

ARTICOLE ORIGINALE

SINDROMUL DE AGRAVARE RECIPROCĂ LA BOLNAVII CU COLECISTITĂ ACUTĂ DE VÂRSTĂ ÎNAINȚATĂ ȘI SENILĂ CU BOLI ASOCIATE GRAVE**RECIPROCAL AGGRAVATION SYNDROME IN SENILE PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS WITH SEVERE COMORBIDITIES****I. CIUTAC**

Dr. în med., conf. univ.

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

Rezumat

În lucrare sunt elucidate manifestările clinice ale colecistitei acute la un lot de 401 bolnavi de vârstă înaintată și senilă cu tare concomitente grave. Este descris și analizat sindromul de agravare reciprocă a patologiei de bază cu patologia cardiovasculară, diabetul zaharat și ciroza sub- și decompensată, stare care epuizează puterile de rezervă și agravează starea organismului, și care dictează aplicarea de urgență a chirurgiei miniinvazive laparoscopice – colecistolitostomia laparoscopică. Aplicarea tacticii miniinvazive la apogeul puseului de colecistită acută duce la diminuarea intensității sindromului de agravare reciprocă.

Summary

Authors present clinical features of acute cholecystitis in a group of 401 senile patients with severe comorbidities. Reciprocal aggravation syndrome of the main disease with cardiovascular pathology, diabetes mellitus and liver cirrhosis is described and analyzed, a situation that exhausts the compensatory reserves and worsens the general state and impose emergency or urgent performance of mini-invasive laparoscopic surgery: laparoscopic cholecystolithostomy. Mini-invasive tactics in an attack of acute cholecystitis leads to decrease of the reciprocal aggravation syndrome.

Actualitatea problemei

Cu mai mult de 100 ani în urmă eminentul clinicist rus S. P. Botkin a relatat despre dereglările reflectorii din partea cordului în colica biliară [1]. Investigațiile clinice au demonstrat că aproximativ 52% de bolnavi cu colecistită suferă de cardialgie, în 16,2 cazuri apar dereglări ale ritmului cardiac iar la 60% din pacienți survin schimbări difuze ale miocardului, care se accentuează în colecistita distructivă, care derulează cu intoxicație severă [3]. În declanșarea leziunilor miocardului la bolnavii cu colecistită acută în afară de acțiunea reflectorie a veziculei biliare asupra inimii tot mai mult s-a relevat factorul toxic în apariția tulburărilor funcției sistemului cardio-vascular [8].

Alți autori [4] socot că accelerarea ritmului cardiac, apariția extrasistolelor și fibrilației atriale, acutizării tulburărilor circulației coronariene până la infarct se datorează cu preponderență agravării insuficienței coronariene la moment la bolnavii cu cardiopatie ischemică din cauza colecistitei acute distructive și complicațiilor ei (icter mecanic, pancreatitei etc.) factorul declanșator principal fiind progresarea și creșterea intoxicației.

Agravarea patologiei de bază și celor concomitente se mai observă și în colecistita acută asociată cu diabetul zaharat. Se

știe că la bolnavii cu diabet zaharat colecistita acută evoluează mai grav ca de obicei. Dezvoltarea procesului inflamator în vezicula biliară conduce la decompensarea metabolismului glucidic în rezultatul căruia se declanșează acidoza subcompensată, apare intoleranța țesuturilor la glucide, se mărește rezistența bolnavului la insulină [2, 6]. Pe acest fond se înrăutățesc proprietățile reologice ale sângelui, se mărește potențialul trombogen, acest proces fiind cu atât mai accentuat, cu cât este mai mare vechimea diabetului [2]. Este diminuată rezistența la infecția bacteriană la bolnavii cu diabet din cauza micșorării activității fagocitare a leucocitelor, survine depresia imunologică generală [7, 8]. Toți acești factori predispun la dezvoltarea rapidă a schimbărilor distructive din colecist și care repede duc la complicații septicopurulente. Are loc agravarea reciprocă a ambelor patologii, iar dozele de hipoglicemizante administrate până la boală sunt insuficiente. Factorii suplimentari a apariției sindromului de agravare reciprocă este vârsta, caracterul patologiei concomitente, gravitatea diabetului, virulența infecției, reactivitatea organismului [2, 6, 9, 10].

O altă patologie, care se poate agrava pe fundal de colecistită acută este ciroza sub- și decompensată, care se poate complica cu progresarea insuficienței hepatocelulare și ascitei [5].

Scopul lucrării

Analiza corelației sindromului de agravare reciprocă a colecistitei acute cu patologia concomitentă cardiovasculară, a diabetului zaharat și cirozei sub- și decompensate la bolnavii în etate cu risc operator major.

Material și metode

Sub supravegherea noastră au fost 401 pacienți cu colecistită acută, de vârstă înaintată și senilă cu tare concomitente grave, selectați în perioada anilor 1981-2009. Bărbați au fost 115, femei 286. Analiza vârstei a arătat că 166 (41,4%) pacienți au avut vârsta între 61-70 ani, 172 (42,9%) – între 71-80 ani, 56 (14%) – între 81-90 ani, iar la 7 (1,7%) vârsta a variat între 91-97 ani. Mai mult de jumătate de pacienți 235 (58,6%) au fost mai în vârstă de 70 ani. La laparoscopie colecistita catarală depistată în 126 (31,4±2,3%) cazuri, flegmonoasă în 242 (60,3±2,4%) cazuri și flegmonoasă-gangrenoasă în 33 (8,2±1,4%) cazuri.

În afară de aceasta, la majoritatea bolnavilor – 290 (72,3±2,2%) – colecistita acută a fost complicată. Patologia căilor biliare identificată la 133 bolnavi – 121 coledocolitiază din ei la 24 cu papilostenoză asociată, 12 pacienți cu papilostenoză izolată. Din acești bolnavi în 110 cazuri coledocolitiază și papilostenoză s-a complicat cu icter mecanic din care la 49 suplimentar s-a constatat colangită acută însoțită de insuficiență hepatică acută.

Infiltrat paravezicular s-a constatat în 122 (42,1±2,9%) cazuri, pancreatită edematoasă – în 76 (26,2±2,6%) cazuri, abces paravezicular în 9 (3,1±1,0%) cazuri, peritonită locală în 23 (7,9±1,6%) cazuri, peritonită difuză în 9 (3,1±1,0%) cazuri. La mai mult de 1/3 din pacienți complicațiile au fost multiple.

Majoritatea bolnavilor s-au internat în stare gravă, cauzată de patologia cardiovasculară, pulmonară, endocrinologică, acutizate de declanșarea colecistitei, iar în multe cazuri și de intoxicația provocată de inflamația distructivă a colecistului și icterului mecanic.

Patologia cardiovasculară în diferite combinații s-a întâlnit practic la fiecare bolnav. Din acest contingent boala hipertonică constatată la 204 (50,9±2,5%, $p < 0,001$) pacienți, cardiopatie ischemică cu angor pectoral de efort sau stabil la 207 pacienți, infarct miocardic acut la internare pe fon de colecistită distructivă la 5 (1,2±0,5%, $p > 0,05$) pacienți, tulburări acute a circulației miocardului la 9 (2,2±0,7%, $p < 0,05$) pacienți, infarct miocardic vechi la 34 (8,5±1,4%, $p < 0,001$) pacienți, care 9 (26,5%) l-au suportat dublu, tulburări de ritm și conducere (fibrilație atrială, bloc de conducere gr II-III) la 139 (34,7±2,4%, $p < 0,001$) pacienți, insuficiența circulatorie gr. II-III-IV-V la 153 (38,2±2,4%, $p < 0,001$) pacienți, vicii mitrale și aortale la 9 (2,2±0,7%, $p < 0,05$) pacienți. La bolnavii cardiaci în 151 (37,7±2,4%, $p < 0,001$) cazuri a fost depistată patologia ficatului: hepatite cronice de stază avea 123 (81,5%) și ciroze hepatice – 28 (18,5%).

