the usage of low-intensity laser irradiation (LILR) in comorbidities as a method of treatment of COPD and associated coronary heart disease, which has anesthetic, anti-inflammatory and regenerative effects on microcirculation and local tissue [6].

Aim of the study – to increase the effectiveness of the complex treatment of patients with COPD and associated ischemic heart disease using low-intensity laser irradiation.

Material and methods

The study included a total of 46 patients with stage II COPD associated with angina pectoris of effort FC II, aged 40-70 years (mean age - 54.5 ± 7.54 years), the main disease duration ranged between 5-40 years with an average duration of 10.3 ± 5.3 years. The diagnosis of COPD was established in accordance with the recommendations of the international protocol of GOLD (2003) and in accordance with the results of clinical, electrocardiographic, radiographic, bronchoscopic and laboratory examinations. The diagnoses of heart disease and post-infarction cardiosclerosis were established in accordance with the recommendations of OSRC and ICD-10.

The inclusion criteria for patients included in the study groups were: patients treated inpatient or outpatient, both sexes, medium severity COPD and associated coronary heart disease, angina pectoris of effort FC II. The exclusion criteria were: congenital and acquired heart defects, unstable angina, severe heart rhythm disturbances, associated asthma, systemic diseases of the connective tissue, pathologies of the hepatobiliary system with portal hypertension, blood diseases.

ECG examination included the 12 standard derivatives, was performed according to the standard protocol, with subsequent measurement of basic parameters. We used the Holter ECG monitoring (Holter-ECG) to view the ventricular activity with further processing of the results. All patients were evaluated by Doppler-echocardiography to study the intracardiac hemodynamics according to recommendations of the ASE, with subsequent calculation of the pulmonary artery systolic pressure (PASP) and mean pulmonary artery pressure (MPAP), the end-systolic (ESV) and end-diastolic

(EDV) volumes, the minute volume (MV) and stroke volume (SV) of the left (LV) and right (RV) ventricles.

All patients with stage II COPD associated with angina pectoris of effort FC II were randomized into 2 groups: group I (main group, n = 24), who were administered, in addition to the basic treatment, courses of irradiation with low-intensity laser with a wavelength of 0.89 mcm by the method of external irradiation of the indicated segments in the instructional methodology; group II (control group, n = 22) received only basic treatment.

Laser therapy procedures were performed daily over 10-12 days, at a brief duration of action no more than 15 minutes, at a dose not exceeding 0.5 Dm/cm². Laser therapy was administered from day 2-3 after hospitalization and diagnosis of the patient, establishing the degree of the disease and determination of contraindications for treatment.

Statistical processing of the results was performed using the statistical software package Microsoft Excel 2007. Quantitative data recorded with normal distribution are presented as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, and m – the standard deviation. Truthfulness of the results was acceptable when the statistical confidence interval was > 95%. Differences were considered statistically reliable when $p < 0.05$.

Results and discussions

All 46 patients were interviewed. In 43.5% of cases the patients reported such symptoms as palpitations and cardiac rhythm disturbances, which had some connection with complaints from the respiratory system (cough with sputum ($p < 0.05$) and dyspnea ($p < 0.05$)). Short-term pain in the precordial region was found in 30.4% of patients with COPD: in 10.8% of cases the pain was of pungent nature and in 19.6% of cases – of ischemic nature. According to the interview results 76.1% of patients had various types of dyspnea: expiratory – 26.1%, inspiratory – 13%, mixed – 54.4% of cases. Along with the increasing of the obstruction in COPD increases the respiratory activity of the respiratory system by 5-6 times with further development of hyperventilation. Due to these phenomena, the respiratory cycle shortens which leads to the increase of the functional residual capacity of the lungs and, over time, to its dominance on inspiratory reserve lung volume. The most negative impact of this process is the development of respiratory muscle fatigue and in some cases exhaustion. As a result, a reduction of the alveolar ventilation and decrease

Table 1

The dynamics of the main clinical symptoms during the treatment period

Symptoms	Expression of the symptoms (in points)			
	Main group (n = 24)		Control group (n = 22)	
	Initial	End of treatment	Initial	End of treatment
Cough	2.8 ± 0.20	$0.93 \pm 0.16^{***}$	2.7 ± 0.17	$2.0 \pm 0.18^{**}$
Sputum expectoration	2.6 ± 0.19	$1.9 \pm 0.16^{**}$	2.6 ± 0.16	$2.0 \pm 0.13^{**}$
Dyspnea during physical effort	2.4 ± 0.21	$1.2 \pm 0.16^{***}$	2.5 ± 0.18	2.1 ± 0.14
Dry rales in lungs	2.8 ± 0.19	$1.14 \pm 0.09^{***}$	2.7 ± 0.15	$1.9 \pm 0.15^{***}$
Cumulative index	10.6 ± 0.18	$5.17 \pm 0.11^{***}$	10.7 ± 0.16	$8.0 \pm 0.14^{***}$

Note: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ – the differences from the original data are statistically authentic.

Table 2

The dynamics of extra systoles during the treatment period

Extrasystole type	Main group (n = 24)		Control group (n = 22)	
	Initial	End of treatment	Initial	End of treatment
SVES	1482.6 ± 41.5	138.8 ± 9.5*	1491.7 ± 42.5	765.4 ± 5.2*
VES	32.1 ± 2.1	7.9 ± 1.8*	31.8 ± 2.8	14.3 ± 3.2*

Note: * - p < 0.01 – the differences from the original data are statistically authentic.

of the respiratory function leading to increased arterial PCO₂ and hypercapnia develop, these being the biological markers of respiratory failure. In the current study we found that maximum effort during the stress physical effort test (SPT) ST segment depression occurs to 2.1 ± 0.3 mm in patients from the main group and to 2.3 ± 0.2 mm in patients from the control group (p > 0.1). The recovery time of the ECG indexes to the initial ones after stopping the effort timed 4.1 ± 0.4 and 4.2 ± 0.5 min, respectively (p > 0.1). Holter-ECG analysis in the main group revealed the duration of the ischemic episodes of 8.6 ± 0.4 min, in the control group - 9.1 ± 0.5 min (p > 0.1). Average amplitude of ST segment deviation in patients in group I was 1.5 ± 0.3 mm, while in group II - 1.7 ± 0.8 mm (p > 0.1). No statistically significant differences were found between the duration of myocardial ischemia and ST segment deviation amplitude (p > 0.1).

By the end of the treatment, the main symptoms of COPD (cough, sputum expectoration, dyspnea) regressed significantly in patients of both groups, but in patients who applied LILI this indicator had significant dynamics compared with the control group (tab. 1).

Inclusion of LILI in the complex medical measures of patients with COPD and angina pectoris contributed to the decrease of cough from 2.8 ± 0.20 to 0.93 ± 0.16 (p < 0.001), sputum expectoration decreased from 2.6 ± 0.19 to 1.9 ± 0.16 (p < 0.01), the intensity of dry rales over lungs decreased from 2.8 ± 0.19 to 1.14 ± 0.09 points (p < 0.001). After finishing the treatment course, decreasing dyspnea was found in all patients, but it was more pronounced in patients who supplemented LILI to the basic therapy: from 2.4 ± 0.21 to 1.2 ± 0.16 points (p < 0.001), in comparison with the patients

from the control group: from 2.5 ± 0.18 to 2.1 ± 0.14 points (p > 0.1). When using LILI along with the basic treatment the cumulative index decreased by day 10-12 from 10.6 ± 0.18 to 5.17 ± 0.11 (with 51.2%) or 1.5 times in comparison with the data obtained in the control group (from 10.7 ± 0.16 to 8.0 ± 0.14). Significant changes were registered in the quantity and content of sputum under the influence of LILI – the number of leukocytes in the sputum of patients from the main group decreased from 26 ± 4.1 to 11 ± 2.8 l/fov (p < 0.001), while those in the control group – from 28 to 19 ± 3.9 ± 4.5 l/fov (p > 0.1). We also noticed that in patients who were administered LILI therapy, the normalization of the laboratory indices occurred faster by 4.6 ± 0.3 days (p < 0.001), C-reactive protein – 4.5 ± 0.2 days (p < 0.001) and fibrinogen – 3.8 ± 0.18 days (p < 0.001) in comparison with the same data in patients who received only the standard treatment.

Correlation analysis of the results obtained while applying standard treatment completed with LILI therapy showed the following: a marked decrease in the intensity of cough (r = 0.41), significant decrease in the occurrence of dyspnea during easy or medium exercise (r = 0.49), lower number of patients with rales in lungs (r = 0.33).

In patients with COPD and associated ischemic heart disease who applied LILI therapy in addition to the basic scheme was marked the decrease in angina episodes per week with 87.3%, decrease of nitroglycerin consumption to 0-1 tablets per day, decrease of the subjective sensation of shortness of breath, of the palpitations and cardiac rhythm disturbances. This dynamic of symptoms was recorded already after 8-10 days of treatment and remained stable until the end of treatment. The administration of LILI courses caused a reduction

Table 3

The dynamics of the echocardiography parameters of the left ventricle's functioning during the treatment period

Parameters	Main group (n = 24)		Control group (n = 22)	
	Initial	End of treatment	Initial	End of treatment
EDD, cm	5.08 ± 0.21	4.87 ± 0.18	5.12 ± 0.56	5.01 ± 0.56
ESD, cm	3.84 ± 0.23	3.42 ± 0.27	3.69 ± 0.25	3.72 ± 0.23
SF, %	26.27 ± 3.81	31.95 ± 3.74	26.21 ± 4.14	26.42 ± 3.34
EDV, ml	122.4 ± 8.42	117.3 ± 8.51	122.2 ± 8.61	125.6 ± 8.33
ESV, ml	59.73 ± 5.61	47.22 ± 3.85	59.81 ± 6.81	57.89 ± 5.38
SV, ml	61.79 ± 5.81	67.94 ± 5.74	61.90 ± 7.31	66.44 ± 6.26
MV, l/min	4.73 ± 0.95	4.79 ± 0.98	4.71 ± 0.93	4.71 ± 0.88
EF, %	50.31 ± 5.01	58.32 ± 5.43	50.27 ± 4.88	54.07 ± 4.71
IV, ml/min	41.92 ± 4.24	46.62 ± 4.51	41.81 ± 4.26	44.84 ± 4.28
CI, l/min/m ²	3.19 ± 0.42	3.23 ± 0.37	3.17 ± 0.33	3.18 ± 0.43

Table 4

The dynamics of the echocardiography parameters of the right ventricle's functioning during the treatment period

Parameters	Main group (n = 24)		Control group (n = 22)	
	Initial	End of treatment	Initial	End of treatment
EDD, cm	2.34 ± 0.05	2.18 ± 0.04*	2.33 ± 0.04	2.28 ± 0.06
ESD, cm	1.85 ± 0.04	1.65 ± 0.03***	1.88 ± 0.05	1.72 ± 0.05
SF, %	17.1 ± 2.1	23.4 ± 1.9*	17.9 ± 2.4	19.8 ± 2.0
EDV, ml	47.5 ± 3.9	46.5 ± 4.7	46.9 ± 3.6	46.7 ± 3.7
ESV, ml	26.9 ± 2.6	22.4 ± 2.8	27.1 ± 3.8	25.4 ± 4.0
SV, ml	43.1 ± 3.8	48.8 ± 3.1	42.9 ± 4.1	44.1 ± 4.5
MV, l/min	1.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1**	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.3
EF, %	43.1 ± 3.8	48.8 ± 3.1*	42.9 ± 4.1	44.1 ± 4.5
IVRT, ms	127.0 ± 2.6	112.0 ± 2.5***	126.5 ± 2.8	125.3 ± 3.1
PASP, mm Hg	56.4 ± 4.5	34.6 ± 4.1***	56.8 ± 5.8	45.7 ± 5.1
MPAP, mm Hg	37.8 ± 3.2	23.5 ± 3.2***	37.1 ± 2.9	31.4 ± 3.0
E/A	1.05 ± 0.01	1.12 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.08 ± 0.03

Note: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ – the differences from the original data are statistically authentic.

in the duration of angina episodes from 9.1 ± 0.5 to 0.25 ± 0.03 min. ($p < 0.001$), decreased the average amplitude of ST segment deviation from 1.5 ± 0.3 to 0.2 ± 0.1 mm ($p < 0.01$). In the control group, nitroglycerin consumption decreased by 45% and the duration of anginal episodes – from 9.3 ± 0.5 to 2.4 ± 0.09 min. ($p < 0.01$). The ST segment deviation in this group decreased from 1.6 ± 0.3 to 0.7 ± 0.2 mm ($p < 0.01$).

According to Holter-ECG monitoring during the treatment period of patients with COPD who supplemented the basic therapy with LILI, there was a significant decrease of the frequency of ventricular extrasystoles recorded per one day ($p < 0.01$), while supraventricular tachycardia episodes disappeared (tab. 2). The number of supraventricular extrasystoles (SVES) in the observed patients decreased by 90.6%, while on the background of the basic therapy – only by 43.7%. Additional LILI procedures decreased the number of ventricular extrasystoles (VES) from 32.1 ± 2.1 to 7.9 ± 1.8 (by 75.4%, $p < 0.001$), while the basic therapy – from $31, 8 \pm 2.8$ to 14.3 ± 3.2 (by 55.0%, $p < 0.001$).

In tab. 3 the dynamics of the echocardiographic parameters of the left ventricle's (LV) functioning during the treatment period in patients with COPD and associated ischemic heart disease are presented.

Echocardiography examination results (tab. 3) show that the treatment given to patients in group I and group II resulted in an improvement of the studied indices, but none of the groups did obtain statistical authenticity. However, it should be noted that the end-diastolic (EDD) and end-systolic (ESD) dimensions of the LV decreased in patients of both groups, but more pronounced in patients of the main group which administered laser therapy in addition to the basic treatment. In patients of the main group EDD VS decreased by the end of the treatment period in average by 0.21 ± 0.19 cm, while in the control group this index was 2 times worse; ESD VS – in average by 0.42 ± 0.25 cm, while in the control group – only by 0.03 ± 0.24 cm.

The modification of the EDD and ESD resulted in the increasing of LV's shortening fraction (SF), which averaged

$31.95 \pm 3.74\%$ in the main group and $26.42 \pm 3.34\%$ in the control group (1.2 times less). Also there have been positive changes of the volumetric indices of the heart under the influence of combined basic therapy and LILI therapy. Thus, the end-diastolic (EDV) and end-systolic (VES) volumes of LV decreased on average to 117.3 ± 8.51 ml and 47.22 ± 4.85 ml, respectively (initial parameters being: 122.4 ± 8.42 ml and 59.73 ± 5.61 ml, respectively; $p < 0.001$), while in the control group – to 125.6 ± 8.33 ml and 57.89 ± 5.38 ml, respectively. The ejection fraction (EF) also had positive dynamics in both groups: increase by 8.1% in the main group and by 3.8% in the control group.

In tab. 4 the dynamics of the echocardiography parameters of the right ventricle's (RV) functioning during the treatment period in patients with COPD and associated ischemic heart disease are presented.

The data presented in tab. 4 reveals that under the influence of the administered treatment there has been an improvement in almost all studied indices, but these changes depended on the applied scheme. Associated LILI based treatment resulted in an authentic reduction of PASP and MPAP from 56.4 ± 4.5 to 34.6 ± 4.1 mm Hg ($p < 0.001$) and 37.8 ± 3.2 up to 23.5 ± 3.2 mm Hg, respectively ($p < 0.001$). Basic treatment, which was administered to patients of control group, also had a positive but statistically insignificant effect. LILI procedures determined RV's IVRT to decrease from 127.0 ± 2.6 to 112.0 ± 2.5 ms ($p < 0.01$), while the basic treatment – from 126.5 ± 2.8 to 125.3 ± 3.1 ms, which is a positive, but statistically insignificant outcome. The dynamic of the volumetric (ADV and ESV) and dimensional (EDD and ESD) indices was more evident in patients who administered LILI procedures in comparison with those who received only basic treatment.

The reduction of the signs of bronchial obstruction was accompanied by an apparent improvement in comparison with the initial levels of both volume and speed indices of the external respiration functionality (FER). The most authentic changes were produced in the following indices: vital capacity

Table 5

The dynamics of the main ERF parameters, the level of 17-OHCS excretion and the 6-minute walk test results before and after the treatment

Parameters	Main group (n = 24)		Control group (n = 22)	
	Initial	End of treatment	Initial	End of treatment
VC, %	71.5 ± 2.63	81.1 ± 3.47*	63.7 ± 3.28	71.7 ± 3.83
IC, %	58.1 ± 2.8	65.7 ± 2.7*	46.7 ± 2.91	53.9 ± 4.36
MEV1, %	58.7 ± 3.22	67.4 ± 3.13*	47.7 ± 2.84	59.8 ± 4.89*
PEF, %	58 ± 3.91	73.5 ± 4.48*	55.3 ± 4.83	68.4 ± 6.14*
MEF25, %	50.8 ± 4.29	62.8 ± 4.81*	43 ± 4.98	57.2 ± 7.71
Indicele Tiffneau	81.2 ± 2.48	89.8 ± 2.35	86.7 ± 3.97	88.7 ± 2.22
17-OHCS, mcmol/24h	11.1 ± 0.81	18.3 ± 0.75	11.3 ± 1.0	11.8 ± 1.07
Distanța, m	445.7 ± 13.3	547.8 ± 14.1***	343.2 ± 21.2	367.2 ± 21.8
Distanța relativă, %	81.7 ± 1.73	101.0 ± 2.1***	63.2 ± 3.28	67.3 ± 3.18

Note: * - p < 0.05; *** - p < 0.001 – the differences from the original data are statistically authentic.

(VC), inspiratory capacity (IC), maximum expiratory volume in 1 second (MEV1), peak expiratory flow (PEF) and maximum expiratory flow (MEF25). By the end of the treatment with LILI procedures, the results of the 6-minute walk test revealed the increase of the average index in both absolute distance (from 445.7 ± 13.3 to 547.8 ± 14.1 m; p < 0.001) and relative (from 81.7 ± 1.73 to 101.0 ± 2.1%; p < 0.001) values. Markedly decreased dyspnea, both at rest and after exercise, indicates an increase in exercise tolerance induced by LILI procedures. By the end of the treatment period, in patients from the main group the blood hypoxemia had significantly decreased (PaO₂ increased from 60.5 ± 0.4 to 69.2 ± 0.3 mm Hg, p < 0.001) and hypercapnia (PaCO₂ increased to 42.5 ± 0.4 to 36.2 ± 0.3 mm Hg, p < 0.001). In patients from control group PaO₂ and PaCO₂ changes were insignificant and the difference between the indices was not statistically authentic. After LILI procedures a true increase was registered of total 17-OHCS excretion in urine.

The dynamics of the main ERF parameters, the level of 17-OHCS excretion and the 6-minute walk test results before and after the treatment are presented in tab. 5.

The results of the study reveal that the treatment with LILI of the patients with mild severity COPD determines a positive dynamic of almost all parameters of the ERF to the extent of normal values, in those with non severe COPD – was present an average increase of 10% compared with the initial values. In the control group, both mild and medium gravity, there were not registered statistical authentic differences between the original data and those obtained after the treatment (p > 0.1).

As a result of the applied medical and recuperative measures including the LILI procedures, the average level of total cholesterol in the blood serum dropped from 6.71 ± 0.22 to 5.37 ± 0.19 mmol/l (19.8%, p < 0.01), triglycerides – from 1.97 ± 0.17 to 1.27 ± 0.15 mmol/l (35.5%, p < 0.01). At the same time, we observed the lowering of atherogenous fractions of cholesterol and the rising of the antiatherogenous ones. Because of this, the atherogenic coefficient decreased from 5.69 ± 0.41 to 3.58 ± 0.39 (p < 0.05) while LILI usage and from 5.98 ± 0.49 to 5.12 ± 0.31 (p < 0.05) in patients who administered

only the basic therapy. The study of coagulation markers revealed a positive effect of LILI procedures on the coagulant property of the blood.

After the use of LILI, there has been an authentic decrease in serum fibrinogen concentration from 4.62 ± 0.12 to 3.21 ± 0.11 g/l (by 30.5%, p < 0.01) and the reduction of thrombin time from 57.13 ± 0.92 to 44.07 ± 0.98 sec (by 22.8%, p < 0.01). In the control group there was a positive tendency in the dynamic of the analyzed indices, but the difference between initial and final levels was not statistically authentic. Data shows that in patients with COPD which applied LILI there was an improvement of the lipid metabolism and coagulation indices normalization, which improves the rheological properties of blood. This is of great importance in the pathogenic treatment of patients with COPD and associated coronary heart disease.

The analysis of the information stated above, we can conclude the following: the inclusion of LILI procedures in the complex of medical measures taken to treat exacerbations of COPD associated with angina pectoris of effort FC II improves the efficiency of the overall therapy of this disease, manifests a high tolerance and safety which are certain arguments for the widespread use of this method as ancillary therapy in exacerbations of the disease.

Conclusions

1. Inclusion of LILI in the standard treatment of COPD associated with angina pectoris of effort FC II reduces the early clinical symptoms and the cumulative index by 2.1 times, while in patients who received only basic treatment this index decreased by 1.3 times.
2. Administration of LILI procedures determined the decrease by 87% of the number of weekly anginal seizures in the main group, while in the control group this index reached 45% only.
3. Adding the LILI procedures to the standard therapy resulted in a faster normalization by 3-4 days in the main group of the laboratory indices that characterize the inflammatory process in comparison with the control group.
4. Procedures of LILI added to the therapy of patients with COPD associated with coronary heart disease contributed

to the reduction of clinical manifestations of the disease, the significant increase of MEV1 and exercise tolerance in comparison to patients who received only basic treatment.

Bibliography

1. Man SF. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorax Soc.* 2005;2(1):8-11.
2. Tribouilloy C, Rosinaru D. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur. heart. J.* 2008;29(3):339-347.
3. Wouters SFM, Creutzberg EC. Systemic effects in COPD. *Chest.* 2002;121:127-130.
4. Авдеева ЕВ, Ковальская ЕА, Вострикова ОГ. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. *Клиническая медицина.* 2005;3:25-28.
5. Боровков НМ, Григорьева НЮ. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2006;12:24-27.
6. Довганюк АП. О лазеротерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2003;1:55-56.
7. Задионченко ВС, Гринева ЗО, Погонченкова ИВ, Свиридов АА. Нарушение ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2005;12:88-92.
8. Кароли НА., Ребров АП. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. *Клиническая медицина.* 2005;6:72-76.
9. Манцурова АВ, Свиридов АА, Гринева ЗО, и др. Медикаментозная коррекция безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рос. кардиол. журнал.* 2006;3:8-11.
10. Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология.* 2008;2:5-14.

Corresponding author

Mahmoud Chikh Ahmad, Doctoral Student

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

51, Puskin Street

Chisinau, MD-2012

Republic of Moldova

Telephone: 267024

Manuscript received December 15, 2010; revised manuscript January 31, 2011

Role of Steatosis in the Pathogenesis and Course of Chronic Hepatitis C

Iu. Lupasco

Laboratory of Gastroenterology, Department of Internal Medicine
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

Abstract

Chronic hepatitis C – became a serious issue of public health due to its high prevalence throughout the world. According to the WHO data, in the next decades among the chronic diffuse diseases of the liver two basic pathologies that lead to the liver cirrhosis will predominate, - chronic hepatitis and steatosis. Patients with chronic hepatitis C infection have variable degree of steatosis even in the absence of other possible steatogenic factors, like alcohol, drugs or metabolic syndrome. According to studies of previous years it is believed that liver steatosis is more frequently encountered and has severe forms in chronic hepatitis caused by the genotype 3 of viral infection C, so-called “virus steatosis”, explaining this thereby that the replication of virus directly participates in lipid accumulation in the liver tissue. The direct responsibility of virus C in the pathogenesis of steatosis is shown by: 1. the association with chronic hepatitis C genotype 3 infection, suggesting that some viral sequences are involved in the intracellular accumulation of lipids; 2. the correlation between severity of steatosis and viral C replication levels; 3. association between response to treatment and disappearance of steatosis. Other observations suggest that the pathogenesis of steatosis in chronic hepatitis C is not caused only by virus C. The origin of the mild steatosis observed in most patients may be metabolic, since its severity correlates with body mass index and insulin resistance. Management of steatosis in chronic hepatitis C requires knowledge of its pathogenesis.

Key words: chronic hepatitis C, hepatitis C genotype, liver steatosis.

Роль стеатоза в патогенезе и течении хронического гепатита С

Хронический гепатит С является серьезной проблемой общественного здравоохранения в связи с высокой распространенностью во всем мире. По данным ВОЗ, в ближайшие десятилетия среди хронических диффузных заболеваний печени будут преобладать две основные патологии, которые приводят к циррозу печени - хронический гепатит и стеатоз. Пациенты инфицированные хроническим гепатитом С имеют различную степень стеатоза даже в отсутствие других возможных стеатогенных факторов, таких как алкоголь, наркотики или метаболического синдрома. По данным исследований прошлых лет считается, что стеатоз печени чаще встречается и имеет более тяжелое течение при хронических гепатитах вызванных 3 генотипом гепатита С, так называемый «вирусный стеатоз», объясняя это тем самым, что репликация вируса непосредственно участвует в жировой инфильтрации печени. Прямое участие вируса гепатита С в патогенезе стеатоза следует из: 1 – взаимосвязи с 3 генотипом инфекции вируса гепатита С, предполагая, что некоторые вирусные части участвуют во внутриклеточном накоплении липидов; 2 – корреляции между тяжестью стеатоза и степенью репликации гепатита С; 3 – взаимосвязь между ответом на лечение и исчезновением стеатоза. Другие наблюдения показывают, что в патогенезе стеатоза при хроническом гепатите С участвует не только вирус гепатита С. Происхождение наблюдаемого умеренного стеатоза у большинства больных может быть метаболическим, так как его тяжесть коррелирует с индексом массы тела и резистентности к инсулину. Диагностика и лечение стеатоза при хроническом гепатите С требует глубокого знания его патогенеза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генотип вируса С, стеатоз печени.

Introduction

Chronic hepatitis C (CH-HCV) – became a serious issue of public health due to the high prevalence throughout the world (>200 mln. of the infected patients only regarding the anti-HCV analysis). According to the data presented by the WHO (World Health Organization), in the next decades among the chronic diffuse diseases of the liver (CDLD) two basic pathologies that lead to the liver cirrhosis (CP) will predominate - chronic hepatitis and steatosis [7].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFL) represents a spectrum of hepatic pathology ranging from simple steatosis to steatohepatitis (NASH) and to cirrhosis. NASH is a more advanced form of liver disease than NAFL, because in NASH steatosis is accompanied by hepatocyte injury and death, as well as hepatic infiltration of inflammatory cells. The frequency of steatosis according to the data of different studies in different groups of patients varies from 20-35% [4].

Hepatic steatosis, defined as excessive lipid accumulation in the cytoplasm of hepatocytes, is a frequent histological feature in patients with chronic hepatitis C (CHC) infection. Histological examination shows that these patients have variable degree of steatosis even in the absence of other possible steatogenic factors, like alcohol, drugs or metabolic syndrome [2]. In hepatitis C infected patients liver steatosis is mainly macrovesicular and is located in the periportal area rather than in the centrilobular area, in contrast to what is observed in non-alcoholic fatty liver disease and in alcoholic liver disease. Prevalence of liver steatosis in HCV patients is significantly higher when compared to patients with other forms of chronic liver disease such as hepatitis B or autoimmune hepatitis, suggesting a direct effect of HCV replication in the development of excess fat accumulation in the liver.

According to studies of previous years 1997-2004 it is believed that liver steatosis is more frequently encountered and has severe forms in chronic hepatitis caused by the genotype 3 of HCV infection, so-called “virus steatosis”, explaining this thereby that the replication of virus directly participates in the lipid accumulation in the liver tissue. Antiviral therapy in these patients contributed to the decrease of the liver steatosis. Meanwhile antiviral treatment in patients with different genotypes of HCV didn't give the same results. Relapse in this case can be caused by the appearance of steatosis in patients with its absence or by the loading of the degree of steatosis in those, in whom it was minimal prior to the beginning of treatment. The mechanism of the triglycerides (TG) accumulation in liver can be caused: a) by damage of secretion, b) by the decrease of neo- synthesis, c) by the disturbance of degradation [6].

The progression NAFLD to NASH increases the risk for the development of cirrhosis and consequent liver-related morbidity and mortality. The rate of progression of chronic hepatitis C is variable, depending on many cofactors, mostly host-related, such as age, gender, alcohol consumption, overweight and co-infection. Steatosis has been recognized as one of these factors capable of influencing both liver fibrosis progression and the rate of response to interferon-alpha based therapy [6].

Literature data distinguish two main mechanisms of the formation of liver steatosis with different genotype of the virus of hepatitis C. In patients with the genotype 3 is present so-called “virus obesity” of the liver that develops also in absence of any other steatogenic factors and that seems to be directly triggered by the virus.

Liver steatosis is more frequent and more severe in HCV genotype 3, than in HCV genotype 1, presenting in 78% of patients infected with genotype 3 of HCV. The mechanism underlying this genotype specific lipid accumulation in the cytoplasm of HCV-3 infected hepatocytes is limited. This viral genotype more often and more significantly than other genotypes would be directly involved in the accumulation of triglycerides in hepatocytes. The first observation is about that, in patients with genotype 3 the severity of steatosis correlates with the level of HCV replication (expressed as HCV RNA level in liver (60) or in serum (1)). The second observation is extremely important and presents the fact of reducing or disappearing of liver fat accumulation in patients with HCV genotype 3 successfully treated with antiviral agents. The apolipoprotein B (apoB), triglyceride and cholesterol serum levels are significantly lower in patients with HCV-3 infection in comparison to patients chronically infected with other HCV genotypes, suggesting a profound alteration in lipid and lipoprotein metabolism in infected hepatocytes [8].

Chronic hepatitis C and lipid metabolism

It is generally believed that steatosis in the course of HCV viral inflammation can be caused by cellular metabolic disturbances that have been directly triggered by the virus [1 8].. The core protein or the HCV virus itself of both genotypes has been found in the hepatocytes, having a subcellular localization on the surface of lipid droplets mainly in macrovesicular pattern, which may confirm the cytopathic impact of the virus that leads to fat accumulation of hepatic cells. This viral protein localization on the surface of the lipid droplets and its over-expression seems to cause the further stimulation of lipid droplets formation in hepatocytes. These data suggest that interaction between HCV core protein and lipid droplets could contribute to steatosis.

In infected patients [1, 8], HCV particles circulate as low-density lipoprotein (LDL) - virus complexes rich in triglycerides. These so-called lipoviral particles (LVPs) were found to contain viral RNA, the viral structural proteins, core and envelope glycoproteins E1 and E2 (fig. 1). The reasons for the circulation of the virus with lipoproteins are not clear [5]. It is possible that this allows the virus to avoid the recognition by leukocytes and also provides a mechanism to enter cells as a surrogate along with lipoproteins. There is a strong evidence for an association between viral infection and lipoprotein metabolism.

According to the experimental model the HCV core protein seems to inhibit the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) activity. Since this enzyme plays a key rate limiting role in very low-density lipid (VLDL) assembly, the consequence of its inhibition is the accumulation of triglycerides, and steatosis. A direct interaction between core

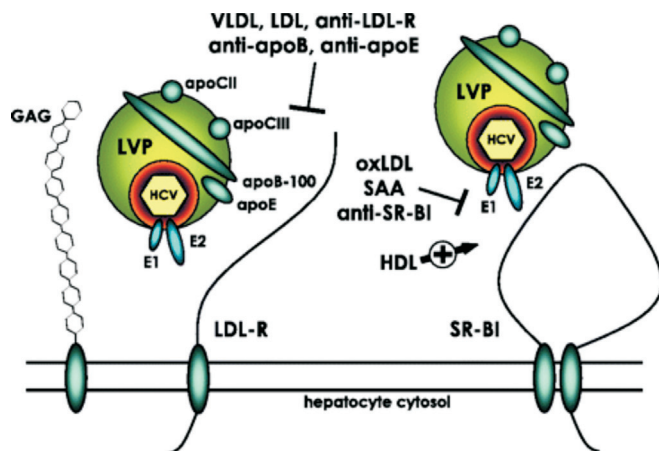


Fig. 1. Simplified schematisation of some of the factors participating in hepatitis C virus (HCV) lipoviroparticle (LVP) assembly.

protein and MTP is unlikely. However the MTP inhibition may still be indirect. Intrahepatic levels of MTP mRNA were reduced in patients with CHC, especially those with steatosis and genotype 3 [5].

Several mechanisms by which HCV and its proteins might cause excessive lipid accumulation has been suggested and widely discussed in many reviews. HCV core protein may accumulate in the mitochondria and induced damage via the production of reactive oxygen species (ROS). This can then block VLDL secretion. The intracellular accumulation of triglycerides may further contribute to the pathogenesis of steatosis by providing the fuel for continuing lipid peroxidation. HCV may also induce steatosis via ex novo synthesis of fatty acids. HCV may finally cause steatosis by impairing

fatty acid oxidation. Chimpanzees infected with HCV show an increased intrahepatic activity of enzymes involved in lipogenesis, such as ATP citrate lyase which are regulated by SREBP-1c* (fig. 2).

Regulation of lipogenesis in hepatocytes (left) and adipocytes (right). The effects of nutrients and hormones on the expression of lipogenic genes are mostly mediated by SREBP-1 and, in adipose tissue, by PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Lipogenesis entails a number of discrete steps, shown in the middle, which are controlled via allosteric interactions, by covalent modification and via changes in gene expression. (Sander Kersten, 2001)

Increased lipogenesis occurs via activation of specific transcription factors, largely documented in experimental models but so far not supported by the scanty findings in human livers. Impaired secretion of very low-density lipid is supported by both experimental data and analysis of human liver tissue: in particular, microsomal triglyceride transfer protein (MTP) mRNA and activity seem reduced in case of steatosis. Decreased fatty acid (FA) oxidation is compatible with the reduced expression of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the liver of patients with chronic hepatitis C. Although an increased afflux of non-esterified fatty acids (NEFA) may lead to steatosis, there is no evidence that this occurs in patients with hepatitis C without the metabolic syndrome. The HCV core protein may additionally bind to and activate the retinoid receptor α (RxR α), α -transcriptional regulator that controls cellular lipid synthesis (10). The HCV core protein is followed by a reduced expression of peroxisome proliferator – activated receptor – α . (PPAR α), a nuclear receptor regulating several genes responsible for fatty acid degrada-

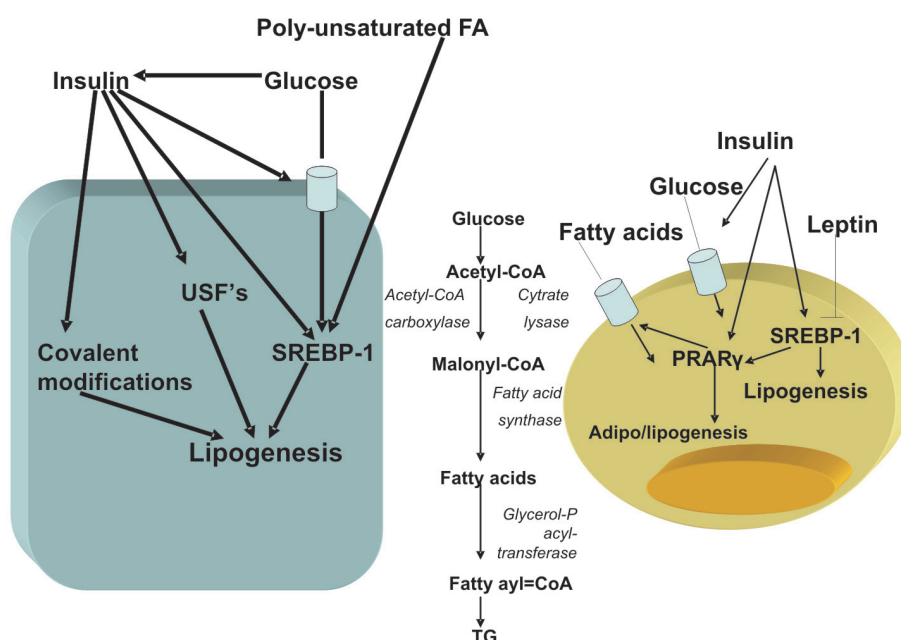


Fig. 2. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis.

* SREBP-1c – signalling steroid-binding protein, transcription factor plays a central key role in the implementation of the insulin cascade. SREBP-1c protein also participates in the regulation of enzymes involved in lipogenesis “de novo”, takes part in the inhibition of beta-oxidation - two factors that lead to the accumulation of triglycerides in hepatocytes. At the same time stimulation of SREBP-1c-protein in vitro may lead to increased replication of HCV.

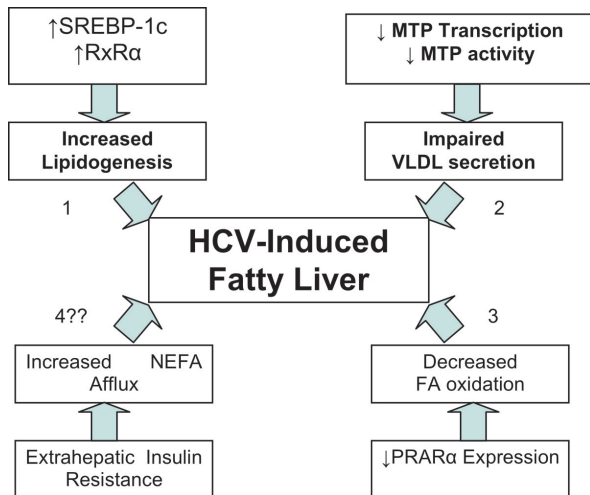


Fig. 3. Schematic representation of the proposed mechanisms of hepatitis C virus (HCV)-induced fatty liver.

tion. These authors have also reported a down-regulation of mitochondrial carnitine palmitoyl transferase – 1 (CPT-1), the rate-limiting enzyme of mitochondrial β -oxidation, and of the acyl-CoA oxydase (AOX) in the liver of chronic hepatitis C patients (10). However, the down-regulation of CPT-1 and AOX is transcriptionally controlled by PPAR α , which is significantly reduced in the liver of patients infected with genotype 3 HCV in comparison to genotype 1 (fig. 3).

The above mentioned data support the hypothesis that HCV core protein may modulate the expression of lipid degradation possibly via the down-regulation of PPAR α . No single mutation has been identified as being responsible for steatosis suggesting that more complex mutation clusters may be involved in virally driven steatosis [1]. It is possible that the core protein of genotype 3a contains several unique mutations that alone, or more likely in combination, may confer the steatogenic phenotype [6].

HCV may interfere with lipid metabolism via at least three distinct, non-mutually exclusive mechanisms (fig. 4).

There is an opinion that in patients with the genotype of 1a is observed so-called “metabolic obesity” of the liver, and is associated with increased BMI, hyperlipidemia, and insulin resistance. In chronic hepatitis C patients who are infected with non-3a genotypes (genotype 1 infection) hepatic steatosis correlated with BMI (BMI higher than 25, but less than 36). This metabolic steatosis is not or very little modified by successful antiviral therapy. Visceral obesity rather, than merely increased BMI, seems to play a major role in the development of HCV-related steatosis. In patients with genotype non-3a (1) the most likely cause of steatosis is insulin resistance. Patients with a higher HOMA* score tend to respond less well to IFN- α , and a higher expression of the suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), an intracellular factor involved in both resistance to IFN- α and impaired insulin signaling, failing to respond to antiviral therapy.

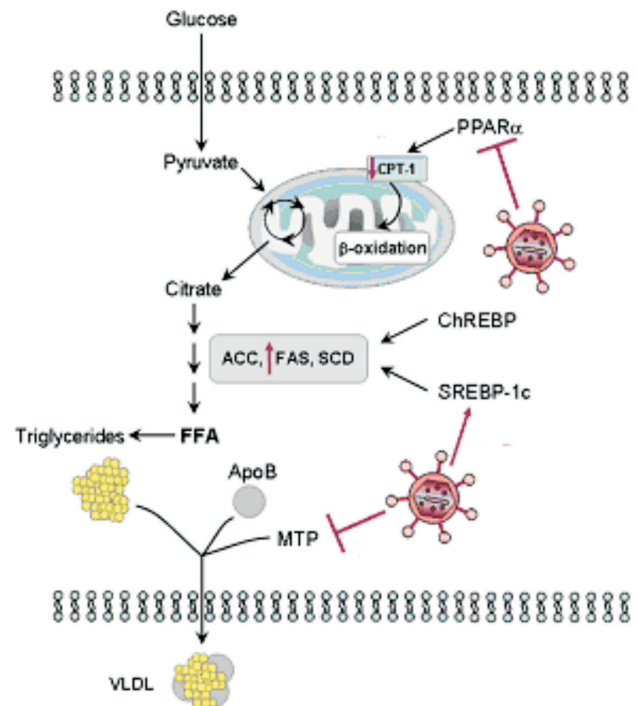


Fig. 4. HCV and lipid metabolism.

- (i) Impaired secretion. HCV may interfere with the very-low density lipoprotein (VLDL) assembly and/or secretion. Both apolipoprotein B (ApoB) secretion and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) activity are impaired by HCV core protein expression.
- (ii) Increased de novo synthesis of free fatty acids (FFA). HCV has been reported to upregulate sterol regulatory element binding protein (SREBP)-1c signalling pathway, leading to the up-regulation of enzymes involved in lipogenesis such as FA synthase (FAS).
- (iii) Impaired FA degradation. The HCV core protein reduces the expression of peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR)- α , a nuclear receptor regulating several genes responsible for FA degradation, as well as that of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase type 1 (CPT)-1, the rate-limiting enzyme of mitochondrial β -oxidation. ACC: acetyl-CoA carboxylase; SCD: stearoyl coenzymeA desaturase. (Sophie Clément, 2009)

The mechanisms leading to steatosis in patients with chronic hepatitis C non-3a genotype are multiple. On one hand, free fatty acids overflow from adipose tissue to the liver is a direct consequence of the failure to block lipoprotein lipase, resulting in increased uptake by peripheral tissues, including liver. On the other hand, the deregulated hyperglycemic/hyperinsulinemic state stimulates the expression of a variety of enzymes involved in a fatty acids neosynthesis, and at the same time, inhibits the mitochondrial β -oxidation. Some degree of synergism may occur at the level of the above metabolic pathways. (CPT-1 inhibition). Insulin is known to be a down-regulator of ApoB synthesis. However recent data suggest that chronic insulin resistant state may stimulate MTP activity in order to increase hepatocyte VLDL output.

* The homeostatic model assessment (HOMA) is a method used to quantify insulin resistance and beta-cell function. It was first described under the name HOMA by Matthews et al. in 1985.

Presumably two mechanisms may operate in different groups of patients in hepatitis C. In those with genotype 3, who have the lowest levels of insulin resistance, hypotriglyceridemia, low ApoB serum levels and “viral”, steatosis as a final consequence. The second possible mechanism may occur in patients infected with genotype non-3 with hipertriglyceridemia, but the inability to counterbalance the stimulation of fatty acids neogenesis and the inhibition of mitochondrial β -oxidation will still result in “metabolic” steatosis. The level of insulin resistance may be genotype specific, since patients with genotype 3 had lower levels of HOMA scores than patients with genotype 1 [6].

HCV may induce liver steatosis by interfering with lipid metabolism in hepatocytes, and indirectly by influencing the level of insulin resistance. It has to be noted, however, that as many as 30% of patients with fatty liver who do not drink alcohol and are infected with genotypes other than 3a have normal BMI and HOMA score.

During the last few years a new interesting discussion appeared whether steatosis might be advantageous for the virus. Why HCV might want to induce steatosis? Is there a role for steatosis in HCV replication?

It is known that, in patients with “viral steatosis”, the severity of the fatty liver correlates with HCV replication level: in these patients, replication precedes fatty accumulation, and not vice-versa, as it was showed by antiviral treatment data. Conversely, in patients with “metabolic steatosis”, in whom steatosis precedes viral infection and proceeds independently of it, the level of viral replication is not increased in parallel with the severity of fatty liver [6].

HCV, steatosis and fibrosis progression

In recent years, scientists have debated the impact of steatosis on the occurrence of fibrosis in CHC (Tab. 1). Different opinions on interrelations between obesity, liver steatosis and fibrosis in patients with HCV are contradictory. Some investigators have reported that obesity induces progression of hepatic steatosis and fibrosis in HCV infected patients [2].

Table 1

Factors associated with rapid fibrosis progression in chronic hepatitis C (2)

Associated	Possibly associated
Male sex	Steatosis
Duration of infection	Innsulin resistance
Long term excessive alcohol consumption	High Hcv heterogeneity
Long term immunosupression (organ transplantation, bone marrow transplantation)	HCV genotype 3
HIV coinfection	Smoking (tobacco)
Overweight	
High initial fibrosis stage	
High initial necroinflammation grade	

The epidemiologic studies suggest that the presence of diabetes mellitus and insulin resistance per se are risk factors of severe fibrosis in chronic hepatitis C. Steatosis grade appears to relate to hepatic fibrosis progression rate in chronic hepatic C genotype non-3. Recent studies have suggested

that the development of insulin resistance is affected by direct interference of HCV with the insulin cascade via proteasomal degradation of insulin receptor substrates-1-an-2.

This functional impairment of the insulin cascade is enhanced through increased levels of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor (TNF) - α . TNF- α genotype modulates the activity of TNF- α pathway, influences insulin sensitivity and the severity of HCV chronic hepatitis (9). Euguchi G. et al (17) has proved that insulin resistance evaluated by HOMA-IR and QUICKI was correlated with visceral fat accumulation, and was higher in HCV patients than in NAFLD patients with visceral obesity. Serum-soluble TNF-receptors 1 and 2 were higher in HCV patients, than in NAFLD patients with visceral obesity. Author has concluded that the hepatitis C viral infection is a risk factor for development of insulin resistance particularly in patients with visceral obesity. According to Muzzi A. et al and others fibrosis is associated with insulin resistance in chronic hepatitis. Several studies have demonstrated that insulin resistance and visceral obesity impair the sustained response to peginterferon plus ribavirin in HCV-infected patients.

Adiponectin is a protein hormone with anti-inflammatory and anti-fibrosis effects, which could modulate glucose regulation and fatty acid catabolism. Thus, IR and adiponectin appeared to play an opposite role in this genotype-specific difference. In patients with chronic HCV a significant negative correlation was determined between serum adiponectin and male gender, body mass index and serum insulin. Adiponectin was associated with steatosis only in males and was paradoxically increased with inflammation. A positive correlation was found between serum adiponectin levels and viral loads in all HCV patients and IR.

There are different other factors besides IR that participate in fibrosis progression in patients with HCV with liver steatosis. In this regard, the literature discusses the leptin levels in chronic hepatitis C in patients with CHC. In chronic hepatitis C the level of intrahepatic expression of CTGF (the connective tissue growth factor) was correlated with serum levels of leptin and the scores of steatosis and fibrosis. Since hepatic stellate cells possess leptin receptors exists a suggestion that leptin may represent the link between steatosis, insulin resistance and fibrosis in chronic hepatitis C.

Particular importance is attached to the processes of lipid peroxidation in patients with CHC and steatosis. The presence of hepatic steatosis, oxidative stress is enhanced in HCV infection and may promote fibrogenesis [10]. Kitase A. et al concluded that steatosis in CHC may amplify the oxidative stress-driven lipid peroxidation by providing the necessary «fuel» in the form of excess fat in the liver.

HCV can induce reactive oxygen species (ROS) via multiple mechanisms. The particular localization of the core protein within the outer membrane of mitochondria may induce increased oxidation of mitochondria glutathione (GSH) and facilitate the uptake of Ca²⁺ into the mitochondria by sensitizing mitochondria to mitochondrial permeability transition. There is an increase in ROS production by mitochondrial electron transport complex I (circles with roman letters, the

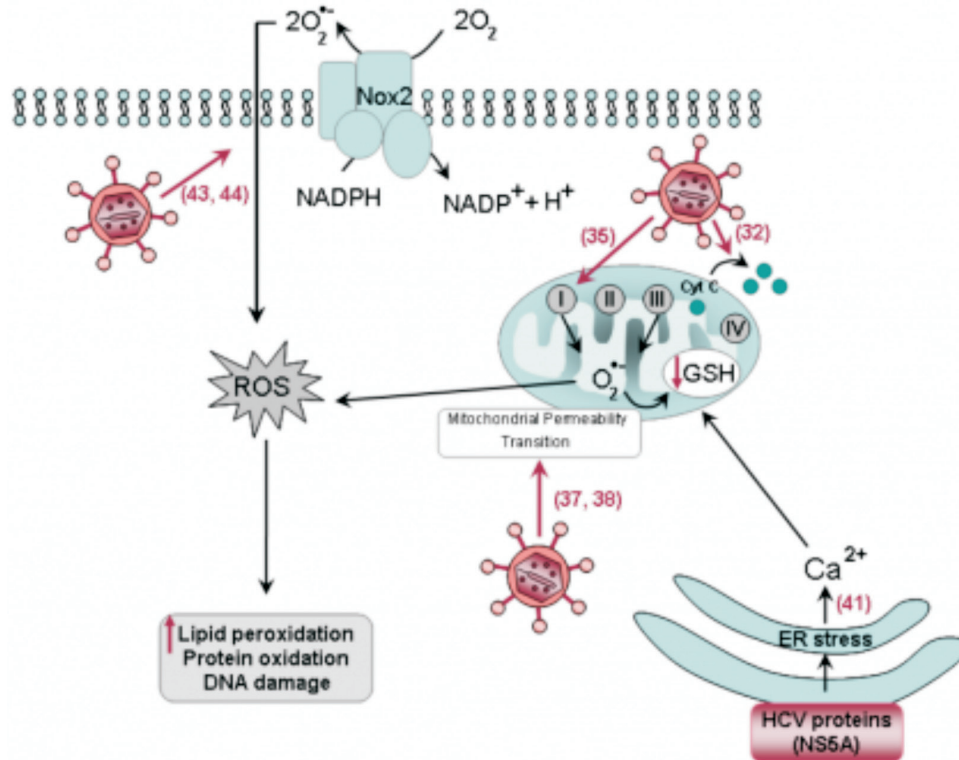


Fig. 5. Schematic representation of the effects of HCV on oxidative stress.

sites of ROS production in the mitochondrial electron transport chain have been localized in Complex I and Complex III) and a redistribution of cytochrome C (cyt C) from the mitochondrial to cytosolic fractions. The HCV nonstructural proteins including NS5A are associated with the membrane of the endoplasmic reticulum (ER), which activates the release of Ca²⁺ from ER, thereby inducing oxidative stress. NS3 has been shown to trigger ROS production via activation of NADPH oxidase 2 (Nox2) (fig. 5).

Steatosis, apoptosis and HCV

A recent meta-analysis (the HCV MAI study), which included individual data of 3068 patients with chronic hepatitis C from 10 centers in five countries demonstrated that liver steatosis is associated with increased liver inflammatory activity. Pro-inflammatory cytokines activity may mediate fibrogenesis in the steatotic liver in patients with CHC. In chronic hepatitis C in the presence of steatosis, increases apoptosis, that is associated with necro-inflammatory activity, activation of stellate cells and increased stage of fibrosis. The caspase activity, which controls apoptosis is increased in both liver biopsy and serum from HCV patients and is strictly correlated to the extension of steatosis. All these data indicate a relationship between steatosis, apoptosis and development of fibrosis in CHC. Nor should we forget the importance of apoptosis in the progression of fibrosis in CHC.

In chronic hepatitis C in the presence of steatosis, increase apoptosis, that is associated with necro-inflammatory activity, activation of stellate cells and increased stage of fibrosis. The caspase activity, which controls apoptosis is increased in both liver biopsy and serum from HCV patients and is strictly correlated to the extension of steatosis. All these data indicate

a relationship between steatosis, apoptosis and development of fibrosis in CHC.

Does steatosis influences on the development of hepatocellular carcinoma? A recent study has reported steatosis to be an independent risk factor for the development of HCC (hepatocellular carcinoma) in CHC.

Steatosis has been recognized as a negative factor response to antiviral therapy in patients with non 3a genotype. Chronic hepatitis C patients who do not respond to interferon-alpha may have increased levels of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) in the liver, a factor promoting the proteasomal degradation of IRS-1 and violate an adequate response to antiviral treatment in patients with CHC.

Conclusions

1. Steatosis is frequently associated with chronic hepatitis C, especially genotype 3, achieving 73% in this case.
2. In chronic hepatitis C two types of steatosis can be distinguished: "viral" in genotype 3 and "metabolic" in genotype non-3.
3. It has to be noted that the diagnosis of viral and/or metabolic steatosis in any patient should not be based only on the viral genotype, but should be elaborate using a whole set of clinical and laboratory parameters, including the assessment of the insulin resistance score.
4. In patients with chronic hepatitis C genotype 3 successful antiviral treatment is associated with disappearance or significant amelioration of liver steatosis.
5. In the occurrence of steatosis in HCV infection non-3 genotype LPO processes, an imbalance of adiponectin, pectin and signaling cytokines play a major role in addition to insulin resistance and visceral obesity.