Patologia pulmonară a fost depistată la 203 (50,6±2,5%) bolnavi. La 173 (37,7±2,4%, $p < 0,001$) bolnavi a fost diagnosticat pneumoscleroză difuză cu emfizem pulmonar. Bronșită cronică obstructivă asociată cu altă patologie pulmonară marcată în 113 cazuri din care la 16 (14,2%) cu component astmatic. Din cazurile enumerate insuficiența respiratorie gr. II-III a fost constatată la 42 (10,5±1,5%, $p < 0,001$) pacienți. La 7 (1,7±0,6%, $p < 0,05$) bolnavi au fost diagnosticate diferite forme ale tuberculozei, iar la 11 (2,7±0,8%, $p < 0,01$) bolnavi s-a constatat la internare pneumonie acută.

Diabetul zaharat a fost depistat la 50 (12,5±1,7%, $p < 0,001$) bolnavi, dintre care la 8 (16,0%) – forma gravă. Obezitate de

gr. II-III a fost observată la 64 (15,9±1,8%) pacienți, la 15 (3,7±0,9%) – cașexie senilă. În 8 (1,9±0,7%, $p < 0,05$) cazuri a fost constatată hemipareză după ictus cerebral, în 64 (15,9±1,8%) cazuri fiind identificată altă patologie. La lotul de 401 bolnavi au fost depistate în total 1584 maladii sau în mediu câte 3,9±0,3 maladii.

Vârsta bolnavilor, patologia concomitentă severă, complicațiile multiple, au determinat la acești pacienți un risc operator major, din care cauză li s-a aplicat colecistolitostomia laparoscopică miniinvazivă în diferite variante, ca primă etapă sau metodă definitivă a tratamentului chirurgical.

Particularitățile manifestărilor clinice ale bolii

Diagnosticul clinic a colecistitei acute, atât la etapa prespitalicească, cât și în condițiile de staționar, la bolnavii de vârstă înaintată și senilă (mai ales după 70 ani) adesea este dificilă.

În primele 24 ore de la debutul bolii la 147 (36,7±2,2%, $p < 0,001$) bolnavi internați, tabloul clinic a fost clar. Însă mai târziu de 24 ore, manifestările clinice încep să devină atipice, din cauza intoxicației care progresează repede, precum și din cauza agravării funcției și a altor organe și sisteme ce suferă din cauza tarelor concomitente. La o bună parte din acești bolnavi patologia asociată devine dominantă, iar la o parte dificultățile deseori apar nu atât în constatarea faptului posibilității existenței procesului inflamator în colecist, ci în interpretarea corectă a gradului de manifestare morfologică a inflamației. După materialul nostru stabilirea diagnosticului corect nu a întâmpinat dificultăți numai în 46% din cazuri bazate pe datele clinice, în celelalte simptomatologia clinică a fost ștersă din diferite cauze.

Sindromul dureros, mai mult sau mai puțin pronunțat s-a depistat la toți pacienții, însă localizarea durerilor în rebordul costal drept a fost numai în 55,2±2,5% ($p < 0,001$). În rest durerile s-au repartizat în felul următor: în rebordul costal drept și regiunea epigastrală – 23,2%, în etajul superior – 13,5%, flancul drept al abdomenului – 5,2%, regiunea mezogastrală – 2,3%, dureri retrosternale și regiunea inimii – 3%.

La 58,0±2,5% ($p < 0,001$) din pacienți, pe fonul bolii de bază, s-au intensificat cardialgia sau alte simptome, uneori ele fiind dominante, legate de patologia concomitentă.

La palparea abdominală dureri în regiunea colecistului s-a determinat în 30,1%, rigiditatea musculară 20,4%, infiltrat inflamator 7,8%, dureri vii sau moderate în rebordul costal drept 55,2% cazuri. La 18,7±2,4% ($p < 0,001$) bolnavi interpretarea palpației a fost împiedicată de gradul de obezitate (grosimea peretelui abdominal) sau a cașexiei senile. Contractura musculară incertă a fost semnalată în 40,0±2,4% ($p < 0,001$) cazuri.

Predominau semnele generale de intoxicație: tahicardie accentuată – în 70±2,3% ($p < 0,001$) cu asocierea frecventă a tulburărilor de ritm, grețuri – 70,5±2,3% ($p < 0,001$), vomă – 65,0±2,4% ($p < 0,001$).

Febra predomină: subfebrilitatea – 47,4%, în 24,7% ea este mai mare de 38gr., în 27,9% cazuri febra lipsește. La mulți pacienți s-a observat un dezechilibru între frecvența pulsului și reacția febrei. La 50% din bolnavi cu colecistită distructivă și subfebrilitate a corpului pulsul ajunge la 90-100 bătăi pe min.

Datele analizei de sânge nu corespund stării reale a procesului inflamator (Tabelul 1).

Analizele sângelui periferic la bolnavii până la 70 ani au demonstrat că leucocitoza a fost prezentă în 83,7%, în grupa bolnavilor cu vârsta de la 71 până la 80 ani nivelul leucocitozei

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor în dependență de datele analizei de sânge (leucocitoză și leucoformulă)

Vârsta	Numărul leucocitelor				Leucoformula				Total
	ridicat		norma		Devieri în stânga		Norma		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
61-70	139	83,7	27	16,3	151	91	15	9	166
71-80	125	71,7	47	27,3	156	90,7	16	9,3	172
81-90	36	64,3	20	35,7	50	89,3	6	10,7	56
90-99	4	57,7	3	42,3	6	87,7	1	14,2	7
Total	304	75,8	97	24,2	363	90,5	38	9,5	401

este de 71,7%, la bolnavii de 81-90 ani numărul pacienților cu leucocitoză scade până la 64,3%, iar la bolnavii de 90-99 de ani leucocitoza s-a constatat doar la 57,7%. Totodată, leucoformula cu deviere în stânga a fost depistată în jurul la 90,5±1,5%(p<0,001) în toate categoriile de vârstă, iar gradul de deviere al leucoformulei spre deosebire de leucocitoză nu depinde de vârstă.

O metodă diagnostică înalt informativă la bolnavii cu colecistită acută este USG. În pofida unor probleme de pregătire adecvată a pacienților către investigație, concremențele în vezicula biliară la examinarea primară au fost depistate în 95,0±1,1% (p<0,001) din cazuri. În același timp sub supravegherea noastră au fost 153 (38,2±2,4%, p<0,001) bolnavi cu insuficiență circulatorie, ficat mărit și dureri necaracteristice în abdomen, iar 28 (6,9±1,3%,p<0,01) având ciroza hepatică. La o parte din acești bolnavi cu lichid în cavitatea abdominală s-a depistat „conturul dublu” al veziculei biliare. Același lucru s-a observat și în colecisto-pancreatită cu prezență lichidului în spațiul subhepatic, USG arătând prezența colecistitei distructive, care nu totdeauna a fost confirmată la laparoscopie. O contradicție în acest sens este că în hepatită și ciroză în multe cazuri vezicula biliară este cu stază, ceea ce la USG poate fi interpretată ca hipertensie biliară, mai ales dacă se depistează și calculi în lumenul colecistului. Toate aceste cazuri au fost rezolvate prin laparoscopie.

Sindromul de agravare reciprocă (SAR) în colecistita acută și patologia cardiovasculară

Din 401 bolnavi la 360 (89,8±1,6%,p<0,001) s-a depistat cardiopatie ischemică (CI) manifestată în 95 (23,7±2,1%, p<0,001) cazuri prin angor pectoral de efort, 112 (27,9±2,2%, p<0,001) angor pectoral stabil, 153(38,2±2,4%, p<0,001) insuficiență circulatorie gr. II-III-IV-V (după NIHA). Durata bolii coronariene a fost de la 2 până la 30 ani. La 204 (50,9±2,5%) bolnavi cardiopatia ischemică s-a asociat cu boala hipertonică gr.II-III, din care la 34 (8,5±1,4%,p<0,001) s-a depistat infart

miocardic vechi, la 50 (12,5±1,7%,p<0,001) bolnavi s-a asociat și cu diabet zaharat, iar la 28 bolnavi ciroză hepatică din care la 10 ciroza a fost sub- și decompensată.

La bolnavii cu CI în 139 (34,7±2,4%) cazuri situația bolnavilor a mai fost agravată de diferite tulburări de ritm și conducere printre care și fibrilația atrială în 24 (173%) de cazuri, survenită pe fonul CI și bolii hipertionice. Caracterul și cauza fibrilației atriale precum și altor dereglări de ritm în colecistita acută au fost depistate în baza anamnesticalui (fișa de ambulator), datelor clinice și ECG. Cardiopatia ischemică, boala hipertonică, sunt factori agravanți ai riscului operator. Agravarea insuficienței coronariene și tulburărilor de ritm, ischemia miocardului, contribuie și mai mult la înrăutățirea evoluției bolii și riscului operator.

Pe lângă cele mai sus menționate, după internarea bolnavilor cu colecistită acută, la o mare parte au survenit schimbări, care se deosebesc de datele clinice și investigațiile electrocardiografice efectuate în policlinică și înregistrate în fișa de ambulator. Dereglarea ritmului cardiac sub formă de fibrilație atrială au apărut la 35 (9,7±1,5%) bolnavi, cu prevalența formei tahisistolice și cu frecvența medie a pulsului de la 130-170 pe min. (Tabelul 2).

Tahicardia sinusală și extrasistolia s-a înregistrat în 113 (31,4±2,8, p<0,001) cazuri. La 73 (64,6%) bolnavi s-a înregistrat o agravare a hipoxiei miocardului, din care la 5 (1,4±0,7%,p>0,05) pacienți s-a declanșat infarctul acut miocardic, iar la 9 (2,5±0,9%, p<0,05) –tulburări acute ale circulației miocardului fără focare, însoțite cu clinica de insuficiență acută cardiovasculară. La 52 (14,4±2,1%, p<0,001) bolnavi s-a agravat insuficiența circulatorie. Deci, în total SAR a fost depistat la 273 (75,8±2,1%, p<0,001) bolnavi cu patologie cardiovasculară.

În aspect clinic, la majoritatea acestor bolnavi, s-a adâncit cardialgia, iar la unii accesele de stenocardie, dispnee. La fiecare al doilea pacient hipertonic s-a constatat creșterea tensiunii arteriale cu cefalee și vomă. Sindromul vascular cerebral poate să prevaleze, iar remediile hipotensive nu întotdeauna sunt

Tabelul 2

Repartizarea pacienților cu colecistită acută și patologie cardiovasculară după frecvența sindromului de agravare reciprocă

SAR	n=273		
	Abs.	P+ES%	P
Fibrilație atrială	35	9,7±1,8	****
Tahicardie sinusală cu extrasistolie	113	31,4±2,8	****
Progresarea ischemiei miocardului	59	16,4±2,2	****
Infart miocardic	5	1,4±0,7	*
Tulburări acute ale circulației miocardului	9	2,5±0,9	**
Creșterea insuficienței cardiovasculare	52	14,4±2,1	****

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

eficace în primele ore ale bolii. În legătură cu aceasta, în afară de terapia volemică, pacienților cu patologie asociată cardiacă li s-a administrat preparate hipotensive, coronarolitice, cardiotonice, remedii pentru normalizarea metabolismului în miocard. O mare parte din bolnavi au necesitat internarea în secțiile de terapie intensivă. Pregătirea bolnavilor către operația laparoscopică a fost strict individualizată și concordată cu internistul și cardiologul. Prevenirea complicațiilor și deceselor la acești bolnavi contribuie numai interpretarea corectă a stării lor, pregătirea preoperatorie corectă și adecvată, totodată ținându-se cont de evoluarea rapidă a proceselor inflamatorii din colecist la bolnavii de vârstă înaintată. Analiza retrospectivă a demonstrat că bolnavii relativ satisfăcător au suportat laparoscopia curativă cu rezolvarea tulburărilor cardiovasculare, fapt ce dovedește cu certitudine că ele au fost provocate de apariția intoxicației cauzate de colecistita acută și complicațiile ei.

La bolnavii cu stenocardie severă și cu acutizarea insuficienței coronariene, durerile cardiace s-au jucat în primele 6-12 ore, iar la 90% dintre ei, electrocardiografic s-a depistat o dinamică pozitivă în comparație cu perioada prelaparoscopică, ceea ce după părerea noastră, este legat de decomprimarea biliară și de sanarea focarului de inflamație, cu micșorarea intoxicației, ceea ce duce la diminuarea intensității sindromului de agravare reciprocă și la întreruperea treptată a reflexelor patologice viscerale.

Caz clinic:

Pacientul R., 74 ani., f/o 11892 a fost internat în secția de chirurgie pe 4.10.1991, după 48 ore de la debutul bolii. Cu 2 zile în urmă au apărut dureri în hipocondrul drept, iar în ultimele 10 ore au survenit dureri precordiale, din care cauză s-a adresat după ajutor medical. Din anamneză bolnavul suferă de boală hipertonică și cardiopatie ischemică de mulți ani, iar în ultimii ani de colecistită cronică litiazică. De 2 ori, în timpul acutizării, s-a tratat în secția de chirurgie, însă de fiecare dată după jugularea puseului acut a fost externat din cauza maladiilor asociate.

La internare stare gravă. Acuză dureri violente în hipocondrul drept cu iradiere în spate, greață, durere precordială constrictivă, dispnee. Tegumentele cu paliditate accentuată, acrocianoză. Ps – 120 pe min, aritmic., T/A – 180/90 mm Hg. Limba uscată. Abdomenul moderat balonat, dureros și cu defans muscular în rebordul costal drept. S. Blumberg pozitiv. Temperatura corpului – 37,2, leucocitoză – 14,3, cu deviere în stânga – 12%. La ECG – fcc. 118, tahicardie sinusală, infarct miocardic a ventricolului stâng pe peretele posterior.

După o pregătire de 4 ore în secția de terapie intensivă efectuată laparoscopia: ficatul mărit, cu consistență moderat dură, suprafața netedă. Vezicula biliară mărită în dimensiuni, încordată, de culoare roșie-vișinie cu pete mici de necroză de culoare verde în zona fundului veziculei. În spațiul subhepatic lichid biliopurulent – 80 ml. La puncția veziculei, bilă purulentă cu miros fetid. Efectuată colecistolitostomia laparoscopică (CLSL) cu fixarea veziculei de aponevroză, din lumenul veziculei înlăturate calcule multiple, sanarea și drenarea spațiului subhepatic. După operație durerile au dispărut, febra s-a normalizat în ziua următoare. Din colecistostomă în primele zile se evacua câte 200-300 ml. de bilă, apoi cantitatea a scăzut până la 50-60 ml. În perioada postoperatorie tratamentul de bază este consacrat infarctului miocardului. În ziua a 9-a este efectuată fistulocolecistocolangiografia anterogradă (FCCGA) – CBP cu diametrul de 0,6 cm, pasajul contrastului în duoden este liber.

După 16 zile drenul colecistostomic este suprimat și bolnavul este transferat în secția de terapie.

Cazul relatat merită o atenție prin faptul că într-o situație clinică extrem de gravă a fost rezolvată printr-o operație miniinvasivă sub anestezie locală. Riscul anesteziei generale și colecistectomiei tradiționale ar fi fost foarte înalt cu final tragic pentru pacient. Cazul confirmă că și în cazul unui pacient foarte grav cu colecistită gangrenoasă litiazică și infarct miocardic transmural cu șanse mici de supraviețuire, poate fi salvat prin aplicarea colecistostomiei decompressive.