6. The interrelation between chronic hepatitis C, steatosis with fibrosis and primary liver cancer was reported.

References

- Adinalfi LE, Andreana A, Tripodi MF, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotypes and visceral obesity. *Hepatology*. 2001;33:1358-64.
- Rubbia Asselah T, Brandt L, Marcellin P, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matters. *Gut*. 2006;55:123-130.
- Kitase A, Hino K, Furutani T, et al. In situ detection of oxidized n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic hepatitis C: correlation with hepatic steatosis. *J. Gastroenterol*. 2005;40:617-624.
- Lippincott Williams and Wilkins. Recent advances in non-alcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2010;26(31):202-208.
- Mirandola Silvia, Bowman David, Hussain Mahmud M, et al. Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP). *Nutrition & Metabolism*. 2010;7:13.
- Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol*. 2006;12:6756-65.
- Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver International*. 2009;29(s1):89-99.
- Serfaty L, Andreany T, Giral P, et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. 2001;34:428-34.
- Valenti L, Palixi E, Fracanzani AL, et al. TNF- α genotype affects TNF- α release, insulin sensitivity and the severity of liver disease in HCV chronic hepatitis. *J. Hepatol*. 2005;436:944-50.
- Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, et al. Hepatitis C virus core protein manipulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver. *Dig. Dis. Sci*. 2005;50:1361-71.

Corresponding author

Lupasco Iulianna, MD., Ph.D., Associate Professor

Laboratory of Gastroenterology

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

29, N. Testemitanu Street

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: 205539

E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

Manuscript received November 25, 2010; manuscript revised

January 26, 2011

Интенсивность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы при вирусном гепатите В

М. А. Абдурахманова, А. М. Эфендиев

Кафедра биохимии, Азербайджанский медицинский университет, Баку

M. A. Abdurahmanova, A. M. Efendiev

Intensivity of Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Hepatitis B

We investigated 59 patients (41 men and 18 women). The control group included 20 healthy donors. The next biochemical indices were determined: common protein, alaninaminotrasferase, spartatamintransferase, alkaline phosphatase, lactatdehydrogenase. It was determined that the most essential changes happened in the liver indices that lead to the cytolysis of hepatocytes. The intensity of lipid peroxidation by malonic aldehydt, diene conjugates, superoxidismutase, catalase, ceruloplasmin were also studied. Results demonstrate that because of intensification of lipid peroxidation the antioxidation status of the body is changed.

Key words: hepatitis B viral, lipid peroxidation, antioxidants, superoxidismutase, catalase, ceruloplasmin.

Реферат

Проведено исследование основных биохимических показателей при гепатите В. Была исследована кровь 59 больных (41 мужчина и 18 женщин). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров. Из биохимических показателей были определены: общий белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа. Было выявлено, что значительные изменения происходят в печеночных показателях, что указывает на наличие цитолиза гепатоцитов. Также были изучены интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной системы по таким показателям, как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин. Полученные данные показали, что на фоне усиления ПОЛ происходит изменение антиоксидантного статуса организма.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин.

Введение

Вирусные гепатиты относятся к наиболее социально-значимым проблемам медицины и всего человечества в целом, так как характеризуются непрерывным ростом

заболеваемости и частым формированием неблагоприятных исходов (хронический гепатит, цирроз, карцинома и другие хронические процессы в организме) и смертностью, связанной как с острыми, так и хроническими формами болезни [1, 2, 3].

Наибольшую актуальность представляют вирусные гепатиты В (HVB) и С (HVC), учитывая их гематоконтактный и половой пути передачи.

Вирусным гепатитом В ежегодно в мире заболевает более четверти миллиона человек, около 300 миллионов инфицировано. По данным ВОЗ, более 1/3 населения мира уже были инфицированы гепатитом В, и сейчас 5% из них являются носителями инфекции. Носители HBV от 12 до 30 раз чаще заболевают первичным раком печени, чем остальное население. Ежегодно от патологии вызванной HBV-инфекцией умирает 2 миллиона человек [4].

Вирус гепатита В вызывает иммуноопосредованное повреждение печени, оказывает прямое гепатотоксическое действие, а также провоцирует оксидативный стресс, усиливая тем самым процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Необходимо отметить, что печень примерно на 80% состоит из мембран. Ее потенциал определяется, прежде всего, нормальным функционированием мембран. Прямое и опосредованное воздействие вируса на митохондриальные и цитоплазматические мембраны гепатоцитов сопровождается нарушением, как внутриклеточного метаболизма, так и структуры с образованием разрывов в мембране и может привести к гибели клетки [13]. Сопряженное с изменением вязкости повреждение липидного бислоя мембран является этапом некротического механизма гибели клеток и, как правило, связано с активацией ПОЛ. Известно, что пероксидному окислению подвергаются, в первую очередь, фосфолипиды, содержащие в своем составе значительно больше ненасыщенных жирных кислот, чем нейтральные липиды. Снижение содержания преимущественно легкоокисляемых фосфолипидов при патологии печени обусловлено расходом их в реакциях ПОЛ и их гидролизом под действием фосфолипазы. Пероксидный и фосфолипазный механизмы повреждения липидов тесно взаимосвязаны, совместно приводя к нарушению целостности липидного бислоя мембраны и активации процессов свободнорадикального окисления [5].

Для защиты клеток от повреждающего действия ПОЛ в организме существует сбалансированная антиоксидантная система (АОС), обезвреживающая свободные радикалы, образующиеся в процессе обмена веществ в норме и в патологии.

Несмотря на обилие научных публикаций по эпидемиологии, патогенезу, клинике, терапии и исходах вирусного гепатита В многие стороны проблемы остаются нерешенными. Например, очень мало работ посвящено изучению состояния ПОЛ и АОС у больных с вирусным гепатитом В и их зависимость от тяжести некробиотических процессов в печени.

Целью настоящей работы является изучение интенсивности ПОЛ и состояния АОС при вирусном гепатите В в зависимости от выраженности цитолитических процессов в печени.

Материал и методы

Была исследована кровь 59 больных. Распределение по полу в изучаемых группах было следующим: 18 жен-

щин и 41 мужчина; в контрольной группе 10 женщин, 10 мужчин. Средний возраст обследованных пациентов составил $33,5 \pm 2,25$ лет, группы сравнения $31,8 \pm 1,5$ лет. Предварительные диагнозы были следующими: хронический вирусный гепатит В – 38, острый вирусный гепатит В – 5, носитель HbsAg – 9, хронический вирусный гепатит В+С – 5, хронический гепатит неуточненной этиологии – 2.

Диагноз вирусный гепатит уточнялся данными клинического обследования и результатами ультразвукового и лабораторного исследований в соответствии с критериями и рекомендациями Международного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анжелес, 1994). В исследования включались пациенты с хроническим вирусным гепатитом легкой и средней степени тяжести. Длительность заболевания не превышала 3-5 лет. Объектом исследования была сыворотка крови и эритроцитарная масса. Кровь брали утром натощак из локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали 5% раствор ЭДТА. Полученную в результате центрифугирования плазму отделяли и собирали в пробирки для проведения исследований, а эритроциты трижды отмывали холодным физиологическим раствором и затем гемолизировали дистиллированной водой.

Биохимические показатели в сыворотке крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе с помощью коммерческих наборов реактивов фирмы «Human» и «Diasis» (Германия).

Концентрацию общего белка, альбумина, глюкозы, общего билирубина и мочевины определяли по конечной точке. Активность лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы – кинетическим методом. Тимоловую пробу определяли по методу Хуэрго и Поппера с использованием реактивов фирмы «La-Chema». Определение активности аланин- и аспартатаминотрансферазы проводили по методу Райтман-Френкеля [6]. Метод основан на определении комплекса кофейного цвета, образующегося при взаимодействии 2,4-динитрофенилгидразина с оксалоацетатом в щелочной среде или с пировиноградной кислотой, который образуется в результате реакций трансаминирования. Добавив к 0,25 мл соответствующего субстратного раствора 0,05 мл сыворотки крови, инкубируют при температуре 37°C в течение часа. Затем добавляют 0,25 мл 2,4-динитрофенилгидразина и выдерживают при комнатной температуре 20 мин. После этого, добавив 2,5 мл 0,4 М/л NaOH, через 10 мин колориметрируют на ФЭК в кювете на 1 см при длине волны 500 нм против контроля. Расчет проводят по калибровочному графику.

Активность СОД в гемолизате эритроцитов определяли по методу Дубининой Е. Е. [7]. Активность каталазы – с использованием метода Королюк М. А. и соавт. [8]. Активность глутатионпероксидазы определяли по методу, предложенному Разыграевым [9], концентрацию восстановленного глутатиона в гемолизате определяли по методу Элмана [10], содержание МДА в плазме крови определяли по методу Андреева Л. У. и соавт. [11], содержание диеновых конъюгатов в плазме определяли

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови в группе здоровых и больных вирусным гепатитом В

Показатели	Здоровые n = 20	Больные, 1-я группа n = 36	Больные, 2-я группа n = 23
Глюкоза, ммоль/л.	5,00 ± 0,19 (100%)	4,44 ± 0,19 (89%)	4,81 ± 0,12 (96%)
Лактатдегидрогеназа, Е/л.	263.30 ± 10,40 (100%)	365.30 ± 10,06** (139%)	301,22 ± 1,22***### (114%)
Альбумин, г/л.	44,6 ± 1,17 (100%)	39,3 ± 1,24** (88%)	42,8 ± 1,12* (96%)
Аланинаминотрансфераза, Е/л.	17,18 ± 3,06 (100%)	80,72 ± 8,87* (469,8%)	35,9 ± 4,31## (209%)
Аспаратаминотрансфераза, Е/л.	23,15 ± 1,74 (100%)	63,02 ± 5,84* (272,0%)	37,3 ± 2,41*## (161%)
γ-глутамилтрансфераза, Е/л.	12,87 ± 1,88 (100%)	27,25 ± 3,84* (212%)	22,4 ± 3,21** (174%)
Щелочная фосфатаза, Е/л.	7,67 ± 0,67 (100%)	39,14 ± 1,59** (510%)	14,3 ± 0,12***## (186%)
Билирубин, мкмоль/л.	11,60 ± 3,41 (100%)	14,36 ± 1,53* (124%)	12,3 ± 1,12* (106%)
Тимоловая проба, ед.	1,23 ± 1,74 (100%)	1,77 ± 0,38* (144%)	1,72 ± 0,32** (140%)

Примечание: Достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе: * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001.

по методу Гаврилова В. Б. и соавт. [12]. Содержание церулоплазмينا (ЦП) определяли модифицированным методом Ревина [6].

Маркеры вирусного гепатита В HbsAg, Anti HbsAg определяли методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью параметрического U-критерия Уилкоксона (Манна-Уитни). Результаты исследования представлены в виде средней арифметической и средней ошибки (M ± m). Значение p < 0,05 принималось как достоверное.

Результаты и обсуждение

В настоящее время уже очевидно, что процессам ПОЛ принадлежит существенная роль в регуляции метаболизма мембранных липидов, изменений физико-химических свойств и проницаемости биологических мембран в физиологических условиях, а также четко установлено, что процессы ПОЛ являются одними из наиболее сильных модификаторов биомембран при целом ряде патологических состояний организма. С целью изучения интенсивности процесса ПОЛ и состояния АОС при гепатите В нами были изучены такие показатели как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), из компонентов антиоксидантной системы – каталаза (КТ), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП), церулоплазмин (ЦП) и восстановленный глутатион (Г-SH).

Прогноз тяжести течения и исхода вирусных гепатитов базируется на клинической симптоматике, динамике маркеров, а также на характере ферментемии. Из метаболических показателей нами были изучены: количество альбумина, глюкозы, мочевины, билирубина, а из ферментов исследована активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспарат- и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ), γ-глутамилтрансферазы (γ-ГТ) и щелочной фосфатазы.

Типичным критерием ухудшения состояния больного является превышение уровня аспаратаминотрансферазы (АсАТ) над уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ), что свидетельствует о тяжелом некролизе гепатоцитов. Однако, известно, что довольно часто при наличии маркера вирусного гепатита В HbsAg в крови активность АсАТ находится в пределах нормы, т. е. цитолиз гепатоцитов не наблюдается. Основываясь на активности АсАТ, все больные были подразделены на 2 группы: в

первую группу входили больные с повышенным уровнем АсАТ, во вторую группу больные, у которых активность АсАТ в крови находится в пределах нормы. Полученные данные приведены в таблице 1.

У больных вирусным гепатитом В (1-я группа) по отношению к группе сравнения отмечались (таб.1) достоверно более высокие концентрации общего билирубина (+ 24%, p < 0,05), значение тимоловой пробы (+ 44%, p < 0,05), активность лактатдегидрогеназы (39%, p < 0,001), аланинаминотрансферазы (370%, p < 0,05), аспаратаминотрансферазы (172%, p < 0,05). Во второй группе активность АлАТ и АсАТ находится в пределах нормы. Нормой для этих ферментов считается активность от 5 до 40 Е/л.

У больных 1-ой группы выявлено статистически достоверные более высокие показатели ЛДГ, аминотрансфераз АЛТ и АСТ, γ-ГТ, а также щелочной фосфатазы по сравнению со 2-ой группой больных (табл. 1).

Результаты исследований показывают, что при вирусном гепатите В наблюдается накопление в крови токсичных продуктов ПОЛ, что свидетельствует об активации ПОЛ в организме этих больных (таб. 2).

Таблица 2

Содержание показателей ПОЛ при вирусном гепатите В

Обследованные группы	МДА, нмоль/мл	ДК, Е/мл
Здоровые, n = 20	4,07 ± 0,02	0,40 ± 0,03
Больные, 1-я группа, n = 36	6,41 ± 0,04**	0,69 ± 0,02*
Больные, 2-я группа, n = 23	5,12 ± 0,12***###	0,44 ± 0,08**#

Примечание: См. таб. 1

При исследовании больных 1-й группы мы наблюдали статистически достоверное повышение уровня ДК (p < 0,001), а также увеличение концентрации МДА в плазме крови (p < 0,001). Таким образом, в крови больных вирусным гепатитом В наблюдается статистически достоверное повышение уровня первичных продуктов ПОЛ – ДК и вторичных – МДА. При этом наблюдается четкая зависимость между степенью повышения показателей ПОЛ и тяжестью заболевания.

Результаты наших исследований показывают, что при вирусном гепатите В повышение интенсивности ПОЛ сопровождается значительными изменениями состояния основных компонентов АОС (таб. 3).

Содержание компонентов АОС в крови больных вирусным гепатитом В

Обследованные группы	СОД, МЕ/мг	ГПО, мкМ/мин/г	КТ, МЕ/мг	ЦП, МГ/ДЛ	Г-SH, мкмоль/мл
Здоровые n = 20	0,94 ± 0,03 (100%)	279,4 ± 5,66 (100%)	10,2 ± 1,5 (100%)	27,85 ± 0,45 (100%)	0,55 ± 0,02 (100%)
Больные 1-я группа	1,32 ± 0,03* (140%)	190,92 ± 3,3** (68%)	16,8 ± 3,3 (165%)	14,5 ± 0,55** (52,1%)	0,39 ± 0,01** (71%)
Больные 2-я группа	1,12 ± 0,04*# (119%)	211,1 ± 4,42**# (76%)	12,4 ± 4,1* (122%)	22,71 ± 0,60**** (82%)	0,38 ± 0,11** (69%)

Примечание: См. таб. 1

У больных 1-ой группы выявлено достоверное снижение ЦП на 48%, а во 2-ой группе наблюдается менее выраженное снижение на 18%.

Как видно из таблицы 3, у больных 1-й группы было выявлено статистически достоверное увеличение активности СОД при $p < 0,05$, активность СОД в эритроцитах колебалась в пределах от 0,75 до 2,53 МЕ/мл и в среднем составила $1,32 \pm 0,03$ МЕ/мг, что на 40% выше контрольных значений. Во 2-й группе активность СОД повысилась только на 19%.

При исследовании сыворотки больных 1-й группы наблюдается тенденция подъема активности КТ в эритроцитах, однако, статистически незначимая. Так, в данной группе больных активность каталазы колеблется в пределах от 1,8 до 53,4 МЕ/мг и в среднем составляет $16,8 \pm 3,3$ МЕ/мг, что на 64,8% выше контрольных величин. Во 2-й группе наблюдается менее выраженное повышение – на 22,3%.

В противоположность каталазе наблюдается заметное снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови у больных первой группы - 48%, $p < 0,001$. Активность ГПО, фермента, который осуществляет восстановление гидроперекисей с участием глутатиона, наиболее снижена (на 32%) у больных 1-ой группы и в меньшей степени (на 24%) у больных 2-ой группы. Аналогично происходит снижение количества восстановленного глутатиона на 29%. Уровень восстановленного глутатиона в первой и во второй группе практически равен.

Из компонентов антиоксидантной системы особый интерес представляет плазменный белок церулоплазмин. В результате функционирования церулоплазмينا предотвращается активация ПОЛ, активным участником которого выступают ионы двухвалентного железа. Для детоксикации двухвалентного железа, являющегося катализатором свободнорадикального окисления, в плазме крови существует система, представленная ферментом ЦП (феррооксидазой), который окисляет ионы железа. ЦП элиминирует супероксидные радикалы и предупреждает аутоокисление липидов в мембранах клетки. Обладая феррооксидазной активностью, ЦП находится на первой линии антиоксидантной защиты организма и отмеченное нами выраженное снижение его уровня у обследованных нами больных отрицательно сказывается на биологических функциях ЦП.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о глубоких изменениях в активности антиоксидантных компонентов. Причем, эти изме-

нения носят разнонаправленный характер. На фоне статистически достоверного подъема активности СОД наблюдается снижение активности ГПО, а также уровня церулоплазмينا и восстановленного глутатиона. Этот факт создает теоретические предпосылки для назначения препаратов с антиоксидантным действием в качестве адъювантной терапии при проведении лечения вирусного гепатита В.

С другой стороны, наличие четкой зависимости между тяжестью цитолитического процесса в печени и выраженностью биохимических сдвигов в крови позволяет использовать данные биохимические методы в диагностических и прогностических целях.

Литература

1. Лок АСФ, МакМахон БДж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007;9(4):292-311.
2. Ивашкин В, Буеверов А. Хронические заболевания печени сегодня и завтра. *Врач*. 2000;6:4-6.
3. Баженов АИ, Кноплева МВ. Оценка чувствительности коммерческих тест-систем для иммунодетекции HbAg по их способности выявлять HbAg-мутанты вируса гепатита В. *Журн. Микробиол.* 2008;3:48-53.
4. Мироджев ГК, Авезов СА. Клеточный иммунитет и апоптоз гепатоцитов при хронических холестатических гепатитах. *Клиническая медицина*. 2005;10:30-33.
5. Гейвандова НИ, Ягода АВ. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2008;6:38-42.
6. Колб ВГ, Камышников ВС. *Клиническая биохимия*. Минск, 1976.
7. Дубинина ЕЕ, Сальникова ЛА, Ефимова ЛФ. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека. *Лаб. дело*. 1983;10:30-33.
8. Королюк МА, Иванова ЛИ. Методы определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988;1:16-19.
9. Разыграев АВ. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови человека с использованием пероксида водорода и дитиобис (2-нитробензойной кислоты). *Клиническая лаб. диагностика*. 2006;6:13-16.
10. Ellman AL. Tissue sulphhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959;82(1):48-51.
11. Андреева ЛИ, Кожемякин ЛА. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело*. 1988;11:41-44.
12. Гаврилова ВВ, Гаврилова АР, Хмара НФ. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов. *Лаб. дело*. 1988;2:60-64.
13. Czebot Hanna, Scihior D, Skrycki M, et al. Glutathione and G-SH- dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochimica Polonica*. 2006;53(1):237-241.

Corresponding author

Abdurahmanova Malahat Arif kizi, Laboratory Doctor
 Department of Biochemistry
 Azerbaijan Medical University
 98, Mardanov kardashlari Street
 Baku, 370010, Azerbaijan
 Telephone: 4953953
 E-mail: gulib18@mail.ru

Manuscript received January 10, 2011; revised manuscript February 02, 2011

Коморбидность неорганических функциональных желудочно-кишечных синдромов и их медико-социальная оценка

Г. И. Юзбашев

Центральная больница нефтяников, Азербайджанский медицинский университет, Баку

G. I. Yuzbashev

Comorbidity of Inorganic Functional Gastroenteric Syndromes and their Medico-Social Assessment

The aim of the study was to define the medico-social importance of inorganic functional gastroenteric syndromes. 909 patients were observed with different nosological forms of diseases. Of that group, 424 patients had a comorbidity of two or more nosological forms of diseases, that totally makes 1457 units of disease. On the basis of the received data it is possible to notice, that syndromes of irritated intestine and functional dyspepsia, gastroesophageal illness and chronic idiopathic nausea in modern conditions not only the most frequent diseases of a gastrointestinal tract, but also have got the important significance in the medico-social relation. Syndromes of psychosomatic dysfunction can lead to comorbidity, which is necessary for considering when presented with a choice of medical tactics and implementation of preventive measures.

Key words: gastroenteric syndromes, psychosomatic dysfunction, medico-social importance.

Реферат

Цель исследования – определить медико-социальную значимость неорганических функциональных желудочно-кишечных синдромов. Наблюдали 909 пациентов с разными нозологическими формами заболеваемости. Из них у 424 пациентов имелась коморбидность двух и более нозоформ, что суммарно составляет 1457 единиц заболеваемости. На основании полученных данных можно отметить, что синдром раздраженной кишки и функциональной диспепсии, гастроэзофагеальная болезнь и хроническая идиопатическая тошнота в современных условиях являются не только наиболее частыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и приобрели важную значимость в медико-социальном отношении. Они учащают обращаемость за медицинской помощью и способствуют существенным трудовым потерям. В основе формирования синдромов лежит психосоматическая дисфункция, что приводит к их коморбидности, которую необходимо учитывать при выборе лечебной тактики и осуществлении превентивных мер.

Ключевые слова: желудочно-кишечные синдромы, психосоматическая дисфункция, медико-социальная значимость.

Введение

«Римскими критериями-I», выработанными в 1988 г. в Риме специально учрежденным рабочим комитетом по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), были рекомендованы диагностически значимые симптомы синдромов раздраженной кишки (СРК) и функциональной диспепсии (СФД). Впоследствии «Римскими критериями-I (1999 г.) и II (2005 г.)» были внесены значительные коррективы в специальную симптоматику СРК и СФД, что позволяет без лабораторно-инструментальных дополнительных исследований диагностировать и дифференцировать эти синдромы от многочисленных заболеваний ЖКТ, при условии отсутствия органических нарушений в этом органе [1, 2, 3, 4]. Распространенность СРК среди населения составляет 17-22%, а СФД достигает 25% и в современных условиях они приобрели весомую медико-социальную значимость во многих странах мира. Хотя этиология синдромов не определена, они рассматриваются как психосоматический процесс, в основе которого лежит расстройство нервной регуляции деятельности кишечника на уровне вегетативной и центральной нервной системы [5, 6]. При СФД предполагается этиологическая роль *Helicobacter pylori* (Hр)-инфекции, но данный вопрос до сих пор дискутируется [1, 7]. В «Римских критериях-III» тошнота, ранее считающаяся симптомом СФД, вынесена в самостоятельную рубрику под названием хроническая

идиопатическая тошнота (ХИТ), ее распространенность среди населения превышает 50% [1].

В последние годы серьезное внимание гастроэнтерологов стала привлекать гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая согласно «Генвальскому соглашению (1997 г.)» объявлена самостоятельной нозологической единицей. Впоследствии ее классификационно-диагностические принципы были определены «Монреальскими соглашениями» (2005 г.) [8, 9]. ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, сопровождающееся рядом симптомов, доминирующими из которых являются изжога и отрыжка. Этиология ГЭРБ многообразна, включая и роль Hр-инфекции. Но, при отсутствии органических нарушений в пищевом тракте, ведущая роль отводится изменениям психологического статуса, в частности (беспокойство, напряжение, депрессия). По результатам 15 исследований распространенность ГЭРБ в развитых странах составляет 10-20% [10, 11, 12, 13].

Распространенность каждого из отмеченных заболеваний довольно высокая и если они встречались бы только самостоятельно, то практически каждый житель планеты страдал бы одним из них. Однако, у большинства больных специфичная симптоматика одного заболевания нередко перемежается с симптоматикой других, что создает большие сложности в дифференциальной диагностике и выборе оптимальной лечебной тактики

и заставляет прибегать к дорогостоящим лабораторно-инструментальным исследованиям, которые часто бывают излишними [1, 14, 15].

Цель исследования: определить медико-социальную значимость неорганических функциональных желудочно-кишечных синдромов.

Материал и методы

Работу провели на базе Центральной больницы нефтяников (ЦБН). Группы наблюдения формировали по мере обращаемости работников нефтяной промышленности в ЦБН за амбулаторной гастроэнтерологической помощью. Всего наблюдали 909 пациентов с разными нозоформами заболеваемости, на каждого из которых составили анкету, отражающую стаж работы, частоту медицинской обращаемости, приверженность к лечению и профилактике заболеваний, число оплачиваемых и неоплачиваемых дней трудопотерь. Из них у 424 пациентов имелась коморбидность двух и более нозоформ, что суммарно составляет 1457 единиц заболеваемости. Контрольную группу составили 136 нефтяников, не имеющих какой-либо заболеваемости.

У всех пациентов собирали текущий и предшествующий анамнезы, исследовали кровь, мочу и кал, проводили рентгенографию, ректосигмоскопию, колоноскопию, УЗИ. Наиболее часто в ЦБН за амбулаторной помощью обращались по поводу диспептических расстройств ЖКТ: хронических воспалительных заболеваний кишечника (разные формы колитов, реже болезнь Крона), паразитозов (аскаридоз, лямблиоз, трихоцефалез, энтеробиоз). А также редких заболеваний ЖКТ (непереносимость лактозы, опухоли, хронический панкреатит, подозрение на целиакию); хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Острые и хронические инфекции ЖКТ исключали. Диагноз СРК, СФД и ХИТ верифицировали в соответствии с «Римскими критериями-III» (2005 г), ГЭРБ – с «Монреальскими соглашениями» (2005 г).

Результаты и обсуждение

Диагноз СРК, при отсутствии органических поражений в кишечнике, выставляется в случаях наличия следующих симптомов: абдоминальные боли разной интенсивности; метеоризм; изменение частоты стула –

запоры или диарея (чаще 3 раз в день), их чередование; аномальная консистенция стула; ослабление абдоминальной боли после дефекации и отхождения газов; симптомы психосоматической дисфункции. Наличие перечисленных симптомов выявили у 250 пациентов.

Специфичными диагностическими симптомами СФД являются: боли в эпигастрии; чувство жжения в эпигастрии; ощущение переполнения в подложечной области после еды; быстро наступающее чувство насыщения (сытости); широкий спектр симптомов психосоматической дисфункции. Боль в эпигастрии, как и абдоминальная боль при СРК, наблюдается, по меньшей мере, 1 раз в неделю в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности симптомов диспепсии не менее 6 месяцев. Симптомы СФД выявлены у 613 пациентов.

Хотя этиология ХИТ до сих пор неизвестна, но ее частота среди населения очень высокая. Тошнота очень часто наблюдается при органических заболеваниях ЖКТ, поэтому точно разграничить ее принадлежность к ХИТ невозможно. В наших наблюдениях эти заболевания были исключены. Поэтому, наблюдаемая нами у 223 пациентов тошнота, скорее всего, являлась проявлением ХИТ.

По международному определению ГЭРБ – это состояние, развивающееся в том случае, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и развитие осложнений. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога (как минимум один раз в неделю) и отрыжка, а также рефлюкс-эзофагит. Установлена связь с внепищеводными синдромами – кашлем, ларингитом, астмой, эрозией зубной эмали. ГЭРБ сопровождается, как правило, комплексом симптомов психосоматической дисфункции. Симптомы ГЭРБ выявлены у 371 пациента.

Отмеченная симптоматика была у части пациентов специфичной (характерной) для каждой конкретной нозоформы заболеваемости, у другой части пациентов она была расширенной за счет другой нозоформы заболеваемости (таб. 1).

Как видно, в самостоятельной форме симптомы всех синдромов выявляются реже, нежели в сочетаниях друг с другом – соответственно $33,3 \pm 1,2$ и $66,7 \pm 1,2\%$ единиц ($t = 12,65$; $p < 0,001$). Реже всего в изолированной форме

Таблица 1

Специфичность и коморбидность симптоматики при различных нозоформах

Синдромы	Число единиц заболеваемости		Число единиц разной симптоматики			
			Специфичной		Расширенной	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
СРК	250	17,2 ± 1,0	87	34,8 ± 3,0	163	65,2 ± 3,0
СФД	613	42,1 ± 1,3	298	48,6 ± 2,0	315	51,4 ± 2,0
ГЭРБ	371	25,5 ± 1,1	76	20,5 ± 2,1	295	79,5 ± 2,1
ХИТ	223	15,3 ± 0,9	24	10,8 ± 2,1	199	89,2 ± 2,1
Всего	1457	100,0 ± 0,0	485	33,3 ± 1,2	972	66,7 ± 1,2

Примечание: число единиц заболеваемости больше числа пациентов, так как у большинства из них одновременно выявлены симптомы 2-х и более нозоформ заболеваемости.

выявляются симптомы ХИТ (тошнота) – всего $10,85 \pm 2,1$ единиц. Несколько с большей частотой выявляются изолированные симптомы ГЭРБ – $20,5 \pm 2,1\%$ единиц ($t = 3,27$; $p < 0,01$), затем симптомы СРК – $34,8 \pm 3,0\%$ единиц ($t = 3,91$; $p < 0,001$) и симптомы СФД – $48,6 \pm 2,0\%$ единиц ($t = 3,82$; $p < 0,001$).

Необходимо отметить, что $11,1 \pm 2,2\%$ единиц тошноты сочетались с СРК, $43,7 \pm 3,5\%$ единиц с ГЭРБ ($t = 7,89$; $p < 0,001$) и $45,2 \pm 3,5\%$ единиц – СФД и ГЭРБ ($t = 0,30$; $p > 0,01$). В связи с этим тошноту вряд ли можно признать самостоятельной нозологической формой. По всей вероятности, она является общим симптомом неорганических функциональных синдромов ЖКТ. Тем более, если учесть, что синдромы в самостоятельной форме встречаются, как уже отмечалось, реже, чем в сочетаниях друг с другом. Например, коморбидность СРК и СФД составила $25,2 \pm 2,1\%$ единиц, СРК, СФД и ГЭРБ соответственно $8,0 \pm 1,3\%$ единиц ($t = 6,96$; $p < 0,001$), СФД и ГЭРБ – $41,0 \pm 2,4\%$ единиц ($t = 16,42$; $p < 0,01$); о сочетаниях синдромов с тошнотой было сказано выше. Всего выявлено 6 вариантов коморбидности синдромов. Столь высокую коморбидность наблюдаемых синдромов можно объяснить тем, что в основе их развития лежит психосоматическая дисфункция. Практически у всех пациентов мы наблюдали в различных сочетаниях ее проявление. В частности, с разной интенсивностью у пациентов отмечались депрессия, астения, навязчивые состояния, патологическая тревога, мигрень, лабильность артериального давления, ритма сердца и эмоций,

профессионально-семейные стрессовые нагрузки, нарушение сна, метеотропность, гипергидроз, боли в разных частях тела и прочее. Пациенты не доверяли врачам, предполагали у себя различную тяжелую заболеваемость, редко обращались за специализированной медицинской помощью, прибегали к немедикаментозной помощи и самолечению. Вполне понятно, что психосоматическая дисфункция может привести к одновременному формированию разных синдромов. При этом анкетирование пациентов по оценке собственного здоровья показывает, что особенно низко оно оценивается при коморбидности синдромов (таб. 2).

Всего $17,8 \pm 1,3\%$ пациентов оценили свое здоровье как нормальное, тогда как у $30,85 \pm 1,5\%$ пациентов его оценка была относительно удовлетворительной ($t = 6,57$; $p < 0,001$), а у $51,4 \pm 1,7\%$ пациентов – неудовлетворительной ($t = 9,07$; $p < 0,001$). Обращает на себя внимание то, что показатели здоровья среди пациентов с самостоятельным течением синдромов были несколько лучше, нежели среди пациентов с коморбидностью. Так, нормальным свое здоровье считали от $19,1 \pm 2,3$ до $33,3 \pm 9,8\%$ пациентов, у которых СРК, СФД, ГЭРБ и ХИТ протекали в отдельности ($t = 1,43$; $p < 0,05$) и лишь $12,3 \pm 1,6\%$ пациентов, у которых эти синдромы комбинировались ($t = 2,43$; $p < 0,05$). Весьма показательны данные по контрольной группе, составленной из нефтяников, не имеющих в период проведения данной работы какой-либо заболеваемости. Нормальным здоровьем считали $40,4 \pm 4,2\%$ из них, относительно удовлетворительным

Таблица 2

Самооценка пациентами здоровья при разных синдромах и их коморбидности

Синдромы	Число пациентов	Уровни самооценки здоровья					
		Неудовлетворительный		Относительно удовлетворительный		Нормальный	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
СРК	87	28	$32,2 \pm 5,0$	32	$36,8 \pm 5,2$	27	$31,0 \pm 5,0$
СФД	298	136	$45,6 \pm 2,9$	105	$35,2 \pm 2,8$	57	$19,1 \pm 2,3$
ГЭРБ	76	28	$36,8 \pm 5,6$	30	$39,5 \pm 5,6$	18	$23,7 \pm 4,9$
ХИТ	24	7	$29,2 \pm 9,5$	9	$37,5 \pm 10,1$	8	$33,3 \pm 9,8$
Коморбидные	424	268	$63,2 \pm 2,3$	104	$24,5 \pm 2,1$	52	$12,3 \pm 1,6$
Всего	909	467	$51,4 \pm 1,7$	280	$30,8 \pm 1,5$	162	$17,8 \pm 1,3$
Контроль	136	25	$18,4 \pm 3,3$	56	$41,2 \pm 4,2$	55	$40,4 \pm 4,2$

Таблица 3

Состояние медицинской обращаемости и трудопотери среди пациентов с разными синдромами

Синдромы	Число пациентов	Средние показатели	
		Медицинская обращаемость, визиты/год	Трудопотери, дни/год
СРК	87	$4,22 \pm 1,2$	$38,1 \pm 2,1$
СФД	298	$4,65 \pm 0,8$	$34,4 \pm 1,7$
ГЭРБ	76	$4,04 \pm 1,3$	$40,7 \pm 2,3$
ХИТ	24	$3,73 \pm 1,63$	$42,6 \pm 2,9$
Коморбидность	424	$6,78 \pm 0,6$	$56,2 \pm 1,5$
Всего	909	$5,52 \pm 0,5$	$45,7 \pm 1,2$
Контроль	136	$2,88 \pm 0,7$	$21,3 \pm 1,8$

– $41,2 \pm 4,2\%$ ($t = 0,13$, $p > 0,05$), неудовлетворительным – $18,4 \pm 3,3\%$ ($t = 4,12$; $p < 0,001$). Хотя показатели здоровья у них намного лучше, чем у пациентов с синдромами, тем не менее, они также далеки от желаемого уровня. Частота медицинской обращаемости и число трудопотерь среди пациентов оказались неравнозначны (таб. 3).

Средняя медицинская обращаемость составила $5,52 \pm 0,5$ визитов в год. На первый взгляд, данный показатель достаточно приемлемый. Однако большинство этих визитов было обусловлено производственной необходимостью. Число трудопотерь весьма высоко и составляет в среднем $45,7 \pm 1,2$ дней в год. Приведенные показатели намного выше при коморбидности синдромов, нежели при самостоятельном течении. Как видно, неорганические функциональные синдромы ЖКТ имеют важное медико-социальное значение. Достаточно это подтвердить тем, что в контрольной группе медицинская обращаемость была меньше – $3,88 \pm 1,1$ визитов в год ($t = 3,07$; $p < 0,01$), также меньше среди них были трудопотери – $21,3 \pm 1,8$ дней в год ($t = 11,30$; $p < 0,001$).

Выводы

На основании полученных данных можно отметить, что синдромы раздраженной кишки и функциональной диспепсии, гастроэзофагеальная болезнь и хроническая идиопатическая тошнота в современных условиях не только наиболее частые заболевания желудочно-кишечного тракта, но и приобрели важную значимость в медико-социальном отношении. Они учащают обращаемость за медицинской помощью и способствуют существенным трудопотерям. В основе формирования синдромов лежит психосоматическая дисфункция, что приводит к их коморбидности, которую необходимо учитывать при выборе лечебной тактики и осуществлении превентивных мер.

Литература

1. Циммерман ЯС. «Римские критерии-III» синдрома функциональной (гастроудоденальной) диспепсии. *Клин. мед.* 2008;4:59-66.

2. Циммерман ЯС. Синдром раздраженной кишки: современное состояние проблемы и перспективы. *Клин. мед.* 2007;10:14-21.
3. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1377-1390.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480-1491.
5. Ткаченко ЕИ, Балуква ЕВ, Успенский ЮП, и др. Депрессивные проявления и их коррекция в комплексном лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Гастроэнтерол. С.-Петербурга.* 2005;3-4:37-39.
6. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying and impaired quality of life. *Gut.* 2006;55:933-939.
7. Malfertheimer P, Megraud F, O'Morain C. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Eur. Gastroenterol. Rev.* 2005;59(62):1-4.
8. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report. *Gut.* 1999;44:1-16.
9. Vakin N, van Zanden SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am.J. Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920.
10. Лазебник ЛБ. Изжога и гастроэзофагеальная болезнь: проблемы и решения. *Тер. архив.* 2008;2:5-11.
11. Решетников ОВ, Курилович СА, Симонова ГИ, и др. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и качество жизни: популяционное исследование. *Тер. архив.* 2008;2:11-14.
12. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100:759-765.
13. Dickman R, Fass R. The pathophysiology of GERD. In: Grranderath FA, Kamolz T, Pointher R. (Eds). *Gastroesophageal reflux disease. Principles of diseases, diagnosis and treatment.* Wien; New York, 2006;13-22.
14. Creed F, Ratcliff J, Fernandes L, et al. Outcome in severe IBS with and without accompanying depressive, panic and neuroasthenic disorders. *Br. J. Psychiatry.* 2005;185:57-65.
15. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466-1479.

Corresponding author

Yuzbashev Gabib Israfil ogli, M.D., Ph. D

The Head Doctor of the Central Hospital of Oil Industry Workers

Azerbaijan Medical University

23, Bakixanov Street

Baku, 1022, Azerbaijan

Telephone: (+99412) 4901120

E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received January 10, 2011; revised manuscript

February 02, 2011

Состояние углеводного обмена в период геомагнитной активности у больных сахарным диабетом 1 типа

М. М. Фейзуллаев

Кафедра внутренних болезней, Азербайджанский медицинский университет, Баку

M. M. Feyzullaev

The Situation of Biological Rhythm of the Pancreas' Cells in the Period of Geomagnetic Activity of Diabetes Mellitus Patients

The goal of the present research is to study the situation of the biological rhythm of the pancreas of B-cell in the period of geomagnetic activity of diabetes mellitus patients. The investigations were made on 43 patients of diabetes mellitus, who were in the situation of decomposition carbohydrate metabolism aged 18 to 55. Women – 22; men – 21. The prescription of the illness is from 1 year to 12-year. Depending on the goal, the investigation and treatment of the patients were divided into following groups: – 23-experienced group of the patients in the 1st group; 20 – patients in the 2nd group. In the control group it was 20 healthy persons. The results of the monotherapy of controlled patients group were effective, we observed ad hoc depression in the function of the B-cell of the pancreas and exacerbation of the exchange of decompensation of carbohydrate and elevation sugar in blood, toxicity in blood plasma and lipid peroxidation. In the period of geomagnetic activity, having combined therapies was effective. Sugar reduction in the blood and in the LP brought about the beginning of carbohydrate compensation exchange.

Key words: insulin-dependent diabetes mellitus, geomagnetic activity.

Реферат

Цель настоящего исследования - изучение состояния углеводного обмена в период геомагнитной бури у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Исследование проводилось у 43-х больных ИЗСД, находившихся в состоянии декомпенсации углеводного обмена в возрасте от 18 до 55 лет. Женщин – 22; мужчин – 21. С давностью заболевания от 1 года до 12 лет. В зависимости от цели, проведенное исследование и лечения больных ИЗСД разделили на следующие группы: в 1-ую опытную группу вошли 23 больных ИЗСД; во 2-ую контрольную группу - 20 больных ИЗСД. В группу здоровых лиц (контрольная группа) входило 20 человек. Результаты монотерапии в контрольной группе больных оказались малоэффективными, отмечались эпизодические депрессии в функции В-клетки поджелудочной железы и обострение декомпенсации углеводного обмена с повышением сахара в крови, токсичности плазмы крови, и перекисное окисление липидов (ПОЛ). В период ГМБ проведенная комбинированная терапия оказалась эффективной. Снижение сахара в крови и ПОЛ привели к наступлению компенсации углеводного обмена.

Ключевые слова: инсулинозависимый сахарный диабет, геомагнитные бури.

Введение

Согласно данным ВОЗ, в мире, из года в год, возрастает частота заболеваемости сахарным диабетом (СД). В настоящее время основной причиной инвалидности и смертности у больных СД остается хроническое течение декомпенсации углеводного обмена, повышенная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличение концентрации токсичности плазмы крови (ТСП), а также уменьшение сахароснижающей эффективности антидиабетических препаратов.

В разных странах сравнительные исследования эффективности сахароснижающей терапии при использовании, как монотерапии, так и комбинированной терапии показали, что с нарастанием срока заболевания, количество пациентов, имеющих удовлетворительную компенсацию, неуклонно уменьшается даже при использовании достаточного количества инсулинотерапии.

В то же время, следует отметить, что изучение влияния слабых внешних полей на биологические объекты в настоящее время остается актуальной. Необходимо подчеркнуть, что роль в этих процессах играют различные экологические, климатические, геомагнитные возмущения как факторы, оказывающие воздействие на организм человека. Согласно данным авторов [2, 3, 8] в околоземном пространстве часто происходят свои рит-

мов, а именно в период ГМБ, связанные с возрастанием солнечной активности и солнечными вспышками. Эти возмущения приводят к десинхронизации внутренних биологических ритмов организма. В таком случае реакция организма на геомагнитное возмущение должна протекать аналогично реакции адаптационного стресса.

Авторы [2, 8, 9, 10] подобную закономерность объясняют срывом адаптации всех систем организма.

Многие стороны механизма действия этих факторов на организм человека остаются неясной и неизученной проблемой. Необходимо отметить, что в настоящее время СД остается одним из наиболее распространенных в мире эндокринным заболеванием.

Однако следует подчеркнуть, что литература по специальности не предоставляет информацию о влиянии ГМБ на организм эндокринных больных, в том числе на СД.

Согласно мнениям авторов [2, 8] реакция организма проявляется особенно интенсивно, если он находится в состоянии неустойчивости. Настоящим исследуемым объектом оказались больные ИЗСД находившиеся в состоянии декомпенсации углеводного обмена.

Целью настоящего исследования являлось выявление воздействия ГМБ на В-клетки поджелудочной железы у больных ИЗСД. Задачей исследования было определение в период ГМБ: 1) усиление инсулиновой

недостаточности; 2) увеличение динамики гликемии; 3) наличие ТСП; 4) изменение в содержании ПОЛ.

Материал и методы

В настоящей работе представлены данные изучения нарушения биологического ритма В-клетки поджелудочной железы в период геомагнитной активности у больных ИЗСД. В исследование включено 43 больных ИЗСД.

В зависимости от цели настоящего исследования больные выделены в следующие группы: 1-ую группу (опытную) составили 23 больных ИЗСД, во 2-ую группу вошли 20 контрольных больных ИЗСД. Группа здоровых составляли 20 лиц доноров. У 43-х больных ИЗСД отмечены в возрасте от 18 до 55 лет, женщин – 22, мужчин – 21, с давностью заболевания от 1 года до 12-ти лет.

Информация прогноза космической погоды, солнечной активности и о геомагнитных бурях была получена от Шемахинской астрофизической обсерватории Азербайджанской Республики. По данным клинического обследования в период геомагнитного возмущения усилились поступления больных СД в эндокринное отделение 4-й клинической больницы Баку. Все поступившие больные находились в стадии обострения декомпенсации углеводного обмена. В период ГМБ больным контрольной группы проводили интенсивную монотерапию с инсулином Актрапидом НМ.

При клиническом обследовании, в течение ГМБ, у больных ИЗСД было отмечено понижение артериального давления, учащение пульса, сердцебиение сопровождалось слабостью, усиление частого и обильного мочеиспускания. Уровень анализа гликемии имел тенденцию к повышению.

Чтобы усилить эффективность компенсации углеводного обмена в опытной группе необходимо было применение комбинированной инсулинотерапии Актрапидом НМ. В утренние часы – 20 ед., в обед – 30 ед., в ужин – 15 ед., и на ночь – 8 ед. под кожу, в комплексе с гемодезом от 200 до 400 мл в/в капельным способом, α -токоферолом 5% – 1 мл в/м, ливолином-форте по 1 капсуле 3 раза в день.

Ливолин-форте обладает антитоксическим, антигемолитическим, антиоксидантным свойством и широко применяется в клинической практике.

Больным определяли содержание сахара в крови глюкозооксидазным методом. Продукты ПОЛ определяли [15] по методу: Munogi T. *Clin Chim. Act. J.* 1978; N 84, N 42, N 21. Содержание гемоглобина определяли общепринятым методом. Токсические свойства плазмы крови изучали методом гемокультуры [5].

Токсичность плазмы крови и абсолютную зону миграции лейкоцитов определяли методом гемокультуры. Метод заключается в следующем: лейкоцитарная пленка донора культивируется методом висячей капли в плазме больного СД. В контроле вместе с плазмой больного берется раствор Рингера, через 12 часов культивирования измеряются зоны миграции 6-8 пленок лейкоцитов. Вычисляется показатель зоны миграции. Упростив метод,

мы использовали только средние данные абсолютной величины зоны миграции лейкоцитов (АЗМЛ). Степень токсичности определялась по уменьшению АЗМЛ и принималась как увеличение ТСП. Увеличение АЗМЛ считалось уменьшением токсичности плазмы крови. В результате полученные анализы подвергались статической обработке, и достоверность различий результатов оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования в период ГМБ выявили у больных ИЗСД усиление активности инсулиновой недостаточности и эпизодические депрессии в функции В-клетки поджелудочной железы. Следовательно, в клинической картине у больных ИЗСД отмечались обострения декомпенсации углеводного обмена, увеличение уровня сахара в крови.

В период ГМБ у 20 больных ИЗСД контрольной группы проводили интенсивную монотерапию инсулином Актрапидом НМ. К сожалению, результаты проведенной монотерапии не привели к достижению полной компенсации углеводного обмена. Анализы сахара в крови при монотерапии снизились лишь до уровня $15,7 \pm 2,0$ ммоль/л от $20,9 \pm 1,5$ ммоль/л, ПОЛ от $0,49 \pm 0,001$ усл. ед. до $0,439 \pm 0,001$ усл. ед. Токсичность плазмы в крови уменьшилась, и увеличился АЗМЛ от $1,5 \pm 0,001$ мм до $1,8 \pm 0,001$ мм. После монотерапии уровень гемоглобина увеличился лишь от $97,8 \pm 1,2$ г/л до $101 \pm 1,6$ г/л. Продолжительность декомпенсации углеводного обмена носила стабильный характер.

В отличие от данных контрольной группы, в опытной группе после применения лечения в комплексе инсулином Актрапидом НМ, ливолином-форте, гемодезом, α -токоферолом количество сахара в крови имело тенденцию к снижению до $6,7 \pm 1,2$ ммоль/л от $19,3 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,05$) и в результате отмечалось наступление компенсации углеводного обмена.

При сравнении результатов полученных анализов с данными литературы [4, 6, 8, 10, 12, 14] выявлена согласованность. В период ГМБ анализы сахара в крови в контрольной группе здоровых лиц не выходили за пределы нормальной величины.

Анализы ПОЛ в ГМБ составлял $0,57 \pm 0,001$ усл. ед. после комбинированной терапии приблизилось к уровню контрольной группы здоровых $0,31 \pm 0,001$ усл. ед. Контроль здоровых – $0,20 \pm 0,001$ усл. ед.

В анализах гемокультуры, в условиях избытка ТСП крови $1,3 \pm 0,00$ мм АЗМЛ миграционная активность лейкоцитов подвергалась поражению. После очищения организма от токсических факторов в период ГМБ применение комбинированной инсулинотерапии в комплексе гемодеза, ливолина-форте, α -токоферола привело к увеличению АЗМЛ до $4,1 \pm 0,001$ мм у больных ИЗСД. Однако увеличение гипергликемии усиливало активность токсического соединения ПОЛ, что способствовало гемолизу эритроцитов.

В период ГМБ динамика полученных анализов у большинства больных выявила снижение уровня гемо-

глобина до $90 \pm 1,7$ г/л от $123 \pm 2,0$ г/л. После комбинированной терапии количество гемоглобина увеличилось и достигло уровня $121 \pm 2,0$ г/л, полученные анализы достоверны ($p < 0,005$). Результаты проведенных анализов согласуются с анализами авторов [14, 16]. Таким образом, результаты полученных анализов гликемии позволили оценить, что в период ГМБ применение комбинированной инсулинотерапии оказалось достаточно высокоэффективным.

Влияние ГМБ на В-клетки поджелудочной железы выражалось в повышении уровня гликемии, ТСП, удлинения продолжительности декомпенсации углеводного обмена и увеличения суточной дозы инсулинотерапии.

Выводы

1. У больных инсулинозависимым сахарным диабетом в период геомагнитной бури обнаружено нарушение углеводного обмена, что и привело к увеличению гипергликемии, перекисного окисления липидов и токсичности плазмы крови.

2. Под воздействием магнитной бури усилились обострения декомпенсации углеводного обмена у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, и результаты монотерапии оказались малоэффективными.

3. После применения комбинированной терапии с инсулином, Актрапидом НМ, левалином-форте, гемодезом и α -токоферолом снижение сахара в крови сопровождалось уменьшением токсичности плазмы в крови и наступлением компенсации углеводного обмена.

Литература

1. Бреус ТК, Комаров ФИ, Рапопорт СИ. Медицинские эффекты геомагнитных бурь. *Клиническая медицина*, 2005;83(3):4-12.
2. Бреус ТК, Рапопорт СИ. Магнитные бури – медикобиологические и геофизические аспекты. М.: «Советский спорт», 2003.
3. Бреус ТК, Чибисов СМ, Баевский РМ, и др. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. М: «Полиграф Сервис». Российский Ун-т Дружбы народов, 2002.

4. Выдыбарец СВ. Изменение эритроцитов при сахарном диабете. *Врач. дело*. 1990;2:56-61.
5. Кахетиладзе МГ. Гемопозитин в условиях нормы и патологии: Автореф. докт. дисс. М., 1964;41.
6. Никифоров СН. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. *Пробл. эндокрин.* 1997;43(5):16-19.
7. Вочегорский ИА, Рассохина ЛМ, Мирошниченко ИЮ. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете. *Пробл. эндокрин.* 2008;54(5):43-49.
8. Комаров ФИ. Медикобиологические эффекты солнечной активности. *Вестник РАМН*.1994;11:37-50.
9. Корнилов АС, Платонов ИГ, Жук ЕГ. Фотопериодизм и острое нарушение мозгового кровообращения в годы низкой и высокой солнечной активности. *Клинич. мед.* 2005;83(5):29-33.
10. Рагульская МВ. Связь периодических процессов в организме человека, обусловленных ритмикой внешней среды с вариациями магнитного поля Солнца. *Биомед. технол. и радиоэл.* 2004;1-2:3-8.
11. Новицкий ВВ. Липидный спектр мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей. *Пробл. эндокрин.* 2006;52(4):3-6.
12. Сальникова ЛА, Мусатова НВ. Действие инсулина и на антиокислительные ферменты и перекисное окисление липидов в эритроцитах. *Пробл. эндокрин.* 1990;2:32-34.
13. Слободин МБ. Сахарный диабет. СПб.: «Аврора», 2004;335.
14. Munori T. *Clin. Chim. Act. J.* 1978;84(1/2):11-21.
15. Fujiwara U, Konolo, Murakami U. Decrease of the inhibition of lipid peroxidation by glutathione dependent system in erythrocytes of non-insulin dependent diabetic. *Klin. Wschr.* 1989;67(7):336-341.
16. Jain SH, Mevic R, Dueff J, et al. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes.* 1989;62(12):1539-1543.

Corresponding author

Feyzullaev Mirarif Miriunis ogli, M. D., Ph. D., Professor
 Chairman of the Department of Internal Medicine
 Azerbaijan Medical University
 68, Fizuli Street
 Baku, Azerbaijan
 Telephone: 4958915
 E-mail: a-m-arif@mail.ru

Manuscript received October 10, 2010; revised manuscript February 02, 2011

Ce s-a schimbat în manifestările clinice și în evoluția colitei ulceroase în Republica Moldova timp de 30 de ani?

S. Țurcan

Laboratorul Gastroenterologie, Departamentul Medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

What Changed in Clinical Manifestation and Evolution of Ulcerative Colitis in the Republic of Moldova in the Last 30 Years?