SAR în colecistita acută asociată cu diabetul zaharat

În lotul nostru de bolnavi, la 50 (12,5+1,7%, $p < 0,001$) cazuri colecistita acută a fost asociată cu diabetul zaharat. În afară de diabet la acești bolnavi a fost depistată și altă patologie asociată gravă: obezitate morbidă gradul III-IV – 16 (32,0%), boala hipertonică gradul II-III – 40 (80,0%), stenocardie severă cu agravarea insuficienței coronariene la moment – 18 (36,0%), cardiopatie ischemică cu insuficiență circulatorie II-III – 22 (44,0%), patologie pulmonară cu insuficiență respiratorie de gradul II – 10 (20,0%) cazuri. La 15 (30,0%) bolnavi colecistita acută a fost complicată cu coledocolitiază și icter mecanic.

Din 50 bolnavi cu colecistită acută și diabet zaharat până la internare forma ușoară a diabetului a fost remarcată la 24 (48,0%), medie 18 (36,0%) și gravă la 8 (16,0%) pacienți (Tabelul 3).

Tabelul 3

Structura bolnavilor în dependență de gravitatea diabetului zaharat până la internare (%)

Gravitatea diabetului	Ușoară	Gravitate medie	Gravă	Total
Nr. de bolnavi	24	18	8	50
%	48,0	36,0	16,0	100,0

După declanșarea colecistitei acute la o parte a bolnavilor diabetul s-a agravat, forma ușoară a diabetului interpretată la 10 (20%) bolnavi, medie și gravă mărindu-se consecutiv până la 25 (50%) și 15 (30%) bolnavi (Tabelul 4).

Tabelul 4

Structura bolnavilor după gradul diabetului zaharat agravat de colecistita acută

Forma de gravitate a diabetului	Ușoară	Gravitate medie	Gravă	Total
Nr. de bolnavi	10	25	15	50
%	20,0	50,0	30,0	100,0

Se declanșează sindromul de agravare reciprocă în care deosebim 3 forme de gravitate: I – ușoară, II – medie, III – gravă. Pentru fiecare formă de gravitate a SAR sunt caracteristice următoarele manifestări clinice, biochimice și morfologice:

în SAR ușor starea bolnavilor este satisfăcătoare sau medie (are importanță și influența altor boli asociate) temperatura subfebrilă, la palpație durere moderată în hipocondrul drept fără semne peritoneale. Glicemia în sânge variază între 6-12 mmol/l. La laparoscopie procesul inflamator în colecist este cataral, cu excepție flegmonos. (Tabelul 5);

în SAR mediu starea bolnavilor este medie sau gravă. Febra este 37,5-38,5.

Palpator, în rebordul costal drept, se depistează rigiditate, deseori s.Blumberg pozitiv, glucoza în sânge este în limitele

Tabelul 5

Structura manifestărilor SAR în diabetul zaharat în dependență de gravitatea lui (%)

Gravitatea SAR	Nr. de bolnavi	Nivelul glicemiei în sânge mmol/l	Starea pacientului	Morfologia colecistului
SAR ușor	10(20%)	6-12	Satisf. Grav- Medie.	Catarală – 8 (80%) Flegmonoasă 2(20%)
SAR mediu	25(50%)	12-17	Grav medie sau gravă	Catarală – 7(28%) Flegmonoasă 18(72%)
SAR grav	15(30%)	Mai sus de 17	Gravă sau extrem de gravă	Flegmonoasă – 4(26,6%) Flegmonoasă-gangrenoasă 11(73,4%)

12-17 mmol/l, glucoza apare și în urină. Morfologic predominantă forma flegmonoasă;

În SAR grav starea pacientului este gravă sau extrem de gravă (stare precomatoasă). Pe primul plan sunt manifestate simptomele de intoxicație și decompensare a metabolismului glucidic. Apar și semne peritoneale. Nivelul glicemiei este mai sus de 17 mmol/l. În urină cetonurie. La laparoscopie predominantă forma flegmonoasă-gangrenoasă.

Din tabel se vede că în SAR ușor au predominat formele nedestructive a colecistitei frecvența cărora este de 80%. În SAR mediu numărul bolnavilor cu colecistită distructivă s-a mărit până la 72%, deci au crescut de 3,7 ori. În SAR grav au predominat formele flegmonoase-gangrenoase, incidența cărora s-a constatat în 73,4% cazuri.

Pe fonul metabolismului glucidic subcompensat sau decompensat, procesul inflamator în colecist derulează rapid fără tendință spre delimitare. Toate aceste verigi alcătuiesc un cerc vicios, din care cauză organismul pacientului nu mai răspunde la terapia cu insulină. Cu cât mai timpuriu este înfăptuită colecistolitolitostomia laparoscopică cu atât rezultatele sunt mai bune. Decompresia laparoscopică poate întrerupe lanțul patogenetic al sindromului de agravare reciprocă, iar hiperglicemia cedează treptat.

După decompresie la bolnavii cu diabet zaharat glicemia a început să scadă din primele 6 ore de la administrarea hipoglicemiantelor.

Caz clinic:

Pacienta D., 75 ani, f/o 8973 a fost internată în secția de chirurgie pe 14.10.94, după 42 ore de la debutul bolii, cu acuze la dureri violente în rebordul costal drept, greață, vomă, slăbiciune generală, sete accentuată, uscăciune și amărăciune în gură. Suferă de diabet zaharat tip II, insulinodependentă.

La internare starea gravă, puțin obnubilată, tegumentele palide, acrocianoză, din cavitatea bucală miros de acetona. Zgomotele cardiace atenuate. Ps aritmic – 114 pe min. T/A – 150/90 mm Hg. Limba uscată. Abdomenul moderat balonat, dureros în rebordul costal drept, unde se apreciază și defans muscular. S. Blumberg slab pozitiv. Temperatura corpului – 37 gr, leucocitoză – 15000, nesegmentate – 23%. Bilirubina gen. 25 mmol/l, D- 9 mmol/l, Ind – 16 mmol/l.

Glicemia – 23 mmol/l. Analiza urinei la zahăr – cetonurie.

ECG – fcc-100-143 pe min, tahiaritmie sinusală cu extrasistole ventriculare izolate. Schimbări difuze a miocardului atrial și ventricular provocate de insuficiență coronariană cronică.

USG – Colecistită acută litiazică.

D-za: Colecistită acută litiazică. Diabet zaharat forma gravă, cetoacidoză. CI. Stenocardie stabilă de efort. Insuficiență coronariană în acutizare.

După 8 ore de terapie intensivă starea bolnavei puțin s-a ameliorat, însă deși sa-a administrat insulină, glucoza sângelui rămâne la același nivel. Indică laparoscopia curativă la care s-a depistat colecistita acută litiazică gangrenoasă. Efectuată CLSL cu fixarea fundului veziculei de aponevroză, drenarea spațiului subhepatic. Perioada postoperatorie favorabilă cu ameliorare în dinamică. După decompresie nivelul glicemiei s-a micșorat până la 9-13 mmol/l. La FCCGA – fără patologia căii biliare principale. A urmat vindecarea.

Cazul elucidat demonstrează cu certitudine că sindromul de agravare reciprocă în colecistita acută și diabetul zaharat avansat, agravează cu mult starea pacientului cauzată de procesul inflamator distructiv din colecist, intoxicație și decompensarea metabolismului glucidic. Ca atare acești bolnavi sunt în stare de precomă, care cere imperios decompresia laparoscopică miniinvasivă. Pregătirea preoperatorie este de durată scurtă 8-12 ore, fiind o tentativă aproape disperată a corecției metabolismului glucidic și lichidării cetoacidozei. Experiența noastră a arătat că numai după decompresia laparoscopică glicemia cedează treptat și fără cazuri letale.

SAR în colecistita acută și ciroza hepatică

Patologia hepatică a fost depistată la 151 (37,7±3,9%) de pacienți dintre care la 123 (81,5%) confirmată laparoscopic hepatită cronică de stază, iar la 28 (18,5%) ciroză hepatică. La bolnavii cu ciroză au fost diagnosticate și alte boli asociate: cașexia senilă la 9 (5,9%), boala hipertonică 23 (15,2%), CI cu stenocardie severă – 14 (9,3%), CI cu insuficiență circulatorie gr. III-IV-V 20 (13,2%), patologie cronică pulmonară cu insuficiență respiratorie gr. II-III. La 17 (60,7%) bolnavi ciroza a fost compensată și manifestările clinice a colecistitei acute au corespuns celor tradiționale. La 7 (25,0%) pacienți ciroza a fost subcompensată și la 4 (14,3%) – decompensată, iar tabloul clinic a decurs atipic ceea ce face dificil diagnosticul.

1. La toți bolnavii cu ciroză subcompensată și decompensată durerile au fost localizate nu în zona veziculei biliare, ci au fost depistate ori în aria suprafeței rebordului costal drept, ori în etajul superior.
2. Este greu de diferențiat manifestările dispeptice ale colecistitei pe fonul clinicii caracteristice cirozei (anorexia, greață, slăbiciune etc).
3. Lipsa leucocitozei în afară de 3 cazuri cu leucocitoză moderată.
4. Relativ repede timp de 18-26 ore se agravează semnele de insuficiență hepato-celulară iar ascita progresează.

Datele USG sunt și ele neconcludente din cauza ascitei și apariția semnului „dublului contur”. La acestea trebuie de adăugat lipsa dinamicii pozitive a probelor hepatice, menținerea febrei la nivelul subfebrilității, dilatarea veziculei biliare la

USG. Cercetările noastre au demonstrat că în asemenea cazuri gradul de inflamație în vezicula biliară poate fi depistat numai cu ajutorul laparoscopiei, care s-a efectuat în toate cazurile. Dacă accesul nu se jugulează timp de 12-16 ore sunt indicații vitale pentru laparoscopie diagnostico-curativă.

Caz clinic:

Pacienta T., 80 ani., f/o 9429 internată în secția chirurgie pe 19.07.2000 după 46 ore de la debutul bolii, cu cuze la dureri în etajul superior al abdomenului, dureri precordiale, slăbiciune generală, dispnee pronunțată. Suferă de colecistită cronică litiazică de mulți ani. De câteva ori s-a tratat în secțiile de chirurgie ale spitalelor din oraș, însă de fiecare dată nu i s-a propus tratament chirurgical din cauza patologiei cardiovasculare.

La internare starea bolnavei este gravă, obnubilată, tegumentele subicterice, acrocianoză, nutriția crescută, pe gambe edeme periferice, dispnee în repaus, frecvența respirației 30-32 pe min. În plămâni respirația veziculară, în zonele inferioare raluri umede. Zgomotele cardiace aritmice. P 97 – 115 -123 pe min. T/A – 180/100 mm Hg. Abdomenul mărit – în volum – ascită?, dureros în regiunea epigastrală fără semne peritoneale. Leucocitele sângelui – 8500., nesegmentate – 6%, amilaza urinei – 105 un/l, bilirubina gen. – 44,9., d – 10., ind – 34,9 mmol/l. ASAT – 92 u/l., ALAT – 113 u/l.

ECG: fcc – 150-60 pe min. Fibrilație atrială tahisistolică. Blocadă incompletă a ramurii stângi a f. His. Schimbări difuze a miocardului legate de tulburări a circulației coronariene.

USG: Colecistită acută litiazică. Hepatită cronică.

D-za: Colecistită acută litiazică. Ascită? CI. Stenocardie de efort. Fibrilație atrială, forma tahisistolică. IC IV-V.

Pacienta a fost internată în secția de terapie intensivă și după 16 ore de pregătire i s-a efectuat laparoscopia sub anestezie locală. În cavitatea abdominală lichid ascitic. Lichidul ascitic evacuat – 5-6 litri. Ficatul este mărit, de culoare roză, parenhima dură, suprafața micronodulară, venele omentului mare și ligamentului rotund lărgite. Vezicula biliară – mărită în volum, încordată până la hiperpresie, cu edem. Efectuată CLSL. Bila din veziculă întunecată cu fulgi de puroi. Înlăturate 2 concremente de 1,5 cm, unul din care e inclavat în col. Din căile biliare a apărut bilă. Stoma fixată de aponevroză cu 6 fire (mai multe suturi pentru ermetizarea ei din cauza ascitei). Sub ficat și bazinul mic amplasate 3 drenuri.

D-za laparoscopică: Colecistită acută flegmonoasă, litiazică, obstructivă. Ciroză hepatică mixtă (ciroza Pic) decompensată cu ascită, hipertensiune portală.

Perioada postoperatorie gravă dar favorabilă. La FCCGA – CBP cu diametru 0,3 cm, pasajul contrastului în duoden liber. Din drenurile cavității abdominale timp de 2 zile s-a evacuat o cantitate neînsemnată de lichid ascitic, iar apoi a dispărut, grație ameliorării funcției cardiace și tratamentului cu hepatoprotectori. A urmat vindecarea.

Cazul descris atenționează că la o bolnavă în etate cu colecistită distructivă pe fonul decompensării cardio-vasculare și cirozei mixte cu ascită i s-a aplicat metoda curativă crușătoare adecvată cazului care la moment a soluționat situația critică în care se afla pacienta. Dacă bolnavei i se efectua colecisectomia sub anestezie generală, probabil că decesul ar fi fost inevitabil.

În afară de aceasta tabloul clinic al bolii a fost atipic, nezmotos din partea abdomenului cu numai dureri difuze moderate în regiunea epigastrală, leucocitoza neînsemnată. Deși bolnava a fost examinată de mai mulți medici (chirurghi, internist, anesteziolog) și consiliul medical, ascita la bolnavă a fost doar presupusă. Mai mult ca atât, nici la USG nu s-a depistat ciroză decompensată cu ascită, nu s-a stabilit forma de inflamație a colecistului. Și numai laparoscopia a pus punct pe aceste rătăciri diagnostice, rezolvând totodată și latura curativă. La această concluzie am ajuns și după alte cazuri similare, care au fost rezolvate cu succes, cu ajutorul laparoscopiei.

Concluzii

1. O particularitate a evoluției colecistitei acute la bolnavii în etate cu tare concomitente grave este declanșarea SAR, care are un caracter de concurență a patologiei de bază și a celei asociate, și care se întâlnește în 74,3% din cazuri.

2. La bolnavii cu colecistita acută și patologia cardiovasculară SAR se manifestă prin creșterea frecvenței fibrilației atriale, tahicardiei sinusale cu extrasistolie, progresarea ischemiei miocardului până la tulburări acute ale circulației sau infarct miocardic, agravarea insuficienței cardiovasculare, tulburări care măresc considerabil riscul operator.

3. La bolnavii cu colecistita acută și diabet zaharat are loc agravarea metabolismului glucidic, iar procesul inflamator în colecist derulează rapid fără tendință spre delimitare.

4. În colecistita acută pe fon de ciroză sub- și decompensată persistă rapid insuficiența hepatocelulară și progresarea ascitei.

5. SAR cere imperios divizarea tratamentului chirurgical în 2 etape: colecistolitostomia laparoscopică miniinvasivă, iar după recuperarea patologiei asociate realizarea operației radicale. La o parte din pacienți cu patologie decompensată colecistolitostomia laparoscopică rămâne și ca etapă definitivă de tratament.