The aim of the study was the comparative analysis of epidemiological indices, demographic characteristics and clinical features of ulcerative colitis for the last 30 years in Moldova. Different parameters of 305 patients who were under dynamic clinical supervision in Republican Clinical Hospital were analyzed. Patients with an onset of disease up to 1989 have been included in group I (n = 74), from 1990 to 1999 – in group II (n = 86) and from 2000 to 2009 – in group III (n = 112). According to the data of the national registry stable incidence (3 - 4 per 100000 persons) and prevalence (17 - 21) rates of IBD, with some increase of parameters for last years (up to 4.6 and 25 accordingly) were marked. The substantial increase of age of the disease onset was observed (34.1 ± 14.0 ; 39.1 ± 12.4 ; 41.5 ± 13.7 ; $p < 0.001$). The acute/severe disease onset was diagnosed more often in group III ($p = 0.006$). Extent of disease, frequency and character of system manifestations and complications did not differ essentially in groups of study. The ratio of different variants of disease evolution within 5 years essentially did not differ, however there is a tendency of reduction of severe frequently relapsing disease behavior and of increase of steroid-dependence cases (that, probably, is mutually conditioned).

Key words: ulcerative colitis, epidemiological indices, clinical manifestations, disease evolution, complications

Что изменилось в клиническом проявлении и течении неспецифического язвенного колита за последние 30 лет в Молдове?

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ эпидемиологических, демографических и клинических показателей при язвенном колите за последние 30 лет в Молдове. Для оценки эволюции демографических и клинических особенностей были проанализированы показатели 305 больных, которые находятся под динамическим наблюдением в Республиканской клинической больнице. Пациенты с дебютом заболевания до 1989 года составили I группу (n = 74), с 1990 по 1999 – II группу (n = 86) и с 2000 по 2009 – III группу (n = 112). По данным национального регистра отмечены относительно стабильные показатели заболеваемости (3–4 на 100000 населения) и болезненности (17–21) воспалительными заболеваниями кишечника, с некоторым ростом показателей за последние годы (до 4,6 и 25 соответственно). Отмечено значительное увеличение возраста дебюта заболевания ($34,1 \pm 14,0$; $39,1 \pm 12,4$; $41,5 \pm 13,7$ соответственно; $p < 0,001$). В III группе чаще диагностировали острое тяжелое начало заболевания ($p = 0,006$). Распространенность поражения, частота и характер системных проявлений и осложнений не отличались существенно в группах изучения. Эволюция заболевания в течение 5 лет наблюдения существенно не отличалась, однако имеется тенденция к уменьшению числа больных с тяжелым, часто рецидивирующим течением и к росту гормонозависимых форм, что, вероятно, взаимобусловлено.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, эпидемиологические показатели, клинические проявления, течение заболевания, осложнения.

Introducere

La momentul actual răspândirea colitei ulceroase (CU) este foarte neuniformă, patologia fiind caracteristică țărilor economice dezvoltate [1]. Incidența și prevalența maximă a CU se înregistrează în țările scandinave (incidența – 20-25/100000 populație, prevalența – 200-250/100000 populație) [2], în SUA (2-12; 70-156 corespunzător) [3, 4], în Marea Britanie (10-20, 100-200) [5]. După anii 50 ai secolului XX s-a înregistrat o creștere semnificativă a CU, preponderent în nordul Europei și în SUA, cu stabilizarea indicilor epidemiologici în ultimele decenii, pe când în regiunile asiatice se observă o creștere continuă a incidenței CU în ultimii ani [6, 7]. Incidența CU variază de la 0,4 până la 6 la 100000 populație, prevalența – de la 4,0 până la 44,3.

Pentru țările europene este demonstrată prezența gradientului nord-sud: răspândirea bolilor inflamatorii intestinale (BII) în zonele nordice este mai înaltă comparativ cu regiunile de sud, însă incidența CU crește continuu în ultimele decenii în țările din sudul Europei [1, 8, 9]. În România nu a fost demonstrată o dinamica semnificativă a indicilor epidemiologici: incidența CU constituie 3-4/100000 populație [10].

Ultimele decenii se caracterizează nu doar prin creșterea indicilor de morbiditate la bolile inflamatorii intestinale (BII) în unele țări, dar și prin modificarea caracterului evolutiv al maladiilor, prin sporirea numărului de forme de boală, rezistente atât la terapia standard, cât și la tratamentul cu preparate imunomodulatoare moderne [1, 11]. În Republica Moldova situația rămâne a fi incomplet elucidată.

Scopul studiului a fost analiza comparativă a datelor epidemiologice, a particularităților clinice și evaluative ale BII în Republica Moldova, în ultimele trei decenii.

Material și metode

Situația epidemiologică a fost analizată în baza datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății. În Republica Moldova incidența și prevalența BII se înregistrează în formularele statistice din a. 1998.

Pentru evaluarea particularităților clinice și evolutive au fost studiate 305 cazuri de BII, depistate și incluse în studiul prospectiv în clinica de gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican (SCR) din a. 1996 până în a. 2009. Incluziunea datelor retrospective (anamnezice de la debutul bolii) a permis efectuarea analizei din a. 1979.

Pentru analiza comparativă a datelor clinice și evolutive, pacienții incluși în studiu au fost repartizați în 3 grupuri, în funcție de perioada, în care a debutat boala: grupul I – debutul bolii până în a. 1989 (n = 74); grupul II – debutul bolii în anii 1990-1999 (n = 86) și grupul III – în anii 2000-2009 (n = 112).

Rezultate

Curba de incidență a CU și a BC în anii 1998-2008 are caracter relativ stabil cu devieri de la 2,9 până la 4,1 de cazuri noi ale BII la 100000 de locuitori, fără o tendință semnificativă de creștere (fig. 1). Excepție, posibil, constituie anul 2009, când a fost înregistrată incidența maximă – 4,6/100000 de locuitori.

O situație similară se observă și în cazul prevalenței prin BII: oscilații moderate de la 16,9 până la 21,1/100000 populație cu tendință de creștere numai în anul 2009 – 25/100000 populație (fig. 2).

Dintre cei 305 pacienți, care au fost la evidență în clinica de gastroenterologie a SCR din a. 1996, la 273 de bolnavi (89,5%) a fost diagnosticată CU, la 26 (8,5%) - BC și la 6 (2,0%) – o colită nedeterminată (CN). Raportul CU/BC a constituit 10,5/1. Raportul dintre femei și bărbați a fost de 1/1 în caz de BC și a avut o tendință minimă de predominare a sexului feminin în caz de CU 1,2/1. Predominarea populației urbane se observă în cazul tuturor BII, fiind mai semnificativă în caz de BC (p = 0,005) și de CN (p = 0,000).

Analiza comparativă a datelor în grupurile de studiu a demonstrat lipsa dinamicii esențiale în structura pacienților după sex și locul de trai. În același timp, se înregistrează creșterea semnificativă a vârstei medii la debutul bolii: de la 34,14 ± 14,02 în aa. 1979-1989 până la 39,14 ± 14,02 în aa. 1990-1999 (p = 0,018) și 41,48 ± 13,72 în aa. 2000-2009 (p = 0,000). Distribuția pacienților în funcție de vârstă la debutul bolii și devierea mediane indexului dat spre vârsta mai mare, sunt prezentate ilustrativ în fig. 3.

Debutul CU poate fi variabil, condiționând deficiențe de diagnostic precoce. Majoritatea pacienților au avut un debut, care corespundea gradelor ușor și moderat de severitate a bolii cu amplificarea treptată a simptomelor sau cu evoluție ondulantă și remisuni spontane. Aceste particularități ale debutului și evoluției bolii au permis diagnosticarea corectă a maladiei în primele 4 săptămâni doar la 10,8% pacienți din grupul I, la 20,9% pacienți din grupul II și la 17,0% pacienți din grupul III (fig. 4).

În majoritatea cazurilor (37,8%; 45,3% și 42,0% corespunzător grupelor de studiu) diagnosticul de CU a fost stabilit în primele 24 de săptămâni. Însă la peste 20% dintre pacienți (25,7%; 22,1% și 23,1%) maladia rămâne nedagnosticată timp de mai mult de 48 de săptămâni. Diagrama din fig. 4 ilustrează raportul relativ constant al pacienților cu diagnosticare tardivă (> 48 de săptămâni) în cele trei grupuri de studiu, lipsind tendința de diagnosticare precoce în ultimii ani. Acest fenomen poate avea explicația adresării tardive a bolnavilor după ajutor medical: 63,2%; 47,4% și 65,4% dintre bolnavii grupurilor I, II și III cu diagnosticare tardivă în consecință. O altă cauză a nedagnosticării precoce a maladiei poate servi deficitul de competență și prudența exagerată a medicilor atât din rețeaua primară, cât și a specialiștilor gastroenterologi și

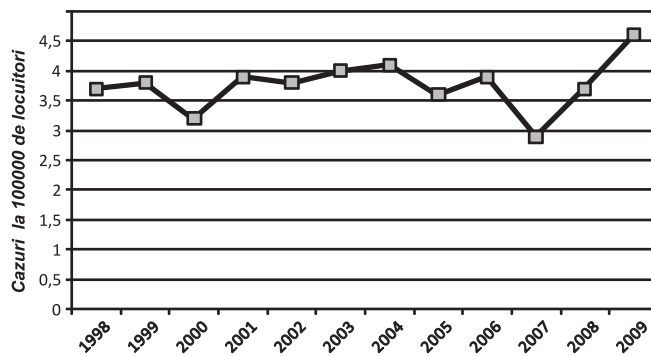


Fig. 1. Incidența CU și a BC conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova în anii 1998-2009.

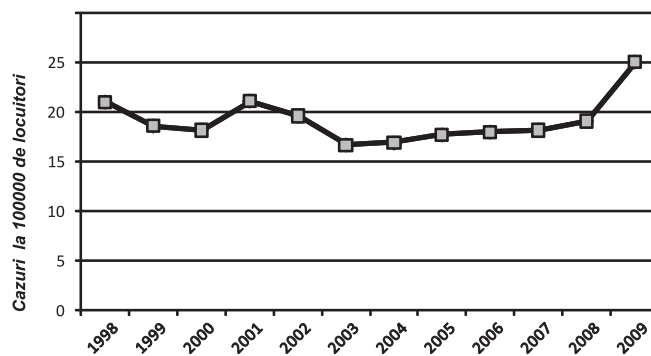


Fig. 2. Prevalența CU și BC conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova în anii 1998-2009.

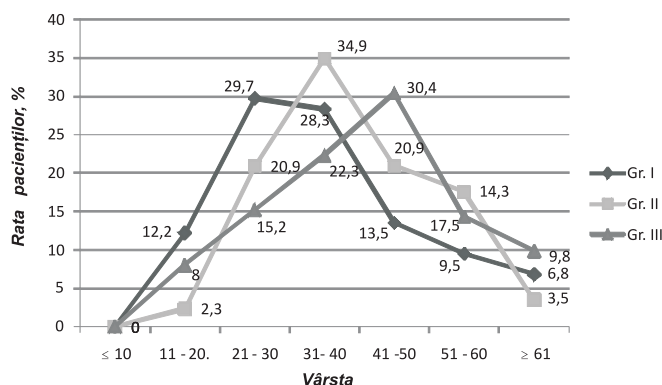


Fig. 3. Dinamica repartizării pacienților în funcție de vârstă la debutul bolii în ultimele 3 decenii (gr. I – pacienții cu debutul bolii până în a. 1989, gr. II – în anii 1990 - 1999, gr. III – în anii 2000 - 2009).

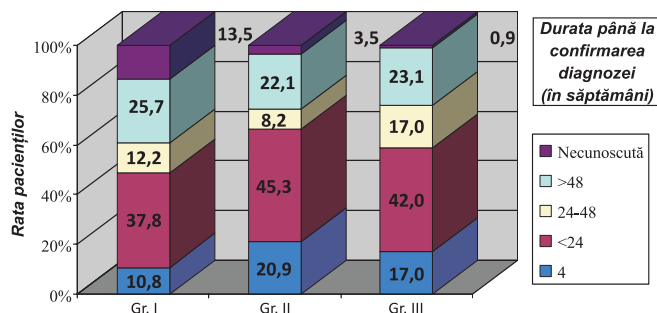


Fig. 4. Durata medie până la confirmarea diagnozei în grupurile studiate.

proctologi. Din acest motiv, la pacienții cu particularități de debut a CU, boala a fost diagnosticată la prima vizită în cel mult 26,7% cazuri (tab. 1).

Tabelul 1

Diagnosticuri preventive la pacienții cu colită ulceroasă la prima vizită la medicii specialiști

Diagnoza la debutul bolii	Numărul și rata pacienților		
	Grupul I n = 74	Grupul II n = 86	Grupul III n = 112
CUN	8 (10,8%)	23 (26,7%)	23 (20,5%)
Infecție intestinală acută	12 (16,2%)	21 (24,4%)	19 (17,0%)
Hemoroizi inclusiv cu efectuarea hemoroidectomiei	22 (29,7%)	19 (22,2%)	34 (30,4%)
Alta (sindrom de intestin iritabil, pancreatită etc.)	2 (9,1%)	2 (10,5%)	4 (11,8%)
Alta (sindrom de intestin iritabil, pancreatită etc.)	13 (17,6%)	11 (12,8%)	13 (11,6%)
Neprecizată	19 (25,7%)	12 (13,9%)	23 (20,5%)

Infecția intestinală acută s-a presupus la 16,2 - 24,4% pacienți, deci aceasta a fost și ponderea cazurilor cu debut acut, asociată cu diaree și hematochezie, deseori cu febră și alte simptome ale sindromului inflamator general. Într-o proporție mai joasă (11,6 - 17,6% cazuri) boala a debutat fără semne evidente ale sindromului inflamator general și fără o hematochezie evidentă, conducând la diagnosticuri preventive de sindrom de intestin iritabil sau diaree condiționată de alte circumstanțe gastroenterologice. Diferențe semnificative între cele trei grupuri de studiu nu au fost stabilite.

În mai mult de 20% cazuri boala a debutat prin dereglări de scaun și hematochezie în lipsa semnelor de sindrom inflamator general, suspectându-se acutizarea bolii hemoroidale. Acesta a fost diagnosticul preventiv la 29,7% pacienți din

grupul I, la 22,2% din grupul II și la 30,4% din grupul III. În tabelul 1 se observă lipsa dinamicii favorabile pe parcursul anilor în diagnosticarea corectă a debutului CU în favoarea hemoroizilor. În perioadele anilor 1979-1989; 1990-1999 și 2000-2009 rămâne relativ stabilă și proporția bolnavilor supuși intervenției chirurgicale pentru boala hemoroidală acută, asociată debutului nediagnosticat al CU (9,1%; 10,5% și 11,8%), intervenție care, de obicei, agravează evoluția CU.

Evoluția bolilor cronice inflamatorii, patogenia cărora se realizează prin mecanisme autoimune, depinde de caracterul debutului. Cel mai frecvent, indiferent de grupul de studiu, boala a debutat treptat (71,6%; 74,4%; 74,1%), manifestându-se inițial prin grad ușor și moderat de severitate (tab. 2). Însă, există și particularități caracteristice ultimului deceniu: pacienții cu debutul bolii în perioada 2000-2009, comparativ cu cei din grupul I, mai frecvent au avut un debut acut (5,4% - grupul I și 12,5% - grupul III; p = 0,006) cu severitate gravă (4,1% și 9,8% corespunzător, p = 0,023).

Pacienții celor trei grupuri de studiu nu s-au deosebit semnificativ în funcție de localizarea procesului la momentul diagnosticării CU (tab. 2). În majoritatea cazurilor procesul inflamator a avut o localizare inițială în rect și sigmoid (48,6%; 46,5% și 55,3%) sau în porțiunea stângă a colonului (20,3%; 25,6% și 23,2%).

Au fost supuse analizei schimbările posibile în progresarea CU. Pacienții incluși în cele trei grupuri de studiu au fost monitorizați pe parcursul a 5 ani. S-au observat 4 variante evolutive posibile ale bolii:

1a - evoluție ușoară, caracterizată prin frecvența joasă a acutizărilor (1 dată/an sau mai rar) și lipsa răspândirii procesului inflamator asupra altor zone ale colonului în cursul acutizărilor ulterioare;

Tabelul 2

Caracteristicile clinice la debutul bolii în grupurile studiate

Caracteristici clinice	Numărul pacienților			P I/II	P I/III	P II/III	P gener
	Grupul I n = 74	Grupul II n = 86	Grupul III n = 112				
Caracterul debutului:							
acut	4 (5,4%)	5 (5,8%)	14 (12,5%)	NS*	0,022	NS*	0,006
relativ acut	12 (16,2%)	16 (18,6%)	15 (13,4%)				
treptat	53 (71,6%)	64 (74,4%)	83 (74,1%)				
necunoscut	5 (6,8%)	1 (1,2%)	0 (0%)				
Severitatea debutului:							
ușoară	36 (48,6%)	36 (41,8%)	55 (49,1%)	NS*	NS*	0,023	0,000
moderată	30 (40,5%)	48 (55,8%)	46 (41,1%)				
gravă	3 (4,1%)	1 (1,2%)	11 (9,8%)				
necunoscută	5 (6,8%)	1 (1,2%)	0 (0%)				
Localizarea afectării:							
proctită	6 (8,1%)	6 (7,0%)	5 (4,5%)	NS*	NS*	NS*	NS*
proctosigmoidită	36 (48,6%)	40 (46,5%)	62 (55,3%)				
colită pe stângă	15 (20,3%)	22 (25,6%)	26 (23,2%)				
colită subtotală	3 (4,1%)	2 (2,3%)	9 (8,0%)				
colită totală	3 (4,1%)	2 (2,3%)	3 (2,7%)				
necunoscută	11 (14,8%)	14 (16,3%)	7 (6,3%)				

*NS - ne semnificativ

1b – evoluție, caracterizată printr-o frecvență joasă a acutizărilor (1 dată/an sau mai rar), dar cu implicarea de noi zone colonice în procesul inflamator și/sau cu complicații;

2a – evoluție cu acutizări frecvente (2 ori/an și mai frecvent) și lipsa răspândirii procesului inflamator asupra altor zone ale colonului în cursul acutizărilor ulterioare;

2b – evoluție gravă cu acutizări frecvente (2 ori/an și mai frecvent) cu implicarea de noi zone colonice în procesul inflamator și/sau cu complicații.

Prin analiza comparativă a evoluției bolii, nu au fost găsite diferențe semnificative între cele trei grupuri de pacienți (tab. 3). În toate grupurile cea mai frecventă variantă evolutivă a maladiei a fost CU cu evoluție relativ benignă (36,4%; 36,0% și 26,8%), cu acutizări rare și aparent în lipsa progresării pe parcursul a 5 ani. Însă, în mai mult de 12% cazuri (14,9%; 14,0% și 12,5%) se atestă o evoluție gravă a bolii cu acutizări frecvente, cu progresarea maladiei și/sau apariția complicațiilor în termeni reduși.

Tabulul 3

Caracteristicile evoluției bolii în grupurile studiate

Caracteristici clinice	Numărul pacienților		
	Grupul I n = 74	Grupul II n = 86	Grupul III n = 112
Evoluție timp de 5 ani:			
Ia*	27 (36,4%)	31 (36,0%)	30 (26,8%)
Ib*	7 (9,5%)	1 (1,2%)	2 (1,7%)
IIa*	13 (17,6%)	16 (18,6%)	19 (17,0%)
IIb*	11 (14,9%)	12 (14,0%)	14 (12,5%)
necunoscută	16 (21,6%)	26 (30,2%)	47 (42,0%)
Complicații evolutive:			
hormonodependență	2 (2,7%)	3 (3,5%)	5 (4,5%)
colectomie	2 (2,7%)	3 (3,5%)	4 (3,6%)
stenozare	3 (4,1%)	2 (2,3%)	1 (0,9%)
cancer colorectal	0 (0%)	0 (%)	0 (%)
alte (paraproctită etc.)	3 (4,1%)	2 (2,3%)	4 (3,6%)
Afectări extraintestinale:			
articulare	3 (4,1%)	7 (8,1%)	10 (8,9%)
cutanate	0 (0%)	1 (1,2%)	3 (2,7%)
oculare	1 (1,4%)	0 (0%)	2 (1,8%)
ale cavității bucale	1 (1,4%)	1 (1,2%)	1 (0,9%)
hepatice	3 (4,1%)	4 (4,7%)	5 (4,5%)

*Ia – acutizări rare ≤ 1 pe an, fără răspândirea procesului patologic;
Ib – acutizări rare ≤ 1 pe an, cu răspândirea procesului patologic și/sau cu complicații;
IIa – acutizări dese ≥ 2 pe an, fără răspândirea procesului patologic;
IIb – acutizări dese ≥ 2 pe an, cu răspândirea procesului patologic și/sau cu complicații.

Cancerul de colon, complicație gravă și tardivă a inflamației cronice intestinale, nu a fost diagnosticat la pacienții acestui studiu, monitorizați pe parcursul a 5 ani.

S-a observat o tendință de creștere a numărului de forme evolutive hormonal dependente de la 2,7% în grupul I până la 4,5% - în grupul III. Analiza comparativă a complicațiilor evolutive în grupurile de studiu nu a demonstrat diferențe statistice veridice din cauza numărului mic de pacienți.

Colita ulcerosă, în special cea cu evoluție severă și moderată, deseori se asociază cu manifestări extraintestinale. Cel mai frecvent sunt diagnosticate artropatiile (artralgii, artrite, sacroileită, spondilită anchilozantă etc.), leziunile cutanate (eritem nodular, piodermie gangrenoasă), oculare (episclerită, uveită, irită, iridociclită), ale cavității bucale (stomatită aftoasă) și afectările hepatice (colangită primară sclerozantă, steatoză hepatică, hepatită reactivă etc.). La pacienții din grupurile de studiu manifestările extraintestinale au fost diagnosticate relativ rar, fără tendință de creștere a frecvenței acestora în ultimii 30 de ani (tab. 3), cu posibila excepție a artropatiilor și manifestărilor cutanate, dar din cauza numărului mic de pacienți nu au fost obținute diferențe statistice veridice.

Discuții

Conform indicilor de morbiditate prin BII, prezența de Centrul Național de Management în Sănătate, Republica Moldova respectă criteriile pentru regiunile cu incidență și prevalență relativ joasă a BII, comparabilă cu indicii respectivi din alte țări ale Europei de Est. În perioada anilor 1998-2009 nu se observă o creștere esențială a cazurilor noi și a răspândirii BII, ceea ce corespunde situației din România [10, 12], Polonia [13]. Se presupune că creșterea semnificativă a BII, demonstrată în unele țări din Europa Centrală și de Est [14, 15], este cauzată de „westernizarea” modului de viață (ridicarea nivelului de industrializare, creșterea ritmului de viață, schimbări esențiale în alimentație: creșterea consumului de produse rafinate, de glucide ușor asimilabile și de grăsimi, paralel cu micșorarea consumului de produse naturale etc.). Probabil, acest fenomen încă nu a influențat semnificativ modul de viață și stilul de alimentație a populației din Republica Moldova.

Raportul pacienților în funcție de sex (1/1 cu tendință de predominare ușoară a sexului feminin în CU) și în funcție de locul de trai (tendință de predominare a populației urbane), demonstrat în cohorta studiată, corespunde datelor altor autori [4, 7, 9]. Prezintă interes devierea vârstei de debut al bolii spre o vârstă mai mare în ultimele trei decenii. Majoritatea pacienților cu debutul bolii până în a. 1989 au fost în vârstă de 21-30 de ani (29,7%) și 31-40 de ani (28,3%), ceea ce corespunde datelor despre vârsta la debutul bolii, raportate de țările cu răspândirea joasă a BII [6, 7]. Dar în grupul III, la pacienții cu debutul bolii în aa. 2000-2009, apogeul de incidență a bolii se observă la vârsta de 41-50 de ani (30,4%) și de 31-40 (22,3), ceea ce este caracteristic pentru regiunile cu răspândirea înaltă a BII [2, 3].

Rezultatele acestui studiu confirmă opiniile existente despre caracterul evolutiv preponderent prin debut lent al CU, cu dezvoltarea treptată a simptomelor de la formele ușoare până la cele de severitate medie [1, 5]. Mai mult de 70% dintre pacienții acestui studiu au avut un debut lent al bolii și în peste 80% cazuri simptomele clinice corespundeau gradelor ușor și moderat de severitate a maladiei. Aceste particularități ale debutului, dar și deficitul de competență și prudența exagerată a medicilor în domeniul BII condiționează rata scăzută a diagnosticării precoce a CU: mai puțin de 20% dintre bolnavi au fost diagnosticați în primele 24 de săptămâni și mai puțin de 70% – în primul an de boală, aceleași fiind și cauzele stabilirii incorecte a diagnosticului

preventiv, dar și ale intervențiilor chirurgicale nemotivate. În particular, la peste 20% dintre bolnavi se stabilește boala hemoroidală acută, iar 10% dintre aceștia sunt supuși hemoroidectomiei, cu agravarea ulterioară a evoluției bolii.

Conform datelor din literatura de specialitate, CU debutează acut în 15-20% cazuri cu simptome intestinale caracteristice, sindrom inflamator general și manifestări extraintestinale frecvente [1, 5]. Printre pacienții studiului nostru acest tip de debut al bolii s-a atestat mai rar, însă este evidentă tendința de creștere a ratei CU cu debut acut sever în ultimii 30 de ani: de la 5,4% din totalul pacienților cu debutul până în 1989 – până la 12,5% printre persoanele cu debut al CU în anii 1999-2009 ($p = 0,022$).

Evoluția CU la pacienții din cele trei grupuri de studiu a fost aproximativ similară, indiferent de perioada debutului bolii. În 25-30% cazuri se atestă o evoluție a CU relativ benignă, cu acutizări rare, fără răspândirea procesului inflamator asupra altor zone colonice. Datele din literatura de specialitate atestă faptul, că acest tip evolutiv nu este propriu regiunilor cu răspândire largă a CU, dar se înregistrează într-o proporție mai mică [2, 3]. Bolnavii acestui studiu au dezvoltat mai puține complicații pe parcursul a 5 ani de monitorizare, comparativ cu datele din literatură. Pacienții noștri mult mai rar au necesitat colonectomie și alte intervenții chirurgicale cu ocazia CU sau a complicațiilor, comparativ cu pacienții din SUA și statele europene. Acest fapt este condiționat de numărul mai mic de bolnavi cu forme evolutive severe progrediente, comparativ cu regiunile/țările cu răspândire largă a CU.

Conform datelor din literatura de specialitate, manifestările extraintestinale se documentează în mai mult de 30% cazuri de CU [1, 3, 7]. În limitele acestui studiu manifestările extraintestinale s-au atestat mai rar, ponderea cea mai mare revenind artropatiilor (până la 8,9%) și hepatopatiilor (până la 4,5%). Conform studiilor retrospective și prospective se menționează preponderența manifestărilor articulare cu frecvență de 16-33% [16]. Aceste divergențe între datele noastre și cele din literatură se pot explica prin rata mai joasă a formelor evolutive progrediente cu acutizări frecvente și severe, de obicei asociate cu manifestări extraintestinale articulare, cutanate și oculare (eritem nodular, piodermie gangrenoasă, uveită, irită, iridociclită).

Cu toate că Republica Moldova este o regiune cu răspândire relativ joasă a BII, fără o creștere semnificativă a morbidității în ultimii ani, totuși, se atestă tendința de majorare a ratei de debut acut și sever al CU. În acest context apare necesitatea administrării tratamentului hormonal care, posibil, duce la dezvoltarea formelor hormonaldependente de boală. Proporția bolnavilor cu forme evolutive rapid progrediente rămâne stabilă pe perioada de monitorizare și, posibil, se explică prin tratament adecvat, aplicat atât în perioadele de acutizare, dar și în remisie – tratament de menținere de durată. Tendința de creștere a numărului de forme cu debut acut sever și a formelor hormonaldependente sugerează necesitatea implementării metodelor noi de tratament al CU, printre care aplicarea mai largă a terapiei imunomodulatorii și implementarea bioterapiei.

Concluzii

1. Republica Moldova este o regiune cu răspândire relativ joasă a BII (incidența – până la 4,6/100000 populație și prevalența – până la 25/100000 populație).

2. În ultimul deceniu nu se observă o creștere semnificativă a incidenței și a prevalenței BII.
3. În ultimele trei decenii se înregistrează majorarea vârstei medii la debutul bolii cu devierea vârfului de incidență de la vârsta de 21-40 de ani spre 31-50 de ani.
4. În mai mult de 25-30% cazuri se atestă o evoluție relativ benignă a CU cu acutizări rare și fără răspândirea procesului inflamator asupra altor zone colonice pe parcursul a 5 ani.
5. În ultimul deceniu s-a produs creșterea numărului de bolnavi cu debut acut sever al CU, condiționând, posibil, mai multe forme hormonaldependente ale bolii.

Bibliografie

1. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:1-23.
2. Jussila A, Virta L, Kautiainen H, et al. Increasing incidence of inflammatory bowel disease in Finland. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(1):S103, P218.
3. Kornbluth Asher, Sachar David B. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2004;98:1371-1385.
4. Herrinton LJ, Liyan Liu, Lewis JD, et al. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Diseases in a Northern California Managed Care Organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1998-2006.
5. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53:1-16.
6. Thia Kelvin T, Loftus Edward V, Sandborn William J, et al. An update on the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3167-3182.
7. Qin Ouyang, Rakesh Tandon, Goh KL, et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1772-1782.
8. Assche Gert Van, Dignass Axel, Panes Julian, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(1):7-27.
9. Vazquez-Rodriguez S, Carpio D, Soto S, et al. Inflammatory bowel disease in Pontevedra, northwest of Spain: Higher incidence and prevalence than previously reported. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(1):S112, P242.
10. Goldis A, Dobru D, Bancu L, et al. Epidemiological aspects of IBD in the western part of Romania. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(1):S111, P239.
11. Elson CO. Why do treatment fail? *Basic J of Crohn's & Colitis*. 2010;4(suppl):16-17.
12. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1153-9.
13. Wierska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, et al. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2630-3.
14. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*. 2004;10:405-409.
15. Sincic BM, Vucelic B, Persic M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-Goranska Country, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:437-444.
16. Brakenhoff Lianne KPM, van der Heijde Desiree M, Hommes Daniel W, et al. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(3):1-23.

Corresponding author

Țurcan Svetlana, M. D., Ph. D., Associate Professor

Laboratory of Gastroenterology

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

29, N. Testemitanu Street

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: 205539

E-mail: veisa@mail.ru

Manuscript received September 27, 2010; manuscript revised

November 22, 2010

Factori de risc în apariția anomaliilor de dezvoltare a rinichilor la copiii de vârstă fragedă

L. Bocearova¹, T. Guțu², M. Rudi¹, T. Rotaru¹, N. Starciuc³, N. Romanova³, V. Buruianova³

¹Catedra Pediatrie nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra de Pediatrie și Neonatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul clinic municipal de copii „V. Ignatenco”, Secția uronefrologie

Risk Factors of Appearance Kidney Developmental Abnormalities in Younger Children

The purpose of this article is to highlight the risks and causative factors in development of children's renal diseases in early age and to emphasize the clinical symptoms of dilated congenital nephropathy established ultrasonographically. The study included 60 children from 0 to 3 years old. Analyzing the historical, clinical, laboratory and instrumental results, we attested that 75% of children with renal diseases were born by mothers with uronephrology diseases with the onset before or during the pregnancy. Dilative nephropathy with renal scars in children, does not have obvious clinical manifestations, therefore it presents the risk to develop a chronic inflammatory process and requires prevention measures and early treatment.

Key words: nephropathy dilated, pieloectazie, hydronephrosis, pyelonephritis.

Факторы риска развития аномалий почек у детей младшего возраста

Цель исследования – выделить факторы риска в развитии почечной патологии у детей раннего возраста и определить клинические симптомы во врожденной дилатационной нефропатии, выявленной ультразвукографически. В исследование было включено 60 детей в возрасте с 3-х месяцев до 3-х лет. Анализируя анамнез, клинические, лабораторные и инструментальные данные, мы подтвердили, что 75% детей родились с патологией почек от матери с почечной патологией до беременности или во время беременности. Дилатационная нефропатия с почечными рубцами у детей, без явных клинических проявлений, представляет риск развития хронического воспалительного процесса и требует превентивных мер и своевременного лечения.

Ключевые слова: дилатационная нефропатия, пиелоектазия, гидронефроз, пиелонефрит.

Introducere

Nefropatia pielonefritigenă congenitală reprezintă o entitate fiziopatologică, clinică și imagistică, în care pot fi încadrate anomaliile reno-urinare anatomice sau funcționale, însoțite sau nu de disfuncții displazice în sistemul colector renal [10, 11].

Factorii de risc prenatal ai apariției nefropatiilor la copii sunt cunoscuți:

- Devieri în perioada de dezvoltare antenatală (la mamă: procese inflamatorii ale organelor genitale externe, dereglări hormonale, endometrioză, infecții respiratorii acute în I trimestru de sarcină, administrarea medicamentelor, avort habitual, naștere prematură).
- Acțiunea factorilor nocivi profesionali la tată și mamă: factori fizici (vibrație, radiație); factori chimici (vopseli, lacuri); factori biologici (serviciu în laboratoarele bacteriologice, virusologice, secțiile cu patologii infecțioasă, etc.).
- Evoluția patologică a sarcinii și nașterii: gestoze, iminența avortului; infecții bacteriene și virale; hipo- și hipertensiune arterială, anemie; acutizare a patologiei cronice cu caracter somatic; naștere prematură, accelerată [2, 11, 12, 13, 14].

Este cunoscut faptul că unele afecțiuni renale, inclusive în procesul infecțios inflamator, nu se manifestă clinic evident, complicându-se în viitor cu dereglări severe funcționale și organice.

O problemă de mare actualitate în prezent pentru pediatri și nefrologi este pielectazia congenitală, cicatricile în țesutul renal, depistate de multe ori întâmplător la copii prin ultrasonografie.

Mulți autori consideră pielectazia ca fiind un rezultat al modificărilor funcționale sau organice ale segmentului pieloureteral, însoțite de dereglări funcționale și modificarea ulterioară a urodinamicii. Acest lucru duce la dilatarea bazinețelor și are criterii clare pentru investigații instrumentale și studii de laborator. Pentru nou-născuți și sugari pielectazia este considerată o stare de frontieră. Cauza cea mai frecventă este imaturitatea fiziologică a nou-născutului. Afecțiunile mamei, factorii externi și sarcina patologică presupun un risc crescut de naștere a sugarilor fiziologic imaturi [4, 6, 8].

Este cunoscut faptul că labilitatea funcțională a segmentului bazineto - uretral al nou-născutului începe să funcționeze în mod normal între 3 - 6 luni de viață, ceea ce explică modificările tranzitorii în rinichi în această perioadă a copilăriei.

Un alt grup de cauze, care duc la apariția pielectaziei sunt de origine organică. În aceste cazuri, obstacolul organic în viitor va duce în mod inevitabil la dezvoltarea hidronefrozei. La acest grup de pacienți pielectazia se consideră drept o etapă inițială de transformare hidronefrotică. Anomaliile tractului urinar la nivelul joncțiunii pieloureterale duc la hidronefroză congenitală.

Indiferent de cauzele obstrucției în hidronefroză (anatomice, funcționale, mixte), dereglarea excreției urinei din segmentul pieloureteral duce la dezvoltarea uropatiei obstructive [4, 11, 12, 17].

Dereglarea urodinamică apare adesea în importantele situsuri urodinamice: pielocaliceal, pieloureteral și vesicoureteral. Printre ele o poziție specială o ocupă pielectazia,

de multe ori fiind lanțul primar în tulburările urodinamice, care apar ca urmare a diferitor anomalii de dezvoltare sau a modificărilor disfuncționale.

Infecțiile sistemului urinar, inclusiv pielonefrita, conform datelor epidemiologice, sunt cele mai frecvente boli nefrologice la copii. În anii 2000-2002 se observă o tendință de creștere a numărului de infecții ale tractului urinar: cistită, pielonefrită acută de la 4,2% la 7,1% (date din Rusia).

Cu toate acestea, este puțin studiat rolul infecției urogenitale și virale (CMV, HSV) în dezvoltarea patologiei renale la mamă și copil, precum și rolul factorilor imunologici de protecție la femeile însărcinate și urmașii lor [15, 17, 18].

Scopul lucrării: evidențierea factorilor de risc, studierea particularităților clinice și evolutive ale nefropatiei dilatative congenitale la copii, propuneri de diagnostic și profilaxie a decompensării funcționale renale.

Material și metode

Studiul dat a cuprins trei loturi, în total 60 de copii: I lot – s-au internat pentru prima dată 28 de pacienți (56%) cu diagnosticul de trimitere: infecția căilor urinare, anomalii congenitale de dezvoltare a sistemului urinar; al II lot – pacienți internați repetat în legătură cu acutizarea - 22 de copii (36,6%); al III lot - planici pentru investigații instrumentale - 10 copii (16,7%). Durata medie de spitalizare - 6-7 zile.

Programul de investigații a inclus: studierea anamnezei ereditare, starea sănătății părinților, analiza cartelelor ambulatorice ale copiilor și a fișelor bolii din antecedentă, examen clinic - anamnezic al copiilor la internare, efectuarea analizelor clinice: (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, proba Neciporencu); biochimice: (ureea, creatinina, ionograma), examenul bacteriologic al urinei, ultrasonografia, cistografia și pielografia intravenoasă.

Rezultate și discuții

Copiii spitalizați primar au atins vârsta de la 3 luni până la 2 ani. Acuzele mamelor din I și al II lot mai frecvent erau caracteristice pentru un sindrom de intoxicație generală și mai puțin conțineau simptome de afectare ale sistemului urinar – febră sau subfebrilitate îndelungată, inapetență, stagnare în dezvoltarea fizică și analiza urinei cu schimbări patologice, efectuată în mod planic. La 20 de copii (33,3%) din I și al II lot s-a depistat dilatarea sistemului calice bazinet prin ultrasonografie, efectuată cu scopul aprecierii cauzei sindromului dureros abdominal, sau din cauza dereglărilor funcționale ale sistemului digestiv la 15 copii (25%). Numai la 25 de copii (41,7%) era prezent un sindrom de dizurie – micții frecvente, dureroase.

Din lotul II la 22 de copii (36,6%) s-a constatat acutizarea infecției tractului urinar cu acuze la: febră, dureri abdominale, dizurie, schimbări în analiza urinei. Lotul III - au fost spitalizați în mod planic pentru investigații instrumentale: pielografie, scintigrafie.

Din datele anamnezice în 75% dintre cazuri s-a determinat prezența infecției urogenitale la părinți: un număr mare de femei a suferit de pielonefrită cronică, dintre care în 37 de cazuri (61,7%) în timpul sarcinii maladia s-a acutizat. Au

administrat tratament medicamentos și au fost internate în spital 25 de femei (41,7%) în perioada sarcinii din cauza iminenței de avort sau nașterii precoce, din cauza gestozelor, hipertensiunii arteriale - 29 de cazuri (48,3%). Nefropatia a fost stabilită la 40 de mame (66,7%).

Au suportat infecții respiratorii acute 16 femei (26,7%). Anemia a fost depistată la 35 de persoane (58,3%). Maladii cronice ale sistemului genital au menționat 22 de mame (36,6%): cervicite, colpitate, anexite. La unele femei acestea s-au acutizat în timpul sarcinii. La 8 mame (13,3%) s-au constatat maladii cronice ale sistemului digestiv.

Din numărul total de copii examinați, 51 de copii (85%) s-au născut la termen, iar prematuri - 9 copii (15%). În stare de malnutriție congenitală - 8 copii (13,3%), cu scorul Apgar mai mic de 8 baluri - 13 copii (21,7%). Alimentație artificială din primul trimestru al vieții au primit 11 copii (18,3%).

Au suportat maladii respiratorii, dereglări funcționale ale sistemului digestiv, precum ar fi disbacterioza 24 de copii (40%). Pe parcursul primului an de viață au fost spitalizați în secția urologie 18 copii (30%), în al 2-lea an - 26 de copii (43,3%), și după 2 ani - 16 copii (26,7%).

Examenul clinic al copiilor a arătat, că în afară de afectarea sistemului renourinar la copii, s-au depistat patologii poliorganice și, în primul rând, afectarea sistemului nervos central - encefalopatia hipoxico - ischemică, a sistemului cardiovascular - cardiopatia dezadaptivă, toxico-infecțioasă, disfuncția sistemului digestiv - diaree, constipații, regurgitații, mai ales în primul an de viață.

Hemograma la copii a demonstrat anemie, preponderent hipocromă gr I: din I lot - 10 copii (16,7%), din lotul II - 6 copii (10%). Leucocitoză cu deviere spre stânga: din lotul I - 7 copii (11,7%), din lotul II - 22 de copii (36,6%). Schimbări evidente în urinogramă s-au înregistrat numai la 36 de copii (60%): din lotul I - 12 copii (20%), din lotul II - 24 de copii (40%).

Este de menționat faptul, că deseori microscopia nu era informativă, pe când densitatea urinei alcătuia cifre scăzute la 13 copii (21,7%) (1006-1000) din lotul II și III, iar reacția neutră, bazică s-a înregistrat la 31 de copii (51,7%) din toate loturile, ceea ce informează despre dereglarea funcțiilor tubulare la acești copii. Printre ei au fost 60 de copii cu dilatarea sistemului calice - bazinete:

- I gr. - pielectazie până la 6 mm, dreapta - 30 de copii, stânga - 13 copii.
- II gr. - până la 10 mm, dreapta - 22 de copii, stânga - 27 de copii.
- III gr. - mai mult de 10 mm, dreapta - 8 copii, stânga - 20 de copii.

Schimbări în proba Niceporencu s-au înregistrat la 37 de copii din I și al II lot. Nivelul de uree și creatinina - fără modificări. Urocultura pozitivă s-a înregistrat la 36 de copii, cel mai frecvent agent cauzal fiind *E. coli* - 19 cazuri (52,8%), *Staph. Saprophyticus* - 11 cazuri (30,5%), *Enterococcus* - 6 cazuri (16,6%). 13 copii (21,7%) din I lot au fost cu diagnosticul de trimitere: infecție a căilor urinare, pielonefrită acută, anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar și dintre cei repetați internați din al II lot cu diagnosticul: anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar: hidronefroză;

anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar: rinichi solitar; anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar: reflux vezico - ureteral; anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar: dublare completă a rinichilor.

Din numărul total de mame 27 (45%) au fost purtătoare de CMV, prin metoda imunoenzimatică și la copiii s-au determinat IG anti-CMV până la un divers grad.

În final, după 6-7 zile de spitalizare și investigații, la copiii din I, II și al III lot, s-au stabilit următoarele nosologii:

Diagnosticul de bază:

1. Pielonefrită acută - 20 de cazuri (33,3%).
2. Anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar. Hidronefroză gr. I-II - 10 cazuri (16,7%).
3. Anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar. Rinichi solitar - 1 caz (1,7%).
4. Anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar. Megaureter - 2 cazuri (3,3%).
5. Anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar. Reflux vezico-ureteral, gr. I-II - 13 cazuri (21,7%).
6. Anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar. Reflux vezico-renal bilateral, gr. III-IV - 8 cazuri (13,3%).
7. Anomalie congenitală de dezvoltare a sistemului urinar. Dublare completă a rinichilor - 6 cazuri (10%).

Boli concomitente:

1. Pielonefrită cronică secundară, activă. FRP - 40 de cazuri (66,7%).
2. Anemie deficitară, gr. I - 16 cazuri (26,7%).
3. Pancreatită reactivă - 8 cazuri (13,3%).
4. Encefalopatie perinatală - 11 cazuri (18,3%).
5. Infecții intrauterine cu CMV - 27 de cazuri (45%).
6. Vulvovaginită - 15 cazuri (25%).

Pielectazia se depistează de cele mai dese ori la ultrasonografie. Deci, semnele cele mai precoce ale pielectaziei, după datele ultrasonografice, sunt divizarea longitudinală a complexului central, care apare pe sonogramă ca o ecozonă liberă în centru. [1, 5, 16, 17]. La examinarea ultrasonografică se sugerează trei tipuri de pielectazie.

Pielectazia pe fundalul arhitectonicii normale a parenchimului renal - fără semne de inflamație. În aceste cazuri rinichii au contur clar, dimensiunile lor corespund vârstei și structura intrarenală este bine diferențiată. Extensii ale complexului calico - bazinetar nu se observă, s-au constatat la 7 copii (11,7%) din I lot.

Pielectazie complicată cu pielonefrită. Examinarea ultrasonografică evidențiază modificări focale în parenchimul renal la o creștere locală a ecogenității fără semne de modificări distructive, care caracterizează faza infiltrativă a pielonefritei acute. Dimensiunile rinichilor pot fi crescute în direcția anteroposterioară și pot avea un contur neclar. Pereții bazinetelor - îngroșați și stratificați în funcție de pielită. Doppleroscannerul dezvăluie neregularitatea vaselor intrarenale. Acest lucru se datorează infiltrării peretelui vascular și a zonei perivasculare la 36 de copii (60%) din toate III loturi.

Pielectazie pe fon de schimbări fibrosclerotice - la 19 copii (31,7%) din numărul total de copii examinați. Această anomalie se determină antenatal la vârsta de 20 - 24 de săptămâni de sarcină. După naștere la examenul ecografic se determină schimbări neregulate difuze în parenchimul renal,

sub formă de o creștere accentuată ecogenă la nivelul cortico-medular. Doppler-scannerul identifică o epuizare accentuată a desenului vascular intrarenal și Dopplerografia - o reducere semnificativă a vitezei maxime sistolice a fluxului de sânge și creșterea indicelui de rezistivitate [6, 7, 11, 12, 15].

Prezentăm un caz clinic al unui copil de 3 luni cu anomalie congenitală a sistemului urinar.

Internat în secția Uronefrologie, pe data de 13.04.10, cu diagnosticul final: anomalie congenitală a sistemului urinar. Hidronefroză congenitală, gr. 3 pe stânga. Pielonefrită cronică bilaterală, evoluție latentă activă, FRP. Anemie ferodeficitară, gr. 1. Miocardită acută, gravitate medie. IC CFI - II NYHA. Encefalopatie postinfecțioasă posttraumatică, sindrom hidrocefalic hipertensiv. Retard motor.

Internat în mod urgent în secția de chirurgie nr. 3 a IMSPSCMC „V. Ignatenco” cu suspexie la invaginație, pe data de 10.04.10.

- *Anamneza bolii:* se consideră bolnav de câteva ore, copilul foarte neliniștit, meteorism. Starea generală la internare - gravă. Pe parcurs diagnosticul a fost exclus și bolnavul a fost transferat în secția de uronefrologie.
- *Anamneza vieții:* sarcina I, la termen de 40 de săptămâni. Scorul Apgar - 8/8. Masa - 3500 gr. Lungimea la naștere - 52 cm. Alimentație naturală. Copilul a fost vaccinat.
- La internare: stare gravă, neliniștit, dereglări marcate de microcirculație, cianoză periorală, paliditate, prezența semnelor de intoxicație, meteorism, tahicardie.
- Greutatea la internare - 5100 gr, lungimea la naștere - 61 de cm, circumferința craniului - 38 de cm, perimetrul toracic - 36 de cm, fontanela anterioară - 2 x 2 cm.
- Stratul muscular dezvoltat. Dispnee cu tiraj intercostal. Respirație aspră, raluri nu se percep. FCC 180. Șocul apexian sp. V intercostal. Zgomotele cardiace ritmice, accelerate, surde. Abdomenul - balonat, dureros la palpare, ficatul mărit cu 1,5 - 2,0 cm. Splina nu se palpează.

Investigații:

• *Analiza sângelui:*

Tabelul 1

	Hb	Er	Ic	Leu	N	S	E	Limf	M	VSH
10.04.10	100	3,8	0,86	12,6	10	7		77	6	30
13.04.10	100	3,8	0,86	6,7	2	21	3	56	18	35
16.04.10	91	3,4	0,85	9,6	3	25	2	63	7	22

• *Analiza biochimică:* ureea - 4,4 mmol/l, creatinina - 60,0 mmol/l, ALAT - 44,4 mmol/l, ASAT - 38,1 mmol/l, α amilaza - 48,0 mkg/l, glucoza - 4,0 mmol/l. Ig G CMV 0,6 - negative, CK - NAC - 318, CK - MB - 35,7, LDH - 474.

• *Analiza generală a urinei:*

Tabelul 2

	Canti-tatea	Culoa-rea	Reac-ția	Prote-ine	Leuco-cite	Eritro-cite	Bac-terii
11.04.10	0,05	turbure	bazică	1,1	cantit. mare	1-3	++
16.04.10	0,020	galb., transp.	bazică		8-16	0-2	neg
20.04.10	0,01	galb., transp.			2-5	1-2	neg

• *Proba Neciporencu:*

Tabelul 3

	Leucocite	Eritrocite	Cilindri
14.04.10	10,01	1,65	0,11
19.04.10	0,66	0,11	

• *ECG* - Tahicardie sinusală, axa electrică normală, modificări ale repolarizării miocardului VS.

• *USG* – Ficatul: lobul drept – 87 mm, lobul stâng – 47 mm, V. portae, V. lienala – norma. Pancreasul 11-11-12 mm, ansele intestinale nedilate. Rinichii: stâng 65 x 32 x 11 mm, drept - 58 x 29 x 13 mm, bazinetul stâng - 11 mm, drept - 3,4 mm, SCP dilatat pe stânga, calicele rinichiului stâng dilatat – 11 mm.

Concluzie: Transformare hidronefrotică a rinichiului stâng. Pielonefrită bilaterală cu accent pe stânga.

• *Urografia i.v.* - rinichiul pe stânga ușor mărit în dimensiuni cu contururi ondulate, SCP brusc dilatat cu formă rotundă, bazinetul evident mărit, ureterul s-a contrastat slab, parenchimul rinichiului stâng micșorat, pe dreapta SCP deformat, ureterul - fără particularități. Funcția renală stângă - scăzută.

Concluzie: Hidronefroza rinichiului stâng gr. 3. Semn de pielonefrită pe dreapta.

- Cistografia cu micțiune. Concluzie: Reflux vezico-renal absent.
- Consultația medicului cardiolog - Miocardită acută, gravitate medie. Insuficiență cardiacă, clasa funcțională I NYHA/Rosse.
- Consultația neurologului: encefalopatie postinfecțioasă - posttraumatică, sindrom hidrocefalic hipertensiv, retard motor.
- Tratamentul indicat: sol. Cefazoloni, 350 mg de 2 ori/zi - 7 zile, capsule subtil, 1c de 3 ori/zi, rehidron, carbolen.

Concluzii

Așadar studiile efectuate au demonstrat:

1. Prezența infecției urogenitale la părinți constituie riscul de determinare la făt și realizare a bolii de rinichi la copii, în 75% dintre cazuri, cu o manifestare mai devreme identificabilă a sindromului urinar până la 12 luni, la 89% dintre copii.

2. În conformitate cu examinarea bacteriologică a urinei până la vârsta de 6 luni, patologii infecțioase - inflamatorii ale tractului urinar, de cele mai dese ori sunt cauzate de: *E. coli* (52,8%), *Staph. Saprophyticus* (30,5%) și *Enterococcus* (16,6%).

3. Copiii cu pielectazie nu prezintă manifestări clinice specifice, precum și în evaluarea lor apar anumite dificultăți din cauza lipsei de simptome patognomonice și prevalența simptomelor de bază. La cea mai mică suspiciune de hidronefroza este necesar de a aplica metode de cercetare, care confirmă diagnosticul, determină cauza hidronefrozei și etapa dezvoltării.

Bibliografie

1. Bălgrădean M. Infecția de tract urinar. Refluxul vezico-ureteral. Insuficiența renală cronică. Patologie actuală în nefrologia pediatrică. București: Ed. Economică, 2005;31-38, 52-58, 166-174.
2. Benefield MR. Current status of kidney transplant: update. *Pediatr. Clin N Am.* 2003;50:1301-1334.
3. Chevalier RL. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:153-160.
4. Stapleton FD. Imaging for Childhood Urinary Infections. *New Engl J. Med.* 2003;348(3):251-252.
5. Wald ER. Urinary Tract Infections. *Medline.* 2004.
6. Адаменко ОБ. Врожденный гидронефроз у детей. *Детская хирургия.* 2002;4:21-24.
7. Дерюгина ЛА, Куликова ТН, Долгов БВ. Пренатальная пиелоектазия, критерии выбора диагностической тактики. *Детская хирургия.* 2005;6:24-30.
8. Дерюгина ЛА. Расстройства уродинамики нижних мочевых путей у плодов в фетальном периоде. *Детская хирургия.* 2007;3.
9. Дерюгина ЛА, Бочкова ЛГ, Чухрова НС, и др. Пренатальные ультразвуковые маркеры пузырно-мочеточникового рефлюкса. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Матер. IV росс. конгресса. Москва, 25-27 октября. 2005;185-186.
10. Дыбунов АГ, Дворяковский ИВ, Зоркин СН. Допплерографический метод исследования функционального состояния верхних мочевыводящих путей при гидронефрозе у детей. *Детская хирургия.* 2000;6:26-27.
11. Гуревич АИ. Комплексное ультразвуковое обследование детей раннего возраста с пиелоектазией. *Ультразвук. и функц. диагностика.* 2005;5:51-56.
12. Красовская ТВ, Левитская МВ, Голоденко НВ, и др. Диагностические критерии функционального и органического поражения лоханочно-мочеточникового сегмента у новорожденных. *Детская хирургия.* 2002;2:17-20.
13. Папаян АВ, Стяжкина ИС. Неонатальная нефрология. СПб: Питер, 2002;84-123, 448.