Bibliografie

1. БОТКИН С. П. *Клинические лекции* (1883-1888) М. 1950; Т 2 : 467.
2. ВИЛЯВИН Г. Д., ИСАЕВ Г. Б. Лечение острого холецистита у больных сахарным диабетом. Вестник хирургии 1984; 4: 38-41.
3. ВИНОГРАДОВ В. В., ПАНФИЛОВ Б. К., МУРАВЬЕВА Н. К. О кардиальном синдроме Боткина при калькулезном холецистите. Клини. Медицина 1973; 12: 70-77.
4. Воронов А. В., Ламехова В. Г. Нешатаев Д. В. Ишемическая болезнь сердца и острый холецистит у больных пожилого и старческого возраста. Клиническая хирургия 1991; 9: 47-48.
5. ЕРЕМИШАНЦЕВ А. К., ГОРДЕЕВ П. С., АХМЕТЖАНОВ К. К. Диагностика и лечение острого холецистита при циррозе печени. Хирургия 1992; 1: 15-17.
6. КУЛЕШОВ Е. В. Острый холецистит и холецистопанкреатит у больных сахарным диабетом. Хирургия 1970; 11: 58-62.
7. МЫШКИН К. И. ЛИСЕНКОВ В. П. ДИБОШИНА Т. Б. Лечение больных острым холециститом, сочетающимся с сахарным диабетом. Хирургия 1980 N1 стр. 43-46.
8. ПАНФИЛОВ Б.К. Мерцательная аритмия как фактор риска в хирургии холецистита. Хирургия 1991; 2 : 48-52.
9. ПОЛЯНСКИЙ В. А. БАЙДИН С. А. МАНЖОК А. Н. Хирургическая тактика при остром холецистите у больных пожилого и старческого изроста, страдающих сахарным диабетом. Хирургия 1994;1: 20-23.
10. РОДИОНОВ В. В. ЮХОВ В. И. Лечение больных острым холециститом, страдающих сахарным диабетом. Хирургия 1981; 10: 17-21.

DEZVOLTAREA ȘI PERFEȚIONAREA TEHNICII LAPAROSCOPICE ALOPLASTICE TOTAL EXTRAPERITONEALE ÎN TRATAMENTUL HERNIILOR INGHINALE

DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF TOTAL EXTRAPERITONEAL LAPAROSCOPIC TECHNIQUE IN INGUINAL HERNIA TREATMENT

Nicolae GLADUN¹, Sergiu UNGUREANU², Serghei GRATI³

Catedra Chirurgie FPM, USMF "N. Testemițanu"

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

²-dr. în med., conferențiar universitar

³-doctorand

Rezumat

Studiul a fost efectuat pe un număr de 23 de pacienți cu hernie inghinală necomplicată, operați prin cura aloplastica laparoscopică total extraperitoneală (TEP) în Spitalul Clinic Republican, secția chirurgie generală, pe o perioadă de 2 ani. Obiectivele principale ale lucrării constau în evaluarea eficacității tratamentelor herniilor inghinale prin procedeul laparoscopic total extraperitoneal în vederea scăderii morbidității postoperatorii și a reducerii ratei recidivelor.

Solidarizarea defectului parietal inghinal a fost realizat cu ajutorul protezei sintetice din polypropilen, plasată în spațiul preperitoneal, înmașonată în jurul funicolului spermatic, eliberat prealabil de sacul herniar.

Principalele avantaje obținute prin aceasta tehnică sunt reprezentate de diminuarea traumatismului operator, reducerea durerii postoperatorii, vindecare rapidă cu durata de spitalizare redusă.

Summary

TEP procedure was performed on 23 of patients with reusable trocars and instruments during the 2 years of study. Principal purpose of laparoscopic hernia treatment was to improve the post operator results and to prevent the reappear of inguinal hernia. An infraumbilical incision was made and the ipsilateral anterior rectus sheath was opened. A blunt digital dissection was made in the preperitoneal space through the ipsilateral anterior rectus sheath. A blunt trocar with CO₂ insufflation and a 30° laparoscope were introduced in the preperitoneal space, and the dissection was continued by using the laparoscope under direct vision. Two trocars were then introduced infraumbilically into the preperitoneal space. Dissection of the preperitoneal space was performed medially across the midline and laterally cranial to the anterior-superior iliac spine. The hernia sac was reduced and the peritoneum was retracted cranially. A 10 x 15-cm polypropylene mesh (polypropilen) was introduced into the preperitoneal space, covering the inguinal floor. The CO₂ was exsufflated and the anterior rectus sheath was closed with 2-0 polyglactin (Vicryl, Ethicon GmbH).

The advantages of TEP may include - no breach of peritoneum so less risk of bowel injury and post-operative adhesions, short time of staying in hospital.

1.1. Indicații și contraindicații în tratamentul herniilor inghinale prin metoda laparoscopică TEP

Tratamentul chirurgical prezintă indicație absolută, odată ce s-a pus diagnosticul clinic de hernie [2]. Numai în acest mod se poate preveni apariția complicațiilor posibile, specifice herniilor inghinale. Cu cât tratamentul chirurgical are loc mai devreme, cu atât intervenția este mai ușor de efectuat [7].

Contraindicațiile pentru tratamentul herniilor inghinale sunt de ordin **general** și **local**.

Complicație de ordin **general** se consideră stare de sănătate a pacienților, în care orice intervenție laparoscopică ar putea duce la agravarea ei.

Trei tipuri de stări de sănătate se consideră a fi în categoria contraindicațiilor absolute :

- Gravitatea

- Starea de sănătate în care este contraindicată anestezia generală
- Starea de sănătate în care este contraindicată orice intervenție programată

În prima categorie se includ pacienții la care sarcina fiziologică ar crea dificultăți tehnice. Uterul mărit în dimensiuni nu oferă posibilitatea creării spațiului de lucru preperitoneal. Anestezia generală poate crea condiții nefavorabile pentru starea fătului și femeii. În aceste condiții este preferată metoda tradițională pentru tratamentul herniilor inghinale la femeile cu sarcină.

În a doua categorie de pacienți contraindicație absolută reprezintă bolnavii, la care starea generală de sănătate nu permite aplicarea anesteziei generale în mod programat.

Tratamentul laparoscopic în hernii inghinale are loc în condițiile creării pneumoperitoneului moderat. Deși insuflarea gazului are loc în spațiul preperitoneal, totuși o cantitate mo-

derată de gaz pătrunde în cavitatea abdominală. Situația devine mai agravată în condiții în care are loc spargerea peritoneului parietal cu formarea bruscă a pneumoperitoneului tensionat. În această condiție tulburările cardiorespiratorii preexistente, se pot accentua [5].

La pacienții cu patologie pulmonară preexistentă este absolut necesară corijarea patologiei. De asemenea, pacienți cu tulburări ale ritmului cardiac, infarctului miocardic acut intervențiile laparoscopice sunt contraindicate. La aceasta grupă de bolnavi se impune primar compensarea patologiei de bază.

Tehnica total preperitoneală (TEP), în comparație cu abordul transabdominal, nu presupune crearea pneumoperitoneului tensionat, de aceea conduita anestezicologică este mai lejeră [9].

Tulburări de coagulare pronunțată, ce nu pot fi corijate medicamentos, pot constitui o contraindicație. Obținerea hemostazei prin metode endoscopice este mai dificilă față de abordul tradițional [13]. Plasarea troacarelor în peretele abdominal presupune lezarea vaselor sanguine mici, capilare, ce potențial poate provoca hemoragii pe fonul preexistente coagulopatii.

Un număr moderat de contraindicații pentru tratament laparoscopic al herniilor inghinale poate fi corijat prin pregătirea preoperatorie adecvată.

În a treia categorie sunt incluși pacienții cărora le este interzisă orice intervenție chirurgicală planificată.