Corresponding author

Bocearova Ludmila, Medical Resident, Pediatrician Nephrologists
 Department of Pediatrics
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 82, Burebista Street
 Chisinau, Republic of Moldova
 Telephone: +37369388263
 E-mail: bocearova30@mail.ru

Manuscript received September 15, 2010; revised manuscript November 22, 2010

Modificarea Terapiei Atraumatice Restaurative în scopul sporirii eficacității tratamentului cariei dentare la copii

I. Ciumeico

Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială pediatrică Pedodontie și Ortodontie
 USMF „Nicolae Testemițanu”

Modification of Atraumatic Restorative Treatment for Increasing Treatment Efficiency of Caries in Children

A disorder that lately has been frequently revealed in dentistry is tooth caries in the permanent teeth at the prefunctional stage of their eruption. This fact has determined to choose a particular treatment tactics, a staged and rational one, taking into consideration the morphological and structural peculiarities of these teeth. Our research for the first time approaches the carrying out of the staged treatment of caries in the permanent teeth in the prefunctional period of eruption by means of Atraumatic Restorative Treatment. The treatment was associated with the drill technique of the margins undermined by the enamel and use of collagenic hydroxylapatite. There have been carried out morphological researches on hard dental tissues which have determined the hyperfunction of the odontoblast layer.

Key words: dental caries, dentine, Atraumatic Restorative Treatment (ART), glassionomeric cement, collagen hydroxyapatite, index of caries intensity, hygienic index.

Изменение Атрауматической Ресторативной Терапии с целью улучшения эффективности лечения кариеса у детей

В последнее время всё чаще встречается зубной кариес в постоянных зубах в префункциональном периоде их прорезывания. Данный аргумент ставит перед необходимостью искать более рациональную, этапизированную тактику лечения с учётом морфологических особенностей и строения данных зубов. Проведённые исследования впервые выявили этапизированное лечение кариеса в постоянных зубах в префункциональном периоде прорезывания при помощи Атрауматической Ресторативной Терапии, ассоциированной с препарированием нависающих краёв эмали и использованием коллаген гидроксиапатита. Были проведены морфологические исследования зубных тканей, которые выявили гиперфункцию одонтобластов.

Ключевые слова: кариес зубов, Атрауматическая Ресторативная Терапия (АРТ), глоссиономерный цемент, коллаген гидроксиапатит, индекс интенсивности кариеса зубов, гигиенический индекс.

Introducere

Actualitatea temei abordate este determinată de incidența în continuă creștere a cariei dentare, prin severitatea ei, prin complicațiile locale și generale, pe care le produce [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Răspândirea cariei dentare la copii constituie: 55,8% la preșcolari și 68,5% la școlari în municipiul Chișinău (Sturza T., 2010) [7]; 80 – 90% la vârsta de 6-7 ani (Godoroja P., Spinei A., Spinei Iu., 2003) [3]; 61,5 – 73,9% la vârsta de 6-7 ani în București, România (Luca R., 2003) [5]; 75% la vârsta de 5-6 ani cu predominarea cariei fisurale la dinții permanenți și deciduali (Курякина Н.В., Савельева Н.А., 2003) [8]; 76 – 91% (Cura E., 2000) [4]; 91,2% la vârsta de 7 ani în Filipine (Monse-Schneider B., Heinrich-Weltzien R., 2000) [5].

Caria dentară, prin evoluția sa progresivă și ireversibilă, constituie cea mai frecventă cauză a ruperii echilibrului morfofuncțional dintre elementele componente ale sistemului stomatognat. În condițiile de mediu și de trai actuale cu o viață tot mai stresantă, cu un consum crescut de zaharuri, caria dentară apare și în etapa de erupție prefuncțională a dinților la un număr tot mai mare de indivizi, crescând, astfel, atât frecvența cât și intensitatea cariei [3, 4, 5]. Deși caria dentară este o formă de leziune benignă, prin gradul dramatic de afectare, ea ridică probleme complexe sociale, organizatorice, dar mai ales sociale, solicitând în mod permanent bugetele statelor. În ultimele decenii s-a observat o înrăutățire a tiparului carial prin apariția formelor de carie explozive cu evoluție

galopantă, cu tendință de extindere de la dentiția primară la cea secundară, fiind interesați inclusiv dinții cu suprafețe considerate cario-rezistente [4, 5, 8].

Dinții definitiv, în perioada prefuncțională de erupție, sunt mai slab mineralizați, cantitatea substanțelor organice fiind mai mare. Maturizarea posteruptivă a acestora prin adsorbția de calciu, fluor, fosfor și alte microelemente din salivă se desfășoară într-o perioadă de timp îndelungată (în cazul primului molar permanent poate fi până la 3-4 ani) [3, 4]. Perioada de erupție și maturizare a dinților permanenți, cu excepția molarilor doi și trei, este o perioadă importantă datorită faptului, că ei conviețuiesc cu dinții temporari. Cariile dinților caduci netratate sau tratate insuficient complică mult starea de sănătate a dinților definitiv [4, 9, 10].

Am considerat necesar să menționăm, că componența dentinei se poate modifica pe parcursul vieții, jucând un rol important în unele aspecte de viață ale organului dentar. Substanța organică a dentinei este alcătuită din proteine, glucide și polizaharide. Componența aminoacidică a proteinelor este tipică pentru țesuturile colagene: conținut sporit de glicină, prolină, oxiprolină și lipsă de aminoacizi, care conțin sulf. Colagenul este o proteină destul de interesantă, care este compusă din 1/3 glicină și conține o cantitate enormă de prolină. În dentină se desfășoară procese metabolice intense, ceea ce se explică prin compoziția și structura ei. Este bine cunoscut faptul, că molecula de colagen este capabilă să-și renoveze componența aminoacidică, deci are capacitatea de a se restabili [11].

Pulpa dintelui definitiv imatur prezintă un specific printr-o capacitate biologică mărită datorită numărului crescut de celule odontoblaste și unei bune vascularizări. Deci, în această perioadă, pulpa posedă capacitatea de răspuns la diferiți factori iritativi, chiar lejeri, printr-o infiltrație de celule inflamatorii. Celulele odontoblaste sunt foarte active în perioada dezvoltării dintelui, continuând formarea dentinei secundare, care reduce volumul camerei pulpare și a canalelor radiculare. Pulpa dentară este capabilă să răspundă foarte rapid la iritație externă prin formarea dentinei terțiare, în fața atacului extern. În dentina dinților permanenți imaturi sunt prezente canalicule largi, față de un dinte permanent maturizat. Deci, o astfel de dentină este permeabilă la microorganismele, ceea ce explică evoluția rapidă, galopantă a cariei dentare, în câteva luni, constatând o cantitate considerabilă de dentină demineralizată; deci recurgem la mijloace terapeutice, intensificând activitatea odontoblastelor pentru a stimula formarea de dentină reacțională. Totodată dentina va fi permeabilă și pentru monomerii rășinii (agend bonding), folosiți în diferite tehnici de obturare cu compozite, acționând nociv asupra pulpei [4].

Menirea remediilor odontotrope utilizate este îndreptată spre stimularea formării dentinei terțiare și proceselor de remineralizare în focarele de demineralizare a dentinei cariote [12]. Efect odontotrop posedă remediile terapeutice – hidroxidul de calciu, fluorurile, hidroxiapatitele.

Cea mai rațională metodă de tratament a cariei dentare este considerată tehnica de preparare prin frezaj a țesuturilor dure dentare. Utilizarea tehnologiei instrumentarului rotativ necesită o calificare înaltă a pedodontului și o posedare bună a tehnicii de lucru. Sunt necesare și un șir de instrumente costisitoare: freze, piese, care se uzează repede și necesită să fie schimbate. Bineînțeles, acest instrumentar trebuie sterilizat, deci necesită timp și finanțe adăugătoare. Utilizarea pieselor este imposibilă fără deservirea tehnică, cu folosirea obligatorie a uleiului tehnic. Este bine cunoscut faptul, că uleiul tehnic în restaurațiile contemporane este dușmanul major. Utilizarea instrumentarului rotativ necesită o răcire a zonei de preparare. Doar câteva secunde de lucru fără răcire duc la complicații grave – moartea odontoblaștilor. Distrugerea odontoblaștilor survine în dependență directă de intensitatea și durata timpului de acțiune, ceea ce poate duce la distrugerea parțială sau totală a pulpei. În acest caz se va discuta de o pulpită sau complicații mai grave. În timpul utilizării instrumentarului rotativ (în special a frezelor de carborund), ca regulă, apare acțiune vibratorie mare asupra țesuturilor dure dentare, ceea ce duce la formarea microfisurilor adânci și întinse. O astfel de preparare în utilizarea tehnologiilor contemporane de restaurație este inadmisibilă deoarece forțele de adeziune în combinație cu microfisurile sunt capabile să distrugă nu numai cea mai contemporană restaurație, dar și coroana dentară în întregime. În cazul utilizării frezelor diamantate are loc supraîncălzirea dentinei și pierderea considerabilă a lichidului din canaliculele dentinale (dehidratare). Deci, utilizarea frezelor diamantate este obligatorie cu un sistem efectiv de răcire cu apă.

În cele expuse mai sus dorim să menționăm, că în cazul utilizării metodei tradiționale de preparare a țesuturilor

dentare dure, consecințele nu se limitează numai la apariția anxietății înainte de intervenția stomatologică și la senzațiile de durere, dar și la complicațiile de diferit gen până și la schimbări ireversibile în țesuturile dentare. Deaceia, oamenii de știință și medicii stomatologi nu-și pierd speranța în perfecționarea noilor tehnologii și a instrumentarului.

La micii pacienți mai este prezent și factorul psihoemoțional, care este bineînțeles mai exprimat ca la maturi. Prima vizită la medic lasă o amprentă vădită în conștiința copilului. Copiii sunt foarte creduli, deci orice manoperă greșită, care va duce la o algie, va avea consecințele sale prin neîncrederea față de medic și față de colegii acestuia. În tratamentul cariei dentare la copii, comportamentul medicului este același ca și la adulți, dar se ține seama de faptul, că copiii sunt mai impresionabili decât adulții. La copil este necesar să se evite durerea. La primul contact cu pedodontul trebuie ca el să-și câștige încrederea în medic. Dacă i se provoacă dureri, el rămâne cu o teamă, care-l face să-și neglijeze atât igiena bucală cât și tratamentul profilactic al cariilor dentare. Scopul principal al tratamentului proceselor carioase medii al dinților permanenți imaturi este crearea și asigurarea condițiilor optime pentru dezvoltarea definitivă a coroanei dentare și a rădăcinilor. Astfel se va obține o arcadă dentară integră în aparatul stomatognat și funcțională pe o perioadă îndelungată de timp.

Deci, deseori tratamentul cariei la copii prezintă dificultăți din cauza factorilor psihoemoționali exprimați. Pentru atenuarea lor au fost propuse metode netradiționale, mai lejere, de tratament: terapia remineralizantă, argintarea țesuturilor dure, prepararea cinetică a cavităților carioase, înlăturarea chimico-mecanică a dentinei cariate, utilizarea laserului heliu-neon, Terapia Atraumatică Restaurativă (ART).

ART (*Atraumatic Restorative Treatment*) a fost elaborată de profesorul Taco Pilot de la Universitatea Groningen (Olanda). De ziua mondială a sănătății, în anul 1994 ART a fost prezentată ca metodă de tratament a cariei dentare în oficiul central din Geneva al Organizației Mondiale a Sănătății și recomandată de către experții OMS pentru utilizare largă. De fapt, la început ART a fost recomandată pentru acordarea serviciilor stomatologice populației cu risc scăzut din țările în curs de dezvoltare, grupelor neprivilegiate de orașeni (nevoiași), refugiaților, emigranților. Pentru realizarea metodei respective, stomatologul trebuie să posedă un minim de instrumente, care pot fi purtate în valiză. Aceasta era important în cazul asanării cavității bucale la persoane, care locuiesc în regiunile îndepărtate ale unor țări, unde lipsește energia electrică, pe vasele maritime sau unde nu există un utilaj stomatologic special. ART a fost utilizată cu succes în Zimbabwe, Tailanda, China.

Indicațiile metodei de Terapie Atraumatică Restaurativă s-au reevaluat [5, 12]. Astăzi ART se practică cu succes și în țările dezvoltate din punct de vedere industrial în următoarele situații:

- la copiii care abia își dobândesc experiența stomatologică;
- la pacienții cu risc crescut la carie ca etapă intermediară de tratament, până la stabilirea evoluției;
- la pacienții cu handicap mental și/sau fizic;
- la pacienții nedeplasabili;
- în caria dentară a dinților permanenți tineri;

-în caria dentară la dinții temporari, preponderent clasa I, II, V după Black;

-la intoleranța anestezicelor locale;

-în stomatologia geriatrică.

În esență, tehnica prezintă un procedeu de tratament al cariei dentare cu utilizarea instrumentarului de mână, evitându-se utilizarea aparatului uzual, care nu prezintă o contraindicație absolută [17].

Terapia Atraumatică Restaurativă este bazată pe limbajul modern despre invazii și preparări minimale pentru cavitățile carioase. Deoarece este o procedură „amicală”, dispune de un potențial ridicat pentru a fi utilizată la copii, precum și la adulții anxioși. Totodată, permite tratamentul cariei dentare în grupele sociale speciale, așa ca persoanele cu handicap fizic sau mental, persoane care locuiesc în case (aziluri) de bătrâni.

Lucrul în exclusivitate cu instrumentarul manual, fără freze, permite: atenuarea considerabilă a anxietății față de intervenția stomatologică; prepararea cavității carioase în mod rațional și economic, cu acțiuni nefaste minime asupra pulpei dentare; reducerea riscului infectării pacientului, fapt binevenit în practica pedodontică.

În datele din literatura de specialitate, studiile realizate prin ART (metoda clasică, propusă și descrisă de Dr T. Pilot) pe o perioadă de trei ani denotă următoarele rezultate:

➤ Studiul efectuat de Dr Pilot Taco (citată de A. И. Николаев, Л. М. Цепов, 2003) în cazul estimării materialului de obturație a Corporației GC Fuji IX în tratarea dinților permanenți tineri. Studiul a fost realizat în Zimbabwe. La finele studiului reușita a constituit 88,3% [12].

➤ Studiul efectuat de Dr A. Spinei (2002) în cazul obturării cavităților carioase în dinții permanenți, în faza de edificare a rădăcinilor la copiii de 7 – 14 ani, s-a soldat cu eșec în 11,11% cazuri. Motivele eșecului s-au datorat cariilor adiacente reconstruirii. Cementul utilizat în scopul restaurării dentare a fost Fuji IX [16].

➤ Studiul efectuat de DDS, MS Joel Berg (2000) în cazul cercetării tehnologiei ART în China. Au fost efectuate 294 restaurații ale cavităților de clasa I Black. La finele studiului consultanții independenți ai OMS au evaluat starea restaurărilor. Un coeficient satisfăcător prin reușita de 92% a restaurărilor mici, inclusiv 77% restaurații de dimensiuni mari au fost confirmate. Cementul utilizat în scopul restaurărilor dentare a fost Ketak Molar ART [17].

În cercetările descrise au fost utilizate cimenturi glasio-nomere, tip II condensabile. Aceasta a reieșit din topografia amplasării cavităților carioase, preponderent situate pe suprafețele ocluzale.

Scopul lucrării constă în sporirea eficienței tratamentului formelor medii ale cariei dentare în dinții permanenți la etapa prefuncțională de erupție.

Obiectivele lucrării

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele obiective:

1. Evaluarea cariei dentare medii în dinții permanenți la etapa prefuncțională de erupție.
2. Determinarea eficienței preparării marginilor de smalt

prin frezaj în Terapia Atraumatică Restaurativă pentru tratamentul cariei dentare medii în dinții permanenți la etapa prefuncțională de erupție.

3. Determinarea eficienței tratamentului cariei dentare medii în doi timpi prin Terapie Atraumatică Restaurativă.

4. Evaluarea schimbărilor morfologice ale dentinei în cazul utilizării hidroxiapatitei colagenice în cavitățile carioase medii în dinții permanenți.

Material și metode

În conformitate cu scopul și obiectivele investigaționale ale lucrării au fost supuși examinării și tratamentului 112 pacienți cu diagnosticul de carie medie a dinților permanenți în etapa prefuncțională de erupție. Vârsta medie a pacienților în cadrul studiului a alcătuit $6,15 \pm 0,7$ ani, cu diapazon între 5 și 9 ani. Pacienții au fost selectați și incluși în studiu conform adresabilității pentru consultare și tratament la medicul pedodont. În cercetarea subiecților s-a studiat și s-a luat în considerație apartenența: de eșantion – studiu sau referință, de sex, de vârstă, de localitate (locul de reședință), față de indicele de intensitate a cariei dentare pentru fiecare dentiție separat (temporară, mixtă, permanentă), de indicii igienici și evaluarea dinamicii indicilor de intensitate a cariei dentare.

Eșantionul total de pacienți a fost reprezentat de 52 de fete (46,4%) și 60 de băieți (53,6%). După locul de reședință pacienții au fost reprezentați de 50 de subiecți (44,6%) din mediul urban și 62 de subiecți (56,4%) din mediul rural. Subiecții studiați au prezentat în total un număr de 158 de cavități carioase de profunzime medie a dinților permanenți la etapa prefuncțională de erupție. Aceasta a constituit o valoare medie de $1,55 \pm 0,59$ leziuni carioase în dinții permanenți la etapa prefuncțională de erupție la un pacient.

În concordanță cu obiectivele propuse și tratamentul terapeutic realizat, pacienții s-au repartizat în 2 eșantioane: eșantionul I - de studiu și eșantionul II - de referință.

Eșantionul de studiu a fost alcătuit din 38 de pacienți (33,9% din numărul total de pacienți), care au prezentat 66 de cavități carioase. Acesta a constituit 41,8% din numărul total de dinți afectați prin procese carioase ale dinților difinitivi în etapa prefuncțională de erupție. Vârsta medie a pacienților a alcătuit $6,15 \pm 0,69$ ani. Conform numărului mediu de dinți permanenți afectați la un subiect, valoarea dată a constituit de $1,78 \pm 0,71$. Terapia Atraumatică Restaurativă (ART) a fost realizată în doi timpi.

Eșantionul de referință, divizat în două grupuri, a fost supus tratamentului prin Terapie Atraumatică Restaurativă într-un timp și în doi timpi. Conform numărului mediu de dinți permanenți afectați la un subiect, valoarea dată a constituit cifra de $1,32 \pm 0,48$.

Grupul I a fost constituit din 42 de pacienți (37,5% din numărul total de subiecți) cu vârsta medie de $6,14 \pm 0,83$ ani, care au prezentat 58 de cavități carioase, de profunzime medie a dinților difinitivi în etapa prefuncțională de erupție sau 36,7% din numărul total de dinți afectați. ART-tehnica a fost realizată într-un timp.

În grupul al II s-a realizat ART-tehnica în doi timpi, fiind format din 32 de pacienți sau 28,6% din numărul total de

pacienți. Vârsta medie a pacienților a alcătuit $6,16 \pm 0,59$ ani. Subiecții au prezentat 34 de cavități carioase. Acestea au constituit 21,5 % din numărul total de dinți afectați prin procese carioase ale dinților difinitivi în etapa prefuncțională de erupție.

Monitorizarea clinică și paraclinică a pacienților s-a efectuat la adresare, precum și în dinamica succesiunii etapelor dispanserice, prevăzute pentru tratamentul terapeutic: 1 lună, 6 luni, 12 luni, 36 de luni. Datele obținute au fost înscrise în fișele medicale ale pacienților. Stabilirea diagnosticului terapeutic și a metodei eventuale de tratament s-a efectuat în baza: datelor generale ale pacientului; examenului clinic general și loco-regional; examenelor complementare (termodiagnostic, examen colorimetric, examen radiologic, electroodontodiagnostic).

Aspecte moderne de tratament al cariei dentare medii a dinților permanenți în etapa prefuncțională de erupție

În cadrul studiului la pacienții tratați, indiferent de eșantion, s-a diagnosticat carie dentară medie în dinții permanenți tineri, aflați în etapa prefuncțională de erupție, care au prezentat 158 de cavități carioase. În 152 de cazuri au fost afectați primii molari permanenți – „copilul problemă” al stomatologiei infantile (Künzel, 1988) [3, 4, 5], ceea ce a constituit 96,2% din numărul total de dinți afectați. În 4 cazuri afectarea prin proese carioase medii a dinților în etapa prefuncțională de erupție a fost primul premolar, constituind 2,5% cazuri din numărul total de dinți afectați. 2 copii au fost afectați de procese carioase medii ale incisivului central superior, alcătuiind 1,3% din numărul total de dinți studiați. În dependență de localizarea procesului carios au fost depistate în 98,7% cazuri procese carioase clasa I Black în fisurile de pe suprafața ocluzală a molarilor și premolarilor.

În eșantionul *de studiu* s-a realizat tratamentul cariei dentare prin ART cu unele modificări. S-a decis de a efectua un tratament etapizat, rațional. În acest scop s-a recurs la tratament în doi timpi. Au fost supuși tratamentului 66 dinți cu carie medie în etapa prefuncțională de erupție. În prima ședință a fost realizată prepararea marginilor subminate de smalț prin frezaj, înlăturarea dentinei necrotizate cu ajutorul excavatoarelor pentru ART-tehnică și excavatoarelor standarde.

Controlul cu scopul îndepărtării dentinei demineralizate s-a efectuat cu ajutorul soluției de albastru de metilen de 1%. După o preparare minuțioasă a cavităților carioase cu ajutorul excavatoarelor s-a recurs la prelucrarea medicamentoasă cu remedii antiseptice. Soluțiile antiseptice, utilizate în studiu, au fost: apă oxigenată 3%, Furacilină 1:5000, clorhexidină bigluconat 0,25%, Belodez 3%. Prelucrarea medicamentoasă se făcea sub un jet cu presiune moderată din seringă. Jetul era îndreptat paralel cu suprafața de intrare a cavității formate. Nu s-a recurs la irigarea directă în cavitatea carioasă în scopul prevenirii distrugerii prismelor smalțiene. Uscarea cavității se făcea cu ajutorul jetului de aer încălzit de la instalație. Jetul de aer era îndreptat paralel cu suprafața de intrare a cavității formate, la fel, în scopul prevenirii distrugerii prismelor smalțiene.

După uscarea cavității preparate se efectua aplicarea prin tapetare a hidroxiapatitei colagenice pe dentina preparată sub

pansament provizoriu. Durata timpului de pansament era prevăzută pentru 14 zile. În ședința a doua se înlătura totalmente pansamentul, se efectua prelucrarea medicamentoasă minuțioasă cu ajutorul antisepticelor și controlul colorimetric repetat cu substanțe revelatoare.

În eșantionul *de referință* s-a realizat Terapia Atraumatică Restaurativă într-un timp și în doi timpi. În grupul I a fost realizată ART-tehnică într-o vizită. Tratamentului prin Terapie Atraumatică Restaurativă au fost supuși 58 de dinți cu carie medie în etapa prefuncțională de erupție. Prepararea cavităților carioase se efectua cu ajutorul excavatoarelor pentru ART și excavatoarelor standarde. Se efectua și prelucrarea minuțioasă medicamentoasă cu remedii antiseptice.

În grupul II a fost realizată ART în doi timpi. A fost efectuat tratamentul a 42 de cavități carioase ale dinților permanenți în etapa prefuncțională de erupție. Prepararea cavităților carioase s-a efectuat cu ajutorul excavatoarelor pentru ART și excavatoarelor standarde. În prima etapă s-a utilizat remedii hidroxidului de calciu Calmecina, datorită proprietăților sale odontotrope. Durata timpului de pansament era prevăzută pentru 14 zile. Prepararea marginilor de smalț nu a fost realizată cu ajutorul frezelor. În ședința a doua se înlătura pansamentul, se efectua prelucrarea medicamentoasă minuțioasă cu ajutorul antisepticelor.

După prelucrarea mecanică și medicamentoasă, cavitatea formată se obtura cu un ciment ionomer. Cimenturile ionomere, utilizate în cadrul studiului, indiferent de lot, au fost reprezentate de „Ketac-Molar ART”, „Ketac-Molar ESPE”, „GC Fuji IX”. Aceste cimenturi ionomere sunt de tip II, condensabile (packable). Grupa respectivă de cimenturi este rezistentă la presiunile masticatorii. Utilizarea lor este indicată în special în obturarea leziunilor carioase pe suprafețele ocluzale.

Pe parcursul studiului a fost efectuată aprecierea și monitorizarea indicelui igienic Фёдоров – Володкина, propus de autori pentru utilizarea sa la copiii de 5–6 ani, datorită simplității sale în efectuare. Vârsta subiecților incluși în studiu a determinat predilecția indicelui dat igienic. Evaluarea indicelui igienic a fost efectuată la adresare, peste 1 lună, peste 6 luni, peste 12 luni și peste 36 de luni de la adresare.

În eșantionul *de studiu* diapazonul valorilor calitative ale indicelui igienic a fost cuprins între 1,5 și 2,33. Deci, pacienții au prezentat interpretări calitative mai mari de normă cu o stare igienică bună, satisfăcătoare și nesatisfăcătoare. Valorile medii ale indicelui Фёдоров – Володкина în lotul de studiu au prezentat datele de $1,78 \pm 0,22$. Valoarea medie a interpretării calitative a corespuns unei stări igienice satisfăcătoare.

În eșantionul *martor* diapazonul valorilor calitative ale indicelui igienic a fost cuprins între 1,17 și 1,67. Deci, pacienții au prezentat interpretări calitative mai mari de normă cu o stare igienică bună și satisfăcătoare. Valorile medii ale indicelui Фёдоров – Володкина în eșantionul de studiu au prezentat datele de $1,44 \pm 0,22$. Valoarea medie a interpretării calitative a corespuns unei stări igienice bune. Eșantioanele *de studiu* și *martor* s-au deosebit veridic în cazul estimării indicelui igienic Фёдоров – Володкина $p < 0,05$ ($p = 0,004^{**}$).

Pentru majorarea eficacității măsurilor de instruire sanitaro-igienică a pacienților, s-a decis în eșantionul *de studiu*, ca în

paralel cu instruirea verbală și demonstrațiile tehnicilor de igienă orală, înregistrarea valorilor indicelui, de a efectua înregistrarea fotografică individuală a zonelor dentare colorate cu ocazia ședințelor la cabinet și stocarea imaginilor digitale în baza de date [13]. Demonstrarea video (laptop) a scorului plăcii și fotografiilor în dinamică este o măsură obiectivă de apreciere a igienei orale individuale, permite mobilizarea conștiinței copilului, care se simte însoțit permanent în rezolvarea problemelor sale.

La o lună de zile după prima vizită, în cazul examinării planificate, au fost obținute valori ale indicelui igienic Фёдоров – Володкина: în eșantionul *de studiu* – $1,45 \pm 0,11$; în eșantionul *de referință* – $1,50 \pm 0,11$. Veridic eșantioanele nu s-au deosebit ($p = 0,38$).

La 6 luni de zile, în vizita de dispensar valorile medii ale indicelui igienic au constituit: în eșantionul *de studiu* – $1,33 \pm 0,08$; în eșantionul *de referință* – $1,45 \pm 0,17$. Veridic eșantioanele nu s-au deosebit ($p = 0,05$). În ambele loturi de studiu și de referință a avut loc scăderea nesemnificativă a valorilor medii ale indicelui igienic.

La 12 luni de zile, estimarea indicelui igienic a prezentat valorile: în eșantionul *de studiu* – $1,33 \pm 0,08$; în eșantionul *de referință* – $1,50 \pm 0,22$. Valorile medii obținute în aceste eșantioane s-au deosebit veridic $p = 0,04$ ($p < 0,05^*$).

În cadrul vizitei la 36 de luni, valorile medii ale indicelui igienic au constituit: în eșantionul *de studiu* – $1,21 \pm 0,08$; în eșantionul *de referință* – $1,39 \pm 0,52$. Eșantioanele, conform prelucrării datelor statistice, s-au deosebit veridic ($p = 0,002^*$). În cadrul aceleiași vizite s-a decis de a efectua determinarea indicelui igienic OHI-S (Oral Hygiene Indices-Simplified) în scopul obiectivizării stării igienei cavității bucale și de comparare calitativă cu indicele igienic Фёдоров – Володкина. Valorile medii ale indicelui igienic G. Green, I. Vermillion în eșantionul *de studiu* a constituit $0,56 \pm 0,21$, iar în eșantionul *de referință* – $0,96 \pm 0,31$ ($p = 0,00029$).

În cadrul studiului, ca obiectiv a fost pus în discuție acțiunea hidroxiapatitei colagenice asupra țesuturilor dentare dure. În acest scop s-a decis de a studia efectul hidroxiapatitei colagenice asupra dinților intacti, fără patologii a țesuturilor dentare dure. Pentru obiectivizarea studiului au fost studiați morfologic și dinții cu patologii: carie dentară de profunzime medie. În scopul aprecierii eficienței acțiunii hidroxiapatitei colagenice, s-a efectuat un studiu de constatare cu un remediu odontotrop pe baza hidroxidului de calciu. În cadrul studiului au fost selectați 6 pacienți cu vârsta cuprinsă între 14 și 21 de ani. Toți pacienții se aflau în tratament ortodontic.

Pacienții selectați au prezentat 12 dinți permanenți, care au determinat indicații de extracție cu scop ortodontic, precum urmează: 2 molari, 3 inferiori, 8 premolari primi superiori, 2 premolari secunzi inferiori.

Molarii au prezentat procese carioase de profunzime medie, leziunile carioase fiind prezente pe suprafața ocluzală. Premolarii, fiind intacti – fără patologii, au fost selectați în scopul studiului de apreciere a schimbărilor morfologice la acțiunea hidroxiapatitei colagenice și remedii odontotrop pe baza hidroxidului de calciu. În scop de comparare cu norma, s-a decis ca un premolar să nu fie supus intervenției de preparare a cavității artificiale.

Pacienții selectați au fost informați despre scopul studiului. Cu acordul pacienților s-a efectuat anestezie cu sol. de Ubes-tizină 4% și au fost preparate cavități ocluzale, în regiunea fisurilor, până la joncțiunea smalț-dentină.

Aprecierea efectului odontotrop al remedii pe baza hidroxidului de calciu s-a efectuat la 2 premolari. Aprecierea acțiunii odontotrope a hidroxiapatitei colagenice s-a efectuat la 7 premolari.

Cavitățile formate s-au prelucrat cu ajutorul remediilor antiseptice, care au fost utilizate în studiu. Pentru aprecierea efectului antiseptic al hidroxiapatitei colagenice s-a decis în cadrul studiului morfologic ca două cavități preparate să nu fie prelucrate cu remedii antiseptice. La colectarea a 12 dinți permanenți, studiul de laborator a fost efectuat la Catedra de Morfopatologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Dinții colectați au fost prelucrați prin tehnici histologice. Am considerat necesară descrierea etapelor de laborator.

Fixarea. Fixarea chimică a țesuturilor recoltate previne alterarea lor și menținerea structurilor lor în stare inițială. Soluția fixatoare utilizată a fost formolul de 10%, în care dinții au fost ținuți de la 48 de ore până la 17 săptămâni.

Decalcificarea. A fost efectuată în amestec de sol. formaldehidă de 5% și acid azotic de 25%. Utilizarea acidului azotic în decalcificare este explicabilă prin faptul, că sărurile acestui acid neorganic sunt cele mai solubile.

Includerea. Includerea propriu-zisă a fost realizată în băi de parafină la 56°C în termostat, timp de 6 ore. Prin răcirea parafinei s-au obținut blocuri secționabile, conținând piesa inclusă (dintele).

Secționarea. Eșantioanele incluse au fost secționate în felii foarte fine de 4-5 micrometri. Secțiunile obținute au fost lipite în benzi pe lamele cu albumină Mayer.

Deparafinarea. S-a efectuat cu sol. xilol în trei băi, a câte 3-4 minute.

Colorația. Piesele au fost colorate cu hematoxină-eozină și picrofuxină.

În scopul descrierii obiective s-a propus ca dinții selectați să fie divizați în două grupuri. În primul grup au fost incluși molarii, care au prezentat carie dentară medie și premolarii, remediu odontotrop utilizat fiind hidroxidul de calciu. În acest grup a fost inclus și premolarul intact, supus studiului morfologic. Motivul a servit drept criteriu în studiile histologice cunoscute și descrise în literatură. În grupul al doilea au fost incluși premolarii, în cadrul cărora s-a utilizat remediu odontotrop hidroxiapatita colagenică. Ulterior piesele histologice (microscopice) au fost studiate la microscopul optic. Descrierea și consultarea pieselor microscopice a fost efectuată la Catedrele Stomatologie Terapeutică și Morfopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”. În cadrul studiului a fost monitorizat și indicele de intensitate a cariei dentare. Acest indice la o persoană cu dentiție permanentă, de obicei, se apreciază odată cu suma dinților cariati (C), obturați (O) și extrași (E) în urma proceselor carioase sau complicațiilor lor (COE). Pentru copii, în cazul dentiției temporare, indicele de intensitate a cariei dentare se calculează în alt mod. Drept criteriu servește faptul că la copii în perioada dentiției temporare o parte dintre dinții absenți pot lipsi din cauza

schimbului fiziologic al lor. În cazul unui lucru profilactic excelent nu trebuie să existe dinți caduci extrași. Toți dinții de lapte, în cazul afectării lor, trebuie să fie tratați la timp în scopul profilaxiei proceselor odontogene.

În eșantionul *de studiu* indicele de intensitate a cariei dentare COE + co a constituit $9,26 \pm 1,33$. Valorile minime ale indicelui de intensitate în acest eșantion au constituit 8,0, iar valorile maxime ale acestui indice au constituit 12,0. Pentru dențiția permanentă, valorile medii ale indicelui de intensitate (COE) au fost de $1,78 \pm 0,71$. Pentru dențiția de lapte, valorile medii ale indicelui de intensitate (co) au prezentat următoarele valori: $7,53 \pm 1,02$.

În cazul calculării indicelui de intensitate a cariei dentare la copii în perioada dențiției temporare (co) nu se iau în considerație dinții absenți în arcadă pe motiv, că o parte dintre ei pot lipsi din cauza schimbului fiziologic. În unele țări extracția dinților de lapte are o indicație mult mai largă și menținerea dinților caduci în arcada dentară până la schimbul fiziologic nu este o prioritate.

În cadrul vizitei de dispensar, după 12 luni, a fost calculat indicele de intensitate a cariei dentare (COE + co). I.I. a cariei dentare (COE + co) a constituit $9,05 \pm 2,22$. Separat calculul estimat în cazul dențiției permanente, indicele de intensitate a cariei dentare (COE) a constituit 1,89 cu o eroare de $\pm 0,74$. Pentru dențiția temporară indicele de intensitate a cariei dentare (co) a avut următoarele valori: 7,21 cu o eroare de $\pm 1,84$.

În cadrul vizitei de dispensar planificate, peste 36 de luni după adresare, s-a calculat iarăși indicele de intensitate a cariei dentare (COE + co). Valorile medii în cadrul studiului la etapa dată au constituit 6,15, cu o eroare calculată matematic de $\pm 1,07$. Ca și în cadrul vizitelor precedente, s-a calculat separat indicele de intensitate a cariei dentare pentru fiecare dențiție în parte. Valorile medii pentru dențiția permanentă au fost apreciate de 2,47, cu o eroare de $\pm 0,69$. În cazul calculului acestui indice I.I. (co) a dențiției de lapte, valorile medii au constituit $3,68 \pm 0,75$.

În eșantionul *martor* indicele de intensitate a cariei dentare COE + co a constituit $9,23 \pm 1,34$. Valorile minime ale indicelui de intensitate în acest lot au constituit 8,0, iar valorile maxime ale acestui indice au constituit 12,0. Conform valorii matematice a indicelui de prelucrare statistică, intensitatea cariei dentare în ambele eșantioane nu s-a deosebit veridic ($p = 0,93$). Pentru obiectivizarea indicelui de intensitate a cariei dentare în dențiția mixtă (COE + co) s-a decis de a calcula și a estima acest indice în dinamică pentru fiecare dențiție în parte. Pentru dențiția permanentă valorile medii ale indicelui de intensitate (COE) au fost de $1,32 \pm 0,48$. Pentru dențiția de lapte, valorile medii ale indicelui de intensitate (co) au prezentat următoarele valori: $7,91 \pm 1,44$. Conform prelucrării statistice a datelor valorilor I.I. eșantioanele s-au deosebit veridic numai în cazul dențiției permanente, $p = 0,02$.

În cadrul vizitei de dispensar, după 12 luni de la adresare, a fost calculat indicele de intensitate a cariei dentare (COE + co). În eșantionul *de referință* indicele de intensitate a cariei dentare (COE + co) a constituit $8,91 \pm 1,31$. Separat calculul estimat în cazul dențiției permanente, indicele de intensitate a cariei dentare (COE) a constituit 1,45, cu o eroare de $\pm 0,51$.

Pentru dențiția temporară indicele de intensitate a cariei dentare (co) a avut următoarele valori: $7,45 \pm 1,29$.

În cadrul vizitei de dispensar planificate, peste 36 de luni după adresare, s-a calculat indicele de intensitate a cariei dentare (COE + co). Valorile medii în cadrul studiului, la etapa dată, au constituit $6,81 \pm 0,59$. Ca și în cadrul vizitelor precedente s-a calculat separat I.I. a cariei dentare pentru fiecare dențiție în parte. Valorile medii pentru dențiția permanentă au fost apreciate de 2,86, cu o eroare de $\pm 0,47$. În cazul calculului acestui indice a dențiției de lapte, valorile medii au constituit $3,95 \pm 0,48$.

În cadrul studiului s-a decis de a calcula și absența molarilor temporari extrași în urma cariei complicate, scopul fiind obiectivizarea indicelui de intensitate a cariei dentare. A fost evaluată absența molarilor temporari, separat pentru dintele patru și cinci. Subiecții cu molari temporari, extrași în urma cariei complicate la începutul studiului au constituit 32 de persoane sau 28,6% din numărul total al celor studiați.

În cadrul studiului 22 de pacienți (19,6%) din numărul subiecților studiați la adresare au prezentat lipsa a 30 de molari primi temporari. La 8 pacienți, care au constituit 7,1% din numărul total de pacienți, erau extrași câte 2 dinți. Din anamneză, în discuție cu părinții s-a precizat cauza extracției dinților, care a constituit-o caria complicată. După 12 luni de la prima adresare, absența molarilor primi temporari, extrași în urma cariei complicate, a fost iarăși evaluată. În total pe parcursul a 12 luni de zile, s-au extras 10 molari primi caduci la 10 pacienți. Peste 36 de luni de la începutul tratamentului, extracții ale molarilor primi temporari în urma cariei complicate au prezentat 36 de pacienți. Aceasta a constituit 32,1% din numărul total al subiecților supuși studiului.

La 10 pacienți (8,9%) din numărul subiecților studiați la adresare, molarul secund temporar era extras câte un dinte. Din anamneză, în discuție cu părinții, s-a stabilit cauza extracției dinților, care a constituit-o caria complicată. După 12 luni de la prima adresare, absența molarilor secundari temporari, extrași în urma cariei complicate, a fost iarăși evaluată. În total, pe parcursul a 12 luni de zile, s-au extras 4 molari secundari caduci. Peste 36 de luni de la începutul tratamentului, extracții ale molarilor doi temporari în urma cariei complicate, au prezentat 6 pacienți a câte un dinte. Deci, după 36 de luni, 20 de pacienți au prezentat câte un dinte lipsă a molarului secund temporar. Aceasta a constituit 17,9% din numărul total al subiecților supuși studiului.

Electroodontodiagnosticul a fost stabilit la pacienți după efectuarea radiografiei. Scopul radiografiei a fost determinarea gradului de formare a rădăcinilor. Se recurgea la electroodontometrie numai în cazul, când rădăcinile erau formate. Rezultatele obținute la pacienții, cărora li s-a efectuat electroodontometria, au prezentat un prag de excitabilitate de 3 – 8 μA . Deci, datele obținute au fost în limitele normei cu mici devieri. Pentru aprecierea electroexcitabilității dinților, s-a utilizat aparatul OI-2M pentru curent alternativ. Utilajul utilizat poate da erori în aprecierea pragului de excitabilitate de 8%.

Sinteza rezultatelor obținute

Pe parcursul studiului, care a durat 36 de luni de zile, au fost înregistrate complicații posttratament. Complicațiile

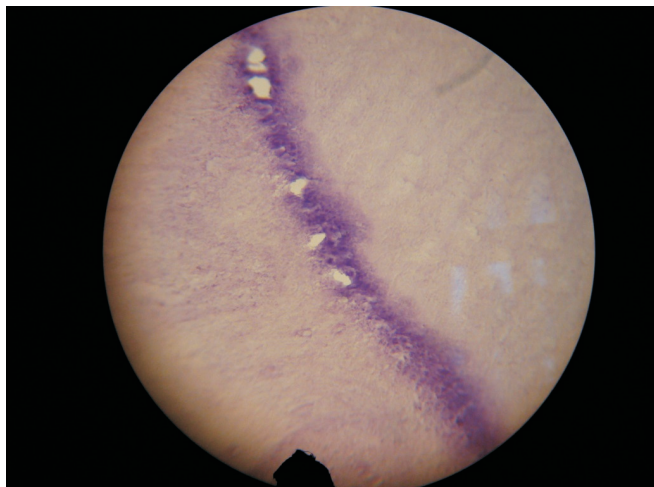


Fig. 1. Sectoare de vacuolizare în stratul de celule odontoblaste. Hematoxină-eozină. × 100.

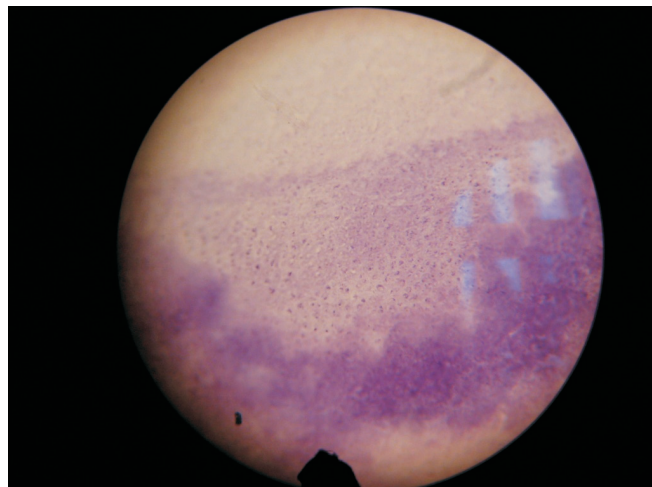


Fig. 2. Vacuolizări ale unor celule în stratul de celule odontoblaste. Hematoxină-eozină. × 400.

au fost reprezentate prin carie secundară marginală și carie recidivantă.

Caria marginală secundară este un proces carios, care apare pe coroana unui dinte obturat, la limita de contact dintre materialul de obturație și marginea cavității. Caria recidivantă este un proces patologic, care se dezvoltă sub obturații coronare. Cauzele cele mai frecvente în apariția recidivei de carie este neîndepărtarea în totalitate a dentinei alterate de la nivelul smalț-dentină. Situația dată este întâlnită mai frecvent în cavitățile de clasa I după Black, cu orificii mici de deschidere. Caria recidivantă are tendință de extindere spre pulpă.

Datele complicațiilor posttratament au fost determinate pe loturi în modul următor:

- eșantionul *de studiu* - incidența complicațiilor a constituit 3,1%;
- eșantionul *de referință*, grupul 1 - incidența complicațiilor a constituit 13,7%;
- eșantionul *de referință*, grupul 2 - incidența complicațiilor a constituit 8,8%.

În eșantionul *de studiu* complicațiile au fost prezentate de carie marginală secundară în 3,1% cazuri.

În eșantionul *de referință*, grupul 1, din 13,7% complicații, caria marginală secundară a fost reprezentată în 8,6% cazuri. În 5,1% cazuri s-a determinat o carie recidivantă posttratament.

În eșantionul *de referință*, grupul 2, din 8,8% complicații, caria marginală secundară a fost determinată în 5,9% cazuri. În 2,9% cazuri a fost determinată o carie recidivantă.

Corelația statistică a eșantionului *de studiu* și a eșantionului *de referință*, grupul 1 a determinat valoarea $\chi^2 = 4,82$, iar valoarea lui ($p = 0,03^*$). Deci eșantionul *de studiu* și eșantionul *de referință*, grupul 1 s-au deosebit veridic în cazul estimării complicațiilor posttratament. Corelația statistică a eșantionului *de studiu* și *de referință*, grupul 2 a determinat valoarea $\chi^2 = 1,59$, iar valoarea lui $p = 0,21$. Deci, eșantionul *de studiu* și eșantionul *de referință*, grupul 2, nu s-au deosebit veridic în cazul estimării complicațiilor posttratament. Vom menționa, că pe parcursul studiului în eșantionul *de studiu* nu s-a determinat carie recidivantă, iar în eșantionul *de referință*, grupul 2, s-a determinat carie recidivantă în 2,9% cazuri.

Astfel explicația apariției cariei marginale pe parcursul studiului, a fost datorată faptului neprelucrării mecanice calitative a smalțului și/sau stresurilor la presiunile masticatorii, la care au fost supuse țesuturile dentare. Incidența înaltă a complicațiilor prin carie marginală secundară și cariei recidivante în eșantionul *de referință* se datorează imposibilității prelucrării calitative a smalțului cu instrumentar manual și stresurilor la presiunile masticatorii asupra marginilor subminate de smalț. Este explicabil și faptul că dinții, fiind în etapa prefuncțională de erupție, nu participă totalmente în actul de masticatie. Deci, smalțul și dentina nu sunt supuse stresurilor la presiune. Masticatia deplină va fi efectuată în cazul atingerii planului de ocluzie cu dintele antagonist și trecerea dintelui în etapa funcțională.

În urma studiului pieselor microscopice au fost determinate și descrise: canalicule dentinale de formă alungită, dilatate, de calibru neuniform; canalicule dentinale sinuoase și subțiri; din stratul dentinar lipsesc fibrele Tomes și fibrele nervoase; din partea camerei pulpare este bine pronunțată dentina secundară, unde se observă fibre nervoase demielinizate; tubulii dentinari au formă de tirbușon, ferestruu, dispuși haotic. În cadrul studierii pieselor microscopice, unde au fost studiați premolarii cu hidroxid de calciu, s-a determinat stratul de odontoblaști în hiperfuncție. Vom remarca, că în stratul de odontoblaști au fost determinate sectoare de vacuolizare (fig. 1).

În cadrul studierii pieselor microscopice, unde au fost evaluați premolarii cu hidroxiapatită colagenică, s-a determinat stratul de odontoblaști în hiperfuncție. Terebuie de menționat faptul, că în acest strat de odontoblaști au fost determinate vacuolizări ale unor celule (fig. 2).

În concluzie, asupra eficacității acțiunii remediilor odontotrope utilizate în studiu, se poate de menționat:

-hidroxiapatita colagenică are o acțiune mai inofensivă asupra odontoblaștilor în comparație cu hidroxidul de calciu. În cazul utilizării acesteia au fost determinate vacuolizări ale unor celule din stratul odontoblaștilor;

-acțiunea lejeră a hidroxiapatitei colagenice se datorează pH-lui de 7-8, în comparație cu pH-ul de 11-12 a hidroxidului de calciu.

În cadrul studiului, afectarea molarului de șase ani a constituit o frecvență de 96,2% din numărul total de dinți, aflați în etapa prefuncțională de erupție. În toate cazurile caria dentară a afectat suprafețele ocluzale. Localizarea cu predilecție pe suprafețele ocluzale se explică prin particularitățile morfologice ale acestui dinte, prezența fosetelor și fisurilor. Datele de literatură constată faptul, că caria dentară se localizează de obicei pe suprafața ocluzală în 2/3 din cazuri [4, 8, 10].

Fiind un dinte considerat temporar de către părinți, aceștia nu-i acordă importanță, trecând cu vederea eventualele leziuni incipiente sau ignoră aplicarea măsurilor profilactice. Este motivul pentru care copiii ajung la stomatolog cu leziuni avansate, care de multe ori impun sacrificarea dintelui. Molarul prim permanent este dinte cu cea mai mare suprafață masticatorie. La vârsta de 7 – 13 ani preia majoritatea presiunilor masticatorii, suplinind insuficiența masticatorie din zona de sprijin.

Trebuie de menționat faptul, că molarul de șase ani are funcții multiple și importante în sistemul stomatognat: masticatie prin triturarea alimentelor; stabilirea ocluziei și menținerea dimensiunii verticale prin cuspidii vestibulari activi; în cazul molarului inferior transmiterea presiunilor masticatorii osului mandibular; în cazul molarului superior transmiterea presiunilor masticatorii craniului prin stâlpul zigomato-molar; contribuie la cea de a doua înălțare a ocluziei odată cu erupția sa; servește drept suport pentru țesuturile moi peribucale (obrajii); stabilește „cheia de ocluzie”, descrisă de Angle; participă la realizarea „pasului helicoidal”, descris de Ackermann (colaj ocluzal). S-a constatat că primul molar permanent este un dinte simbol în odonto-stomatologie, prin cronologia sa, prin rolul său, prin patologia sa. Deaceia, acest dinte interesează sub aspect pedodontic, ortodontic și protetic.

În cazul studiului cauzei extracției molarilor temporari, în urma cariei complicate, rezultatele obținute în loturile *de studiu* și *de referință* nu s-au deosebit veridic. Valoarea $\chi^2 = 0,41$, respectiv valoarea $p = 0,52$ a fost determinată pentru molarii primi temporari. Pentru molarii secunzi temporari a fost obținută valoarea $\chi^2 = 1,06$, respectiv valoarea $p = 0,30$. Deci extracția molarilor temporari în urma cariei complicate nu a fost influențată de metoda de tratament, aplicată pentru dinții definitivi sau de deprinderile și instruirea igienei orale. Extracția a fost efectuată din motivul calității tratamentului efectuat anterior, în afara cadrului studiului.

Către finele studiului 49,1% de pacienți au prezentat extracții ale molarilor temporari în consecința cariei complicate. Luând în considerație acest fapt, recomandăm vederea necesității utilizării noțiunii de extracție în indicele de intensitate a cariei dentare în dentiția temporară. Aceasta ne va servi pentru prognozarea mai obiectivă a cariei dentare la copii în dinamică.

A fost stabilită o eficiență prin Terapia Atraumatică Restaurativă asemănătoare cu studiile precedente efectuate. În datele de literatură, prezentate de Dr Pilot Taco și DDS Joel Berg, nu a fost specificată nosologia complicațiilor: carie marginală secundară, carie recidivantă, carie complicată. La fel nu a fost constatată observația, că dinții sau o parte din ei au fost în faza de erupție prefuncțională. În toate trei studii a fost remarcat faptul, că cercetările au fost efectuate pe dinții

permanenți imaturi și în perioada de edificare a rădăcinilor. Nu au fost specificate remediile antiseptice, utilizate în cadrul studiului. Toate acestea ar fi putut servi pentru o comparație mai amplă în cadrul studiului nostru.

Cert este faptul, că modificarea Terapiei Atraumatice Restaurative în doi timpi, ca metodă de tratament a cariei dentare medii în dinții permanenți la etapa prefuncțională de erupție, a demonstrat o reușită a tratamentului. Utilizarea hidroxiapatitei colagenice în cadrul ART-tehnicii a contribuit la creșterea eficacității tratamentului cariei dentare în dinții permanenți, aflați în etapa prefuncțională de erupție prin reducerea veridică a cazurilor de apariție a complicațiilor post-tratament. Drept rezultat pozitiv a fost considerată dezvoltarea definitivă a dinților supuși acestui tratament, demonstrat prin roentgenodiagnostic și electroodontodiagnostic. S-a realizat în premieră un studiu morfologic de comparație al acțiunii hidroxidului de calciu și hidroxiapatitei colagenice asupra dentinei. A fost confirmat efectul odontotrop al hidroxiapatitei colagenice prin hiperfuncția odontoblaștilor, ceea ce a contribuit la formarea dentinei terțiare și remineralizarea focarului demineralizat de dentină în caria dentară medie.

Concluzii

1. Conform datelor clinice și paraclinice obținute la pacienții cu vârsta medie de $6,15 \pm 0,7$ ani, diagnosticați cu carie dentară medie în dinții permanenți la etapa prefuncțională de erupție, s-a stabilit o evoluție acută în 100% cazuri.

2. Realizarea Terapiei Atraumatice Restaurative prin frezajul marginilor de smalț, în procesele carioase medii în dinții permanenți la etapa prefuncțională de erupție a sporit eficiența tratamentului prin diminuarea complicațiilor posttratament. În eșantionul *de referință* incidența prin carie marginală secundară și carie recidivantă a constituit 13,7% în grupul 1 și 8,8% în grupul 2, iar în eșantionul *de studiu* – 3,1%.

3. Realizarea Terapiei Atraumatice Restaurative în doi timpi a confirmat raționalitatea efectuării metodei de tratament prin realizarea remineralizării dentinei și formării dentinei terțiare. În eșantionul *de referință*, grupul 1, caria recidivantă a constituit 5,1%. În eșantionul *de referință*, grupul 2, caria recidivantă a constituit 2,9%. În eșantionul *de studiu* caria recidivantă nu a fost determinată.