Operația laparoscopică prin abord total preperitoneal al herniilor inghinale nu s-a efectuat indivizilor ce prezentau surse de infecție locală, generală, intraabdominală etc. Bolnavi cu semne de hipertensiunea portală, ascită, ciroză operația laparoscopică (TEP) a fost contraindicată. De asemenea, pacienții cu tulburări psihice reprezintă contraindicație pentru operație laparoscopică [3].

Printre contraindicații relative, se numără:

- Intervenții chirurgicale la nivelul etajului inferior abdominal
- Obezitate avansată
- Hernii inghino-scrotale gigante
- Hernii complicate (strangulate, încarcerate, flegmon de sac etc.).

Dintre contraindicațiile de ordin *local* se consideră dificultate de identificare anatomică a elementelor structurale funculare, vasculare și neuroase.

1.2. Pregătirea preoperatorie a pacienților

În linii generale, pregătirea preoperatorie a pacienților pentru tratamentul laparoscopic total preperitoneal este la fel ca și cel tradițional. O atenție deosebită a necesitat pregătirea preoperatorie a intestinului cu medicație laxativă și clistere evacuatorii.

Cu distensie gazoasă intestinală, crearea spațiului de lucru preperitoneal devine dificil de efectuat.

La etapa dobândirii experienței în clinica noastră, primele operații total preperitoneale laparoscopice s-au efectuat sub protecția anesteziei generale. Odată cu reducerea timpului operator (~ 45 min), a fost de preferat anestezia epidurală. Aplicarea anesteziei rahidiene nivel T10-T11, oferă relaxarea suficientă pentru crearea spațiului de lucru la nivel preperitoneal, precum și recuperarea postanestezică foarte bună [8].

Conduita anestezică în timpul intervenției este influențată de o serie de factori.

Carboxiperitoneum, deși nu atât de pronunțat ca în intervențiile laparoscopice obișnuite, totuși există. Creșterea presiunii intraabdominale, în condițiile anesteziei rahidiene, precum și schimbările biochimice, gazoase sangvine, presupune intervenție anestezicologică specializată [10].

Creșterea presiunii asupra venei cave inferioare, vaselor iliace externe conduce la rezistența întoarcerii venoase din membrele inferioare cu aproximativ 80%. Staza venoasă în membrele inferioare, scăderea afluxului sangvin pentru inima dreaptă, depresia irigației sangvine renale determină condiții nefavorabile pentru homeostazia pacientului [4].

Repoziția corpului pacientului în Trendelenburg >30 grade, ameliorează întoarcerea venoasă, dar determină supresia excursiei diafragmale. Au loc tulburări importante în mecanismul schimbării gazoase, a ventilației pulmonare [4].

Schimbările importante în sistemul arterial constau în creșterea tensiunii arteriale, datorită creșterii rezistenței vasculare. Rezistența vasculară poate crește până la 50%, ce duce în mod inevitabil la creșterea presiunii sistolice arteriale, precum și diastolice [13].

Mai mult decât atât, persistența hipertensiunii arteriale rămâne pe parcursul a 2-3 ore în perioada postoperatorie [13].

S-au efectuat mai multe studii în acest domeniu [12]. S-a ajuns la concluzia că carboxiperitoneum menține valorile fracției de ejeție cardiace, indicele cardiac la nivele scăzute, datorită scăderii întoarcerii venoase în inima dreaptă. Indexul cardiac rămâne scăzut pe perioada de 1-2 ore postoperatorii, chiar și după înlăturarea pneumoperitoneului. Pneumoperitoneul determină creșterea presiunii parțiale a CO₂ în sânge și provoacă acidoza sistemică. Astfel, apare supresia în cercul vascular mic și mare [10].

La etapa însușirii tehnicii laparoscopice pentru tratamentul herniilor inghinale s-a aplicat anestezia generală cu intubație oro-traheală. Utilizarea relaxantelor musculare a creat condiții necesare pentru camera de lucru în spațiul preperitoneal, a făcut posibilă prepararea elementelor anatomice funculare, a sacului herniar.

Intervenția chirurgicală a avut loc în mod planificat. Pacienții au urmat pregătirea preoperatorie, clistere evacuatorii, dieta nr. 0.

Pentru premedicație s-a utilizat atropină: ~ 1mg, dimedrol 2 ml, fentanil 2 ml, diazepam pentru sedare. În caz de necesitate s-au administrat și alte preparate medicamentoase pentru premedicație: analgetice morfince, droperidol etc.

Inducția analgetică pentru anestezie oro-traheală s-a efectuat cu administrarea intravenoasă a preparatelor medicamentoase: ketamin 1mg/kgc, thiopental 1mg/kgc. Miorelaxație și intubație s-a indus cu arduan, detilin 100 mg/iv, fentanil 4-6 ml / iv.

Inducția analgetică pentru anestezie rahidiană s-a efectuat cu infuzii prealabile ~ 1.000 ml de ser fiziologic pentru prevenirea căderii indicelui tensiunii arteriale și 5 mg / iv diazepam. Pentru combaterea bradicardiei s-a administrat 0,5 ml atropină.

Anestezia rahidiană se induce cu injectarea în canalul rahidian 2% mg/kgc sol. lidocaină. În cazul în care are loc scăderea TA, se introduce mezaton 0,1 - 0,5 în picurătoare.

Alegerea medicamentelor s-a efectuat în funcție de starea clinică a pacientului. Odată cu atingerea stadiului chirurgical de anestezie, se efectua intubație oro-traheală. Ventilație mecanică s-a efectuat în condiție de hiperventilație pulmonare moderată, pentru a combate acidoza sistemică, eliminarea CO₂ acumulat în exces în cavitatea peritoneală.

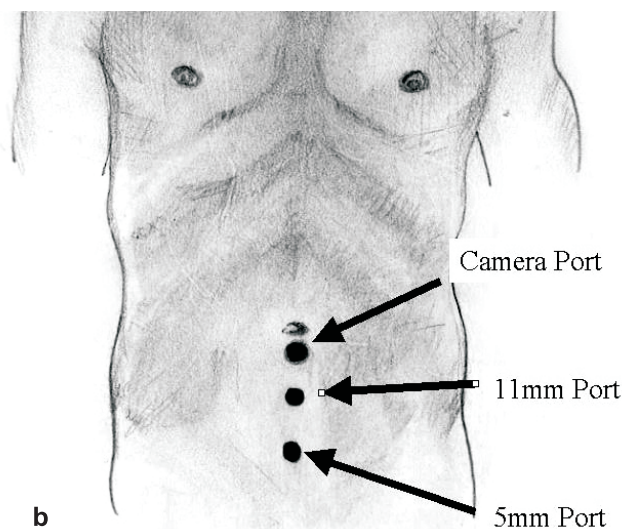


Figura 1. Poziționarea troacarelor de lucru

Datorită faptului, caracterului miniinvasiv al intervenției chirurgicale efectuate, dozele de preparate medicamentoase introduse au fost net mai mici, față de anestezie orotraheală pe abdomen deschis. De asemenea, recuperarea pacienților în perioada postanestetică se efectua mult mai facil.

Pacienții în timpul intervenției chirurgicale au fost monitorizați continuu: cardiovascular, funcția respiratorie, gazele sanguine, concentrația gazoasă în aerul expirat.

Odată cu căpătarea experienței tehnice, am recurs la anestezie epidurală. Motivul recurgerii la anestezie rahidiană a fost timpul scurt al intervenției operatorii (~30 min), compensarea mai rapidă a pacienților în perioada postoperatorie, confortul mai mare pentru pacient.

Complicațiile importante (cum ar fi – embolii gazoase, migrarea tubului de intubație, pneumotorax, pneumomediastin etc) nu au fost sesizate.

În perioada postoperatorie precoce, analgezia morfinică nu a fost utilizată. Sindromul dureros postoperator a fost cupat cu analgetice nonmorfine.

Imediat după intervenție chirurgicală pacienții au fost transferați în secția chirurgie generală, sub supravegherea personalului medical, fără a fi nevoie de aplicarea terapiei intensive.