4. Cercetările morfologice efectuate au stabilit în 100% cazuri acțiunea odontotropă a hidroxiapatitei colagenice prin hiperfuncția celulelor odontoblaste. A fost determinată acțiunea mai lejeră a hidroxiapatitei colagenice prin vacuolizarea unor celule odontoblaste. În cazul utilizării hidroxidului de calciu s-au determinat sectoare de vacuolizare în stratul de celule odontoblaste.

5. Cercetările clinice au determinat extracția molarilor temporari în urma cariei complicate la 49,1% subiecți din studiu. Incidența înaltă a rezultatelor obținute impune o vedere a componentei extracție în indicele de intensitate a cariei dentare pentru dentiția temporară în scopul obiectivizării sale.

Bibliografie

1. Baraniuc A, Uncuța Diana, Juratu L, ș. a. Halitoza orală: repere etiologice, diagnostice și curative. In: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. 4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2009;411-415.

2. Burlacu V, Cartaleanu A, Ursu E, ș. a. Unele rezultate preventive ale tratamentului endodontic efectuat de stomatologii practici. In: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. 4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2009;392-397.
3. Cura E. Pedodontie. Iași: Apollonia, 2000;296.
4. Godorja P, Spinei A, Spinei Iu. Stomatologie terapeutică pediatrică. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2003;279.
5. Luca R. Pedodontie. Vol. 2. București: Ed. Cerma, 2003;180.
6. Solomon O. Prevenția recidivei în tratamentul ortodontic prin protezarea edentațiilor parțiale la copii și adolescenți: Teză de dr. în medicină. Chișinău, 2010;150.
7. Sturza T. Indici de activitate. In: Raport despre rezultatele activității IMSP CSMC în anul 2009. Chișinău, 2010;14.
8. Курякина НВ, Савельева НА. Стоматология профилактическая. Нижний Новгород: НГМА, 2003;284.
9. Parner E. A longitudinal study of time trends in the eruption of permanent teeth in Danish children. *Arch Oral Biol.* 2001;46:425-431.
10. Petcu A. The impact of distal decay of second primary molar on the integrity of first permanent molar. *Medicina Stomatologică.* 2006;1(1):201.
11. Beeley JA, Yip HP, Stevenson AG. Химическое удаление кариозного дентина: обзор техник и последних разработок. *Dent Art.* 2000;2:57-61.
12. Николаев АИ, Цепов ЛМ. Практическая терапевтическая стоматология. Москва: МЕДпресс-информ, 2003;7-287.
13. Avornic L. Evaluarea afecțiunilor parodontale în tratamentul ortodontic complex al anomaliilor dento-maxilare: Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2008;147.
14. Cartaleanu A. BioR terapia cariei profunde și a unor forme de pulpită. *Medicina Stomatologică.* 2006;1(1):75-76.
15. Cartaleanu A. Terapie rațională de protecție a integrității și vitalității pulpare în caria profundă și unele forme ale pulpitei: Autoref. al tezei de dr. în medicină. Chișinău, 1998;19.
16. Spinei A. Tratamentul restaurativ atraumatic realizat la dinții permanenți în faza de edificare a rădăcinilor. In: Materialele Conferinței naționale a medicilor stomatologi pediatri și ortodonți, consacrate Jubileului de 20 ani al Centrului Stomatologic municipal pentru copii. Chișinău, 2002;36-37.
17. Berg Joel. Ketac-Molar A.R.T. Высоковязкий стеклоиономер для атравматичной реставрации (A.R.T.). *Dent – Trend.* 2000;3.

Corresponding author

Ciumeico Igor, M. D., Assistant Professor

Department of Oro-Maxillo-Facial Pediatric Surgery and Dental Orthopedics

*Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 3, Negruzzi Avenue*

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: 544304

E-mail: capablanca@mail.md

*Manuscript received September 20, 2010; revised manuscript
 November 25, 2010*

Hernioplastie laparoscopică preperitoneală prin abordul transabdominal în tratamentul herniilor inghinale

R. Targon

Curs Chirurgie, Facultatea stomatologie, USMF ”Nicolae Testemițanu“

Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair

This report reviews our experience with 45 transabdominal preperitoneal (TAPP) hernia repairs in 43 patients (2 bilateral) over the 2-year period (2008-2010). Patients were evaluated at a median follow up of 12 month (range 3-24 month). The TAPP results were evaluated in terms of complications and post-operative pain development. The mean operating time was 82.7 ± 25.07 min.(range 55-180 min), being statistically longer for indirect and recurrent hernias. The mean level of postoperative pain in terms of VAS values had decreased from 3.49 ± 1.14 on day 1 to 1.72 ± 0.63 on day 7. Patients returned to work in an average of 10 days. The majority of intraoperative complications (intraoperative hemorrhage, n = 4) were corrected laparoscopically without sequelae. The major postoperative complications included seroma (n = 4), scrotal hematoma (n = 1) and persistent inguinal pain (n = 1), none of them needed reoperation. The recurrence (n = 1) developed 6 month after primary TAPP repair and has been corrected via laparoscopic approach. Laparoscopic TAPP hernia repair is a technically difficult procedure and needs a longer learning-curve period. But, when performed by experienced team, it represents a safe and valid alternative to open hernia repairs. The advantages of laparoscopic repair include less postoperative pain, faster return to normal activities and low wound-infection rate.

Key words: groin hernia, mesh repair, laparoscopy.

Лапароскопическая трансперитонеальная предбрюшинная герниопластика в лечении паховых грыж

В статье были проанализированы результаты 45 лапароскопических трансперитонеальных предбрюшинных герниопластик (TAPP) у 43 пациентов с диагнозом паховая грыжа за период 2008-2010 гг. Средний период наблюдения составил 12 мес. (диапазон 3-24 мес.). Критерием оценки результатов оперативного вмешательства являлись частота и структура наблюдаемых осложнений, степень выраженности болевого синдрома. Средняя продолжительность операции составила $82,7 \pm 25,07$ мин (диапазон 55-180 мин). Средний уровень болевого синдрома по визуальной-аналоговой шкале составил $3,49 \pm 1,14$ в 1-й день после операции, с его регрессом до $1,72 \pm 0,63$ на 7-й послеоперационный день. Период временной нетрудоспособности в среднем не превышал 10 дней. Интраоперационно были отмечены кровотечения из нижних надчревных сосудов и предпузырного клетчаточного пространства (n = 4). Все они были устранены из лапароскопического доступа. Из послеоперационных осложнений были отмечены 4 случая образования серомы, 1 случай гематомы мошонки и 1 случай послеоперационной невралгии. Отмеченные осложнения не потребовали оперативной коррекции. Рецидив возник у одного пациента через 6 месяцев после первичной операции. Возникновение рецидива было обусловлено недостаточными размерами установленного сетчатого протеза на этапе освоения техники данного оперативного вмешательства. Лапароскопическая герниопластика является технически сложным оперативным вмешательством и требует длительного периода обучения. Тем не менее, при наличии достаточного опыта, данная операция может представлять весомую альтернативу традиционным методам герниопластики. К несомненным достоинствам этого метода следует отнести минимальный болевой синдром, короткий период нетрудоспособности и низкую частоту раневых осложнений.

Ключевые слова: паховая грыжа, сетчатый протез, лапароскопия.

Întroducere

În ultimii ani, societatea chirurgicală a fost surprinsă de implementarea noilor tehnici chirurgicale, bazate pe principiul utilizării materialelor aloplastice [2]. La etapa actuală există mai multe metode de hernioplastie cu accesul anterior inghinal, bazate pe principiul „tension – free”, implementate cu succes în practica chirurgicală. Apărîția tehnologiilor endovideoasistate a marcat introducerea în practica chirurgicală a hernioplastiilor laparoscopice. Susținătorii hernioplastiei laparoscopice afirmă că ea este o alternativă validată a metodelor convenționale [3, 6, 12]. Totodată, datele sunt controversate în privința factorilor care limitează utilizarea acestei metode. Rămâne discutabilă problema utilizării hernioplastiei laparoscopice la pacienții cu diferite tipuri de hernii inghinale, datele referitoare la rata recurențelor și la structura complicațiilor variază [1, 9, 11]. În lucrare sunt analizate rezultatele hernioplastiei laparoscopice preperitoneale prin abordul transabdominal la 43 de pacienți cu hernii inghinale. Sunt descrise particularitățile tehnice ale metodei la diferite tipuri de hernii inghinale, este prezentată evoluția sindromului algic postoperator și structura complicațiilor survenite la etapa de acumulare a experienței.

Scopul studiului: analiza rezultatelor clinice, incidenței și structurii complicațiilor survenite în perioada recentă și la distanță la pacienți după hernioplastie laparoscopică preperitoneală prin abordul transabdominal (TAPP).

Material și metode

În studiu au fost incluși pacienți supuși hernioplastiei preperitoneale laparoscopice prin abordul transabdominal. În perioada august 2008 - august 2010 au fost efectuate 45 de hernioplastii laparoscopice preperitoneale prin abordul laparoscopic transabdominal la 43 de pacienți (41 monolateral și 2 bilateral). Toți pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical în mod programat. Pacienții cu hernii încarcerate, strangulate și congenitale nu au fost selectați pentru tratament laparoscopic al herniilor inghinale. Au fost colectate și studiate datele demografice și clinico-patologice ale pacienților, particularitățile tehnicii chirurgicale, tipul și metoda de fixare a protezei. Au fost analizate evoluția perioadei postoperatorii, complicațiile survenite și rezultatele la distanță. Datele demografice și clinico-patologice ale pacienților sunt reflectate în tab. 1. Repartiția herniilor conform clasificării L. M. Nyhus este prezentată în tab. 2.

Tabelul 1

Repartiția pacienților după vârstă, sex și tip de hernie

Pacienți (n)	43
Vârstă medie, ani	29.3 ± 12,99 (19-63)
Bărbați	43
Femei	0
Clasificarea ASA	
1 (n)	8
2 (n)	32
3 (n)	2
Hernie (n)	45
Primară (n)	39
Recidivantă(n)	4
Unilateral (n); Stângă(n)/Dreaptă(n)	41; 17/24
Bilateral (n)	2

Tabelul 2

Repartiția herniilor conform clasificării L. M. Nyhus

Tipul herniei	(n)
Unilaterale	
II	12
IIIa	17
IIIb	6
IV	4
Combinat ^a	2
II+IIIa	1
IIIb+IIIc	1
Bilaterale	
IIIb pe dreapta, IIIa pe stânga	2

^a Herniile combinate nu sunt stipulate în clasificarea L. M. Nyhus

Tehnici chirurgicale

Intervenția chirurgicală a fost efectuată sub protecția anesteziei generale intravenoase policomponente cu miorelaxare și intubație endotraheală. Tuturor pacienților li s-a administrat un antibiotic de spectru larg din grupul cefalosporinelor. Pacientul este plasat în poziția Trendelenburg, cu înclinație de 15°. În această poziție organele cavității abdominale se deplasează cranial și eliberează regiunile inghinale. Vezica urinară este cateterizată cu cateterul Folley. Chirurgul se află contralateral zonei de intervenție chirurgicală, asistentul se află ipsilateral sau la capul pacientului. Carboxipерitoneul, 8-10 mm. col. Hg, este instalat prin introducerea troacaru-lui optic 10 mm supraumbilical (la pacienții cu intervenții chirurgicale în anamneză poate fi utilizată metoda Hasson), troacarele laterale se introduc în flancul drept și stâng, respectând principiul de triangulare. După explorarea cavității abdominale se determină localizarea și tipul defectului hernial (fig. 1). Peritoneul se incizează în formă de S după Corbitt, începând cu 4-5 cm lateral orificiului inghinal profund de la spina iliacă anterolaterală, și continuă transversal până la ligamentul ombilical medial (fig. 2). Peritoneul se prepară bont cu disecția completă a spațiului preperitoneal Retzius în planul medial, cu identificarea reperelor anatomice: tuberculul pubian, ligamentul Cooper, porțiunea internă a tractului ilio-pubic, ale vaselor epigastrice inferioare, deferendului, vaselor spermatiche. Anatomia în această zonă poate fi simplificată prin diferențierea anatomiei defectelor fasciale și anatomiei structurilor vasculare și nervoase, care trebuie să fie evitate și protejate. Ultimele includ: triunghiul vaselor care este delimitat de proiecția pe peritoneu a vaselor genitale și canalului deferent, conține vasele iliace; triunghiul durerii, care este delimitat de vasele genitale și tractul ileo-pubic, corespunde traiectului nervilor plexului lombar (fig. 1, 3).

Sacul herniar direct, de regulă, se reduce mai ușor. Disecția sacului herniar oblic este mai dificilă datorită vecinătății intime a deferendului și vaselor spermatiche. Sacul herniar oblic poate fi eliberat complet sau secționat (fig. 4). O etapă principală constă în parietalizarea elementelor cordonului spermatic, deci ablația bontă a peritoneului de la elementele fasciei spermatiche, medial până la intersecția deferendului

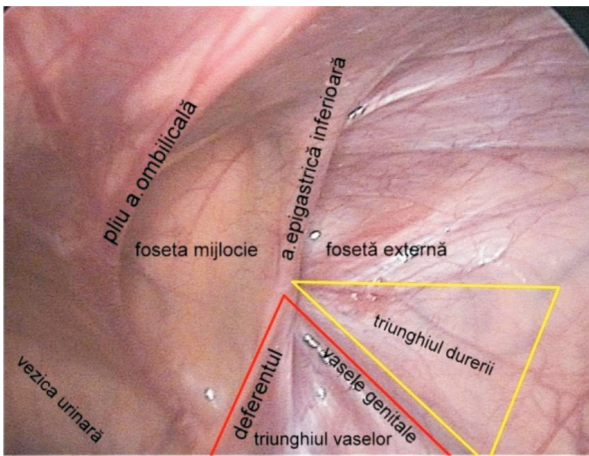


Fig. 1. Hernie inghinală oblică pe dreaptă, tip NIIIb.

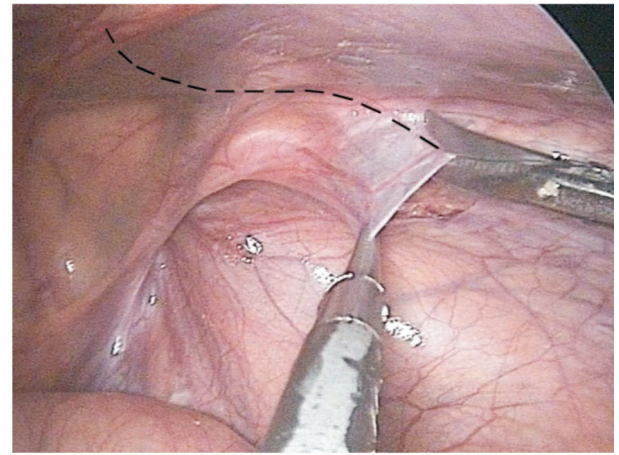


Fig. 2. Secționarea peritoneului.

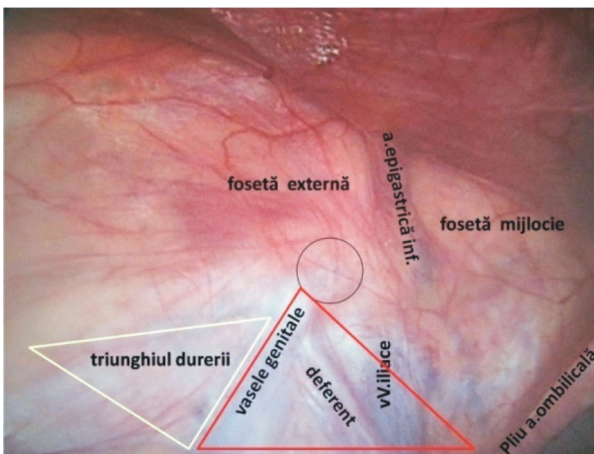


Fig. 3. Reperele anatomice ale regiunii inghinale.

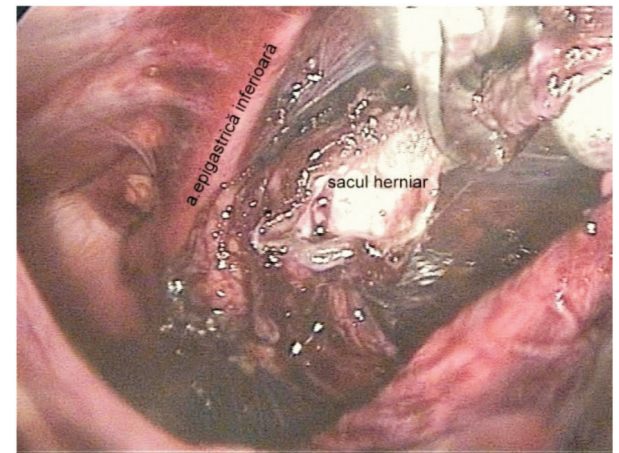


Fig. 4. Secționarea sacului herniar.

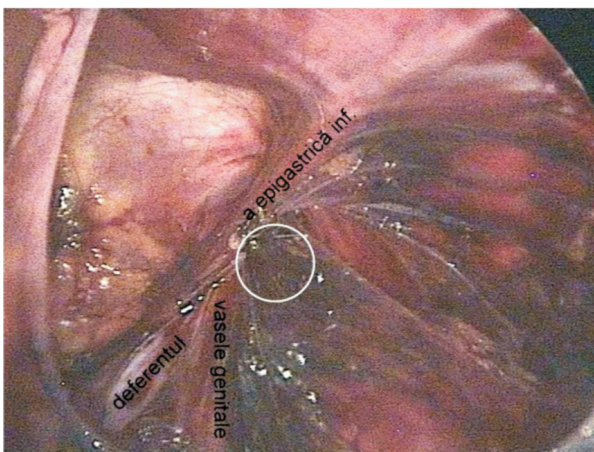


Fig. 5. Parietalizarea elementelor cordonului spermatic.



Fig. 6. Amplasarea protezei preperitoneal.

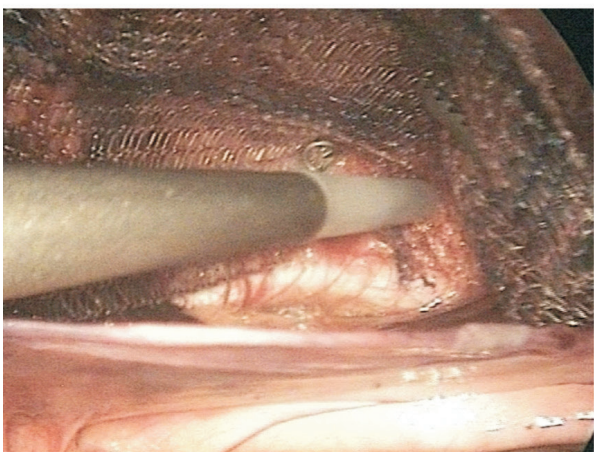


Fig. 7. Fixarea protezei la ligamentul Cooper.

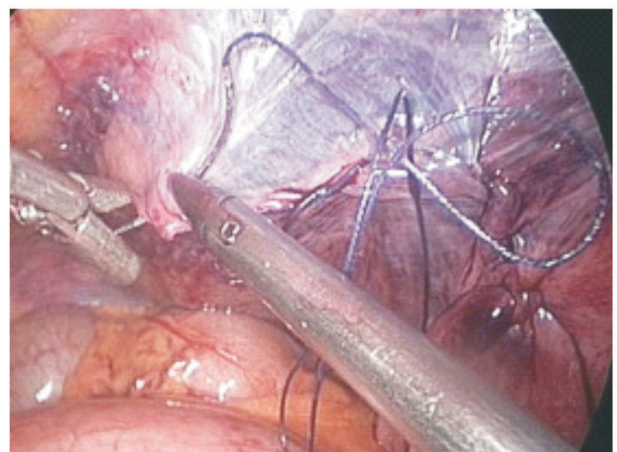


Fig. 8. Peritonizarea cu sutura intracorporală.

cu ligamentul ombilical medial și lateral până la *m. iliopsoas* (fig. 5). După reducerea sacului herniar și disecția completă a spațiului preperitoneal, printr-un troacar 10 mm, se introduce o plasă protetică. Proteza se introduce ca o „umbrelă” sau rulată ca o foiță de țigară. Dimensiunile protezei pot varia între 10 x 15 și 12 x 15 cm. Ideal, proteza se adaptează la anatomia regiunii inghinale prin croirea ei în formă de trapez dreptunghiular 12 x 15 cm. Proteza este plăsată pe defectul parietal și trebuie să acopere toate 3 zone cu potențialul herniar: infero-lateral - 1-2 cm sub pubis, superior - 4 cm mai sus de tractul ilio-pubic, lateral - 2 cm de la spina iliacă anterolaterală. Parietalizarea adecvată asigură amplasarea protezei fără a inciza plasa în planul vertical sau orizontal pentru trecerea elementelor cordonului spermatic (fig. 6). După poziționarea protezei în spațiul preperitoneal, meșa se fixează de ligamentul Cooper, marginea laterală a mușchiului drept pe marginea inferioară a transversului lateral și medial de vasele epigastrice inferioare, cu cel puțin 4 cm mai sus de tractul ilio-pubic (fig. 7). Pentru fixarea protezei au fost utilizate clipuri spiralate sau fire de sutură intracorporală. După fixarea meșei, peritoneul este restabilit prin suprapunerea lamboului peritoneal inferior asupra protezei și fixarea lui cu clipuri spiralate sau sutură continuă după metoda originală în 2 planuri (fig. 8). În acest moment cu scopul diminuării tensiunii peritoneului, carboxiperitoneul se reduce până la 2-6 mm. col. Hg. După desuflarea carboxiperitoneului plăgile se suturau cu suturi separate în planuri anatomice. Schema TAPP este prezentată în fig. 9.

În cazul herniilor inghino-scrotale, când fundul sacului herniar se află în bursa scrotală, separarea sacului herniar de la țesuturile funiculului spermatic, exclusiv pe calea laparoscopică, prevede dificultăți tehnice considerabile. În situațiile sus-numite tehnica intervenției chirurgicale a fost modificată. După instalarea carboxiperitoneului, disecția porțiunii sacului herniar, plasat în bursa scrotală, a fost efectuată prin miniaacces (3,5-5 cm) în regiunea inghinală. Carboxiperitoneul ușurează considerabil disecția și prepararea sacului herniar. După ce sacul este preparat și eliberat până la orificiul extern al canalului inghinal, el este rezecat și suturat pentru obținerea ermetismului cavității abdominale. La necesitate orificiul extern al canalului inghinal se suturează și plaga inghinală se închide provizoriu. Etapa laparoscopică a intervenției chirurgicale are loc după metodica descrisă mai sus.

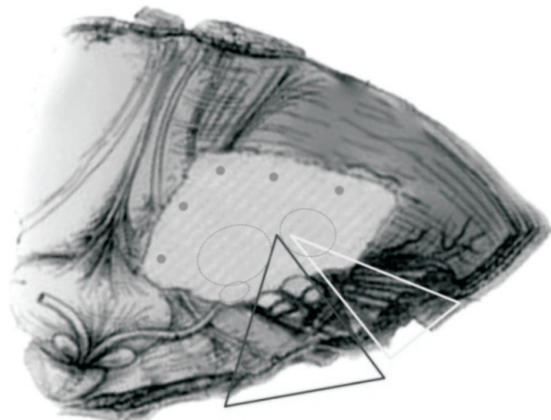


Fig. 9. Amplasarea și fixarea meșei protetice, TAPP.

În cazul herniilor inghinale recidivante reperele anatomice la explorare transperitoneală sunt modificate. Plica ombilicală medială poate fi deplăsată lateral sau deformată, peritoneul parietal în regiunea sus-numită deseori este sclerozată, ceea ce creează dificultăți tehnice la disecția și mobilizarea peritoneului. De asemenea, intervențiile precedente pot schimba dramatic și anatomia spațiului Bogro, provocând schimbări cicatriceale în zona elementelor funiculului spermatic și deformând poziționarea vaselor epigastrice. Deseori, în această zonă sunt prezente și adeziuni peritoneo-viscerale. Ultimele pot varia de la adeziuni minimale până la avansate, cu glisarea organelor (colon sigmoid, vezică urinară) în defectul herniar.

Caracteristica protezelor și modul de fixare a protezelor

Pentru implantare au fost utilizate 2 tipuri de proteză: meșa protetică Promesh T®, SURGICAL IOC (n = 15), Franța și meșa protetică Esfil Light ESL, LINTEX, Rusia (n = 28). Caracteristica protezelor sunt prezentate în tab. 3.

Tabelul 3

Caracteristica protezelor

Caracteristica protezei	Promesh T	Esfil Light ESL
Material	100% PP	100% PP
Structură	Monofilament	Monofilament
Împletirea	Simetrică	Simetrică
Grosimea firului (mcm)	112	90
Grosimea meșei (mm)	0,6	0,38
Dimensiunea porului (mm)	1.04	1.5
Greutatea (g/m ²)	62	34
Porozitatea %	80	92

Pentru fixarea meșei protetice în poziție preperitoneală au fost utilizate următoarele dispozitive:

1. Staplerul «Тера 5 мм», ООО «НПО ТМИ», Rusia. Dispozitivul utilizează clipurile spiralate de 4 mm în carabinele reincărcabile. Poate fi folosit cu troacare de Ø5 mm.
2. Staplerul Endo Universal™, „Covidien”, Franța. Dispozitivul Universal™ de unică folosință, fixarea protezei cu clipse în formă de „U”, 6 bucăți în dispozitiv. Poate fi folosit cu troacare de Ø 13 mm.
3. Staplerul Multifire Endo Hernia 0°, „Covidien”, Franța. Dispozitivul de unică folosință, fixarea protezei cu clipse în formă de „U”, 10 bucăți în dispozitiv.

Repartiția pacienților după tipul meșei protetice și modul lui de fixare este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Repartiția pacienților după tipul meșei protetice și modul de fixare a protezei

Tipul protezei	(n)
Promesh T	15
Esfil Light ESL	28
Fixarea protezei	
Clipuri spiralate «Тера 5 мм»	37
Stapler Endo Universal™	1
Stapler Multifire Endo Hernia 0°	2
Sutură intracorporală	3

Managementul și evaluarea sindromului algic postoperator

Toți pacienții au fost supuși managementului identic al sindromului algic postoperator prin administrarea unui analgetic antiinflamator nesteroidian, pe parcursul a 3-5 zile după intervenția chirurgicală, la solicitarea pacientului (Sol. Ketoralac 10 mg i/m sau Diclofenac 75 mg i/m/in supozitoare). Intensitatea sindromului algic postoperator a fost evaluată cu ajutorul scorului vizual analogic de durere (SVA) cu scară de la 0 până la 10. SVA a fost evaluat preoperator și postoperator zilnic până la a 7-a zi, la 1, 3 și 12 luni după intervenția chirurgicală.

Analiză statistică

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului BioStat 2009 Professional. Media aritmetică, deviația standard (DS) și eroarea standard a mediei (ESM) au fost calculate prin variabile numerice. Valorile relative au fost prezentate în procente. Compararea statistică dintre mediile aritmetice a fost analizată cu ajutorul criteriului Mann Whitney (U), și testului t-Student. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată ca statistic semnificativă.

Rezultate

Pacienții au fost supravegheați în dinamică pentru o perioadă de până la 24 de luni. Mediana supravegherii a constituit 12 luni. Durata și ponderea supravegherii dinamice este prezentată în tab. 5.

Tabelul 5

Durata și ponderea supravegherii dinamice a pacienților

Durata supravegherii, luni	Pacienți examinați	
	(n)	%*
1	43	100
3	36	83,7
12	21	48,8
24	11	25,5

* Valorile relative ale numărului total de pacienți

Durata medie a intervenției chirurgicale a constituit 82,7 ± 25,07 min (55-180), fiind mai lungă pentru hernii oblice și combinate. La pacienții cu tehnica peritonizării meșei protetice prin utilizarea suturii intracorporale nu se majorează statistic semnificativ durata medie a intervenției. Durata medie a intervenției chirurgicale este prezentată în tab. 6.

Tabelul 6

Durata intervenției chirurgicale în dependență de tipul herniei și metoda de peritonizare

Tipul herniei	Durata intervenției chirurgicale, min		
	Medie ± DS	mediana	p
Hernii directe	70 ± 10,15	70	0,0022 ^a
Hernii oblice și combinate	87 ± 19,8	82,5	0,0044 ^b
Metoda de peritonizare			
Peritonizarea cu clipuri spiralate	71,5 ± 9,44	70	0,1896 ^b
Peritonizarea prin aplicarea suturii intracorporale	80,8 ± 19,21	80	
Total	82,7 ± 24,76	80	

^a t-test Student;

^b Mann Whitney U test

Evoluția sindromului algic în perioada postoperatorie

Preoperator pacienții au prezentat dureri în regiunea inghinală în 34 de cazuri (79%), durerea a fost caracterizată ca ușoară (SVA 1-3) în 31 de cazuri, moderată – în 3 cazuri. Peste o lună după intervenția chirurgicală numărul de pacienți care acuză dureri a regresat până la 24 de cazuri (55,8%), peste 3 luni – până la 5 cazuri (11,6%). În perioada postoperatorie recentă au prevalat pacienții cu dureri ușoare (SVA 1-3), cazuri de dureri severe (SVA 7-10) nu au fost înregistrate (tab.7).

Tabelul 7

Intensitatea sindromului algic la pacienți după TAPP

Preoperator		Postoperator						
		1 zi	2 zi	3 zi	7 zi	1 lună	3 luni	12 luni
Nr. de pacienți examinați	43	43	43	43	43	43	36	21
Durere absentă (VAS 0)	9	-	-	-	-	19	31	-
Durere ușoară (VAS 1-3)	31	24	31	40	43	23	4	-
Durere de intensitate moderată (VAS 4-6)	3	19	12	3	-	1	1	-
Durere severă (VAS 7-10)	-	-	-	-	-	-	-	-

Preoperator scorul vizual analogic de durere a constituit în mediu 1,68 ± 1,3. Postoperator valoarea medie a SVA a constituit 3,49 ± 1,14, cu regresarea treptată până la 1,72 ± 0,63 la a 7-a zi după intervenția chirurgicală ($p < 0.0001$). Peste o lună după operație SVA a regresat până la 0,67 ± 0,8 ($p = 0,0001$), (tab. 8). Evoluția grafică a scorului vizual analogic de durere este reflectată în fig. 10.

Tabelul 8

Evoluția sindromului algic postoperator după TAPP

SVA	Medie ± DS	ESM
Preoperator	1,68 ± 1,3	0,19
Postoperator		
Ziua 1	3,49 ± 1,14	0,17
Ziua 2	3,05 ± 0,98	0,14
Ziua 3	2,33 ± 0,68	0,10
Ziua 7	1,72 ± 0,63	0,096
1 lună	0,67 ± 0,8	0,1

Mediana perioadei de spitalizare a constituit 4 zile, reînvoarea în câmpul muncii - 10 zile (tab. 9).

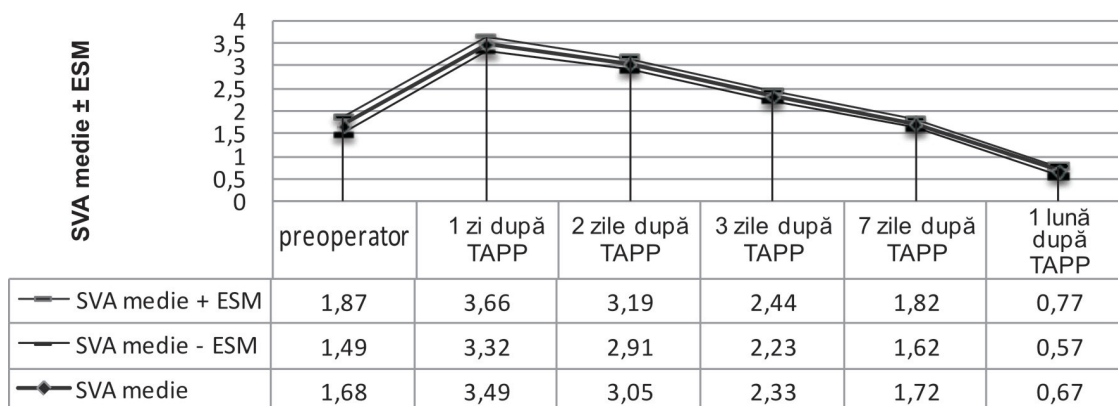
Tabelul 9

Perioada de spitalizare și restabilire a capacității de muncă

	Medie ± DS	Mediana
Perioada de spitalizare, zile	4,9 ± 1,5	4
Reînvoarea în câmpul muncii, zile	10,7 ± 2,7	10

Complicații

Complicațiile survenite au fost repartizate în: intraoperatorii, postoperatorii și la distanță (tab. 10). Complicațiile intraoperatorii au inclus: lezarea vaselor epigastrice inferioare la etapa secționării peritoneului parietal, hemoragie din spațiul Retzius la etapa explorării spațiului preperitoneal, lezarea



perioada după TAPP

Fig. 10. Evoluția scorului vizual analogic de durere după TAPP.

omentului mare la etapa introducerii meșei protetice în cavitatea abdominală. Toate complicațiile survenite intraoperator au fost corectate laparoscopic și n-au necesitat conversie. Emfizemul preperitoneal și subcutanat avansat s-a produs în 2 cazuri și a fost asociat cu hipercarbăie vădită (ETCO₂ - 46-52 mm Hg), corijată prin hiperventilarea mecanică. O mare parte din complicațiile postoperatorii pot fi considerate minore și au avut un caracter tranzitor. Seromul postoperator a fost depistat în 4 cazuri (2 pacienți cu hernie tip IIIa de dimensiuni mari și 2 pacienți cu hernii indirecte inghinosrotale, tip IIIb). În toate 4 cazuri pentru plastia defectului a fost utilizată meșa protetică „Promesh T®”. Seromul se formează în rezultatul disecției sacului herniar de dimensiuni mari sau ca o reacție la proteză și s-a evidențiat prin acumularea lichidului în spațiul preperitoneal între meșa protetică și diverticulul fasciei transverse. Trebuie de menționat, că în acest caz, la inspecție se poate aprecia prezența unei „tumori herniare” în regiunea inghinală cu expansiunea ei ne semnificativă la tuse și în ortostatism. Palpatore este moale, păstoasă, cu zgomot hidroaeric și poate simula o recurență a herniei. Un examen ecografic dinamic poate confirma prezența conținutului lichidian sub fascia transversă sau în componența cordonului spermatic. Acumulările lichidiene ne semnificative regresează de sine stătător pe parcurs de 2-3 săptămâni. La 2 pacienți a fost efectuată puncția seromului cu ghidarea ecografică și aspirația a 30-50 ml de lichid sero-sangvinolent. Neuralgia persistentă postoperatorie a fost constatată la 1 pacient. Senzația de arsură și dureri înțepătoare în regiunea inghinală, cu iradiere spre zona genitală, posibil, a fost legată de lezarea ramului genital al nervului genito-femoral în timpul manevrei de reducere a sacului herniei indirecte. Neuralgia genito-femorală a persistat la pacient 6 luni și a regresat treptat pe fundalul tratamentului conservativ. Recurența herniei a fost stabilită la 1 pacient după plastie laparoscopică a herniei inghinale indirecte, tip NII, în termen de 6 luni. Cauza recurenței - migrarea marginii infero-laterale a plasei, posibil, legată cu parietalizarea insuficientă a elementelor cordonului spermatic în plan lateral sau dimensiunea insuficientă a plasei (9 x 12 cm). La inspecția laparoscopică s-a depistat recurența tip R1 (laterală), ultima a fost corectată laparoscopic prin reducerea sacului herniar și reamplasarea preperitoneală a meșei protetice de dimensiuni 10 x 10 cm în proiecția defectului cu peritonizarea ulterioară

a peritoneului cu sutură intracorporală.

Tabelul 10

Rata complicațiilor survenite

Complicații	Nr. de pacienți	%*
Intraoperatorii		
Lezarea a. epigastrica inferioară ^a	1	2,33
Lezarea v. epigastrice inferioare ^a	1	2,33
Hemoragie avansată din spațiul Retzius ^a	2	4,65
Lezarea omentului mare ^a	1	2,33
Emfizem preperitoneal și subcutanat avansat, asociat cu hipercarbăie	2	4,65
Postoperatorii		
Dizurie tranzitorie	3	6,98
Hematom al scrotului	1	2,33
Serom	4	9,3
Chist fals al funicului spermatic	1	2,33
Dureri inghinale tranzitorii	3	6,98
Dureri testiculare	1	2,33
Complicații la distanță		
Dureri/parestezii persistente (mai mult de 3 luni)	1	2,33
Recurență	1	2,33

* Valorile relative numărului total de pacienți (43)

^a Complicații corectate prin abordul laparoscopic

Discuții

Actualmente sunt practicate o serie de tehnici chirurgicale, concurente în tratamentul chirurgical al herniilor inghinale. De rând cu hernioplastiile tradiționale, prin abord inghinal anterior, tot mai des se practică hernioplastiile laparoscopice. Avantajele incontestabile ale hernioplastiei laparoscopice sunt: sindromul algic postoperator redus și reintegrarea rapidă a pacienților în câmpul muncii [3, 6, 12]. De asemenea, hernioplastia laparoscopică reduce incidența durerilor și neuropatiilor postoperatorii cronice [10]. Rezultatele studiului nostru confirmă prezența sindromului algic redus și regresul rapid al durerilor în primele zile după hernioplastia laparoscopică.

În literatura mondială de specialitate, și până în prezent apar discuții aprinse despre selectarea tehnicii preferențiale de hernioplastie. Unii autori confirmă posibilitatea utilizării acestei metode ca o metodă de elecție la toți pacienții cu hernii reductibile, cu excepția pacienților cărora le este

contraindicată anestezia generală și pacienților cu intervenții chirurgicale la bazinul mic în antecedente [3, 6]. Există studii care recomandă abordul laparoscopic pentru pacienții activ angajați în câmpul muncii, în special pentru hernii bilaterale [13]. Există studii care caracterizează hernioplastia laparoscopică prin abordul transabdominal drept „standardul de aur” în tratamentul herniilor inghinale recurente [14]. În aceste situații hernioplastia laparoscopică prin abordul transabdominal preperitoneal (TAPP), spre deosebire de hernioplastia total preperitoneală (TEP) este una preferențială, asigurând secționarea adecvată a adeziunilor și permite peritonizarea atipică a meșei protetice după instalarea ei în spațiul preperitoneal. Totodată, oponenții hernioplastiei laparoscopice o apreciază ca o intervenție chirurgicală costisitoare, tehnic dificilă și asociată cu riscuri intraoperatorii semnificative [4, 7]. Experiența noastră confirmă posibilitatea utilizării hernioplastiei TAPP la diferite tipuri de hernie inghinală. Acumularea experienței permite de a lărgi indicațiile pentru abordul laparoscopic la pacienții cu hernii bilaterale, glisante și recurente. Tehnica disecției sacului herniar prin miniaeces în regiunea inghinală permite utilizarea metodei la pacienții cu hernii inghinosctorale ireductibile, multicamerale. TAPP nu poate fi considerată operație de elecție la pacienții cu risc anestezic înalt (ASA 3-4), cauzat de o stare somatică compromisă.

Conform datelor literaturii de specialitate, la etapa de acumulare a experienței, cel mai des sunt înregistrate complicațiile intraoperatorii severe: leziunile vasculare și viscerale, leziunile vezicii urinare, ale deferentului, vaselor genitale [6, 8]. Analiza complicațiilor intraoperatorii permite repartizarea lor după fazele intervenției chirurgicale: incizia peritoneului și disecția spațiului preperitoneal sunt cel mai des asociate cu leziunile vaselor epigastrice inferioare, hemoragie din spațiul prevezical și a. obturatorie aberantă. Disecția și reducerea sacului herniar, parietalizarea elementelor cordonului spermatic prezintă riscul potențial al lezării vaselor genitale și deferentului. Lezarea nervilor plexului lombar poate reieși din fixarea rigidă a protezei în plan lateral. Peritonizarea insuficientă poate provoca adeziuni, hernii interne și ocluzie intestinală. În lotul nostru de pacienți, au fost 2 cazuri de leziune a vaselor epigastrice inferioare și 2 cazuri de hemoragie în spațiul prevezical. Toate 4 cazuri au fost rezolvate laparoscopic și nu au necesitat conversie. Nu au fost înregistrate leziunile vezicii urinare, vaselor magistrale, deferentului. La fel, nu au fost înregistrate cazuri de infectare a protezei. La etapa inițială, durata intervenției laparoscopice, comparativ cu hernioplastia convențională, este mai mare și tehnica intervenției este mai dificilă. Majoritatea autorilor sunt de părere că curba de însușire pentru hernioplastia laparoscopică poate fi considerată ca una lungă și constituie 30-50 de intervenții. Deprinderile chirurgicale și obținerea experienței necesare asigură echivalarea duratei de intervenție și reducerea ratei de complicații cu cea a hernioplastiilor prin abordul deschis [5, 8, 12]. Utilizarea suturii intracorporale laparoscopice asigură micșorarea costului operației și nu se reflectă negativ asupra duratei intervenției chirurgicale. Parietalizarea suficientă a elementelor funiculului spermatic, amplasarea meșei protetice

de dimensiuni suficient de mari (15 x 10 cm) și fixarea ei adecvată va asigura reducerea ratei de recurență a herniei.

Concluzii

Avantajele incontestabile ale hernioplastiei laparoscopice sunt: sindromul algic postoperator redus, reintegrarea rapidă a pacienților în câmpul muncii, incidența redusă a neuropatiilor postoperatorii cronice și infecției în plaga postoperatorie. Aceste avantaje sunt controversate prin existența riscului unor complicații specifice (traumatisme vasculare și viscerale, leziuni ale vezicii urinare și componentelor plexului nervos lombar), necesității anesteziei generale cu intubație endotraheală și relaxare musculară. Curba de însușire pentru TAPP este substanțial mai lungă decât pentru hernioplastie prin abordul tradițional și constă în cel puțin 30 de intervenții pentru un chirurg experimentat în tehnici laparoscopice. Factorul cheie în prevenirea complicațiilor intraoperatorii la etapa de acumulare a experienței în hernioplastia laparoscopică constă în metodologia standardizată a intervenției, bazată pe cunoașterea nuanțelor anatomice ale regiunii inghinale și posedarea tehnicilor laparoscopice avansate.

Bibliografie

1. Arregui ME, Young SB Groin hernia repair by laparoscopic techniques: current status and controversies. *World J Surg.* 2005;29:1052-105.
2. Awad SS, Fagan SP. Current approaches to inguinal hernia repair. *Am J Surg.* 2004;188:9-11.
3. Berndsen F, Arvidsson D, Enander LK, et al. Postoperative convalescence after inguinal hernia surgery: pro-spective randomized multicenter study of laparoscopic versus Shouldice inguinal hernia repair in 1042 patients. *Hernia.* 2002;6:56-60.
4. Brooks D. A prospective comparison of laparoscopic and tension-free open herniorrhaphy. *Arch Surg.* 1994;129:361-362.
5. Edwards CC, Bailey RW. Laparoscopic hernia repair: the learning curve. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2000;10:149-153.
6. Kapisir SA, Brough WA, Royston CMS, et al. Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernia repair. A 7-year two-center experience in 3017 patients. *Surg Endosc.* 2001;15:972-975.
7. Lawrence K, McWhinnie D, Goodwin A, et al. An economic analysis of laparoscopic versus open inguinal hernia repair. *J Public Health Med.* 1996;18:41-48.
8. Lovisetto FS, Zonta E, Rota L, et al. Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernia repair: surgical phases and complications. *Surg Endosc.* 2007;21:646-652.
9. Mellinger JD, Felix EL. Primary inguinal hernia repair. Open or laparoscopic, that is the question. *Surg Endosc.* 2004;18:1144-1148.
10. O'Dwyer P, Serpell M. Chronic pain following repair of a groin hernia. In: Ben David (ed). *Abdominal wall hernias.* New York: Springer-Verlag, 2001.
11. O'Dwyer PJ. Current status of the debate on laparoscopic hernia repair. *Br Med Bull.* 2004;70:105-118.
12. Quilici PJ, Greaney E M Jr, Quilici J, et al. Laparoscopic inguinal hernia repair: optimal technical variations and results in 1,700 cases. *Am Surg.* 2000;66:848-852.
13. Schmedt CG, Daubler P, Leibl BJ, et al. Simultaneous bilateral laparoscopic inguinal hernia repair: an analysis of 1336 consecutive cases at a single center. *Surg Endosc.* 2002;16:240-244.
14. Tantia O, Jain M, Khanna S, et al. Laparoscopic repair of recurrent groin hernia: results of a prospective study. *Surg Endosc.* 2009;23:734-738.

Corresponding author

Targon Roman, Doctoral Student

Department of General Surgery

School of Dentistry

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

32, V. Lupu Street

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: 920285

E-mail: romtargon@yahoo.com

Manuscript received, January 18, 2011; revised manuscript January, 2011

Lambourile perforante: aspecte de clasificare și nomenclatură. Discuții și controverse

L. Feghiu

Catedra Ortopedie și Traumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Perforator Flaps: Classification and Nomenclature aspects. Discussion and Controversies

The surgery of perforator flaps gives a new breath to plastic and reconstructive surgery. These flaps have a lot of advantages which allow successful restoration of the soft tissue defects located in different anatomical regions of the body. Since their first application in clinical practice, perforator flaps have gained an increasing acceptance and their number and types have increased considerably. This created confusion because there is not a standardized nomenclature system or an accepted classification system. In the literature these flaps have been named according to proximal source vessel, or according to underlying muscle or according to anatomical region. The ideas regarding what is a real perforator flap, which are the types of perforator vessels are divided as well. The aim of this literal review is to discuss some aspects regarding terminology and classification of perforator flaps. It is clear that a nomenclature system and a scientific-based classification of perforator flaps, accepted world-wide, should be a priority if we want to have international cooperation, which will ensure a progressive development of this new field of reconstructive surgery.

Key words: septocutaneous perforator, musculocutaneous perforator, nomenclature, perforator flap.

Перфорированные лоскуты: классификация и терминология. Обсуждение и полемика

Хирургия перфорированных лоскутов вызвала новый подъем восстановительной и пластической хирургии. Она отличается рядом преимуществ, позволяющих успешно устранить дефекты мягких тканей в различных частях тела человека. Со времени введения в клиническую практику, данный вид лоскутов приобрел все более широкое применение, а его число и виды значительно возросли. Это вызвало замешательство, в связи с отсутствием стандартизированной системы номенклатуры и общепризнанной классификации перфорированных лоскутов. В специализированной литературе лоскуты наименовались, либо, согласно сосуду, проксимально расположенному источнику, либо по подлежащей мышце, а также в зависимости от анатомической области. Разделяются и мнения относительно того, что представляет собой настоящий перфорированный лоскут, каковыми являются виды прободящих сосудов. Целью данного обзора было обсудить некоторые аспекты относительно терминологии и классификации перфорированных лоскутов. Является очевидным, что номенклатура и научно аргументированная и общепризнанная классификация перфорированных лоскутов является приоритетной.

Ключевые слова: перфорированный лоскут, септо-кожная и кожно-мышечная перфорация сосудов, номенклатура.

Introducere

Fiecare eră nouă în dezvoltarea chirurgiei plastice este determinată de unele studii de pionierat ale unui grup relativ restrâns de cercetători. Până la primele implementări în clinică urmează o încercare de perfecționare a tehnicii operatorii în așa fel ca în final noua metodă chirurgicală să pătrundă pe scena chirurgicală a lumii, fiind acceptată în calitate de metodă standard de tratament. Lambourile perforante apar anume în această etapă de dezvoltare și au o tot mai largă utilizare în chirurgia plastică reconstructivă din întreaga lume. Utilizarea în practica clinică a lambourilor perforante trebuie privită ca o perfecționare a abilității chirurgilor de a transfera țesuturi vascularizate din unele regiuni anatomice ale corpului în altele.

Spectrul lambourilor perforante se bazează pe lucrul de pionierat al unor cercetători și au evoluat ca o variantă perfecționată a lambourilor musculocutanate și fasciocutanate foarte populare în anii 90 ai secolului XX [1-2].

Introducerea tehnicii lambourilor perforante de către I. Koshima și S. Soeda în 1989 [3], urmași de R. J. Allen și P. Treece în 1994 [3], a marcat o nouă tendință în chirurgia reconstructivă. Lambourile, care inițial aveau un pedicul musculocutanat, au fost remodelate în vederea excluderii mușchiului. Astfel, mușchiul care odată se credea că este indispensabil pentru vascularizarea lamboului, a început să

fie păstrat la locul matern, iar lambourile erau modelate în baza vaselor perforante, având doar pedicul vascular, în așa fel eliminându-se deficitul funcțional și morbiditatea asociată altădată cu sacrificarea mușchiului. Mai mulți autori au încercat să sublinieze pierderea funcțională a mușchiului în dependență de locul anatomic în rezultatul modelării unui lambou musculocutanat. Consensul găsit a constat în faptul că, deși reabilitarea poate întoarce individul la activitatea zilnică, totuși, în rezultatul pierderii mușchiului persistă o slăbiciune musculară reziduală. Aceste argumente susțin clar avantajele oferite de către tehnicile de reconstrucție economice în privința țesutului muscular [4].

Factorul-cheie care asigură transferul reușit al unui lambou și supravețuirea acestuia este alimentarea sangvină axială prin vasele perforante. Datorită vascularizației axiale regula convențională a raportului lungime-lățime în modelarea lambourilor, valabilă altădată în chirurgia reconstructivă, a fost abandonată. Beneficiul major al păstrării bazei perforante axiale îl constituie afluxul arterial cât și refluxul venos al lamboului local, amplificat prin fasciculul vascular perforant, iar prin eliminarea componentului microchirurgical, riscul de a pierde lamboul diminuează [4, 5].

Chirurgia plastică și reconstructivă este obligată în primul rând să găsească soluții individuale la problemele complexe, în același timp, asigurând și rezultate estetice satisfăcătoare.

Acest deziderat este respectat în cazul lambourilor perforante. Ceea ce face aceste lambouri unice este faptul că morbiditatea este minimalizată la nivelul locului-donator prin păstrarea transportorului muscular pasiv anterior, a nervului lui motor și funcției precum și păstrarea fasciei profunde pentru a menține conturul și aspectul exterior al regiunii donatoare corespunzătoare [6].

Avantajele lambourilor perforante sunt:

- morbiditatea redusă a locului donator;
- păstrarea mușchiului;
- plasticitatea modelării care permite includerea țesutului atât cât este nevoie pentru realizarea reconstrucției;
- restabilirea rapidă a pacientului în perioada postoperatorie [2, 7].

Odată cu apariția multiplelor tipuri de lambouri perforante, descrise în literatura de specialitate în ultimii ani, precum și lipsa oricărei standardizări în ceea ce privește terminologia, confuzia chirurgilor a sporit considerabil. Deseori se întâmplă că în cadrul unei conferințe doi chirurghi vorbesc despre același lambou, dar care este denumit diferit. Standardizarea terminologiei este esențială atunci când chirurgii comunică între ei și discută pregătirea preoperatorie, termenii anatomici, tehnicile chirurgicale și managementul postoperator [8].

În această ordine de idei, este foarte important de a stabili definițiile exacte și nomenclatura corectă a lambourilor perforante, ceea ce va permite chirurgilor reconstructivi să colaboreze efectiv.

Evoluția lambourilor perforante

Primul concept referitor la fiziologia lambourilor în chirurgia reconstructivă a fost introdus de către I. A. McGregor încă în anii 1976-1977. Doar că atunci, repertoriul lambourilor cutanate era limitat la lambouri aleatorii (ridicate la întâmplare), care erau recoltate fără a ține cont de sursa vasculară, cu excepția plexului subdermal și erau limitate de un raport lungime-lățime rigid pentru a le asigura viabilitatea. Aceste lambouri erau diferențiate în dependență de cum erau construite, inclusiv metoda de mișcare (ex. rotație sau avansare), conformație (ex. directe sau tubulare) și destinație (locale sau la distanță). Această situație s-a schimbat pentru totdeauna când I. A. McGregor și G. Morgan în 1973 au descris vasele subcutanate separate, de calibru relativ mare cu orientare anumită, care erau capabile să alimenteze satisfăcător lambourile axiale sau cutanate de dimensiuni mari. Primele lambouri pe model axial descrise au fost: lamboul arterei epigastrice inferioare superficiale, descris de către G. Shaw și lamboul inghinal, descris de I. A. McGregor și I. T. Jackson în anul 1972. Ambele concepte noi de lambouri axiale și musculocutanate susțineau afirmația lui S. H. Milton (1970), precum că „viabilitatea unui lambou cutanat depinde în totalitate de sursa de vascularizare și nu are nimic comun cu raportul numeric lungime-lățime”. Astfel, sursa de alimentație sangvină a fost eventual recunoscută ca fiind cea mai importantă determinantă care asigură succesul [6, 9].

Acest fapt a născut un efort omniprezent în vederea cercetării fiecărei regiuni anatomice a corpului pentru elaborarea de noi lambouri axiale sau musculare. Anamiștii moderni au

trecut cu vederea faptul, că studentul C. Manchot încă în 1889, mai mult de 100 de ani în urmă, spunea: „cele mai mari artere cutanate apar din fisura dintre mușchi. Direct deasupra fasciei acestea se divizează în ramuri terminale... și interconfluiază...”. Investigațiile ulterioare, care să explice din punct de vedere anatomic viabilitatea lambourilor, au dus la apariția afirmației lui Cormack și Lamberty precum că „lambourile fasciocutanate sunt alimentate din arterele care trec de-a lungul septurilor fasciilor intermusculare și intercompartimentale pentru a ajunge la fascia profundă supraiacentă și piele”. Încă atunci unii autori au utilizat termenul de lambou septocutanat ca fiind echivalent cu termenul de lambou fasciocutanat, însă G. C. Cormarck și B. G. Lamberty (1992) au replicat precum că aceasta poate să creeze confuzie, deoarece vasele septocutanate adevărate traversează septurile compartimentale, în timp ce vasele care traversează septurile intermusculare sunt vase cutanate intermusculare și lambourile lor ar trebui să fie numite lambouri cutanate intermusculare [7].

În anul 1989, I. Koshima și S. Soeda [3] au introdus termenul „lambou perforant” pentru prima dată în practica clinică. I. Koshima a propus conceptul de lambou perforant cu scopul de a-l diferenția de lamboul fasciocutanat, deoarece autorul era convins că plexul vascular fascial nu contribuie la vascularizația acestui tip de lambou.

De la prima utilizare clinică a conceptului, principiul de lambouri perforante a devenit din ce în ce mai popular pe parcursul ultimelor decenii. Popularitatea ascendentă este datorată descreșterii importante a morbidității locului donator ca rezultat al păstrării inervației, vascularizației și funcționalității mușchiului donator. Avantajele recoltării lambourilor perforante cutanate relativ mari și subțiri includ și absența atrofiei musculare postoperatorii, precum cea observată în cazul lambourilor miocutanate, prezența unui pedicul vascular lung în baza unor vase-sursă bine cunoscute precum și posibilitatea de a recolta nervii senzitivi împreună cu lamboul, astfel reprezentând o unealtă care permite realizarea cu mai multă precizie și exactitate a intervențiilor reconstructive [8].

Succesul lambourilor musculocutanate, folosite abundant până la introducerea în practica clinică a lambourilor perforante, este atribuit în mare parte vascularizației robuste a mușchiului. Lambourile musculare mai sunt încă recomandate într-un șir de situații clinice. Totuși, deseori volumul excesiv al unui lambou musculocutanat poate interfera cu funcția sau cu aspectul estetic al ariei reconstruite, în plus, poate crea o deficiență semnificativă a locului donator. Volumul excesiv al lamboului deseori este dezavantajos pentru chirurg și duce la o reconstrucție imprecisă, cu rezultate estetice nedorite. Mai mult ca atât, orice țesut muscular denervat, inclus în componența lamboului musculocutanat, se poate atrofia postoperator până la un grad greu predictibil, fapt care poate duce la incertitudini suplimentare referitor la volumul locului donator și prin urmare rezultatul estetic poate fi chiar imprevizibil. Astfel, lamboul perforant îmbină partea pozitivă a lamboului musculocutanat care ține de păstrarea sursei vasculare de încredere cu eliminarea dezavantajului legat de morbiditatea locului donator prin sacrificarea mușchiului [2].

Totuși, lambourile perforante posedă câteva dezavantaje. Ridicarea unui lambou perforant musculocutanat necesită o

disecție meticuloasă a perforanțelor musculocutanate care își au traseul prin mușchiul subiacent. Disecția perforanțelor mici, care trec prin mușchi, este deseori foarte dificilă. Aceasta necesită o solicitare mai mare a chirurgului și, de obicei, este consumatoare de timp. Alt dezavantaj al lambourilor perforante musculocutanate ține de variabilitatea localizării și mărimii vaselor perforante. Însă, dezvoltarea noilor tehnologii face planificarea preoperatorie a acestor tipuri de lambouri mult mai facilă [7].

Aspecte de clasificare și nomenclatură a lambourilor perforante

În ultimii ani revistele de chirurgie plastică au fost inundate de prezentări despre acest nou tip de lambouri. Încetul cu încetul, lambourile perforante au devenit un numitor comun pentru toate tipurile de lambouri cutanate, care sunt disecate pe un singur pedicul vascular. Astfel, confuzia a sporit și mai mult. Definiția exactă a unui lambou perforant nu este clară, iar terminologia și clasificarea diverselor tipuri de lambouri perforante nu este încă definitiv elucidată [8]. Complexitatea originii perforanțelor fasciale profunde a dus la dezvoltarea unei terminologii dificile și confuze, cu scopul de a cuprinde toate variantele posibile de lambouri [6].

Confuzia apare din mai multe motive:

- din cauza tehnicii chirurgicale utilizate în procesul de ridicare a lamboului;
- din cauza terminologiei noi introduse de către diferiți autori individual;
- din cauza variațiilor anatomice ale vaselor în regiunile implicate;
- aceasta se întâmplă deoarece majoritatea chirurgilor în timpul disecției lambourilor perforante urmăresc vasele cutanate „de la frunze spre rădăcină”.

Aceste cauze pot provoca confuzii, deoarece aceleași perforante cutanate pot avea aceeași destinație, dar origine diferită sau aceeași arteră-sursă poate trimite în același loc la nivelul straturilor superficiale sau a fasciei profunde o perforantă septocutanată la unii pacienți sau o perforantă musculocutanată la alți pacienți, ca de exemplu perforantele arterei peronee la nivelul gambei [10].

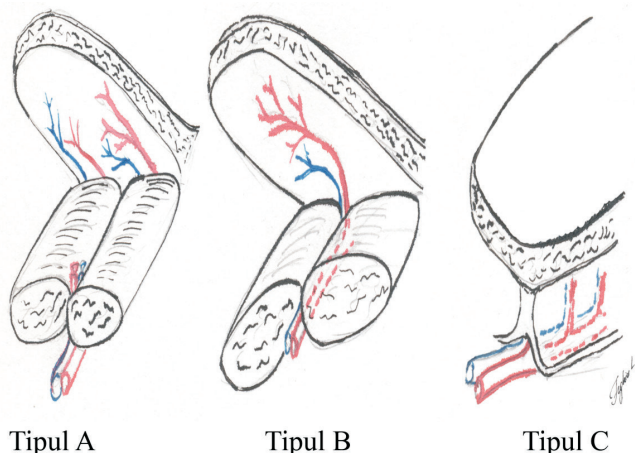


Fig. 1. Clasificarea lambourilor propusă de G. C. Cormack și B. G. Lamberty (1984).

Lamboul tip A are multiple perforante neidentificate.
Lamboul tip B are o perforantă solitară identificată.
Lamboul tip C are multiple perforante segmentare.

S. J. Mathes și F. Nahai în anul 1981 [2], au propus un sistem de clasificare pentru lambourile musculare în baza vascularizației lor în vederea simplificării disecției chirurgicale; din același motiv, în literatura de specialitate, mai mulți autori au sugerat câteva scheme de clasificare și nomenclatură și pentru lambourile perforante.

Primul sistem de clasificare, propus de G. C. Cormack și B. G. Lamberty (1984) [6], deosebește 3 tipuri majore de lambouri (fig. 1). Tipul de lambou fasciocutanat A are multiple perforante fasciale (niciodată nu necesită indentificare specifică), care intră în plexul fascial și apoi în pedicul, la baza lamboului. Lamboul de tipul B are flux printr-o perforantă solitară, care poate fi indentificată. Lambourile de tipul C sau „lamboul în scară” are multiple perforante fasciale mici de la o singură sursă vasculară subfascială care, de asemenea, totdeauna trebuie să fie prezentă.

Încă în anul 1986, H. Nakajima [9], care ar putea fi considerat un cercetător științific clasic, dar subapreciat la acest subiect, clasifică perforantele fasciale profunde în șase grupuri, în dependență de alimentația vasculară și, respectiv, recunoștea 6 tipuri diferite de lambouri fasciocutanate corespunzătoare acestora (fig. 2). În cea mai mare parte, clasificarea lor a rezistat în timp, cu toate că termenii poate au și fost schimbați.

În baza conceptului de „angiosom”, introdus în anul 1987, G. I. Taylor și J. H. Palmer [11] au încercat să depășească confuzia și haosul din termenii existenți, utilizați în literatura de specialitate pentru a defini variațiile de lambouri cutanate (reticular, segmentar, axial, adipofascial, septocutanat, musculocutanat, fasciocutanat, ș.a.m.d.). Potrivit lui G. I. Taylor, toate arterele care vin spre piele ar putea fi considerate pur și simplu ramuri directe sau indirecte ale unei surse vasculare subiacente. G. I. Taylor a sugerat că vasele directe sunt sursele cutanate primare, indiferent de faptul dacă acestea inițial perforază septurile intermusculare sau intramusculare deoarece destinația lor principală este întotdeauna pielea. În contrast, vasele indirecte reprezintă sursa secundară de alimentație cutanată. Acestea apar prin fascia profundă ca ramuri terminale, sărace, a căror sarcină principală este alimentarea țesuturilor mai profunde, mai ales ale mușchilor. Toate perforantele fasciale profunde astfel ar putea fi clasificate ca

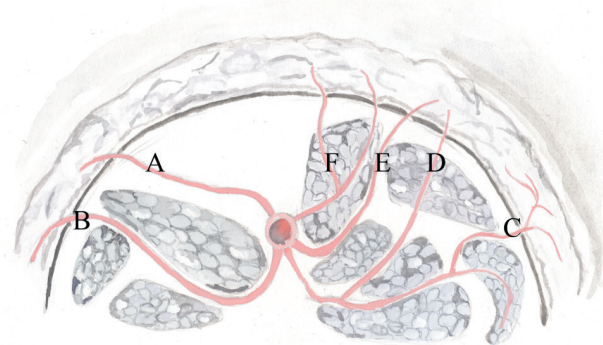


Fig. 2. Clasificarea propusă de H. Nakajima și alții (1986).

A – Perforantă cutanată directă; B – Perforantă septocutanată directă; C – Ramură cutanată directă a vasului muscular; D – Ramură perforantă cutanată a vasului muscular; E – Perforantă septocutanată; F – Perforantă musculocutanată.

fiind „perforante directe” sau „perforante indirecte” și, prin urmare, toate lambourile cutanate corespunzătoare ar putea mult mai simplu să fie divizate ca fiind lambouri perforante directe sau indirecte [12].

La fel ca și G. I. Taylor, G. G. Hallock [6] (2003) definește drept perforantă orice vas care pătrunde în planul superficial printr-o fenestrație bine definită la nivelul fasciei profunde, indiferent de origine. Hallock deosebește perforante directe și indirecte, în dependență de originea distinctă a alimentației vasculare și de structurile anatomice pe care aceasta le parcurge înainte de a perfora fascia profundă (fig. 3). Perforantele, care pătrund fascia profundă fără a traversa și alte țesuturi structurale, sunt definite drept perforante directe. Oricare alte perforante care inițial își au traseul prin țesuturile profunde, în special mușchi, septuri sau epimisium, sunt definite drept perforante indirecte. Conform afirmațiilor lui G. G. Hallock, lambourile perforante pot fi vascularizate de perforantele directe sau de cele indirecte. Perforantele directe pătrund doar fascia profundă, prin urmare fiind mult mai ușor de disecat intraoperator. Autorul susține că în grupul perforantelor indirecte trebuie să deosebim două tipuri de perforante în funcție de relevanța clinică: perforantele care își au traseul prin mușchi (transmusculare, transepimisiale) și perforantele care trec prin septurile intermusculare. Deoarece toate perforantele fasciale își au cursul de la o sursă vasculară și, mai întâi de toate, trec prin alte țesuturi, ca în final să ajungă la stratul suprafascial, lambourile corespunzătoare bazate pe aceste perforante ar putea, mult mai simplu, să fie numite fie lambouri perforante directe, fie lambouri perforante indirecte.

P. N. Blondeel ș. a. (2003) [8], deși recunosc faptul că clasificarea propusă de H. Nakajima era una destul de precisă, consideră că o atare clasificare complexă nu este necesară. Acesta susține că din punct de vedere chirurgical (ridicarea chirurgicală a lamboului perforant) este esențial de știut care plan fascial să fie disecat prin recunoașterea țesuturilor traversate de perforante. Toate perforantele, eventual, vor pătrunde fascia profundă. Astfel, P. N. Blondeel și coaut. propun, în anul 2003 o clasificare, în care diferențiază 5 tipuri de perforante (fig. 4):

- directe - perforază doar fascia profundă;
- musculare indirecte - alimentează predominant țesuturile subcutanate;
- musculare indirecte - alimentează predominant mușchiul, dar au ramuri secundare care vascularizează țesutul subcutanat;
- perimisiale indirecte - își au cursul în cadrul perimisiumului între fibrele musculare înainte de a perfora fascia profundă;
- septale indirecte - își au cursul prin septurile intermusculare înainte de a perfora fascia profundă.

Astfel, P. N. Blondeel definește drept lambou perforant un lambou care constă din piele și/sau țesut subcutanat, iar vasele care alimentează acest lambou sunt vase perforante izolate. Aceste perforante pot trece prin sau între țesuturile profunde (în special mușchi).

Totuși, definiția dată de P. N. Blondeel este foarte generală. Este important de menționat, că într-adevăr un lambou perforant conține piele și țesut subcutanat, dar dacă pielea lipsește,

Perforante directe

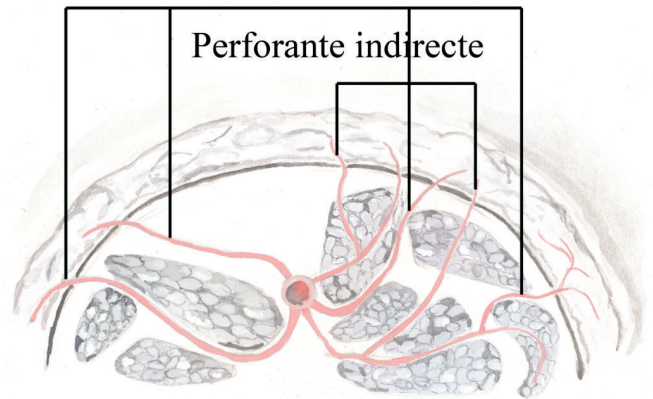


Fig. 3. Modificarea clasificării perforantelor fasciale propusă de H. Nakajima după G. I. Taylor, J. H. Palmer și G. G. Hallock în perforante directe și indirecte.

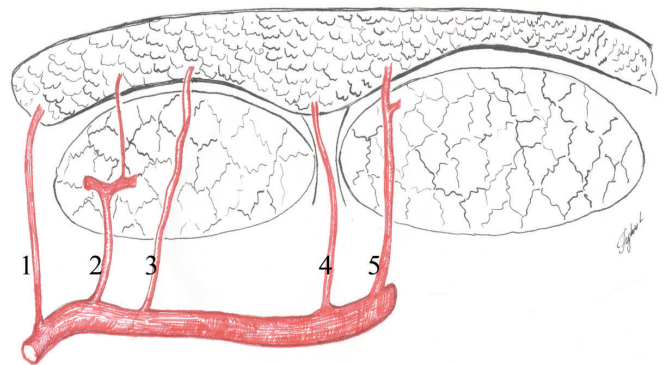


Fig. 4. Clasificarea perforantelor propuse de P. N. Blondeel ș. a. (2003).

- 1 - Perforantă directă; 2 - Perforantă musculară indirectă; 3 - Perforantă perimisială indirectă; 4 - Perforantă septală indirectă; 5 - Perforantă musculară indirectă care alimentează predominant țesutul subcutanat.

acesta poate include fascia Scarpa și țesutul subcutanat.

Din punct de vedere chirurgical, P. N. Blondeel și coaut. propun doar evidențierea perforantelor musculare și septale.

Perforanta musculară este vasul sangvin care traversează mușchii pentru a ajunge și a vasculariza pielea supraiacentă.

Perforanta septală este vasul sangvin care traversează doar septul pentru a ajunge și a vasculariza pielea supraiacentă.

Reieșind din aceste definiții, Blondeel deosebește:

1. lamboul vascularizat de către un vas perforant muscular, numit lambou perforant muscular;
2. lamboul vascularizat de către un vas perforant septal, numit lambou perforant septal.

Terminologia și clasificarea lambourilor perforante în lambouri directe și indirecte, iar ulterior, în lambouri perforante septale și musculare, au fost realizate cu scopul de a identifica traseul acestor ramuri mici terminale ale vaselor axiale, imediat înainte de a perfora fascia profundă, precum și pentru a permite diferențierea tehnicilor chirurgicale în timpul procesului de recoltare a lamboului. Este evident faptul că disecția unui lambou perforant direct este mult mai facilă comparativ cu disecția unui lambou perforant muscular, așa

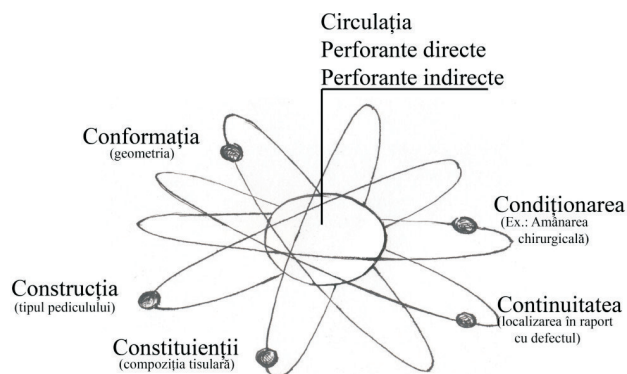


Fig. 5. Sistemul atomic de clasificare a lambourilor cutanate perforante, propus de D. E. Tolhurst, în care nucleul este reprezentat de cea mai importantă determinantă a viabilității lamboului – vascularizația.

cum perforantele septale sunt mult mai ușor de identificat și mult mai ușor de disecat.

Definițiile și terminologia propusă în articolul lui Blondeel sunt temporare și necesită să fie revizuite ulterior.

I. G. Taylor (2003) [10] consideră, că vasele cutanate directe și vasele septocutanate sunt sinonime. Aceasta răspunde la întrebarea ridicată de către P. Blondeel, dacă vasele cutanate directe ar trebui incluse în grupul vaselor perforante; I. G. Taylor consideră că acestea sunt vase perforante. Mai mult ca atât, I. Taylor este de părerea că cele 5 tipuri de perforante ale lui P. Blondeel ar trebui simplificate deoarece, tipul 1 și 4 sunt vase perforante septocutanate directe, care își au cursul între țesuturile profunde, iar tipul 3 de perforante (epimisiale) nu există, ele fiind similare cu perforantele tip 2. Acest fapt reiese din definiția epimisiului - țesutul conjunctiv care învelește mușchiul și care trimite teci conjunctive între fasciculele de fibre musculare în profunzimea mușchiului [11, 12].

De remarcat și clasificarea propusă de N. S. Niranjana în anul 2000 [13], care recunoaște existența a 4 tipuri de vase perforante sau vase nutritive fasciale, așa cum le-a numit autorul, și elaborează o clasificare oarecum diferită de cele publicate până atunci. Astfel, Niranjana recunoaște perforantele: septocutanate, musculocutanate, periosteocutanate și neurocutanate. Aceste ramuri perforante, conform autorului, participă la formarea plexului subfascial și a celui suprafascial. Circulația între plexurile subfascial și suprafascial se realizează prin plexul intrafascial.

Confuzia în ceea ce privește lambourile perforante a apărut parțial și datorită utilizării necorespunzătoare a nomenclurii: lambourile au fost denumite în dependență de vasul-sursă proximal sau de locul anatomic, fie în funcție de mușchiul disecat, terminologia fiind deseori neclară, în consecință, diferiți autori în articolele lor denumesc aceleași lambouri după bunul lor plac. Așa precum există o mare varietate de termeni, care ar putea distorsiona înțelegerea exactă a lambourilor perforante și a conceptului corect de lambou perforant, este necesară elaborarea unui sistem științific de nomenclatură [10].

În literatura de specialitate sunt multiple încercări de standardizare a terminologiei care se referă la lambourile perforante.

Toate lambourile cutanate pot fi mult mai simplu clasifi-

cate în dependență de originea sursei lor vasculare ca fiind lambouri perforante directe sau indirecte. Această schemă este bazată pe ceea ce mulți consideră ca fiind cel mai important factor în selecția lamboului - circulația. Totuși noi nu trebuie să neglijăm și existența altor caracteristici importante, deși secundare, în sculptarea unui lambou. În afară de circulație, trebuie de avut în vedere constituienții lamboului (compoziția țesutului), construcția (tipul de pedicul), conformația (geometria), continuitatea (localizarea în raport cu defectul) și condiționarea (ex. amânarea).

D. E. Tolhurst [14] a fost unul dintre primii cercetători care a propus încă în anul 1987 sistemul „atomic” de nomenclatură a lamboului, anume accentuând alte caracteristici secundare precum compoziția lamboului, continuitatea, conformația. Nomenclatura completă a fiecărui lambou cuprinde: „nucleul” - determinat de compoziția lamboului sau tipul de țesut și de „învelișul electronic”, reprezentat de alte caracteristici secundare. Într-o versiune mai nouă a acestei scheme „atomice” mai complete și cuprinzătoare pentru denumirea lambourilor cutanate, nucleul este reprezentat de către componentul circulator - cea mai importantă determinantă a viabilității unui lambou (fig. 5) [15].

În vederea atingerii unui consensus privitor la nomenclatură, F. Wei ș. a. au propus încă în anul 2001 [16] definirea drept lambou perforant exclusiv lamboul, în care vasul perforant penetrează atât mușchiul cât și fascia. Lambourile care sunt disecate după aceeași tactică chirurgicală, dar la care se utilizează un vas perforant septocutanat, nu ar trebui incluse în categoria lambourilor perforante. Astfel, un lambou perforant va fi lamboul care se bazează doar pe vasele cutanate care au perforat mușchiul pentru a ajunge la piele. Aceste vase pot fi vizualizate direct, fie deasupra, fie sub fascia profundă și sunt disecate în direcție retrogradă până obținem lungimea dorită a pediculului. De cele mai multe ori vasele musculocutanate perforază atât fascia cât și mușchii înainte de a ajunge la piele și sunt, prin urmare, vase perforante adevărate.

R. Giunta ș. a. (2002) [17] în studiile anatomice au demonstrat că vasele perforante pot nu numai să penetreze fascia, dar pot fi localizate subfascial și epifascial, câțiva centimetri împreună cu fascia, fapt care face disecția și mai dificilă. Autorul susține că tehnica de disecție a unei perforante septocutanate sau a unei perforante musculocutanate, chiar și planificarea unui lambou perforant în baza acestor vase, este exact la fel. Atunci când intraoperator s-a stabilit că vasul perforant este adecvat și este capabil să alimenteze insula cutanată, acesta este disecat fără a ține cont de faptul dacă perforanta își are traseul prin mușchi sau prin septul intermuscular. Autorul crede că termenul de lambou perforant, în esență, descrie o nouă tehnică chirurgicală care utilizează anatomia individuală mai degrabă decât anatomia generală a corpului uman. Astfel, lamboul care își primește vascularizația de la un vas care perforază fascia, și nu are importanță dacă acest vas își are traseul prin mușchi sau prin septul intermuscular, ar trebui să poarte denumirea de lambou perforant. În corespundere cu tactica disecției intraoperatorii, R. Giunta sugerează ideea că ar trebui deosebite două tipuri de lambouri:

- lamboul perforant, tipul A - tehnic mai dificil, sau altfel

Tabelul 1

Sistemul de nomenclatură propus de C. R. Geddes și coaut. (2003)

Artera-sursă	Mușchiul subiacent	Angiosomul	Lamboul perforant Nomenclatura
Artera surală medială	Capul medial al m. gastrocnemian	Sural	MSAP
Artera surală laterală	Capul lateral al m. gastrocnemian	Sural	LSAP
Artera peroneală	Extensor hallucis longus Flexor hallucis longus Peroneus tertius Soleus Tibialis posterior	Peroneal	PNAP
Artera tibială anterioară	Tibialis anterior Extensor digit. longus Extensor hallucis Peroneus tertius	Tibial anterior	ATAP
Artera tibială posterioară	Tibial posterior Soleus Flexor digit. longus	Tibial posterior	PTAP

(ex: PTAP-s – lambou perforant septocutanat al arterei tibiale posterioare).

De remarcat că același sistem de nomenclatură este propus și de către M. Saint-Cyr într-o publicație mai recentă din anul 2009 [19].

Jeong Tae Kim a studiat 54 de articole și 38 de abstracte în domeniu (2005) [20] și a comparat terminologia utilizată în cazul lambourilor perforante, ajungând la concluzia că nomenclatura lambourilor perforante, în special a celor de la nivelul extremităților, este deosebit de dezorganizată. Autorul a încercat elaborarea unei noi terminologii în dependență de existența a trei tipuri de perforante: cutanate directe, septocutanate și musculocutanate. J. T. Kim susține că nomenclatura nouă standardizată ar trebui să fie exactă și simplă, mai mult decât atât, denumirea lamboului ar trebui să reflecte tipul și cursul disecției. Conform autorului, perforantele cutanate directe sunt perforantele care, ramificându-se de la vasul proximal, se îndreaptă spre dermă fără a trece prin fascia profundă sau mușchi, și sunt caracteristice pentru față și perineu. Perforanta septocutanată, după J. T. Kim, este perforanta care penetrează și își are cursul între mușchii vecini, fiind caracteristică pentru extremități. Perforanta musculocutanată este vasul considerat drept perforantă „adevărată”, care penetrează mușchiul și reprezintă pediculul pentru un lambou perforant veritabil, și aceasta ar trebui deosebită clar de celelalte două forme de perforante printr-o nomenclatură distinctivă. J. T. Kim susține că aceste două tipuri de lambouri perforante (ridicate în baza vaselor perforante cutanate directe sau septocutanate) ar trebui distinse printr-o nomenclatură diferită de lambourile ridicate în baza unei perforante musculocutanate, fapt care ar evidenția afirmația că disecția primelor două nu este atât de dificilă, comparativ cu disecția ultimei. Deoarece nomenclatura lambourilor perforante trebuie să fie una simplă dar relevantă pentru utilizator, noul sistem propus de J. T. Kim în anul 2005 confirmă faptul că lamboul perforant, bazat pe o perforantă musculocutanată trebuie să obțină denumirea

zis, lamboul perforant musculocutanat;
 • lamboul perforant, tipul B – tehnic mai simplu, sau altfel zis, lamboul perforant septocutanat.

Astfel, R. Giunta consideră conceptul lui F. Wei eronat, atât din punct de vedere anatomic cât și chirurgical. Din punct de vedere anatomic există vase perforante care își au originea de la un vas anatomic bine definit și care își are cursul fie prin mușchi (musculocutanate), fie prin septul intermuscular (septocutanate) pentru ca ulterior să perforeze fascia superficială a corpului (*fascia cruris, fascia brachii, fascia antebrachii*) pentru a ajunge la piele. Conform celor declarate de R. Putz (2001) [18], divizarea țesutului muscular de către septuri din punct de vedere evoluțional reprezintă doar o problemă cantitativă. Chiar și fiecare vas care penetrează mușchiul este înconjurat de o anumită cantitate de țesut conjunctiv. Dacă e să comparăm acest fapt anatomic, atunci este foarte probabil că mușchiul poate fi divizat de mai multe septuri foarte fine. Variabilitatea mare a mușchilor, în special la nivelul extremităților, reprezintă o consecință a acestui fenomen. Astfel că din punct de vedere anatomic, penetrația țesutului muscular de către septuri pare să fie doar un aspect topografic nu și unul funcțional. Autorul este de părerea că anume punctul de penetrație al vasului perforant prin fascie are rolul determinant în detectarea preoperatorie și disecția intraoperatorie a lamboului respectiv.

C. R. Geddes ș. a. în anul 2003 [2], propune o standardizare a nomenclurii lambourilor perforante prin denumirea acestora doar după artera de origine. Autorul a propus, ca toate lambourile perforante să fie denumite în corespondere cu artera-sursă proximală cu sufixul care ar reflecta denumirea mușchiului. Totuși, această nomenclatură nu permite diferențierea exactă între lambourile perforante septocutanate și cele musculocutanate. C. R. Geddes este de părerea că doar lambourile perforante musculocutanate sunt lambouri perforante veritabile, a căror sursă vasculară trece prin mușchiul subiacent și propune ca nomenclatura lambourilor perforante musculocutanate să includă denumirea vasului axial la care se adaugă sufixul – AP, care semnifică un lambou perforant musculocutanat adevărat. Autorul propune nomenclatura lambourilor perforante în corelație cu conceptul de angiosom, elaborat de către G. I. Taylor și J. H. Palmers. Nomenclatura angiosoamelor a fost acceptată și asigură o bază excelentă pentru clasificarea lambourilor perforante. Drept exemplu ne vom referi la lambourile perforante ale gambei (tab. 1).

O problemă potențială a acestui sistem de nomenclatură poate apărea atunci când în baza unei singure perforante musculocutanate se pot recolta mai multe lambouri perforante. În acest caz autorul propune ca originea musculară a lamboului să fie indicată sub formă de abreviată cu litere italice (ex: PTAP-*fdl* – lambou perforant tibial posterior, ridicat în baza unei perforante musculocutanate care trece prin mușchiul flexor lung al degetelor). Altă limitare a acestui sistem de terminologie poate apărea atunci când vasul perforant este altul decât musculocutanat, adică septocutanat sau fasciocutanat. În astfel de cazuri, autorul sugerează ca la denumirea lamboului perforant să se pună sufixul –s, care va scoate în evidență faptul că lamboul este unul perforant septocutanat

Tabelul 2

Sistemul de nomenclatură propus de J. T. Kim (2005)

Denumirea convențională a lamboului	Denumirea lamboului conform nomenclurii noi
Lamboul perforant al arterei surale mediale	Lamboul perforant gastrocnemian medial (în baza perforantei musculocutanate)
Lamboul perforant anterolateral al gambei	Lamboul perforant tibial anterior (în baza perforantei septocutanate)
Lamboul perforant tibial posterior	Lamboul perforant tibial posterior (în baza perforantei septocutanate)
Lamboul perforant tibial posterior	Lamboul perforant solear sau lamboul perforant Flexor Digitorum Longus (în baza perforantei musculocutanate).

muşchiului respectiv, pentru toate celelalte tipuri de lambouri se va utiliza denumirea arterei respective.

Simplitatea acestei nomenclaturi, se pare, ar permite lichidarea dezbaterilor care există încă privitor la conceptul lambourilor perforante și ar încuraja utilizarea largită a acestui tip de lambouri, nefiind limitată de către confuzia care există în sistemul de nomenclatură. Acest concept nou are câteva avantaje. Nomenclatura reprezintă mai exact mușchiul disecat în timpul ridicării lamboului și permite diferențierea tipului de lambou perforant, utilizat doar în baza denumirii acestuia. Terminologia propusă de autor ar permite eliminarea în viitor a confuziei prezente la apariția unui număr foarte mare de lambouri perforante, mai ales la nivelul extremităților. Nomenclatura este simplă și diferențiază lamboul perforant musculocutanat de alte tipuri de lambouri, iar denumirea ar permite ca conceptul vag de lambou perforant să fie organizat într-o direcție rațională, dirijată de un sistem de nomenclatură sistematizat. Drept exemplu ne vom referi la lambourile perforante ale gambei (tab. 2).

K. Sharma (2005) [21], susține ideea de a denumi lambourile perforante, ridicate în baza unui vas musculocutanat, în corespundere cu mușchiul perforat de către vas, iar în cazul unui vas septocutanat, denumirea lamboului se va pune în corespundere cu artera-sursă axială. În plus, autorul propune ca în cazul când lamboul perforant nu este insular și pe lângă vascularizația asigurată de către vasul perforant mai posedă o sursă vasculară alternativă, să fie denumit lambou perforant „plus”. Foarte interesantă ideea autorului de a include în denumirea lamboului și calea de migrație a acestuia prin avansare, rotație sau transpoziție. Astfel, un lambou perforant tibial posterior avansat sau rotat în defectul tibial respectiv se va numi lambou perforant pediculat tibial posterior avansat sau lambou perforant pediculat tibial posterior rotit.

Totuși, se pare că cel mai mare rol în standardizarea nomenclurii lambourilor perforante, a terminologiei conform căreia în literatura din ultimii ani se observă o tendință de uniformizare a denumirii lambourilor a avut-o „Gent” Consensus, care a avut loc în 2001, cu o revizuire a terminologiei în anul 2002, și care a propus ca un lambou perforant să fie denumit după artera-sursă și nu după mușchiul subiacent. Dacă există posibilitatea de a recolta mai multe lambouri perforante în baza unui singur vas perforant, atunci numele fiecărui lambou se va baza pe regiunea anatomică respectivă

sau denumirea mușchiului [8, 22].

Este clar că nomenclatura lambourilor perforante este în stadiul de debut și va suferi un proces de perfecționare progresiv, așa cum tehnica lambourilor perforante continuă să se dezvolte și se așteaptă ca în viitor tot mai multe astfel de lambouri să îmbogățească repertoriul chirurgiei reconstructive.

Concluzii

Lambourile perforante rezează un important pas realizat în chirurgia reconstructivă și sunt ultimele descendente ale evoluției care a debutat cu lambourile aleatorii. Scopul principal al unui chirurg reconstructiv este să refacă defectul tisular complex și să restabilească țesuturile „like with like” cu „costuri” minimale ale locului donator și cu eficiență maximală. Lambourile perforante permit chirurgului reconstructiv să desăvârșească aceste ținte. Așa cum, cunoștințele noastre despre vascularizația perforantă continuă să crească, inevitabil va spori și abilitatea chirurgului de a selecta și de a optimiza lamboul ideal pentru reconstrucție. În vederea facilitării acestor avansări este foarte important de a elabora o metodă de standardizare, nomenclatură care ar permite minimalizarea confuziei și promovarea cooperării între diferite centre de chirurgie reconstructivă în vederea comparării rezultatelor obținute.

În pofida numeroaselor forme de nomenclatură, propuse în literatura de specialitate, se pare că nu a apărut încă una acceptată unanim. Astfel, deși se observă o tendință de uniformizare a termenilor de lambouri perforante conform recomandățiilor „Gent” Consensus (2001, 2002), se pare că aceasta nu a fost acceptată de către toți chirurgii reconstructivi. Părerile continuă să fie împărțite între diferiți autori, iar riscul confuziei, odată cu creșterea numărului și tipurilor de lambouri perforante, introduse în practica chirurgiei reconstructive a lumii, mai persistă.

Elaborarea unui sistem de nomenclatură și de clasificare a lambourilor perforante, care să fie unanim acceptat și recunoscut în toată lumea, este obligatorie.

Orice terminologie și clasificare se dorește a fi una cuprinzătoare și directă și trebuie să permită asimilarea rapidă a oricărui tip nou de lambou perforant, implementat în practica clinică.

Bibliografie

1. Blondeel PN, Vanderstraeten GC, Monstrey SJ, et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg.* 1997;50:322-330.
2. Geddes Christopher R, Moris Steven F, Neligan Peter C, et al. Perforator flaps: Evolution, Clasification and Applications. *Ann Plast Surg.* 2003;50(1):90-99.
3. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg.* 1989;42:645-648.
4. Lee Bernard T, Lin Samuel J, Bar-meir Eran D, et al. Pedicled perforator flaps: a new principle in reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(1):201-208.
5. Wei FC, Mardini S. Free-style free flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114:910-916.
6. Hallock Geoffrey G. Direct and indirect perforator flaps: The history and controversy. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(2):855-865.
7. Hallock GG. Anatomic basis of the gastrocnemius perforator-based flap. *Ann Plast Surg.* 2001;47:517-522.
8. Blondeel Phillip N, Koen HI, Stan JM, et al. The „Gent” Consensus on

- perforator flap terminology: preliminary definitions. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5):1378-1382.
9. Verega Gr. Lambourile insulare ale membrului pelvin. Chişinău: „Julian”, 2009;13, 40.
 10. Taylor Ian. The „Gent” consensus on perforator flap terminology: preliminary difinitions. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5):1384-1387.
 11. Taylor GI. The blood supply of the skin. In S. J. Aston, R.W. Breasley and C.H.M. Thorne (Eds). *Grabb and Smith Plastic Surgery*, 5th edition Philadelphia:Lippincott-Raven, 1997:47-59.
 12. Taylor GI, Palmer JH, McManamny D. The vascular territories of the body (angiosomes) and their clinical application. In J. G. McCarthy (Ed). *Plastic Surgery*. Vol. I. Philadelphia: Saunders, 1990;329-378.
 13. Niranjana NS, Price RD, Govilkar P. Fascial feeder and perforator-based V-Y advancement flaps in the reconstruction of lower limb defects. *Br J Plast Surg.* 2000;53:679-689.
 14. Tolhurst DE. A comprehensive classification of flaps:The atomis system. *Plast Reconstr Surgery.* 1987;80:608.
 15. Tolhurst DE. Fasciocutaneous flaps and their use in reconstructive surgery. *Perspect Plast Surg.* 1990;4:129.
 16. Fu-chan Wei, Vivek Jain. Confusion among perforator flaps: What is a true perforator flap? *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(3):874-876.
 17. Giunta R, Geisweid A. Defining perforator flaps: What is really perforated? *Plast Reconstr Surg.* 2002;109 (4):1460-1461.
 18. Putz R. Personal communication, Head of the Institute of Anatomy, Ludwig-Maximilians University Munich, Germany, 2001.
 19. Saint-cyr Michel, Shaverien MV, Rohrich R. Perforator flaps: History, Controversies, physiology, anatomy and use in reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(4):132e-145e.
 20. Jeong Tae Kim. New nomenclature concept of perforator flap. *Br J Plastic Surg.* 2005;58:431-440.
 21. Sharma K. The perforator „plus” flap: a simple nomenclature for locoregional perforator-based flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(6):1838-1839.
 22. Blondeel PN, Koenraad VL, Hamdi M, et al. Perforator flap terminology: Update 2002. *Clinic Plast Surg.* 2003;30:343.

Corresponding author

Feghiu Leonid, Doctoral Student

Department of Orthopedics and Trauma

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

190, Stefan cel Mare Avenue

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: 295447

Manuscript received October 21, 2010; revised manuscript

February 01, 2011

Particularitățile formelor clinice și posibilitățile de diagnostic al bolii Wilson în Republica Moldova

N. Mocanu, V. Sacară, St. Groppa

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Chişinău

Peculiarity of Clinical Forms and Diagnostic Methods of Wilson's Disease in the Republic of Moldova

Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive disorder of copper transport caused by a defect in the ATP7B gene. The disorder manifests as chronic liver disease and/or neurological impairment due to accumulation of copper in several tissues, principally in the liver and brain. The aim of the study was to evaluate the clinical forms and diagnostic methods of WD. We analyzed 35 Moldovan patients with WD. The diagnosis was established in any patients with unexplained liver disease along with neurological or neuropsychiatric disorder, presenting of Kayser-Fleischer rings, low serum ceruloplasmin level, the amount of copper excreted in the urine in a 24-hour period. Functional hepatic tests and others date of laboratory was obtained with standard methods. Initial clinical manifestation were hepatic in 10 (28.6%) patients, 19 (54.3%) were with neurological disorder, 6 (17.1%) patients presented mix hepatic and neuropsychiatric disturbance. Only in 2 (5.7%) patients the initial clinical manifestation was with psychiatric disturbance. Of the patients with neurological and mix disorder, 10 (40%) were with moderate liver disorder and only 5 (20%) with chronic liver disease. The neurological function was categorized as severe in 11 (44%) cases and moderate in 13 (52%) patients. Of the Moldovan patients, 71% have mix hepatic and neuropsychiatric forms with predomination of neurological disturbance average of 20 years. The difficulty in family screening could be solved with access to molecular diagnosis.

Key words: Wilson disease, ATP7B gene, autosomal recessive, ceruloplasmin.

Особенности клинических форм и возможности диагностики болезни Вильсона в Республике Молдова

Болезнь Вильсона (БВ) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением транспорта меди, вызванное повреждением гена ATP7B. Клинические проявления заболевания являются результатом аккумуляции меди в различных органах и тканях, в основном в печени, головном мозге, роговице глаза и почках. Этим определяется многообразие клинических проявлений, а следовательно, и трудности ее диагностики. Мы обследовали 35 пациентов. Диагноз был поставлен всем пациентам с необъяснимыми печеночными нарушениями в комбинации с неврологическими и/или психическими изменениями, наличием кольца Кайзера-Флейшера, низким уровнем церулоплазмينا в сыворотке крови, повышенной экскрецией меди в моче в течение 24 часов. Был проведен анализ клинических форм наиболее часто встречающихся на территории Молдовы и методов диагностики, позволяющих наиболее точно и вовремя установить диагноз. Установлено, что у 71% пациентов с БВ преобладают неврологические изменения в возрасте около 20 лет, что связано с поздней диагностикой. Трудности семейного скрининга могут быть разрешены с помощью молекулярной диагностики.

Ключевые слова: Болезнь Вильсона, ген ATP7B, аутосомно-рецессивный тип наследования, церулоплазмин.

Introducere

Degenerarea hepatolenticulară, cunoscută și ca boala Wilson (BW), este o maladie genetică autosomal-recisivă, care constă în dereglarea metabolismului cuprului, soldată cu acumularea acestuia în organele vitale. BW poate fi fatală dacă nu este detectată și tratată înaintea apariției unor tulburări serioase, rezultate în urma intoxicației cu cupru. Incidența bolii variază între 1/5000 și 1/30000 în funcție de grupurile etnice [1]. Se admite în general o incidență de aproximativ 1/20000 de nou-născuți, corespunzând la o frecvență de purtători heterozigoți de 1/96 în populația de origine europeană [2].

În anul 1993 a fost identificată și elucidată structura genei bolii Wilson. Gena responsabilă de această boală este localizată pe cromozomul 13 și se numește ATP7B. Până în prezent au fost stabilite aproximativ 260 de mutații individuale la pacienții cu BW, fenomen care explică heterogenitatea clinică a bolii, dar oricum a fost dificil de elaborat un screening-test pentru această maladie. Unele cazuri de BW apar ca urmare a mutației spontane în genă [3]. La 38% de pacienți cu BW din Europa, America de Nord, Suedia a fost depistată mutația His1069Glu [2, 3].

Sub aspect clinic, boala se caracterizează prin manifestări hepatice, neurologice legate de acumularea cuprului în ficat, nucleul lenticular și prin inelul Kayzer-Fleischer.

Stabilirea diagnosticului de BW este posibilă în cazul prezenței următoarelor simptome clinice și de laborator: semne tipice hepatice și/sau neurologice, inelul Kayzer-Fleischer, concentrația redusă a ceruloplasminei serice și sporirea excreției urinare a cuprului [4].

În populația Republicii Moldova, unde endemic se întâlnește frecvent hepatita, diagnosticarea timpurie a BW este foarte importantă, în special ținând cont de faptul, că primele simptome neurologice apar nu mai devreme de vârsta de 18-20 de ani și că boală afectează primordial ficatul, iar întârzierea tratamentului poate avea urmări foarte grave. Investigațiile biochimice și clinice au anumite neajunsuri și nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului BW. Metoda molecular-genetică permite determinarea alelelor mutante și localizarea mutațiilor în genă. Metoda dată contribuie la studierea nivelului de răspândire și a incidenței BW în populație și reprezintă una dintre cele mai informative și mai practice abordări ale investigării epidemiologiei genetice a bolilor ereditare [5]. În anumite familii, dacă mutația este exact identificată, diagnosticul genetic este posibil după testul haplotipic, care permite testarea urmașilor fără simptomele clinice ale bolii pentru aplicarea tratamentului la timp.

Grație succeselor geneticii moleculare, în prezent testul ADN devine una dintre cele mai importante metode ale diagnosticului de laborator, aplicată și în Republica Moldova.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea particularităților formelor clinice și aprecierea posibilităților diagnostice, inclusiv și a metodei molecular-genetice în BW.

Material și metode

În cadrul studiului au fost investigați cei 35 de pacienți cu BW și membrii familiilor lor, dintre care 16 femei (45,7%) și 19 bărbați (54,2%). Vârsta pacienților a variat de la 14 până

la 48 de ani, în medie constituind 22 de ani. Aceștia au fost înregistrați și tratați în Centrul Național de Sănătate a Reproduserii și Genetică Medicală timp de 6 ani (2004-2010).

Criteriile de bază în stabilirea diagnosticului BW au fost prezența dereglărilor hepatice și/sau neurologice, caracteristice pentru BW, prezența inelului Kayzer-Fleischer, concentrația serică micșorată a ceruloplasminei și excreția majorată a cuprului.

Toți pacienții au fost supuși următoarelor investigații: analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, concentrația ceruloplasminei serice, nivelul cuprului în sânge și nivelul cuprului în urină, consultul oftalmologic pentru depistarea inelului Kayzer-Fleischer, USG organelor abdominale și tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară cerebrală.

Testele hepatice funcționale și alte date rutinare de laborator au fost obținute, folosind metodele standard.

În diagnosticul molecular-genetic noi am efectuat cercetări a doi exoni ai genei ATP7B (exonii 14 și 15) prin metoda polimorfismului conformativ al moleculei ADN (SSCP). Diagnosticul molecular-genetic a fost efectuat pe mostrele ADN, extrase din leucocitele sângelui periferic. Reacția polimerizării în lanț (PCR) s-a realizat cu ajutorul termociclului programat PHC-1A (Marea Britanie). Praimerii oligonucleotidici au fost sintetizați la Academia de Științe Medicale din Rusia, Moscova. În familiile cu mutații în gena ATP7B cercetarea s-a efectuat prin metoda analizei-SSCP. Cu scopul sporirii eficienței depistării mutațiilor, folosind modificările metodei date, a fost efectuată analiza-SSCPP paralelă în aceleași fragmente, cu aplicarea denaturării bazice și regimului temperaturii, efectuarea electroforezei în GPAA în prezența sau absența glicerinei de 5%, efectuarea electroforezei în GPAA la temperatura camerei.

Rezultate

În Centrul Național de Sănătate a Reproduserii și Genetică Medicală au fost diagnosticați 35 de pacienți cu boala Wilson. Doar la 7 (20%) dintre pacienți diagnosticul a fost stabilit în primele 6 luni de la apariția simptomelor clinice majore ale bolii. În restul cazurilor diagnosticul corect a fost stabilit tardiv: de la 1 la 5 ani - la 8 (22,9%) pacienți, de la 5 la 10 ani - la 14 (40%) pacienți, de la 10 la 15 ani - la 6 (17,1%) pacienți.

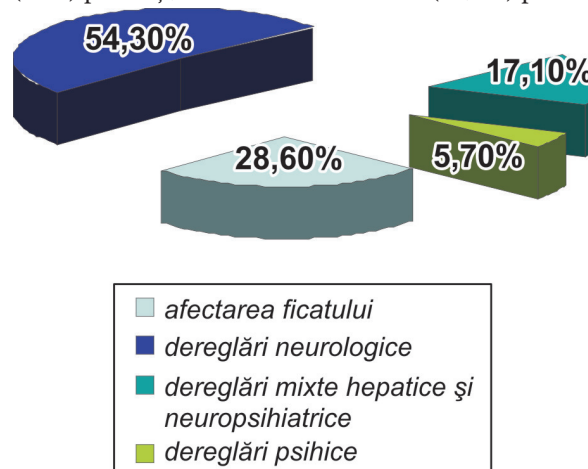


Fig. 1. Manifestări clinice inițiale.

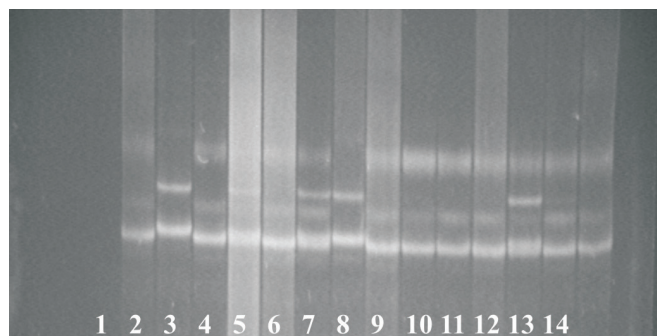


Fig. 2. Electroforegramele exonului 14. Linia 2 și 7 – stare homozigotă, liniile 4, 6, 12 – stare heterozigotă a alelelor mutante.

Afectarea ficatului ca manifestare clinică inițială a fost prezentă la 10 (28,6%) pacienți, 19 (54,3%) pacienți au avut dereglări neurologice, 6 (17,1%) – dereglări mixte hepatice și neuropsihiatrice (fig. 1). Numai la 2 (5,7%) pacienți boala a debutat clinic cu dereglări psihice. La 71% pacienți cu BW predomină schimbările neurologice. Dintre pacienții cu schimbări neurologice și mixte (neurologice și psihiatrice) 10 (40%) au avut dereglări hepatice moderate (schimbările rezultatelor testelor hepatice, detectate numai după apariția simptomelor neurologice) și numai 5 (20%) din grupul investigat sufereau de o boală hepatică cronică. Funcția neurologică a fost apreciată ca severă la 11 (44%) pacienți și moderată la 13 (52%) pacienți. Dereglările neurologice, cum ar fi rigiditatea, tremorul și distonia, sunt cele mai des întâlnite. Dintre schimbările psihice prevalează depresia, agresivitatea, instabilitatea emoțională.

Din cei 35 de pacienți, inelul Kayzer-Fleischer a fost depistat la 12 persoane (34,3%). Depistarea inelului Kayzer-Fleischer este un simptom patognomonic pentru BW, dar se întâlnește în stadiile tardive ale bolii și preponderent în formele mixte [6].

Nivelul ceruloplasminei a fost scăzut la 33 (94,3%) de pacienți, iar excreția urinară ridicată a cuprului în 24 de ore – la 10 (28,6%) pacienți. Schimbările nivelului ceruloplasminei se observă și în alte stări patologice, legate de conținutul redus al proteinei serice (micșorarea sintezei ca rezultat al afectărilor hepatice grave, sindromul nefrotic, enteropatia cu pierderi de proteină, malabsorbție), hipo- sau aceruloplasmie congenitală, boala Menkes, de regulă, la copiii până la 2 ani și purtătorii sănătoși ai BW. Excreția urinară ridicată a cuprului poate fi fals pozitivă în hepatitele cronice, în ciroza hepatică forma activă, sindromul nefrotic, contaminarea cu cupru din exterior [7].

Din cei 19 pacienți cu dereglări neurologice la 10 (52,6%) li s-a efectuat examenul cu rezonanță magnetică nucleară sau tomografia computerizată, care a depistat schimbări în nucleele bazale la toți pacienții investigați. La 3 (33,3%) dintre pacienți a fost depistat aspectul imagistic al patologiei degenerativ-atrofice, tip Wilson, notificată de hiperintensitatea ganglionilor bazali și substanței nigra, în tehnicile T2W, ponderat. La ceilalți 7 (66,6%) pacienți tomografia computerizată a relevat dilatarea moderată a ventriculelor și

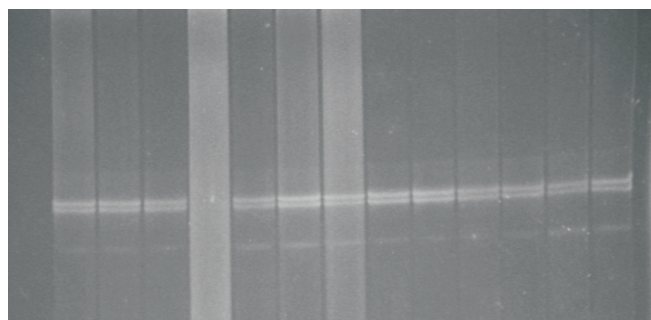


Fig. 3. Electroforegramele exonului 15.

atrofia difuză cerebrală și cerebelară. Schimbările neurologice multiple ale BW corelează cu tabloul imagistic, caracteristic pentru tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară – hipointensive în T1 și hiperintensive în T2W-tse focare în ganglionii bazali, talamus și nucleul dentatum în formă de față a unei pande gigantice, dilatarea ventriculelor, atrofia difuză cerebrală și cerebelară. Sindromul akinetiko-rigid se caracterizează prin lipsa schimbărilor sau dilatarea neînsemnată a ventriculelor, la distonie – afectarea bilaterală a corpului striatum, în prezența tremorului intențional și a dismetriei – schimbările atrofice sau de focar în cerebel [8].

În diagnosticul molecular-genetic, noi am efectuat cercetări a doi exoni ai genei ATP7B (exonii 14 și 15) prin metoda polimorfismului conformativ al moleculei ADN (SSCP). În exonul 14 s-a cercetat mutația-missens His 1069Glu a genei, care după datele lui G. Thomas a fost înregistrată la 38% din europenii cu BW [3]. În exonul 14 mutația respectivă a fost prezentă la 8 (22,9%) pacienți. La 2 (25%) bolnavi mutația a fost depistată în stare homozigotă, iar la 6 (75%) bolnavi - în stare heterozigotă (fig. 2). Prezența la bolnavii cu manifestări clinice evidente ale maladiei mutației în stare heterozigotă, sugerează la această categorie de bolnavi starea de compound genetic. În exonul 15 al genei ATP7B, nu am depistat fragmente cu activitatea electroforetică anormală. Investigarea deleției C3400delC în exonul 15 nu a dat rezultate relevante (fig. 3).

Polimorfismul formelor clinice și decurgerea asimptomatică a maladiei crează dificultăți în stabilirea diagnosticului și în corectarea medicamentoasă tardivă. Dar pronosticul maladiei depinde foarte mult de aplicarea la timp a unui tratament adecvat. Luând în considerație cele expuse, este necesar să ne bazăm, în primul rând, pe diagnosticul clinic stabilit la timp.

Criteriile principale, folosite de noi pentru stabilirea diagnosticului BW la pacienții cu schimbări clinice evidente hepatice și/sau neurologice au constat în prezența inelului Kayzer-Fleischer, concentrația micșorată a ceruloplasminei serice și excreția majorată a cuprului cu urina. Ca metode suplimentare au fost folosite ultrasonografia organelor abdominale și tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară. La pacienții cu dereglări hepatice și/sau neurologice în combinație cu inelul Kayzer-Fleischer și concentrația redusă a ceruloplasminei a fost stabilit diagnosticul exact de BW.

Concluzii

1. În Republica Moldova în procesul diagnosticării BW, la momentul actual, prioritatea aparține diagnosticului clinic.

La 71% pacienți cu BW din Republica Moldova, cu diferite forme clinice ale maladiei, predomină schimbări neurologice în jurul vârstei de 20 de ani, ceea ce este legat de depistarea tardivă a bolii.

2. Prin cercetarea actuală a fost stabilit faptul, că frecvența mutației His1069Glu la pacienții din Moldova este mai joasă în comparație cu cei din Europa, ceea ce poate fi explicat prin faptul, că diagnosticul clinic are anumite neajunsuri și este necesară trierea mai bună a pacienților pentru testul genetic și mărirea numărului de mutații, analizate prin metode de genetică moleculară.

3. La 75% dintre bolnavi cu manifestări clinice evidente ale maladiei mutația a fost depistată în stare heterozigotă.

4. Expresia și studierea mutațiilor transferazei ATP7B și corelarea ulterioară cu formele clinice ale bolii sunt aspecte extrem de importante pentru stabilirea diagnosticului la timp și elaborarea strategiilor de corectare medicamentoasă și necesită cercetări ulterioare aprofundate.

Bibliografie

1. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, et al. *Gut*. 2000;46:415-419.
2. Harris ED. Cellular copper transport and metabolism. *Ann. Rev. Nutr.* 2000;20:291-310.

3. Harada M. Wilson disease. *Med. Electron. Microsc.* 2002;35:61-66.
4. Langner Cord, Denk Helmut. Wilson disease. 2004.
5. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, et al. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nature Genet.* 1995;9:210-217.
6. Wilson Disease. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119:1556-1557.
7. Chowrinootoo GFE, Scowcroft H, Seymour CA. Caeruloplasmin isofoms in Wilson's disease in neotates. *Arch. Dis. Childs. Fetal Neotatal.* 1998.
8. Залялова ЗФ, Богданов ЭИ. Клинико-мрт анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона. *Неврологический вестник.* 2002;34(1-2):5-10.
9. Sacară Victoria. Degenerescența hepato-lenticulară. Tabloul clinic, structura genei și diagnosticul molecular-genetic. *Buletin de perinatologie.* 2006;4:34-37.

Corresponding author

Mocanu Natalia, Researcher

National Center of Health Reproduction and Medical Genetics

82, Burebista Street

Chisinau, MD-2062

Republic of Moldova

Telephone: 506415

E-mail gmocanud@yahoo.com

Manuscript received July 08, 2010; revised manuscript February 04, 2011

REVIEW ARTICLES

Sindromul Peutz-Jeghers (Hipermelanocitozele epidermice sau Lentiginosa periorificială)

N. Taran¹, Iu. Lupașco¹, M. Cojuhari²

¹Laboratorul de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Clinic Republican, secția de hepatologie

Peutz-Jeghers syndrome (Epidermal Hipermelanocytosis or periorificial Lentiginosa)

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a Hamartomatous Polyposis syndrome that is characterized by concomitant presence of gastrointestinal polyposis and melanocytic maculele at the level of the lips, mouth and fingers. It is an autosomal dominant syndrome which appears with a ratio of 1:200000 births. PJS clinical diagnosis can be suspected if two or more polyps of Peutz-Jeghers type are detected in the gastrointestinal tract or if one Peutz-Jeghers polyp is associated with the characteristic pigmentation or with case history of heredocolaterale of PJS. We present a clinical case which creates difficulties in diagnosis, being a rarely encountered nosology. The following disease requires surveillance and monitoring in dynamics due to the increased risk of malignant: gastric, colo-rectal, lung, pancreatic, ovarian and breast cancer.

Key words: hyperpigmentation, gastric polyposis, Peutz Jeghers syndrome, hipermelanoze.

Синдром Пейтца-Егерса (эпидермальные гипермеланозы или Лентигиноз периорифициальный)

Синдром Пейтца-Егерса включает гамартоматозный полипоз, который характеризуется наличием желудочно-кишечного полипоза и скоплением макул меланоцитов в области губ, слизистых оболочек полости рта и пальцев. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, распространенность которого составляет 1:200000 родов. Клинический диагноз предполагается, если находят два или более полипов типа Пейтца-Егерса в желудочно-кишечном тракте, или если данный полип ассоциируется с характерной пигментацией, или наличием наследственности с данным синдромом. Описываем клинический случай, который представляет сложности в диагностике, так как данная нозология редко встречается. Болезнь нуждается в наблюдении и мониторинге в динамике, представляя повышенный риск для малигнизации: рак желудка, колоректальных новообразований, легких, поджелудочной железы, яичника и молочной железы.

Ключевые слова: гиперпигментация, желудка новообразования, Пейтца-Егерса синдром, полипы.

Introducere

Sindromul Peutz-Jeghers (SPJ) este prezentat de combinația dintre leziunile pigmentate ale mucoasei bucale și polipii gastrointestinali. Acesta se caracterizează prin polipoza hamartomatoasă gastro-intestinală și macule melanocitare la nivelul buzelor, mucoasei bucale și degetelor. Este un sindrom autosomal dominant, care apare 1:200000 de nașteri. Incidența sindromului Peutz-Jeghers la femei și bărbați este aproximativ egală. Vârsta medie la diagnosticul sindromului este de 23 de ani la bărbați și 26 de ani la femei. Numărul, dimensiunea și localizarea polipilor poate varia de la pacient la pacient. Acest sindrom a fost descris inițial de Peutz în 1921, urmat apoi de Jeghers în 1941. Se asociază cu o creștere de 15 ori a riscului de cancer, comparativ cu populația generală; neoplaziile afectează în special tractul gastrointestinal (pancreasul și organele cavitare), dar și aparatul reproductiv masculin și feminin precum și plămânul. Morbiditățile asociate sindromului PJ includ obstrucția intestinului subțire și intususcepția, durerea abdominală, hematochezia, anemia și prolapsul unui polip rectal care se produc, de obicei, în a doua și a treia decadă de viață. Aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltă un cancer până la vârsta de 57 de ani. Anamneza poate releva un istoric familial de sindrom PJ, episoade repetate de durere abdominală sau sângerare intestinală inexplicabilă la pacienții tineri (sub 25 de ani), neregularități ale ciclului menstrual la femei (prin hiperestrogenism), pubertate precoce.

Dezvoltarea ginecomastiei precede de obicei dezvoltarea neoplasmelor testiculare sau ginecologice. În sindromul Peutz-Jeghers polipii pot apare oriunde în tractul digestiv, cel mai frecvent în jejun, acompaniați de pete melanice ale buzelor și degetelor. Pigmentarea melanotică izolată mucocutanată fără polipi gastrointestinali a fost descrisă de asemenea datorită variabilității genetice a sindromului.

Polipii hamartomatoși, care apar în acest sindrom, sunt caracterizați prin benzi de țesut muscular neted prezent în lamina proprie. Diagnosticul clinic de SPJ se poate suspecta dacă se evidențiază doi sau mai mulți polipi de tip Peutz-Jeghers în tractul gastro-intestinal sau dacă un polip Peutz-Jeghers se asociază cu o pigmentare caracteristică sau cu antecedente heredocolaterale de SPJ [1, 3].

Clinic se observă: a) *pigmentație cutanată*: 1) macule melanice de culoare maron închis, situate la marginea mucoasei labiale, la nivelul mucoasei bucale și digestive; 2) mai puțin frecvent macule melanice se întâlnesc la nivelul tegumentului periorbital, perinazal, auricular, perianal, vulvar; 3) maculele melanice nu se regăsesc la naștere, apar în copilărie atingând un maxim de intensitate la pubertate; 4) pot degenera odată cu înaintarea în vârstă, dar nu s-au raportat cazuri de malignizare [1, 3]; b) *polipoza intestinală*: simptomatologia este reprezentată de dureri abdominale și invaginație recurentă; anemie hipocromă, melenă sau rectoragii, hematemeză; localizarea cea mai frecventă este situată la nivelul colonului [1, 4, 7].

Testarea genetică pentru SPJ

Managementul SPJ a fost îmbunătățit semnificativ în 1998 prin identificarea genei implicate în aproximativ 40%-60% dintre cazurile de SPJ (STK11/LKB1). STK11 este o serin treonin kinază, care se poate localiza în nucleu, rolul său în reglarea funcțiilor este parțial cunoscut. STK11 (gena

serine/threonine kinase 11) prezintă 9 exoni, care codează 436 aminoacid serin treonin kinaza, ce poate fi implicată în încetarea ciclului celular G1. Activitatea kinazică a STK11 pare a fi importantă în efectul său supresor tumoral [1, 3]. Testarea genetică pentru SPJ se poate realiza, actualmente, existând teste, care detectează mutația STK11, aceasta fiind singura genă identificată în producerea SPJ. Persoanele cu SPJ și rudele lor sunt candidații cei mai potriviți pentru testarea genetică, utilizându-se teste, care evaluează mutațiile STK11. Analizarea mutațiilor STK11 se face de obicei prin secvențIALIZAREA ADN-ului, care are o sensibilitate de aproximativ 70% în familiile cu SPJ cunoscute pentru linkage-ul cu STK11. Analiza ADN-ului are o sensibilitate analitică scăzută printre indivizii cu SPJ sporadic [1, 3, 6].

Aproximativ 50% dintre pacienții cu SPJ nu au antecedente familiale. La persoanele care prezintă însă un istoric familial sugestiv, penetrația este aproape completă. În afară de predispoziția pentru cancer colo-rectal, SPJ este asociat cu un risc crescut pentru anumite neoplasme: cancer pancreatic, pulmonar, uterin, gastric, cancer de sân, melanoame. Datorită posibilității apariției unor cancere cu origine în diferite țesuturi, este necesar un program de supraveghere extins. Acest program de supraveghere este bazat pe recomandările din „*St. Mark's Polyposis Registry*”, care s-au elaborat pe baza unor opinii ale experților în materie și nu pe baza unor dovezi, provenite din trialuri clinice. Aceste criterii au fost reevaluate de curând în vederea detalierii testelor specifice și specificării intervalelor de testare recomandate [1, 4, 7].

Monitorizarea sindromului Peutz-Jeghers include: un examen fizic anual (cu evaluarea abdomenului, pelvisului, sânilor, testiculelor); hemoleucograma anuală; polipectomie endoscopică în cazul polipilor mari (> 5mm) sau polipilor hemoragici; esofagogastroduodenoscopie, colonoscopie și tranzit baritat cu vizualizarea intestinului subțire la fiecare 2 ani; ultrasonografie anuală - pancreas, pelvis (femei), testicule (bărbați); mamografie (femei) la 25, 30, 35 și 38 de ani, apoi la fiecare 2 ani până la vârsta de 50 de ani, apoi anual test Papanicolau - la fiecare 3 ani. Complicațiile sindromului PJ la pacienții tineri sunt reprezentate în special de obstrucție și intususcepție la nivelul intestinului subțire (datorate localizării polipilor la acest nivel). Odată cu înaintarea în vârstă, principala consecință a sindromului PJ este apariția cancerului (93% risc cumulativ la vârsta de 64 de ani). Localizările principale ale neoplaziilor, în ordinea riscului relativ, comparativ cu populația generală, sunt intestinul subțire, stomacul, pancreasul, colonul, esofagul, ovarul, plămânul, uterul, sânul și testiculul. Alte complicații sunt reprezentate de aderențele și obstrucțiile intestinale sau de sindromul de intestin scurt, rezultate din intervențiile chirurgicale repetate. Acestea pot fi limitate prin utilizarea metodelor endoscopice de rezecție a polipilor intestinali. Sindromul PJ face parte din hipermelanozele genetice. Hipermelanozele sunt hiperpigmentări cutanate, rezultate prin exces de pigment melanic. Din punct de vedere al structurii histologice hipermelanozele se împart în epidermice și dermice, iar după originea pigmentului în exces: în hipermelaninoze (creșterea activității melanocitelor) și hipermelanocitoze (creșterea numărului de melanocite).

Leziunile cutanate pot fi de culoare brună, neagră sau albastru închis, în plan histologic caracterizându-se printr-un exces de melanină și/sau de melanocite cu sediul epidermic și/sau dermic. [3, 9, 11]. Cel mai frecvent leziunile cutanate din hipermelanoze debutează și predomină în zone pigmentate în mod fiziologic (regiuni expuse la soare, cicatrici, pliuri). Hipermelanozele inițial circumscrise pot prezenta un caracter difuz în evoluție, prin confluența leziunilor (de ex.: cloasma), devenind astfel dificil de clasificat [11]. După criteriul etiologic hipermelanozele se clasifică în genetice, metabolice, endocrine, carentiale, induse de agenți fizici, toxici; infecțioase, tumorale, neurologice, postinflamatorii, apărute în urma unor boli sistemice sau idiopatice. Hipermelanozele genetice pot fi circumscrise sau generalizate (difuze). Cele circumscrise corespund în general nevilor sau hamartoamelor și pot fi expresia cutanată a unor sindroame complexe, cum ar fi anomalii cardiace, în timp ce hipermelanozele difuze sunt adesea semnul unei maladii sistemice (în special metabolice sau endocrine). În cazul leziunilor circumscrise se evidențiază foarte bine bordura dintre pielea sănătoasă și cea bolnavă. Hipermelanozele difuze pot fi întâlnite în cursul unor boli sistemice și necesită întotdeauna un bilanț corect clinicobiologic [3, 9, 11]. Principalele cauze ale hipermelanozelor difuze sunt: boala Addison și alte endocrinopatii (hipertiroidia, acromegalia etc.); tumorile secretante de hormon adrenocorticotrop (ACTH) sau hormon melanocit stimulator (MSH); hemocromatoza (hemosideroza și hipermelanoza); porfiriile; carența vitaminică și malabsorbția; melanomul metastatic; afecțiunile neurologice (tumori cerebrale); alte maladii sistemice (sclerodermii, sindromul POEMS); infecții cronice; ciroza; insuficiență renală; eritrodermii (în cadrul sindromului Sezary, infecției cu HIV etc.); medicamente; substanțe toxice (arsenic etc.) [5, 9].

Hipermelanozele epidermice pot fi localizate sau difuze. Hipermelanozele epidermice localizate (circumscrise) pot fi congenitale sau cu apariție tardivă. Leziunile cutanate pot fi unice sau multiple. Hipermelanocitozele epidermice (prin creșterea numărului de melanocite) se numesc lentigo și sunt macule maron închis sau chiar negre, localizate muco-cutanat. Cel mai frecvent leziunile de lentigo sunt izolate (fără predispoziție genetică), eventual există și forme eruptive sau segmentare [8]. Alteori leziunile de lentigo se regasesc în afecțiuni numite *lentiginoze* (L). Aceasta cuprinde mai multe forme clinice: *L. ereditară a negrilor*, *L. centro-facială neurodistrofică Touraine*, *L. periorificală Peutz-Jeghers*, *sindromul LEOPARD*, *sindromul LAMB* și *xeroderma pigmentosum* [2, 8, 10].

Lentigoza periorificală Peutz-Jeghers se transmite autosomal dominant. Din punct de vedere clinic leziunile sunt macule hiperpigmentare rotund-ovale, cu diametrul de 1-5 mm, situate fie la nivel cutanat (periorifical, palmoplantar, față dorsală - mâini și picioare), fie la nivelul mucoaselor bucală și genitală. Leziunile cutanate, spre deosebire de cele mucoase, se ameliorează după perioada de pubertate. Pot fi prezente pigmentații unghiale difuze sau în bandă. Boala se poate asocia cu polipoza gastrică, duodenală și colonică, care degenerază doar în 2-3% din cazuri. Neoplasmul mamar și cel de organe genitale sunt cele mai frecvente asocieri în rândul neoplaziilor.

Caz clinic. O pacientă în vârstă de 49 de ani, internată în secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican la data de 25.03.2010, se adresează cu următoarele acuze: hiperpigmentarea buzelor, hiperpigmentarea mucoasei cavității bucale, a părții lateral-inferioare a limbii, hiperpigmentarea unghiilor - policelui, degetelor I și II ale mâinilor, hiperpigmentarea părții de sus a gingiei, xerostomie, discomfort abdominal, prurit cutanat nemanifest, constipații. Se consideră bolnavă din 1991, când primar observă apariția unei hiperpigmentări de culoare cenușie-albăstruie în regiunea de sus a gingiei. Din 1996 zonele de hiperpigmentare se extind pe marginea inferioară a buzelor, unghia policelui și mucoasa cavității bucale, care treptat au o tendință de generalizare - pe unghiile degetelor I și II, partea lateral inferioară a limbii. În legătură cu hiperpigmentările enumerate solicită consultații repetate la specialiști din diverse domenii (oncolog, stomatolog, internist), dar fără rezultat pozitiv în vederea confirmării diagnosticului. Starea se agravează din vara anului 2009. După o insolăție și bronzare la mare apare prurit cutanat, însoțit de artralгии ale articulațiilor mari, cefalee. Este examinată la locul de trai, investigată, depistată hepatosplenomegalie în absența markerilor pentru hepatitele virale. Pentru precizarea și confirmarea diagnosticului a fost internată în secția hepatologie SCR.

Din antecedente: căsătorită, 2 copii. Menstruație de la 14 ani, regulată, durata 3-4 zile. În 1996 a suportat hemoroidectomie, în 2008 - colecistectomie. Anamneza alergologică și ereditară neagravată. Noxe profesionale: timp de 11 ani (1981-1992) activează la un magazin tehnic, fiind expusă influenței nocive a utilajului tehnic (frigidere, televizoare, aparate video, inclusiv sudarea).

La internarea în clinică prezintă o stare generală satisfăcătoare. Tegumentele palide, turgor muscular păstrat. Marginea inferioară a buzelor, unghiile - policele, indicele și degetul III cu hiperpigmentare de culoare cenușie (fig. 1, 4, 5, 6). În cavitatea bucală - mucoasa hiperpigmentată difuz, de nuanță cenușie-cianotică, partea lateral-inferioară a limbii și mucoasa superioară a gingiei la fel cu hiperpigmentare cenușie (fig. 2, 3).

O patologie a sistemului respirator sau cardio-vascular nu a fost depistată; TA 120/75 mm Hg, frecvența contracțiilor cardiace - 70 pe minut. Sistemul digestiv: limba umedă, cu depuneri albicioase, amprente dentare marginal; distal și marginal, pe dreapta hiperpigmentare cenușie (fig. 2). Palparea superficială și profundă evidențiază sensibilitate în epigastru și hipocondrul drept. Dimensiunile după Kurlov: 14 x 10 x 9 cm. Dimensiunile splinei percutor: 13 x 6 cm. Ficatul proemină de sub rebord cu 4-5 cm, palpator este elastic, marginea rotunjită, indoloră la palpare, suprafața regulată. Splina: palpator la rebord, consistența elastică, marginea rotunjită, indoloră. Scaunul constipant, 1 dată la 3-4 zile.

Din analizele clinice de laborator, menționăm anemie feriprivă: Hemograma: Hb - 97 g/l, er. $4,10 \times 10^{12}$, indice de culoare - 0,7, trombocite - $318 \times 10^9/l$, leucocite - $7,9 \times 10^9$, formula leucocitară neschimbată. Fer seric - 4,3 umoll (9,0-30,4), feritină 1,8 (10-124). Analizele biochimice ale sângelui, care reflectă principalele sindroame patologice



Fig. 1. Hiperpigmentarea mucoasei buzelor.



Fig. 2. Hiperpigmentarea limbii.



Fig. 3. Hiperpigmentarea gingiei.

hepatice: citolitic, hepatopriv, imunoinflamator și colestatic, sunt fără schimbări patologice. Alfa amilaza pancreatică - 77 un/l (15-100), lipaza - 28 mmol/sl (38), ureea - 6,5 mmol (2,5-7,5), creatinina - 51,3 umol (53-115), glucoza ser - 5,0 mmol (3,5-5,5), ceruloplazmina - 33,2 umol (15-60), Kaliu - 4,9 mmol (3,5-5,5), Natriu - 144 mmol (135-155), Ca - 2,01 mmol/l (2,06-2,6). Indicii metabolismului lipidic: colesterol seric total - 6,8 mmol/l (3,6-5,2), trigliceride - 0,9 mmol/l (0,4-2,3), β lipoproteide - 59 un. (35-55), lipoproteide cu densitate înaltă - 1,05 mmol/l (0,91-1,56), lipoproteide cu densitate joasă - 5,57 mmol (2,2-4,6), indexul colesterinic

al aterogeniei plasmei - 5,48. Pentru confirmarea diagnosticului și excluderea patologiei virale s-au apreciat markerii hepatitelor virale, inclusiv și alți viruși hepatotropi, aceștia fiind negativi (HBsAg, AntiHBs, AntiHBc sum, Anti HCV, Anti HDV, Anti HSV1 IgM, Anti HSV2 Ig M, Anti CMV IgM, Anti EBV). Diagnosticul hepatitei autoimune a fost exclus în baza efectuării spectrului de markeri autoimuni (Anti ds DNA Ig G, Ac MPO ANCA, Anti AMA - M2, Anti LKM - 1, Anti LC-1, Anti SLA/LP, Anti Cardiolipinici Ig G, Anti Fosfolipidici Ig G). Pentru confirmarea diagnosticului s-au apreciat markerii tumorali - alfa-fetoproteina - 2,5 (< 10 ME/ml), CA - 125 - 24,3 u/ml (0-35), CA - 19-9 - 124,8 u/ml (0-40). Pentru excluderea componentului toxic s-a determinat componența chimică a mineralelor și metalelor grele din serul sanguin, urină, unghii și păr: în componența chimică a tuturor mostrelor au fost depistate în cantități neînsemnate metale grele: Fe, Cu, Zn, Cr, Ni. În cantități mari în sânge și cantități neînsemnate în urină, păr și unghii a fost depistat Mn. Metale grele: mercur, staniu, stibiu, plumb, argint, taliu, arsen, bariu, bismut, molibden, cadmiu și cobalt nu au fost depistate. Cercetarea bacteriologică la dismicrobism intestinal depistează bifidumbacterii 10^5 (N- 10^8), Lactobacterii 10^5 (N- 10^8), prezența *E. coli* cu fermentație redusă 10^7 (N < 10^6), *E. coli hemolitica* 10^6 (N⁰), alte microorganisme condiționat patogene - *Enterococcus* > 10^8 (N 10^6). Microbii decelați: *E. Faeceum* 10^8 , *E. coli hemolitica* 10^6 , *E. coli* cu fermentație redusă 10^7 , fiind testată sensibilitatea antibioticelor la tulpinile date: ampicilină, amoxiclav, cefuroxim, ciprofloxacina.

MRF a cutiei toracice stabilește o osteocondroză dorsală, spondiloză deformantă. Spondilopatie hormonală. Bronșită cronică. Cordul normal. La efectuarea ECG - ritm sinusal, frecvența cardiacă 80 b/min, AEC - normală. Semne indirecte de hipertrofie ventriculară stângă. Urograma - fără schimbări patologice.

Cercetarea USG a organelor abdominale a constatat hepatomegalie minimală pe contul LD (14,96 cm), ptoză renală bilaterală. Efectuarea Doppler duplex color al sistemului portal confirmă hepatosplenomegalie nesemnificativă (ficat - lobul drept - 119,0 mm; lobul stâng 73,0 mm, splina: 128 x 53 mm), steatoză hepatică moderată. Semne ecografice de pancreatită cronică. Parametrii dopplerografici - în limitele normei (indice de congestie - 0,038. Raport spleno - portal - 34%). La investigarea R-scopiei stomacului cu pasaj pe intestinul subțire se suspectează prezența polipilor gastrici, gastroduodenită, duodenostază. Pasaj pe intestinul subțire normoton. La fibrogastroduodenoscopie depistăm duodenită erozivă secundară, gastrită de reflux eritematoasă, prezența polipilor erozați ai corpului (1,0 cm) și a antrumului gastric (0,6 cm). Biopsia polipilor depistează complexe unice ale celulelor epitelului prizmatic cu hipoplazie moderată. *H. pylori* nu s-a depistat. Efectuarea polipectomiei cu biopsie constată polipi glandulari gastrici cu edem și infiltrație limfocitară sporadică a stromei. Pentru excluderea polipozei intestinale se efectuează irigoscopia, care stabilește dolicosigma, prezența sindromului intestinului iritat. Efectuarea RRS nu depistează o patologie organică. La fibrocolonoscopie se depistează flexuri torsionate pronunțate de colon (îndreptate cu greu în timpul



Fig. 4, 5, 6. Hiperpigmentarea unghiilor.

examinării), colită superficială. Scintigrafia hepato-splenică constată leziuni difuze ale ficatului. Pentru excluderea unei tumori de pancreas, luând în vedere concentrația crescută de CA-19-9 (124,8 u/ml), se efectuează tomografia prin RM abdominală în regim colangio-pancreatografic, care evidențiază căile biliare principale intrahepatice și extrahepatice permeabile, cu calibrul în limitele normalului, coledocul – 0,4 cm. Absența vizualizării colecistului (colecistectomie), vizualizare vagă a ductului Wirsung în porțiunea cefalică a pancreasului. Efectuarea TC abdominale reflectă semne indirecte de pancreatită cronică. Colecistectomie. Absența formațiunilor voluminoase în organele abdomenului.

Consultația specialiștilor: Proctolog: rectocele gr. II. Dolicosigma. Oncolog - melanoză difuză a cavității bucale. Ginecolog - salpingită cronică pe stânga. Uter fibromatos.

În urma investigațiilor a fost stabilit următorul diagnostic clinic:

Sindromul Peutz Jeghers. Gastrită cronică tip C. Polipoză gastrică. Duodenită erozivă. Anemie feriprivă gr. II. Steatoză hepatică non alcoolică, activitate moderată. Colecistectomie, 2008. Disfuncția sfincterului Oddi, tip pancreatic. Pancreatită cronică recidivantă cu dereglarea funcției exocrine, acutizare. Disbioză intestinală secundară. Dolicosigma. Rectocele, gr. II.

Pe parcursul aflării în staționar, pacientei i s-a efectuat polipectomie gastrică.

S-a administrat tratament etiopatogenetic cu: Sol. Quamati 20 ml i/v de 2 ori pe zi, Sol. Essentiale 10 ml i/v 1 dată pe zi, Sol. Fosfalugel câte 1 pliculeț - de 4 ori pe zi, Sol Arginină 250,0 ml i/v de 2 ori pe săptămână, Sol. Hepasol neo - 500 ml i/v de 2 ori pe săptămână, Sol. Duphalak 10 ml de 2 ori pe zi, tab. Kreon 10000 câte 1 caps. de 3 ori pe zi, tab. Sorbifer câte 1 past., de 2 ori pe zi.

La externare pacientei i s-a recomandat o evidență în dinamică la gastrolog la locul de trai, evidența în dinamică la specialiști: ginecolog, mamolog, hepatolog (în vederea efectuării FGDS, USG organelor abdominale și genitale, colonoscopiei de 1-2 ori pe an).

Atenționăm asupra algoritmului de screening, deoarece în sindromul Peutz-Jeghers se recomandă efectuarea colonoscopiei începând cu vârsta de 18 ani (sau mai devreme dacă simptomatologia o impune), o dată la 3 ani. Se practică polipectomia, în special când polipii au dimensiuni peste 1,5 cm, iar postoperator se recomandă colonoscopia pentru depistarea recurențelor. Se recomandă screening periodic pentru sân, cervix uterin, testicule, ovare, tract gastrointestinal superior, pancreas [4, 6]. Acest caz

clinic a fost prezentat deoarece are o incidență foarte rară, prezintă în plan diagnostic dificultăți și nu în ultimul rând necesită supraveghere și monitorizare în dinamică în vederea riscului crescut de malignizare: cancer gastric, colo-rectal, pulmonar, pancreatic, ovarian și de sân. Prezentarea cazului dat, are ca scop atenționarea medicului asupra faptului, că sindromul Peutz-Jeghers, deși este o patologie rar întâlnită, necesită o supraveghere în dinamică, examinarea organelor țintă în vederea riscului crescut de cancer, și nu în ultimul rând necesitatea examinării rudelor pacientului.

Bibliografie

1. Abed AA, Gunther K, Kraus C. Mutation screening at the RNA level of the STK11/LKB1 gene in Peutz-Jeghers syndrome reveals complex splicing abnormalities and a novel mRNA isoform (STK11 c. 597 (insertion mark) 598 ins IVS4). *Hum Mutat.* 2001;18:397-410.
2. Arnsmeier SL, Paller AS. Pigmentary anomalies in the multiple lentiginos syndrome: is it distinct from Leopard syndrome? *Pediatr Dermatol.* 1996;13:100-104.
3. Branișteanu Daciana, Molodoi Andreea, Branișteanu Luminița, ș. a. Hiperpigmentările melanice (Hipermelanozele). *Jurnalul Dermato. Venerol.* 2007;52:231-236.
4. Dajbog Elena, Lefter LP, Scripcariu V, ș. a. Ereditatea în cancerul colo-rectal polipozic- screening de diagnostic. *Jurnalul de Chirurgie.* 2006;2(1):6-18.
5. Feingold KR, Elias PM. Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:1-20.
6. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-1453.
7. Howe JR, Shellnut J, Wagner B, et al. Common deletion of SMAD4 in juvenile polyposis is a mutational hotspot. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1357-1362.
8. Kaddu S, Soyer HP, Wolf IH, et al. Retikulare lentigo. *Hautarzt.* 1997;48:181-185.
9. Lipsker D, Grosshans E. Hyperpigmentations. *Encycl Med Chir, Dermatologie.* 98580-A-10. Paris: Elsevier. 1999;15.
10. Rahman SB, Bawan J. Lentigo. *Int J Dermatol.* 1996;35:229-239.
11. Westerhof W, Beemer FA, Cormane RH, et al. Hereditary congenital hypopigmented and hyperpigmented macules. *Arch Dermatol.* 1978;114:931-936.
12. Winaver S, Fletcher R, Rex D. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale - Update Based on New Evidence. *Gastroenterology.* 2003;124:544-560.

Corresponding author

Taran Natalia, M. D., Ph. D., Researcher

Laboratory of Gastroenterology

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

29, N. Testemitanu Street

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone 205539

E-mail: natalita_taran@yahoo.com

Manuscript received November 12, 2010; revised manuscript February 04, 2011

Insulinorezistența și disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiune arterială

D. Sasu

Institutul de Cardiologie, Chișinău

Insulin Resistance and Diastolic Dysfunction in the Patient with Arterial Hypertension

Arterial hypertension is a frequent risk factor which is involved in the morbidity and mortality of cardiovascular affections. Insulin resistance occurs in more than 50% of patients with hypertension. Insulin resistance is associated with a lot of risk factors, such as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus and microalbumin-uria. Hypertension is the main cause of left ventricle diastolic dysfunction and has the highest prevalence among cardiovascular affections. In hypertensive patients impaired diastolic function may occur in the absence of left ventricle hypertrophy. This review describes some physiopathogenetic features of insulin resistance and diastolic dysfunction in the patient with arterial hypertension.

Key words: hypertension, insulin resistance, diastolic dysfunction.

Инсулинорезистентность и диастолическая дисфункция у больных с артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия – важнейший фактор риска, который является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У более чем 50% пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией, обнаружена инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность сочетается со многими факторами риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, микроальбуминурия. Основной причиной диастолической дисфункции левого желудочка, в первую очередь, является артериальная гипертензия. Больные, страдающие артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка, представляют повышенный сердечно-сосудистый риск, независимо от массы левого желудочка и уровня артериальной гипертензии. В данном обзоре отражены некоторые физиопатогенетические аспекты инсулинорезистентности и диастолической дисфункции у больных с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, диастолическая дисфункция.

Introducere

Prevalența hipertensiunii arteriale, estimată la nivel mondial, este de aproximativ 1 miliard de indivizi, iar mortalitatea atribuită acesteia este de aproximativ 7,1 milioane decese pe an. Conform datelor OMS hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă prin consecințele sale principala cauză a mortalității în întreaga lume [1]. Prevalența HTA crește odată cu avansarea în vârstă, cuprinzând mai mult de jumătate dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 60-69 ani, și mai mult de ¾ dintre persoanele trecute de 70 de ani [2].

Cercetările efectuate demonstrează rolul important al insulinorezistenței (IR) în dezvoltarea HTA esențiale. La mai mult de 50% dintre pacienții cu HTA esențială este prezentă IR [3].

IR este asociată cu mulți factori de risc cardiovasculari: HTA, dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat și microalbuminuria. În această ordine de idei, IR este considerată ca un factor de risc independent pentru patologia cardiovasculară. Conform trialurilor recente, IR s-a depistat [4]:

- la 10% din populație fără modificări metabolice;
- la 58% din populația cu hipertensiune arterială (TA > 160/95 mm/Hg);
- la 65% din populația cu hiperuricemie;
- la 84% din populația cu hipertrigliceridemie;
- la 66% din populația cu toleranță alterată la glucoză;
- la 84% din populația cu diabet zaharat, tip II.

IR reprezintă diminuarea eficacității biologice a insulinei endogene sau diminuarea sensibilității țesuturilor insulinode-

pendente de acțiunea insulinei. Această stare se caracterizează printr-un răspuns biologic insuficient la insulină a celulelor și țesuturilor și se manifestă prin diminuarea transportării insulinodependente a glucozei de către celule. În aceste condiții, glucoza se utilizează inadecvat doar de țesuturile insulinosensibile (miocard, musculatură scheletală, țesut adipos, ficat), în care insulina își realizează acțiunea sa prin intermediul receptorilor specifici [5].

Factorii care influențează instalarea IR sunt: defectele genetice ale receptorilor (diminuarea numărului receptorilor insuliniici pe suprafața celulară), defectele postreceptor (modificarea activității proteinelor transportatoare ale glucozei) și defectele prerreceptor (scindarea exagerată a insulinei, inhibarea activității insulinei prin intermediul anticorpilor antiinsuliniici) [6].

Una din cele mai frecvente complicații ale HTA este hipertrofia miocardului ventriculului stâng (HVS). Consecințele HVS sunt: ischemia miocardică, afectarea contractilității, aritmii supraventriculare și ventriculare care pot duce la apariția insuficienței cardiace sau a morții subite. HVS marcată realizează o scădere a distensibilității miocardice, cu alterarea relaxării, deci o disfuncție diastolică precoce [7]. Dezvoltarea hipertrofiei VS și a disfuncției diastolice a VS nu sunt dependente doar de valorile crescute ale TA, ci sunt multifactoriale și pot fi influențate de factori endocrini, autocrini, paracrini și genetici care acționează concomitent la pacientul hipertensiv. De exemplu, nivelurile crescute de insulină contribuie la dezvoltarea hipertrofiei cardiace [8].

Hormonii produși de țesutul adipos (de exemplu: leptina-implicată în controlul greutății corporale) afectează negativ

funcția diastolică a VS. Unele studii mai recente sugerează că în obezitatea necomplicată indicele de masă corporală nu este un marker de predicție a remodelării VS, dar adipozitatea cardiacă corelează clinic cu masa VS, cu dimensiunile atrului stâng și cu funcția diastolică a VS [9].

Disfuncția endotelială - o cauză a IR

Disfuncția endotelială este un marker precoce al aterosclerozei și o cauză a permeabilității vasculare crescute, a riscului de tromboză și, totodată, favorizează un status vasoconstrictiv și proinflamator. Disfuncția endotelială însoțește diferite stări cu risc înalt cardiovascular, cum ar fi: boala coronariană, dislipidemia, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, IR.

HTA și IR sunt asociate cu disfuncția endotelială și vasodilatația indusă de insulină. Efectele vasodilatatoare ale insulinei au fost studiate de-a lungul anilor și se manifestă prin stimularea nitric-oxid-sintetazei endoteliale, determinând astfel creșterea producției de oxid nitric (NO), un factor deosebit de important care duce la creșterea fluxului sangvin la nivel muscular, iar acțiunea insulinei în periferie crește. Astfel crește disponibilitatea glucozei și a insulinei la nivel muscular. Insulina scade rezistența vasculară periferică cu consecințele de rigoare la nivelul microcirculației [10].

La nivel muscular nu toate capilarele sunt perfuzate la fel. Arteriolele precapilare se contractă în mod alternativ, astfel încât fluxul sangvin este dirijat înspre teritorii capilare diferite. Au fost descrise două categorii de capilare: cele nutritive sunt mai lungi și spiralate și sunt în strâns contact cu miocitele pentru a asigura schimbul de substanțe nutritive și hormoni, și capilarele nenutritive, fără contact cu celulele musculare, care irigă țesutul conjunctiv și adipocitele din vecinătate. Acestea reprezintă o rezervă de flux sangvin, care poate fi folosită în caz de necesitate [11].

Receptorii pentru insulină se găsesc la suprafața celulelor endoteliale, dar și a celulelor musculare netede din peretele vascular și al miocitelor. Cel mai probabil, insulina acționează la nivelul tuturor acestor receptori, determinând schimbarea fluxului sangvin pe seama capilarelor nenutritive [12].

Pătrunderea glucozei în celule, mediată de insulină, corelează mult mai bine cu concentrația tisulară a insulinei, decât cu cea plasmatică. Transportul transendotelial de insulină joacă un rol esențial în limitarea concentrației interstițiale a insulinei. Astfel celulele endoteliale au un rol de barieră, care în cazul disfuncției endoteliale limitează accesul insulinei la celulele musculare, agravând astfel IR [13].

Disfuncția endotelială în teritoriul microcirculației reduce recrutarea mediată de insulină a noilor capilare și produce o alterare a permeabilității vasculare. Prin aceste mecanisme biodisponibilitatea insulinei și a altor substanțe la nivel muscular este redusă și se poate manifesta prin insulinorezistență. Deoarece rezistența la insulină sistemică presupune și un grad de IR a celulelor endoteliale, capacitatea insulinei de a recruta noi capilare nutritive este în continuare afectată și, astfel, fluxul sangvin și aportul de glucoză la nivel muscular sunt mult mai reduse.

Studiile experimentale, efectuate pe șobolani, au demonstrat că arteriolele prezintă o modalitate dublă de reglare prin intermediul insulinei. Aceasta stimulează atât vasoconstricția

mediată de endotelina-1 (ET-1), cât și vasodilatația mediată de NO. În arteriolele șoarecilor supraponderali sinteza mediată de insulină a NO este redusă, ceea ce duce la vasoconstricția mediată de ET-1. Un rol important îl joacă și adipocitele, care înconjoară arteriolele și care prin secreția de factor de necroză tumorală (TNF- α) contribuie la realizarea acestor efecte [10].

Este cunoscut faptul, că activitatea glucokinazei (o enzimă cu rol central în secreția de insulină stimulată de glucoză a celulelor β pancreatice) este controlată de NO endotelial [14].

Un rol decisiv în apariția insulinorezistenței i s-a atribuit și nitric oxid-sintetazei inductibile (iNOS), o enzimă care apare în multiple țesuturi și celule (printre care și adipocitele) și care este supraexprimată în caz de inflamație. Aceasta duce la o sinteză marcată de NO, care conduce la neutralizarea radicalilor liberi de oxigen. Se produce astfel peroxinitritul (ONOO-), care participă la nitrozarea diferitelor proteine (printre care și a receptorilor de insulină) și facilitează astfel IR.

Disfuncția endotelială nu este însoțită doar de scăderea vasodilatației mediate de NO (ceea ce poate conduce la HTA) sau de IR, ci și de fibrinoliză, microalbuminurie și de disfuncția lipoprotein lipazei insulinodependente, ceea ce conduce la creșterea trigliceridelor [10].

Ferrannini și colab. au demonstrat pentru prima dată, că HTA poate fi asociată cu IR, independent de alți factori de risc. Pe parcursul ultimilor 20 de ani câteva cercetări au documentat asocierea patogenetică între hipertensiunea arterială și IR, astfel s-a demonstrat că [15]:

- hipertensiunea precede debutul IR și contribuie la patogeneza ei prin tulburările sale metabolice sau hemodinamice;
- IR precede debutul HTA și contribuie la patogeneza HTA prin activarea simpatică;
- dezechilibrul autonom reprezintă manifestarea precoce și are importanță atât în patogeneza IR cât și a HTA.

Majoritatea cercetărilor și-au focusat atenția pe abilitatea insulinei de a regla sistemul nervos autonom în prezența obezității, astfel demonstrând că subiecții obezi au o activitate bazală mai înaltă decât cei non-obezi. În prezența obezității este redusă capacitatea de termogeneză și rata metabolică este diminuată, astfel prin hiperinsulinemie compensatorie se activează sistemul nervos simpatic, exercitând un efect hemodinamic important asupra vaselor sangvine, cord și rinichi.

Preprandial nivelul redus de insulină plasmatică reduce metabolismul glucozei insulinei mediatore la nivel de neuroni ai hipotalamusului. Astfel se stimulează calea inhibitoare care reprimă centrul simpatic activ în creier, micșorând activitatea simpatică [16].

În prezența IR creșterea redusă a glucozei și mărirea nivelului de insulină stimulează metabolismul glucozei mediatore de insulină în aceiași neuroni, ducând la reducerea căilor inhibitorii și, în final, stimulând centrul simpatic ai creierului și creșterea circulației simpatică centrale [16].

Se cunosc date importante despre faptul că supraactivitatea simpatică poate fi implicată în dezvoltarea modificărilor metabolice ale IR.

Inițial dezechilibrul autonom se poate forma în procesul de IR pe câteva căi. O posibilitate ar fi ca supraactivitatea simpatică ar putea determina vasoconstricția. În acest caz, prin

intermediul receptorilor- α se induce vasoconstricția, și s-ar putea diminua lumenul vascular și majora distanța de difuzie nutritivă, reducând fluxul sangvin. Astfel s-a demonstrat, că vasoconstricția simpatică duce la micșorarea absorbției de glucoză la subiecții sănătoși, exercițiile fizice majorează sensibilitatea la insulină prin mărirea densității capilarelor mușchilor scheletici. În urma efectuării biopsiei musculare la pacienții cu HTA s-a depistat o reducere a numărului de capilare [11].

Odată cu dezvoltarea IR se reduce fluxul sangvin în mușchii scheletici.

Unele mecanisme prin care IR produce dezvoltarea HTA și, ulterior, a unei hiperinsulinemii sunt [17]:

- insulina manifestă un rol important în reglarea mecanismelor transmembranare de transport al ionilor, prin intermediul cărora se menține cantitatea intracelulară de electroliți și pH-ul celulei în limitele fiziologice;
- insulina controlează activitatea funcției de pompă Na^+ - K^+ -ATP-aza și a Ca^{2+} -ATP-aza. Are loc inhibarea funcției acestor pompe, ceea ce induce creșterea conținutului intracelular al ionilor de Na^+ și Ca^{2+} , diminuarea concentrației ionilor de K^+ , Mg^{2+} ;
- activarea sistemului neuromoral (simpatoadrenal, renin-angiotensin-aldosteron) induce majorarea contractilității cardiomiocitelor și a celulelor musculare netede, ceea ce produce majorarea debitului cardiac și creșterea rezistenței vasculare sistemice. Acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei II intensifică reabsorbția natriului și dereglează natriureza. În IR majorarea nivelului angiotensinei II are loc datorită stopării inhibării de către insulină a angiotensinogenului;
- activarea metabolismului glucozei în celulele insulinosensibile ale hipotalamusului ventromedial se soldează cu o activitate înaltă a centrilor simpatici cerebrali [17];
- insulina intensifică proliferarea celulelor musculare netede, îngustând lumenul vascular, astfel majorând rezistența vasculară sistemică.

IR poate fi depistată atât la pacienții obezi cât și la cei non-obezi. Restricția calorică, pierderea în greutate și exercițiile fizice micșorează insulinezistența, reduce activitatea sistemului nervos simpatic și micșorează valorile TA.

Studiile recente au demonstrat că HTA esențială poate fi asociată cu IR, independent de gradul de obezitate [18]. Obezitatea, care coexistă frecvent cu HTA, afectează profund funcția diastolică a ventriculului stâng, forțându-l să facă un travaliu sporit [8]. Unele cercetări au dovedit că în obezitatea necomplicată adipozitatea cardiacă corelează clinic cu masa ventriculului stâng și cu funcția diastolică a acestuia. Scăderea nivelului de țesut adipos abdominal, după 6 luni de exerciții fizice, duce la reducerea rezistenței la insulină și a TA.

Studiul Bigazzi și colab. [19] a demonstrat că sensibilitatea la insulină și IR poate fi determinată genetic. Deasemenea sensibilitatea la insulină poate fi o cauză a modificărilor metabolismului lipidic, a celor de concentrație ale unor hormoni și electroliți. Ca urmare a disfuncției sistemului hipotalamo - hipofizar - suprarenal, se produce dereglarea catecolaminergică și serotoninergică cu dezvoltarea ulterioară a stării de

hiperreactivitate a axei hipotalamo - hipofizar - suprarenale. Aceasta se formează în urma creșterii activității sistemului nervos simpatic.

Disfuncția diastolică în cordul hipertensiv. Inflamația perivasculară și fibroza miocardică

HTA este principala cauză a disfuncției diastolice, având și cea mai mare prevalență [8]. Controlul eficient al valorilor TA este cel mai important mijloc prin care se poate ameliora sau normaliza funcția diastolică a ventriculului stâng (VS), astfel se îmbunătățește prognosticul care corelează cu progresia spre insuficiența cardiacă (IC).

Prezența disfuncției diastolice la circa 50% dintre pacienți reprezintă o cale intermediară importantă în dezvoltarea IC, îndeosebi cu funcția sistolică păstrată.

Disfuncția diastolică este un factor care predispune la apariția manifestărilor de IC, chiar și atunci când fracția de ejeție a VS este normală (insuficiența cardiacă diastolică - ICD). Condițiile predispozante apariției ICD sunt: hipertrofia VS, vârsta înaintată, sexul feminin și obezitatea [20].

Remodelarea VS este substratul fundamental al apariției insuficienței cardiace. Creșterea stresului sistolic al VS prin HTA duce la o remodelare concentrică a VS, caracterizată prin creșterea grosimii relative a pereților. Remodelarea concentrică este un răspuns adaptiv precoce la creșterea solicitării prin presiune, având ca scop reducerea tensiunii parietale a VS. Hipertrofia concentrică a VS se produce atunci, când grosimea relativă a pereților și masa VS sunt crescute. Atât remodelarea cât și hipertrofia concentrică a VS se constată frecvent la pacienții hipertensivi și constituie cauza alterării progresive a relaxării și creșterii rigidității miocardului VS [20]. Hipertrofia miocitelor și fibroza miocardică sunt mecanisme adaptive ca răspuns la suprasolicitarea de presiune a VS. Hipertensiunea mărește stresul parietal al VS [12]. Creșterea stresului parietal este compensat prin mărirea unităților contractile ale miocitelor cardiace, ducând la hipertrofia miocitelor și creșterea grosimii peretelui VS. Astfel un debit cardiac crescut se instalează în urma hipertrofiei excesive a miocitelor și fibrozei miocardice care este responsabilă de rigiditatea miocardică crescută și de insuficiența capacității de pompare la pacienții hipertensivi [14].

Disfuncția diastolică a VS în hipertrofia cardiacă se formează ca rezultat a 2 mecanisme diferite: alterarea activității de relaxare și modificarea complianței diastolice. Relaxarea ventriculară este un proces dinamic, care este cauzat de relaxarea isovolumetrică și de umplerea ventriculară timpurie. Relaxarea ventriculară se datorează absorbției de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic și de separarea de Ca^{2+} în miocite. Acest proces este reglat de ATP, de Ca-adenosin trifosfat al reticulului sarcoplasmatic și, respectiv, de pompa sarcolemică de Ca [21].

Modificările complianței diastolice sunt o consecință directă a depășirii complianței camerale și a rigidității tisulare. Complianța ventriculară depinde de diametrul ventricular, iar rigiditatea tisulară ventriculară este determinată de grosimea peretelui, hipertrofia miocitelor și fibroza miocardului. În experimentele pe șobolani s-a demonstrat că rigiditatea miocardică depinde mai mult de fibroza miocardică, decât de grosimea peretelui VS și hipertrofia miocitelor.

La pacienții cu HTA este crescută cantitatea de colagen interstițial, îndeosebi colagenul fibrilar (colagen de tip I, II). Acumularea colagenului fibrilar crește elasticitatea intrinsecă și rigiditatea pasivă a miocardului hipertrofiat [14]. Alterarea distribuției colagenului și dezechilibrul între colagenul tip I versus colagen tip II, afectează atât rigiditatea miocardică cât și parametrii diastolici.

Un rol important în procesul de ateroscleroză este reprezentat de celulele inflamatorii circulante care se fixează pe endoteliu și migrează în leziunea vasculară, interacționând cu moleculele de adeziune intercelulară tip-1 (ICAM-1), molecula de adeziune vasculară tip-1 și chemokinele secretate de peretele vascular. Migrarea macrofagelor este procesul cel mai timpuriu și cel mai important în formarea leziunii vasculare deoarece el induce producția de citokine inflamatorii și a factorilor de creștere care, ulterior, activează inflamația vasculară și formează leziunea [10].

De Simone și colab. [22] au demonstrat că masa VS este asociată cu relaxarea întârziată a VS, independent de factorii demografici, clinici și hemodinamici. Fibroza miocardică, insuficiența intrinsecă a miocitelor, ischemia microvasculară sunt cauzele principale ale disfuncției diastolice în hipertensiunea sistemică. Stresul mecanic și substanțele humorale așa ca catecolaminele, endotelina, oxidul nitric și factorii de creștere sunt implicați în medierea fibrozei miocardice.

Disfuncția diastolică reprezintă una din consecințele cardiace ale sindromului metabolic, în cadrul căruia HTA, obezitatea, intoleranța la glucoză și hipertrigliceridemia coexistă la același subiect, având la bază IR.

IR care se constată frecvent la pacienții hipertensivi se asociază cu alungirea timpului de relaxare izovolumetrică, independent de modificările geometriei VS și de creșterea postsarcinii. Alterarea relaxării izovolumetrică se datorează, probabil, unei majorări a calciului intracelular. Mecanismul constă în recaptarea anormală a calciului de către reticulul sarcoplasmatic [22].

Disfuncția diastolică a VS nu este în mod necesar asociată cu dezvoltarea hipertrofiei VS, ea poate să apară independent de aceasta și corelează cu supraîncărcarea de presiune, asociată direct cu valorile ridicate ale tensiunii arteriale. Creșterea disproporțională a masei VS este un predictor puternic al riscului cardiovascular la pacienții hipertensivi [8].

Concluzii

- IR și hiperinsulinemia sunt frecvent depistate în hipertensiunea arterială. S-a demonstrat că IR și/sau hiperinsulinemia compensatorie prezic dezvoltarea HTA. Totuși, IR și hiperinsulinemia nu este prezentă la toți pacienții cu HTA. Modificarea modului de viață, tratamentul farmacologic îmbunătățește atât funcția endotelială, cât și IR, astfel menținându-se echilibrul între acțiunea vasodilatatoare și vasoconstrictoare a insulinei.
- La pacienții hipertensivi atât creșterea masei VS, cât și remodelarea concentrică a VS majorează riscul evenimentelor cardiovasculare. Disfuncția diastolică poate fi prezentă înaintea apariției remodelării sau a modificării masei VS. Pacienții hipertensivi identificați cu funcția

diastolică alterată prezintă un risc cardiovascular crescut independent de masa VS și de valorile TA.

Bibliografie

1. Guidelines Sub-Comitee. 2004 World Health Organization- International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hyperten.* 2004;17:151-183.
2. Weinehall L, Ohgren B, Person M, et al. High remaining risk in poorly treated hypertension: the rule of halves still exist. *J Hypert.* 2002;20:2081-2088.
3. Borona E, Kiechl S. *Diabetes.* 2008;47:1640-1648.
4. Panza JA, Quyyanni AA, Brush JE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl J. Med.* 2000;323:22-27.
5. Nigro J. Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Endocrine Review.* 2006;27(3):242-259.
6. Kopelman P. Obesity and diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2006;355(14):1508-1509.
7. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail. Rev.* 2006;7:17-27.
8. Paolisso G, Galderisi M. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives. Relation with insulin. *Am J Hypertens.* 1997;10:1250-1256.
9. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis and measurement of diastolic function. *Circulation.* 2002;105:1387-1393.
10. Fain JN, Madan AK. Insulin enhances vascular endothelial growth factor, interleukin-8 and plasminogen activator inhibitor 1, but not interleukin-6 release by human adipocytes. *Metabolism.* 2005;54:220-226.
11. Zannata CM, Burtet L, Nabinger G, et al. Endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80:299-304.
12. Dhaun N, Goddard J. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:943-55.
13. Anderson EA, Hoffman RP. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension.* 2002;19:621-7.
14. Frontoni S, Bracaglia D, Cicconetti E, et al. Early autonomic dysfunction in glucose tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetes patients. *Hypertension.* 2007;41:1223-7.
15. Ferrannini E, Buzzigoli G. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J Med.* 1997;317:350-357.
16. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, et al. The haemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens.* 2001;9:983-6.
17. Muniyappa R. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews.* 2007;5:463-491.
18. Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Nonuniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation.* 2004;90:2481-2491.
19. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari, et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2004;23:195-199.
20. Zile MR, Brutsaert DL. New concept in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis and measurement of diastolic function. *Circulation.* 2005;105:1387-1393.
21. Jalil JE, Doering CM, Janicki I, et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res.* 2009;64:1041-1050.
22. De Simone G, Kitzman DW, Palmieri V, et al. Association in inappropriate left ventricular mass with systolic and diastolic dysfunction. The HyperGEN study. *Am J Hypertens.* 2004;9:828-33.

Corresponding author

Sasu Diana, Doctoral Student

Institute of Cardiology

Department of Arterial Hypertension

29/1, N. Testemitanu Street

Chisinau, Republic of Moldova

E-mail: s_dianna2002@yahoo.com

Manuscript received November 11, 2010; revised manuscript February 02, 2011

Particularitățile evolutive ale lupusului eritematos de sistem la pacienții cu hepatita virală C și tuberculoză

S. Vîlcova, V. Corotaș, E. Russu, L. Groppa

Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Evolutionary Features of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Hepatitis C and Tuberculosis

This article is dedicated to researching therapeutic issues related to patients with systemic lupus erythematosus in association with severe infections such as hepatitis and tuberculosis. The article reproduced a clinical case of patient with hepatitis C infection and tuberculosis affecting the spine. We discuss issues of systemic autoimmune inflammation by these serious infections. Glucocorticosteroid and chemotherapy treatment modalities are presented in the presence of specific chronic infections. This review of clinical case is useful for medical practice in view of the high rate of tuberculosis and liver viruses among the population of the Republic of Moldova.

Key words: chronic hepatitis C, systemic lupus erythematosus, tuberculosis.

Особенности течения системной красной волчанки у пациентов с вирусным гепатитом С и туберкулезом

Эта статья описывает трудности терапевтического ведения пациентов с системной красной волчанкой, ассоциированной с такими тяжелыми инфекциями, как вирусный гепатит С и туберкулез позвоночного столба. В статье обсуждаются проблемы персистенции иммунного системного воспаления, вызванного вышеназванными хроническими специфическими инфекциями, в связи с чем представлены примеры лечения глюкокортикоидами и цитостатиками. Учитывая высокую частоту заболевания туберкулезом и вирусным гепатитом в Республике Молдова, описание этого клинического случая актуально в медицинской практике.

Ключевые слова: хронический гепатит С, системная красная волчанка, туберкулез.

Introducere

Incidența mare a infecțiilor grave este una din problemele cele mai complexe în tratamentul pacienților cu LES. În afară de terapia imunosupresoare, mai multe anomalii imunologice par să contribuie la mecanismele patogenetice. Astfel de pacienți sunt expuși unui risc crescut de infecții virale, micotice, oportuniste ș. a. Riscul de infecție tuberculoasă sau hepatică virală specifică la pacienții imunodeprimați, cu toate acestea, nu a fost evidențiat până nu demult. Millar și Horne [1] au raportat 11 pacienți care au dezvoltat tuberculoză în termen lung al tratamentului imunosupresor. Trei dintre pacienți au decedat ca urmare a bolii. Sahn și Lakshminarayan [3] au descris 13 cazuri de tuberculoză și 7 de HVC la pacienții tratați cu corticosteroizi. Astfel, importanța cazului clinic reprezintă evaluarea pacientului în plan diagnostic, clinic și de tratament la asocierea LES, a infecției tuberculoase și virale hepatice.

Pacienta C., în vârstă de 41 de ani, a fost internată în secția reumatologie a SCM “Sfânta Treime” cu acuze la:

- Febră până la 38,5°C, frisoane, cu prodrom de grețuri, vomă, transpirații abundente (preponderent nocturne).
- Rash malar, fotosensibilitate (reacție eritematoasă intensă la soare (raze UV) ale zonei cutanate a frunții și a regiunii decolteului).
- Alopecie localizată.
- Mialgii difuze pronunțate preponderent în membrele superioare și inferioare.
- Redoare matinală până la 4-5 ore.
- Dureri de tip mixt (preponderent inflamator) în articulații RC, MCF, IFP bilateral; dureri în articulații humerale bilaterale, cu limitarea amplitudinii mișcărilor.
- Dureri de tip mecanic în articulațiile genunchilor bilateral, în articulațiile coxofemorale, însoțite cu crepitații la mișcări

active și pasive, dureri ”de start”.

- Dureri periodice retrosternale cu caracter constrictiv, de intensitate moderată, cu iradiere în mâina stângă, care nu sunt asociate cu efortul fizic.
- Palpitații cardiace periodice.
- Dispnee la efort fizic minimal (în repaus).
- Pierderea masei ponderale cu 10 kg pe parcursul ultimilor 3 ani.
- Cefalee intensă în regiunea frontală și occipitală; accese de epilepsie de tip petit mal (1-2 crize pe săptămână).
- Slăbiciune generală, vertij, fatigabilitate musculară pronunțată.

Din istoricul bolii: pacienta se consideră bolnavă timp de 12 ani (din 1998), când au apărut accese periodice de febră, până la 37,2-37,6°C, slăbiciune generală, grețuri, acrocianoză și senzație de parezie în membrele superioare și inferioare; durată cea mai îndelungată al accesului febril fiind de 3 luni; suportă rău razele solare; dureri de caracter inflamator în articulațiile mici ale mâinilor; s-a intensificat cefaleea, au devenit mai frecvente accesurile epileptice.

În 1998 (peste 3 luni de la debut) a fost spitalizată la IMSP Spitalul Clinic Republican. A fost stabilit diagnosticul de lupus eritematos de sistem în baza criteriilor ARA (American Rheumatology Academy). A fost efectuată semi-puls terapia (Metilprednisolon 500 mg i/v, o dată în zi, în decurs de 3 zile). A fost externată cu ameliorare (36,8°C) la tratament de susținere cu Tab. Prednisolon 5 mg/zi.

În vara anului 2004 a apărut o durere pronunțată și cianoză în piciorul stâng, dureri retrosternale, dispnee la efort fizic. În baza investigațiilor efectuate (doppler-sonografia vaselor magistrale, EchoCG, date de laborator) s-a stabilit diagnosticul: sindrom antifosfolipidic secundar pe fundal de LES, fiind

indicat Tab. Trombostop 2 p/zi (indicele protrombincic - 68%). În ultimii ani s-au intensificat accesele de epilepsie cu cefalee pronunțată, stări sincopale, aură cu voci și melodii. În aprilie 2010 starea generală s-a înrăutățit progresiv, în pofida faptului continuării tratamentului ambulatoriu (din spusele pacientei), cu apariția febrei până la 38-39°C, fatigabilitate musculară pronunțată, mialgii, dureri retrosternale periodice. Cu 5 zile până la internare s-a indicat tratament cu Tab. Metilprednisolon - 4 mg, 3p/zi, cu efect pozitiv temporar.

Din anamnezis vitae: dismenoree, 2 sarcini, 0 nașteri, 2 avorturi (din dorință proprie). Hepatită virală, diabet zaharat, maladii venerice, HIV/SIDA – neagă.

În anul 1986 a suportat o traumă cranio-cerebrală cu trepanarea craniului, după care au apărut crizele epileptice. Din 1989, invalid de gradul II cu diagnosticul de: epilepsie posttraumatică, sindrom convulsiv. Administrează regulat preparate anticonvulsive (Tab. Convulsofin, Tab. Rivotril).

În anul 1991 a suportat o infecție specifică a coloanei vertebrale (tuberculoza coloanei vertebrale, regiunea toracică Th7-Th8), însă pacienta nu dispune de documente medicale, care ar oferi o informație suplimentară. Timp de un an a administrat un tratament antituberculos (asociere de 3 preparate: Isoniazid, Rifampicin, Etambutol) în dispensar. Se află la evidența ftiziopulmonologului.

Hepatită virală C – din 2006.

Miom uterin nodular – din 2007. Ovarectomie pe stânga - în 2008.

Luând în considerație datele prezente, pacienta se internează în secția Reumatologie pentru alegerea tacticii ulterioare a tratamentului de fond, în vederea patologiei existente asociate.

Starea obiectivă: starea generală a pacientei la momentul internării - gravă. Cunoștința clară, poziția pasivă. Constituția normostenică (IMC 23,2 kg/m²). Tegumente palide. Fața hiperemiată. Livedo reticularis preponderent pe membrele superioare și inferioare. Ganglionii limfatici cervicali d~0,8-1,0 cm, nedureroși la palpare. Edeme periferice - moderate.

Aparatul locomotor: dureri la palpare de tip mixt (preponderent inflamator) în articulațiile radiocarpofalangiene, metacarpofalangiene, interfalangiene distale bilateral; în articulațiile humerale bilateral, cu limitarea amplitudinii mișcărilor; redoare matinală până la 3-4 ore; dureri de tip mecanic în articulațiile genunchilor bilateral, în articulațiile coxofemorale însoțite de crepitații la mișcări active și pasive, dureri de start; mialgii pronunțate preponderent în membrele superioare și inferioare.

Aparatul respirator: percutor sunet pulmonar clar; auscultativ - respirație aspră, diminuată pe dreapta, raluri nu se auscultă; FR = 20/min.

Aparatul cardiovascular: la examenul zonei precordiale s-a depistat deplasarea limitelor relative ale cordului spre stânga, cu 1,5 cm. Auscultativ - zgomote ale cordului ritmice, atenuate, suflu sistolic fin la apex, freamăt cardiac sau pericardic - absent. FCC = PS = 100 b/min. TA 100/60 mm/Hg.

Aparatul digestiv: limba umedă, saburată, deglutiția dificilă. Abdomenul moale, dureros la palpare în epigastru. Pasaj intestinal neregulat.

Aparatul urogenital: fără particularități.

În baza acuzelor, a istoricului bolii și examenului obiectiv

s-a stabilit diagnosticul prezumptiv de: Lupus eritematos sistemic, act. II-III, cu afectarea tegumentelor (rash malar, fotosensibilitate, alopecie); articulațiilor (artrită, artralгии); mușchilor (mialgii); vaselor (sindrom Raynaud, *livedo reticularis*); rinichilor (nefrită lupică (anamneză); sistemului nervos central (cefalee severă, convulsii). Sindrom antifosfolipidic secundar.

Spondilită tuberculoasă, cu afectarea regiunii toracice Th6-Th8. Epilepsie posttraumatică, sindrom convulsiv. Miom uterin nodular.

Investigațiile de laborator au relevat:

1. modificări hematologice prin anemie normocromă (Hb - 88g/l, Er - 3,1 x 10¹²/l, indicele de culoare - 0,85); leucopenie (3,6 x 10⁹/l) cu devierea formulei leucocitare spre stânga (neselectate - 18%, selectate - 62%), limfopenie (16%), trombocitopenie (195,0 x 10⁹/l), care în cazul dat se asociază cu sindrom antifosfolipidic secundar;
2. anomalii ale coagulării (protrombina - 22%);
3. sindromul inflamator s-a manifestat prin elevarea VSH-lui (65 mm/h), a fibrinogenului (5,2g/l), a proteinei C-reactive (96 un/l);
4. anomalii imunologice: anti-ADNdc-pozitiv (anamneză, în iunie 2008);
5. evaluând funcția hepatică s-au determinat transaminazele crescute (ALAT - 0,72 mmol/l, ASAT - 0,84 mmol/l). Ulterior s-a diagnosticat HCV - pozitiv (6,0/0,5);
6. dereglări ale funcțiilor renale și metabolice nu s-au depistat.

Investigațiile instrumentale au fost direcționate pentru a exclude afectările poliorganice.

Manifestări cardiovasculare:

Examenul ECG: ritm - sinus, FCC 64 b/min, AEC - orientată. Schimbări ale miocardului atrial, încărcarea atriului stâng. Microvoltaj. Sechele de tulburări de conducere intraventriculară. Bloc minor de ram drept a fasciculului Hiss. Semne de hipertrofie a ventriculului stâng. Tulburări ale proceselor de repolarizare.

Examenul ECO-CG: *Aorta ascendentă:* 40 mm, pereții indurați; *Atriul stâng:* 44 mm; *Ventriculul stâng:* DTDVS (diametru telediastolic al ventriculului stâng) 44 mm; SIV (septum intraventricular) 10 mm; PPVS (peretele posterior al ventriculului stâng) 10 mm; FE (fracție de ejeție) VS 59%; *Ventriculul drept:* 26 mm; *Atriul drept:* 40 mm; *Valva aortică:* indurată, amplituda deschiderii - 20 mm; *Pericardul* - îngroșat, calcificat. Lichid în cantitate moderată - 14 mm după PPVS, 12 mm - AD (atrium drept) bazal. (tab. 1).

Tabelul 1

Rezultatele Echo CG

Doppler Echo CG	Regurg	V max	GP max
Valva mitrală	II	Norma	Norma
Valva aortică	II	Norma	Norma
Valva tricuspida	II	Norma	Norma
Valva pulmonară	II	Norma	Norma

Funcția de pompă a miocardului VS este suficientă. Afectarea relaxării miocardului VS. PSAP (presiune sistolică a arteriei pulmonare) = 36 mmHg.

Concluzie: Indurația valvei aortice, a valvei mitrale. Dilatarea moderată a atrului stâng, a atrului drept, ventriculului drept. Îngroșarea foștelor pericardului, lichid în cantitate moderată. Insuficiența valvei mitrale gr. II, valvei tricuspide gr. II, valvei pulmonare gr. II. HTP (hipertensiune pulmonară) moderată.

Examenul USG al organelor interne: schimbări difuze în parenchimul ficatului (hepatită). Colecist deformat. Deformare bilaterală a sistemului colector. Uter fibromatos.

Afectarea pulmonară:

Examenul radiografic al regiunii toracice: Pneumofibroză locală (fig. 1).

Tomografia Computerizată Spiralată (Bright Speed 16 Slises).

Concluzie: Fibroză postinflamatorie S9 și S8 a plămânului drept (fig. 2).

Afectarea coloanei vertebrale:

Examenul radiografic al coloanei vertebrale Th1-Th12: Se determină "bloc" Th8-Th9: sechele posttuberculoase. Spondilopatie degenerativă (fig. 3).

Tomografia Computerizată Spiralată a coloanei vertebrale (Bright Speed 16 Slises).

Concluzie: Osteohondroză dorsală generalizată gr. I-II. Hernia Schmorl, planșeul superior al corpului vertebral Th8. Bloc la nivelul corpului vertebral Th7-Th8 (fig. 4).

Afectarea sistemului nervos central

Tomografia Computerizată Spiralată a creierului (Bright Speed 16 Slises).

Concluzie: Chist postoperator în emisfera stângă a creierului. Angioencefalopatie.

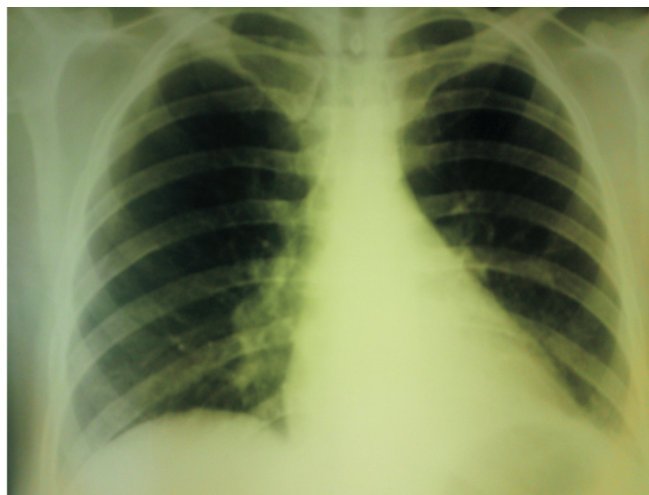


Fig. 1. Radiografia regiunii toracice.

Afectarea oculară

Consultația oftalmologului.

Concluzie: Coreoretinită centrală. Edem macular.

Conform criteriilor propuse de Colegiul American al Reumatologilor (ACR), revăzute în 1997 pentru diagnosticul de LES s-au stabilit criteriile elucidate în tab. 2.

S-a confirmat diagnosticul clinic de:

Lupus eritematos sistemic, evoluție cronică, gradul de activitate II-III (SLEDAI-65/105), cu afectarea tegumentelor (rash malar, fotosensibilitate, alopecie); articulațiilor (artrită,

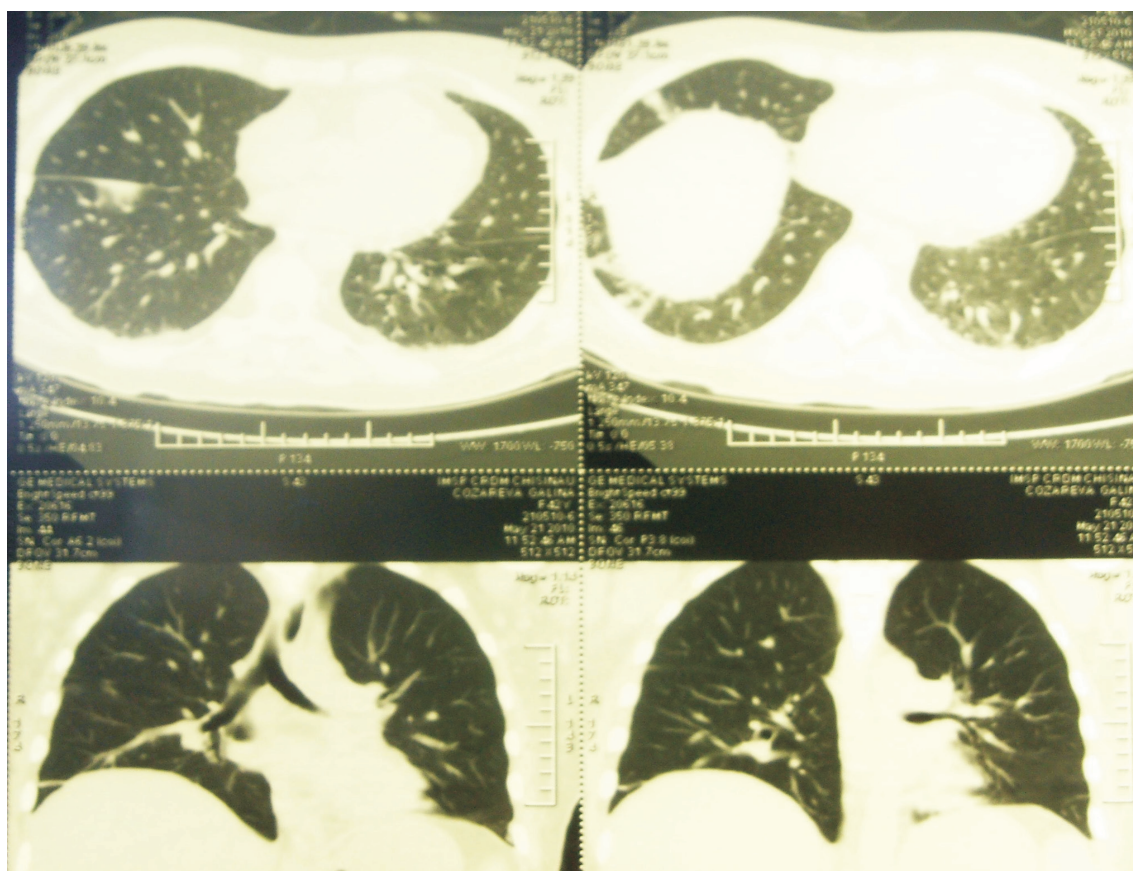


Fig. 2. Tomografia computerizată a regiunii toracice.

artralgii); mușchilor (mialgii); vaselor (sindromul Raynaud, *livedo reticularis*); cordului (pericardită, ICC CFII (NYHA)); pulmonară (pneumofibroză bazală); rinichilor (nefrită lupică (anamneză)); sistemului nervos central (cefalee, convulsii tonice). Sindrom antifosfolipidic secundar, afectarea țesutului reticuloendotelial (limfadenopatie), globulii ocular (coreoretinită centrală, edem macular).

Spondilită tuberculoasă cu afectarea regiunii toracice Th6-Th8 (1991).

Encefalopatie discirculatorie mixtă (posttraumatică, radiculoneuropatică, vertebrogenă) gr. II. Epilepsie posttraumatică cu crize convulsive tonice (ultimul acces 9^o, 20.05.2010) pe fundalul de reducere a dozelor de preparate anticonvulsivante.

Hepatită cronică de etiologie virală C (Anti HCV - pozitiv), activitate moderată.

Fibromiom uterin.

Pacienta a administrat tratament cu glucocorticosteroizi (Tab. Metilprednisolon 12 mg/zi), preparate antiinflamatoare nesteroidiene în cure scurte, miorelaxante, vasculare, anticoagulante (Tab. Warfarină 3 mg/zi), preparate antibacteriene (amoxicilină + acid clavulanic 2,0 gr/zi în asociere cu preparate antimicotice Tab. Fluconazol 150 mg la 4 zile), preparate de calciu (1500 mg/zi) în asociere cu vitamina D3 (800 UN).

Având în vedere activitatea înaltă a bolii, lipsa efectului pozitiv al Tab. Metilprednisolon 12 mg/zi, afectarea sistemului nervos central (acesele epileptice au devenit mai dese și exprimate, persistența subfebrilității (până la 37,5°C) și

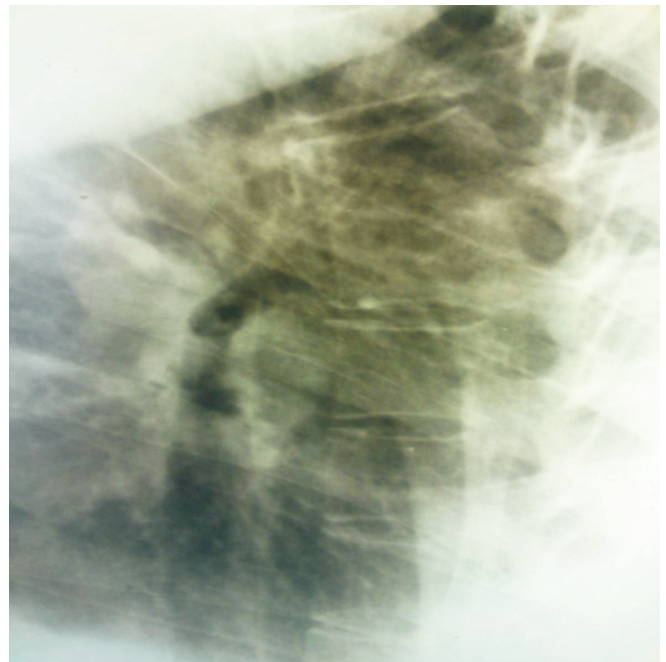


Fig. 3. Radiografia coloanei vertebrale.

diagnosticarea sindromului antifosfolipidic secundar, a fost recomandată Semi-puls terapia cu Sol. Metilprednisolon 250 mg i/v în perfuzie, 3 zile în asociere cu Heparină 5000 UN (pentru a exclude complicațiile trombotice).

De obicei, la pacienții cu LES fără implicarea renală activă

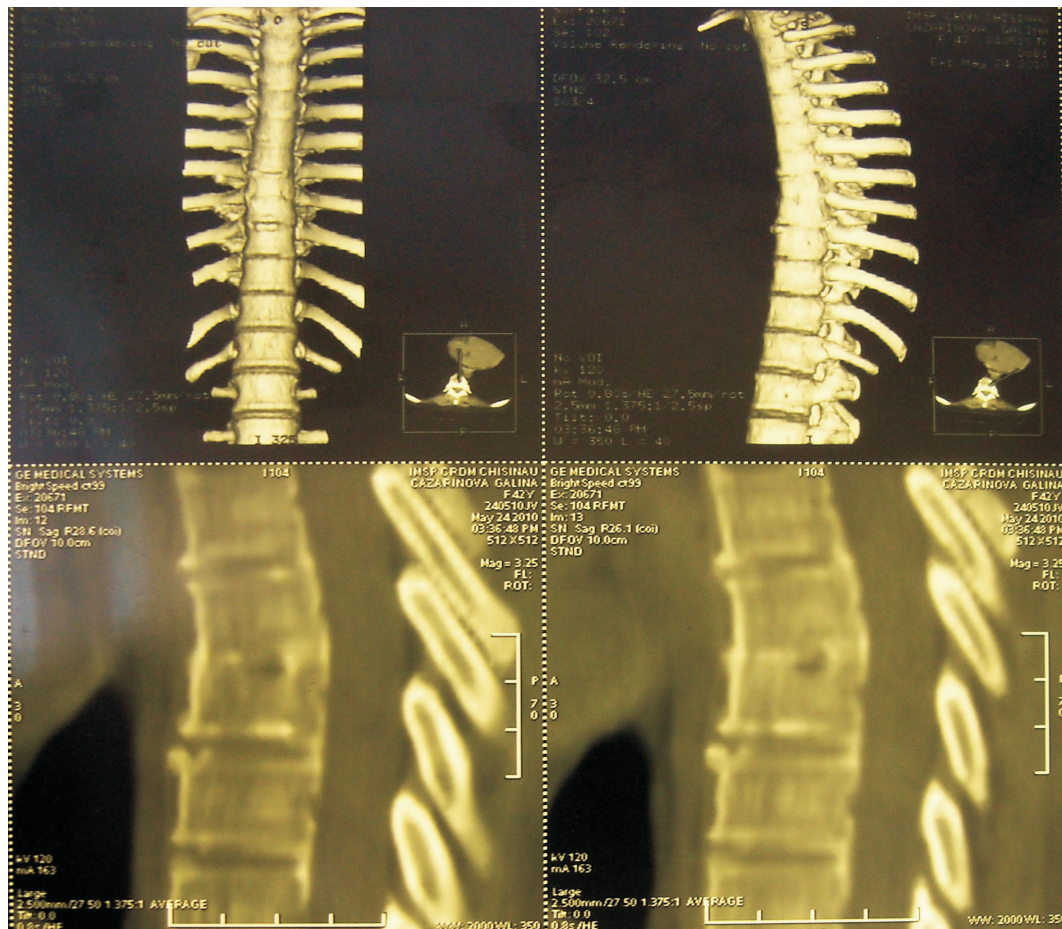


Fig. 4. Tomografia computerizată a coloanei vertebrale.

CAZURI CLINICE

în procesul patologic (în cazul nostru), activitatea bolii se julează cu administrarea Puls-terapiei cu glucocorticosteroizi, iar ulterior pacientului i se administrează Metilprednisolon în doza de susținere, 8-16 mg/zi.

În pofida acestui fapt, starea bolnavei s-a agravat (febră până la 38,2°C), s-au accentuat mialgiile și artralgiile. S-au înrăutățit parametrii biochimici (Hb - 88, Er - 2,8, fibrinogenul - 5,7, VSH - 62 mm/h).

Lipsa de răspuns și agravarea stării generale a impus creșterea dozelor de glucocorticosteroizi (Tab. Metilprednisolon 24 mg/zi) și redistribuirea lor precoce de la ora 6.00 până la 12.00 cu monitorizarea atentă a evoluției spondilitei tuberculoase. Pacienta s-a externat cu o recuperare progresivă a procesului autoimun sistemic, neprezentând date care să confirme reactivarea procesului tuberculos. S-a recomandat evidența lunară la reumatolog și ftizioosteolog pentru excluderea reactivării procesului specific.

Discuții

Hepatita cronică B și C sunt infecții provocate de virusul VHB și VHC. Aceștia pot provoca hepatita acută sau cronică,

Tabelul 2

Criterii	Rezultate
1. Rash malar: eritem facial fix;	Prezentă
2. Lupus discoid: plăci eritematoase cu cruste cheratozice aderente;	Absentă
3. Fotosensibilitate: rash cutanat;	Prezentă
4. Ulcerații orale: ulcerații orale sau nazofaringiene nedureroase;	Absentă
5. Artrită: artrită neerozivă, afectând 2 sau mai multe articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat;	Prezentă
6. Serozită: pericardită, pleurită;	Prezentă
7. Afectarea renală: proteinurie persistentă peste 0,5g/zi sau cilindri celulari hematici, granuloși sau micști;	Absentă
8. Afectarea neurologică: convulsii sau psihoză;	Prezentă
9. Afectare hematologică: anemie hemolitică cu reticulocitoză, sau leucopenie (< 4000/mm ³), trombocitopenie (< 100.000/mm ³);	Prezentă
10. Anomalii imunologice: anticorpi anti-ADNc, sau prezența de anticorpi anti-Sm, sau anticorpi antifosfolipidici;	Pozitiv
11. Anticorpi antinucleari.	Negativ
Total 7 criterii (> = 4 confirmă diagnosticul pozitiv de LES)	

Pentru aprecierea activității bolii s-a calculat scorul SLEDAI:

Determinarea activității bolii LES (SLEDAI score), 1992			
Puncte	SLEDAI	Manifestări	Determinarea
8	+	Convulsii	De exclus metabolic, infecțios și medicamentos
8	+	Psihoze	Dereglaarea capacității de a efectua acțiuni în regim normal, înțelege realitatea, halucinații, scăderea capacităților de asociere, gândire stranie, comportament dezorganizat, excluzând uremia și efectele medicamentoase
8	+	Schimbări organice ale creierului	Schimbarea logicii și orientării în spațiu, memoriei și capacităților intelectuale, incluzând incapacitatea de a se concentra, vorbire fără legătură și insomnie sau somnolență de zi, creșterea activității psihomotorii
8	+	Schimbări oculare	Exsudat seros sau hemoragie, neurită a nervului optic, excluzând hipertensiunea arterială, infecții și efecte medicamentoase
8	-	Dereglaarea nervilor craniali	Neuropatie a nervilor craniali primar depistată cu neuropatie senzorială și motorie
8	+	Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, care nu răspunde la medicamente analgezice opioide
8	+	Dereglaarea circulației creierului	Primar depistată, excluzând urmările aterosclerozei
8	-	Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periungchiale
4	+	Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere
4	+	Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea creatininfosfokinazei sau date ale electromiografiei/biopsiei
4	-	Cilindurie	Cilindri granuloși sau eritrocitari
4	-	Hematurie	> 5 eritrocite în c/v, excluzând infecțiile și alte cauze
4	-	Proteinurie	> 0,5 g/24 de ore
4	-	Piurie	> 5 leucocite în c/v cu excluderea infecțiilor
2	-	Eruptions cutanate	Eruptions cu caracter inflamator
2	+	Alopecie	Creșterea focarelor de cădere a părului
2	-	Ulcere ale mucoaselor	Ulcere ale mucoaselor cavității bucale și nasului
2	-	Pleurită	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei
2	+	Pericardită	Depistată auscultativ , ECG, EcoCG
2	-	Scăderea complementului	Scăderea CH50, C3 sau C4 față de limitele normei
2	+	Anti ADN	Conjugare > 25% după metoda Farr
1	+	Febră	> 38°C. Excluderea infecțiilor
1	+	Trombocitopenie	< 100 000 x 10 ⁹ /l cu excluderea acțiunii medicamentelor
1	+	Leucopenie	< 3000 x 10 ⁹ /l cu excluderea acțiunii medicamentelor
Suma totală SLEDAI 65/105, ce indică activitatea înaltă a procesului			

ciroza ficatului și carcinomul hepatocelular. Mai multe studii au sugerat că VHB și VHC cronice pot acționa ca un mecanism de declanșare pentru dezvoltarea patologiilor reumatice autoimune. Au fost furnizate probe care arată prezența anticorpilor anti-ADN în serul pacienților cu infecții cronice cu VHB și VHC [6]. Prevalența de anti-ADN la pacienții cu infecție cronică cu VHB și VHC este, evident, mai mare decât cea a pacienților cu LES. Dovezi pentru prezența de anti-ADN la acești pacienți includ teste de imunofluorescență, ELISA, și immunoblotting.

Anti-ADN este prezent nu numai la pacienții cu LES, dar, de asemenea, la pacienții cu infecție cronică cu VHB și VHC. Acest rezultat este în contrast cu un consens general că anticorpii anti-ADN sunt exclusiv detectați în serul pacienților cu LES. Infecțiile cronice cu VHB și VHC au fost asociate cu dezvoltarea bolilor autoimune, inclusiv vasculite, SS și crioglobulinemie mixtă [7, 9].

Infecția cu VHB și VHC poate produce ANA, RF, anti-musculară netedă, anti-LKM, antimicrosome, și anticorpi anti-tiroidieni [4]. Semnificația de anticorpi anti-ADN la pacienții cu infecție cronică cu VHB și VHC nu este clară. Acești pacienți nu prezintă manifestări clinice de LES. Este cunoscut faptul că VHB nu este citopatic. Deteriorarea celulelor hepatice apare ca o consecință a răspunsului imun al gazdei hepatocitelor infectate cu virus. Prin urmare, nu este de mirare dacă anticorpii anti-ADN, ca și alți autoanticorpi în boli autoimune, sunt detectați la pacienții cu infecție VHB sau VHC.

Infecția cu VHB și VHC poate provoca daune, inclusiv inflamație hepatică, necroză fragmentată, sau regenerare nodulară. Producția de anticorpi anti-ADN poate fi asociată cu proliferarea celulelor anormale care a crescut în cursul infecției cronice cu VHB și VHC [2, 5].

Distribuția izotip de anticorpi anti-ADN la pacienții cu infecție cronică cu VHB și VHC este predominantă IgG (80% și 62% la pacienții cu infecție VHB și VHC, respectiv). IgM anticorpi anti-ADN reprezintă încă un izotip minor (20% și 11% la pacienții cu infecție VHB și VHC, respectiv [8, 10]. La moment nu se știe când anti-ADN este produs și cât timp va persista la pacienții cu infecție VHB și VHC.

Toți pacienții au o condiție de bază pentru infecții intercurrente asociate cu imunitate scăzută. Recent tuberculoza asociată a atras o atenție considerabilă. Pe de altă parte, au apărut doar rapoarte sporadice de infecție TBC la pacienții cu LES. S-a creat impresia generală că o astfel de asociere a fost mai puțin frecventă, chiar și la cei tratați cu steroizi și medicamente imunosupresive. Este necesar de a conștientiza relația dintre LES și tuberculoză.

Prevalența relativ mare a infecțiilor specifice printre bolnavii cu LES, sugerează ideea că medicii ar trebui să fie

conștienți de acest potențial pericol. Acest lucru este valabil mai ales în regiunile geografice cum ar fi Republica Moldova, unde incidența TBC este în jur de 753 de cazuri noi pe an [11] și este, probabil, de două ori mai mare numărul de cazuri nediagnosticate. În pofida acestei conștientizări, intervalul mediu între prezentare și diagnostic este de 25 de luni (interval important 1-3 luni). În general, a durat o perioadă mai lungă pentru a stabili diagnosticul definitiv, în cazuri de infecții extrapulmonare. Experiența descrisă în literatura de specialitate sugerează că orice episoade prelungite de febră, tuse, spută, dispnee, și pierderea în pondere ar trebui să fie privite cu suspiciune. Infiltratele pulmonare inexplicabile, limfadenopatia, pleurezia, ascita ar trebui să fie evaluate agresiv pentru tuberculoza activă și să nu fie atribuite bolii originale. Iar severitatea LES și dozarea de glucocorticosteroizi pot duce la dezvoltarea procesului tuberculos și a infecției virale hepatice, cu creșterea mortalității generale.

Bibliografie

1. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*. 2004;i:1176-8.
2. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 2001;21:643-8.
3. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, et al. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;21:37-44.
4. Kurki P, Vanderlaan M, Dolbeare F, et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA/cyclin) during the cell cycle. *Exp Cell Res*. 2006;166:209-19.
5. Lee P, Urowitz MB, Bookman AAM, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Q J Med*. 2007;46:1-32.
6. Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM. Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol*. 2008;121:2228-34.
7. Prelich G, Stillman B. Coordinated leading and lagging strand synthesis during SV40 DNA replication in vitro requires PCNA. *Cell*. 2008;53:117-26.
8. Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, et al. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;17:1-10.
9. Takasaki Y, Fishwild D, Tan EM. Characterization of proliferating cell nuclear antigen recognized by autoantibodies in lupus sera. *J Exp Med*. 2004;159:981-92.
10. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol*. 2009;44:93-151.
11. www.ms.gov.md

Corresponding author

Vilcova Svetlana, Medical Resident Rheumatologist

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

11, Aleco Russo Street

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: 438011

E-mail: s_bargan@mail.ru

Manuscript received October 25, 2010; revised manuscript

January 31, 2011

Octogenari notorii ai chirurgiei basarabene

R. Șerbina, Gh. Ghidirim, N. Gladun, Gh. Anghelici, A. Vascan

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Vârsta noastră se măsoară după intensitatea vieții.

G. Călinescu

Pavel Bâtcă



S-a născut în Chișinău, la 7 octombrie 1927. În 1946 a absolvit școala medie nr. 4 din Chișinău. Apoi a urmat înscrierea la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, facultatea Medicină generală, pe care a absolvit-o cu mențiune în 1951.

Și-a început activitatea de medic în satul Șişcani, raionul Cărpineni, continuându-și studiile în Secundariatul clinic din 1952, la catedră, sub conducerea

prof. Rîjov P.V., fiind concomitent asistent la aceeași catedră. În 1957 a susținut teza de candidat în științe medicale la tema: „Osteosinteza intramedulară a oaselor tubulare lungi”.

Începând cu 1952 și până în 1964 a activat în calitate de asistent, apoi conferențiar la aceeași catedră. Din 1964, timp de 27 de ani (până în 1991) a deținut funcția de șef al catedrei Chirurgie de Spital. Acumulând o experiență semnificativă în domeniu, în 1972 a susținut teza de doctor habilitat în medicină la tema: „Tratamentul chirurgical al obliterațiilor vasculare acute și cronice” sub conducerea prof. Krakovschi N. I. în cadrul Institutului „V. V. Vișnevski” din Moscova.

A urmat o activitate importantă de chirurg vascular, rezolvând majoritatea cazurilor de patologie acută vasculară pe întreg teritoriul Republicii Moldova. În 1979, cu concursul nemijlocit al profesorului Pavel Bâtcă, a fost inaugurată secția

de chirurgie vasculară în cadrul Spitalului Clinic Republican, care activează până în prezent. Un rol important îl are profesorul Pavel Bâtcă și în inaugurarea Secției de chirurgie septică abdominală unde prin implementarea tratamentului peritonitelor grave prin metoda „abdomenului deschis”, a permis reducerea letalității de la 80% la 28-30%.

Sub conducerea competentă a profesorului Pavel Bâtcă au fost susținute 5 teze de doctor în medicină și 2 teze de doctor habilitat în medicină.

Până în prezent, activitatea lui editorială s-a soldat cu peste 150 de publicații, două brevete de invenție, fiind și autorul a trei monografii. Este mândru de faptul că a contribuit personal la crearea serviciului de anestezie, diversificând astfel volumul operațiilor efectuate în cadrul serviciului chirurgical.

Consideră Chirurgia ca și o specialitate dificilă și complexă, iar chirurgul, după părerea profesorului, trebuie să posede următoarele calități: să fie muncitor, exigent, mai ales față de sine, să fie punctual, să perceapă ușor și să implementeze tot ce apare nou în medicină, să fie sănătos, perseverent și să aibă o familie unită, care i-ar asigura liniștea, de care are nevoie un chirurg cu o viață atât de zbuciumată.

Astăzi, împlinind o vârstă venerabilă, are planuri de viitor, este disponibil și deschis pentru cei tineri și împarte cu generozitate din vasta sa experiență de viață și, mai ales, din cea chirurgicală. Modest, timid, dar și foarte hotărât, cu un simț fin al umorului – așa îl cunoaște societatea chirurgicală din Moldova.

Îi dorim multă sănătate și noi realizări întru binele și prosperarea medicinei moldave!

Eugen Maloman



Ilustrul chirurg s-a născut la 1 martie 1928, la Chișinău, în familia lui Nichita și Elena Maloman. Pe parcursul anilor 1934-1945 a fost elev la școala primară de băieți nr. 2 a Liceului Militar „Regele Ferdinand 1” din Chișinău, apoi la Liceul Militar din Craiova.

În 1946 este înmatriculat la Facultatea de Medicină generală a

Institutului de Medicină din Chișinău, pe care a absolvit-o cu eminentă în 1951.

Carierea de medic chirurg o începe la Puhăceni. Peste trei ani devine șef de secție Chirurgie, apoi medic-șef al raionului Bulboacă. În perioada 1957-1960 devine doctorand în cadrul Clinicii Chirurgie de Spital, condusă de profesorul P. V. Râjov. În 1962 susține teza de doctor în medicină. Ulterior a parcurs calea pe scara ierarhică de la asistent la Institutul de Medicină din Chișinău, la conferențiar și apoi, în 1967, a fost numit șef de catedră Chirurgie, Facultatea Stomatologie și Igienă

Sanitară. În perioada de maturizare profesională, medicul în devenire Eugen Maloman a fost susținut de celebrul manager al organizării sănătății publice Nicolae Testemițanu, care a promovat noua generație de medici autohtoni: Nicolae Anestiade, Constantin Țăbărnă, Pavel Bătcă, Diomid Gherman, Gheorghe Paladi.

Teza de doctor habilitat în medicină la tema „Posibilitățile de ameliorare a rezultatelor tratamentului peritonitei difuze”, sintetizează experiența de tratament chirurgical a 615 pacienți cu peritonită acută difuză și analizează investigațiile științifice efectuate la acești pacienți. După susținerea tezei i se conferă titlul de Profesor Universitar în 1982. În același an a fost desemnat în funcția de chirurg principal al Ministerului Sănătății.

Din 1986 devine un așa zis dirijor-inovator al catedrei Chirurgie a Facultății de Perfecționare a Medicilor și chirurgul de frunte al Ministerului Sănătății. În această perioadă, procesul didactic și curativ a cunoscut o continuă dezvoltare, implementându-se noi metode de tratament și management chirurgical.

Grație profesorului Eugen Maloman, în clinică au fost aplicate multe realizări ale medicinei moderne și ale experienței avansate cum ar fi: metode optime de tratament al peritonitei generalizate, rezecția gastrică Billroth-1 în modificarea K. Nakayama, operații menajante în ulcerul gastro-duodenal, diversificarea operațiilor bilio-pancreatice.

Din momentul investirii dlui Eugen Maloman în funcția de Chirurg Principal al Ministerului Sănătății, distinsul profesor a desfășurat o activitate prodigioasă managerială cu șefii secțiilor chirurgie, chirurgii specialiști ai clinicilor chirurgicale, obținând în trei ani o ameliorare substanțială a rezultatelor asistenței chirurgicale programate și de urgență, indicii chirurgicali fiind la un nivel superior față de cei din fosta URSS.

Fiind vicepreședinte al Societății Republicane de Chirurgie, a impulsionat implementarea inovațiilor din domeniul chirurgiei autohtone și mondiale. A promovat relațiile de colaborare cu

chirurgii din România, organizând împreună cu Academicianul Gheorghe Ghidirim Asociația Chirurgilor din Moldova și Secția Republicană a Asociației Medicale Balcanice.

În anii 1993-1999 a fost desemnat președinte al Consiliului Științific de atestare a tezelor de doctor în medicină. La propunerea și la insistența profesorului Eugen Maloman rectoratul universității și Ministerul Sănătății au înființat în 1991 rezidențiatul chirurgical ca formă principală de specializare primară.

În anii 1993-1998 și-a adus contribuția la susținerea a 46 de teze de doctor și doctor habilitat. Sub conducerea sa competentă au fost realizate două teze de doctor habilitat și opt teze de doctor în medicină. A publicat circa 200 de lucrări științifice, inclusiv monografiile și elaborări metodice.

Drept confirmare a vocației sale de cercetător, i s-a conferit titlul Om Emerit în Știință și a fost decorat cu ordinul Gloria Muncii.

Profesorul Eugen Maloman este membru al Academiei de Științe din New York și al Societății Române de Chirurgie. În repetate rânduri a reprezentat știința medicală din republică la diferite simpozioane și congrese internaționale.

Multe generații de studenți i-au ascultat cu interes cursurile, recunoscându-i calitatea de mentor, tot așa cum mulți pedagogi și savanți i-au apreciat calitățile deosebite de organizator al procesului de învățământ și investigație științifică. Astăzi, în calitate de profesor-consultant, ca și în perioada când deținea responsabilitatea funcției de șef de catedră, contribuie la implementarea metodelor avansate de instruire în cadrul cursurilor de perfecționare a nivelului profesional al medicilor chirurghi.

Profesorul universitar Eugen Maloman, doctor habilitat în medicină, Om Emerit, Chirurg de frunte al Ministerului Sănătății (1982-2006) se înscrie în pleiada personalităților notorii ca și un chirurg iscusit, pedagog talentat, savant neobosit și un om cu o aleasă erudiție.

Îi dorim multă sănătate, prosperitate și noi realizări întru binele poporului basarabean!

Constantin Țăbărnă



Renumitul chirurg Constantin Țăbărnă s-a născut la 1 ianuarie 1929, în satul Sângerei-Vechi, județul Bălți. A fost absolvent al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1950). Și-a început parcursul profesional în calitate de chirurg al Spitalului raional Lazo (acum Sângerei). Din 1951 revine la *Alma mater*, dedicându-și întreaga activitate USMF “N. Testemițanu”. În 59 de ani de activitate fructuoasă a parcurs calea de la asistent până la șef de clinică chirurgie.

A susținut cu succes teza de candidat în științe medicale pe echinococoză pulmonară (1956), iar în anul 1966 – teza de doctor habilitat în domeniul chirurgiei septice pulmonare.

Între anii 1963-1999 muncește cu dăruire și pricepere în funcția de șef Catedră Chirurgie, iar din 1999 – în cea de șef al clinicii Chirurgie “Sfânta Treime” a Catedrei Chirurgie 2 a USMF “N. Testemițanu”.

Fondator al unei școli chirurgicale, își indeplinește cu multă demnitate funcția de conducător și consultant științific la susținerea tezelor a 7 doctori habilitați și 36 de doctori în științe medicale. Este autor al 8 invenții, 15 monografii și peste 400 de lucrări științifice.

Om Emerit (1978) și Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova (1980), Cavaler al Ordinului Republicii,

Membru Titular al Asociației Mondiale a Chirurgilor ISS/SIC (1988) și al Academiei de Științe din New-York (1995), Academician Onorific al Academiei Republicii Moldova (2001), profesor universitar, Constantin Țăbărnă, celebru chirurg și savant cu renume mondial, a împlinit la începutul anului curent respectabila vârstă de 81 de ani.

Academicianul Constantin Țăbărnă a fost cu adevărat un om-legendă, un fenomen al culturii medicale din republică, absolvent al primei promoții de medici din Moldova, deci, unul din pilonii de bază ai Universității unde a lucrat permanent timp de 60 ani. Chirurg de excepție, pedagog de vocație, savant cu mare reputație – aceste și alte calitative au întregit numele său, conturându-i în așa fel aureola de om al faptei, devotat până la sacrificiu profesiei.

A fost printre primii cărturari ai băștinei, exemplul lui fiind continuat și de alți consăteni inclusiv și de fratele Gheorghe (actualmente academician) și sora Olga, de asemenea medici.

Rolul de deschizător de drumuri i-a revenit, totuși, dumealui, ceilalți purtându-i respectul și avându-l mereu drept reper de moralitate. De aici și acea mare popularitate de care s-a bucurat în rândul băștinașilor și nu numai. Dintr-o simplă curte țărănească au pornit trei medici, apoi au îmbrățișat specialitatea feciori și nepoți, nepoțele, făcând ca arborele dinastiei țăbărnene să crească falnic și viguros.

A făcut liceul la Bălți, luând în 1945 admiterea la Universitatea din Cernăuți, facultatea Medicină Generală. Peste puțin timp află că și la Chișinău și-a deschis ușile Institutul de Stat de Medicină și decide imediat să se transfere la instituția din capitala Moldovei. Era etapa imediată postbelică, cu diverse boli și sărăcie, cu ani de foamete și deportări în Siberia a multor gospodari.

După prima sesiune s-a învrednicit de o bursă guvernamentală (stalinistă), în continuare ținând piept exigențelor zilei, studiind cu sârguință medicina, ba chiar ajutându-i pe cei de acasă din bursa sa.

Dorința de a deveni chirurg încolțise în sufletul său dornic de afirmare încă din anii studenției. Aici întâlnește figuri proeminente, profesori cu renume, sosiți în urma unor circumstanțe cunoscute din Sankt – Petersburg. A absolvit facultatea cu Diplomă de Merit, activând un timp scurt în calitate de chirurg la baștină. A urmat secundariatul clinic la catedra redutabilului chirurg Alexei N. Lvov. Era tânăr și vivace, ambițios și plin de optimism.

A fost un timp în fruntea Comisiei de admitere la institut, zece ani decan la Pediatrie și Medicină generală, concomitent ținea prelegeri, lecții practice, aduna și sintetiza materiale pentru cele două teze științifice, fiind îndrumat de profesorul Nicolae Testemițanu, care l-a sprijinit în momentele decisive ale activității sale științifice. La realizarea ambelor teze și-au dat concursul chirurgi cu renume, precum Nicolai N. Kukin, Boris E. Frankenberg, Victor I. Strucicov, Boris V. Petrovski, Vladislav I. Socolov, Armaz V. Grigorean, etc. A fost și a rămas recunoscător acestor personalități pentru mărinimia și bunătața, de care au dat dovadă atunci, la momentul oportun al carierei sale științifice.

Noi, discipolii domniei sale, am simțit mai mult ca oricine acest lucru: era foarte sociabil și săritor la nevoie, gata oricând să-ți acorde ajutor, simțind o datorie și o plăcere prin orice gest de a face bine cuiva!

Timp de 37 de ani a condus catedra Chirurgie, a scris și publicat peste 400 de lucrări științifice, inclusiv 17 monografii, găsim timp și pentru elaborarea unor metode inedite de diagnostic și tratament, a contribuit în mod direct la pregătirea a 36 de teze de doctor și doctor habilitat în medicină.

Timp de 20 de ani a fost în fruntea Consiliului de experți al Ministerului Sănătății și în cadrul Comisiei Superioare de Atestare a RM.

Aproape zilnic s-a aflat la masa de operație, salvând mii de vieți. Domnul l-a înzestrat cu calități alese, cu energie inepuizabilă.

Ne bucurăm că pământul acesta multpătimit, în decursul istoriei sale milenare, a născut oameni de așa probitate, oameni cu atâta autoritate între semeni. A fost cunoscut și stimat în lume ca și acasă. A prezentat ample și apreciate rapoarte la congresele mondiale ale chirurgilor din Lisabona (Portugalia), Acapulco (Mexic), Viena (Austria), Bruxelles (Belgia) etc.

Din anul 1988 a fost membru al Asociației Mondiale a Chirurgilor ISS-SIC, șase ani - membru de onoare al AȘ a RM. Zece ani - profesor la catedra Chirurgie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu”, șef al clinicii de chirurgie „Sfânta Treime”.

A fost Laureat al Premiului de Stat al RM, s-a învrednicit din partea conducerii țării de mai multe medalii și ordine. În 1977 a fost ales deputat în Sovietul Suprem al RSSM.

Meritele-i incontestabile în pedagogie, cercetare, activitatea clinică constituie deja un patrimoniu inestimabil al medicinei noastre, cea care l-a plasat în rândul celor mai merituoși chirurgi, colegi și discipoli ai săi - Nicolae Anestiadi, Natalia Gheorghiu, Vasile Lapușanschi, Ana Axelrod, Ana Aptecareva, Eugen Maloman, Pavel Bătcă, Eugen Simeniuc, Zoia Gorbușin, Gheorghe Ghidirim, Anton Spănu, Vladimir Hotineanu, Nicolae Gladun, Eustapie Cicală, etc.

În activitatea-i prodigioasă ca și chirurg, dl profesor s-a ocupat nemijlocit de: a) chistul hidatic-hepatic, pulmonar și poliorganice. Cu ani în urmă a inaugurat prima în republică secție de chirurgie toracică; b) chirurgia ficatului, a căilor biliare, inclusiv multitudinea problemelor legate de ciroză. A operat în toate spitalele din Republică: la Bălți, Tighina, Tiraspol și în multe alte localități.

În momentul finisării acestui material o veste tristă a cutremurat medicina basarabeană: la 7 octombrie 2010, după o boală grea s-a stins din viață academicianul de Onoare al AȘ RM, profesor universitar Constantin Țăbărnă.

Comunitatea medicală, profesorii, studenții, întreg colectivul USMF „Nicolae Testemițanu” regretă această grea pierdere.

Dumnezeu să-l odihnească în pace!

Șerbina Romeo, dr., conferențiar
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”
USMF „Nicolae Testemițanu”

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Foaia de titlu va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

2. Rezumatele vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

3. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții și concluzii. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

Atriclele de sinteză nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. Tabelele și figurile să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. Bibliografia în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Bd. Ștefan cel Mare, 192
MD-2004, Chișinău,
Republica Moldova
Telefon: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Титульный лист включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

2. Резюме печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. Текст статей клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

Обзорные статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. Список литературы печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

Пр. Стефана Великого, 192,
MD-2004 Кишинёв,
Республика Молдова
Телефон: (+37322) 222715
Факс: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

GUIDE FOR AUTHORS

* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. The title page includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

2. The abstract should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. The text of articles for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. Tables and figures type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

192, Bd. Ștefan cel Mare
Chisinau, MD-2004,
Republic of Moldova, Europe
Telephone: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md