Echipa chirurgicală a constat din doi medici chirurgi și o asistentă medicală de operație. Asistenta avea sarcina de a proiecta imaginea video, cu ajutorul laparoscopului pentru a crea condiții optime de vizualizare a câmpului operator. Chirurgul-operator a manipulat cu cele două instrumente de lucru (Figura 1).

Poziția chirurgului este opus față de localizarea herniei. Pacientul se află în clinostatism. Câmpul operator trebuie să includă atât partea abdominală, inghinală, cât și 1/3 superioară a coapselor.

Odată introdus laparoscopul în spațiul preperitoneal, pacientului i se dă poziția ușoară de Trendelenburg < 30°, pentru a facilita migrarea conținutului abdominal și crearea mai ușoară a camerei de lucru.

1.3. Etapele chirurgicale ale tratamentului laparoscopic TEP al herniilor inghinale.

Material și metode

Indicații: Secția chirurgie generală SCR are o experiență variată în efectuarea a mai multor tipuri de intervenții laparoscopice. În marea majoritatea de cazuri, pacienții erau internați

în staționar prin policlinică. Sunt bolnavi care s-au adresat de sine stătător, cu dorința de a fi operați prin procedeul laparoscopic. S-au luat în considerație lipsa contraindicațiilor și dorința pacientului pentru procedura TEP.

Au fost implantate 23 de proteze pe calea laparoscopică total extraperitoneală (x- polyester). În cazul asocierii herniilor mixte, s-a aplicat o singură proteză asupra zonei de defect inghinal parietal.

În primele 15 intervenții laparoscopice s-a recurs la operația deschisă în 6 cazuri. De 4 ori a fost din motive tehnice. În două cazuri, s-au recurs la conversie din cauza defecțiunii aparatului laparoscopic. Într-un singur caz pacientul a prezentat semne clinice de hemoragie din a.epigastrică inferioară.

Cel mai frecvent, dificultățile tehnice survineau, odată cu spargerea peritoneului parietal, datorită aderențelor și efracțiilor peritoneale post-ependicectomie. Pentru a restabili camera de lucru, a fost nevoie de introducerea acului Verres, sau venulei pentru a lichida pneumoperitoneumul.

Anestezie: Toți 23 de pacienți au fost operați sub protecția anesteziei cu component multiplu bazată pe relaxație musculară. Inițial, primele 15 intervenții chirurgicale laparoscopice pentru hernie inghinală s-au efectuat sub anestezia generală, ce permite relaxarea musculară adecvată, fiind riscul minimal pentru accidente operatorii.

Odată cu căpătarea experienței, am recurs la anestezie epidurală. Durata intervenției fiind în mediu de 45 de minute.

Tehnica operatorie: Poziția pacientului în clinostatism. După prelucrarea câmpului operator cu sol. aseptice, se delimitează spațiul cu material steril.

Se face o incizie transversală, subombilicală: ~ 1,5 cm. Se prepară aponevroza tecii anterioare mm. dreپți abdominali. Se face incizie transversală și se introduce primul troacar de 10 mm.

Primele două troacare de 10 mm sunt în aceeași poziție infraombilicală. Al doilea troacar se plasează la mijlocul distanței ombilicopubiene. Al treilea troacar 5 mm, se introduce în treimea laterală a liniei ombilicospinale, în așa mod încât să se creeze unghiul apropiat de 90° între instrumentele de lucru.

Noi am folosit, laparoscop optic 30°, ce introducem în primul troacar infraombilical. Celelalte troacare introducem sub control vizual.

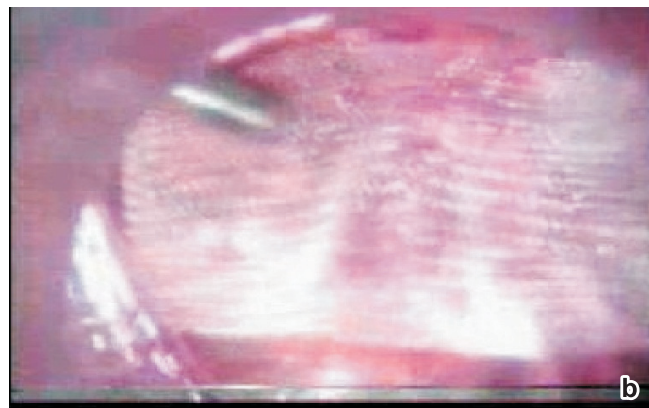


Figura 2. a) Plasarea primului troacar in spațiul properitoneal; b) Implantarea materialului sintetic in spațiul extraperitoneal

Operația laparoscopică total extraperitoneală are ca principiu prepararea spațiului preperitoneal, fără a intra în cavitatea peritoneală [1]. În așa mod se previn manipulări în spațiu intra-abdominal, contaminare, lezarea organelor cavitare. (Figura 2).

Se prepară sacul herniar, are loc tracțiune inversă a conținutului sacului. Se pregătește suprafața pentru ancorarea plasei sintetice în jurul funiculului spermatic. Cercetările noastre au demonstrat că, dacă suprafața plasei este suficientă pentru acoperirea defectului parietal și marginii musculoaponevrotice cu 5-6 cm pe circumferința, fixarea plasei are loc cu ajutorul presiunii intraabdominale, fără fixare instrumentală, ceea ce previne riscul lezării structurilor vasculare magistrale.

După plasarea plasei sintetice, are loc desuflarea spațiului preperitoneal, suturarea plăgilor, se aplică pansamentul aseptice. Externarea – la 2-3 zile. Înlăturarea suturilor – în a 7-a zi postoperatorie.

1.4. Tehnica herniotomiei prin abord laparoscopic total extraperitoneal

Tehnica abordului total extraperitoneal al herniilor inghinale oferă o serie de avantaje față de alte tehnici laparoscopice miniinvasive [6]. Metoda TEP permite protezarea totală a peretelui posterior al canalului inghinal, mai mult ca atât, se solidarizează canalul femural (locul formării herniilor femurale posibile) [11]. Dezavantajul acestei metode este imposibilitatea efectuării laparoscopii diagnostice [4]. Însă, marele avantaj este că din moment ce nu se intră în cavitatea peritoneală, riscul lezării intestinale, contaminării peritoneale este mai mic. Totodată, se exclude contactul direct al plasei sintetice cu viscerele, procesul aderențial posibil fiind minimal [13].

Tehnica total extraperitoneală se poate aplica în cazul herniilor inghinale oblice, directe sau femurale. În timpul intervenției chirurgicale se prepară toată zona de formare posibilă a herniilor inghinale, femurale [5].

Prima etapă constă în introducerea troacărului (10 mm) optic. Această etapă este dificilă prin faptul că introducerea troacărului și formarea tunelului reprezintă un timp orb [1]. Este important ca la această primă etapă să nu fie deteriorat foiața peritoneală parietală. De altfel, insuflarea cu CO₂ va avea loc în cavitatea peritoneală.

Pe foiața aponevrotică a mm. drepti abdominali fixăm fire capron nr.4 pentru a ermetiza camera de lucru, fixarea troacărului optic.

Camera de lucru în spațiul preperitoneal se creează prin prepararea cu manevre chirurgicale prin metoda de coagulare-

taiere și insuflarea CO₂. Aceasta etapă presupune introducerea mai multor troacare de lucru (5 mm) [9].

Există procedeul hidraulic de preparare a spațiului preperitoneal [7]. Se utilizează un balon, în care se pompează soluție fiziologică la presiunea de 14-15 mmHg. Dar faptul, că este de unica folosință, costul unui singur balon fiind ridicat, se utilizează rar.

Se practică procedura de insuflare cu gaz a balonului, dar metoda este mai periculoasă, din cauza posibilei rupturi ale balonului, cu crearea condițiilor de embolism gazos [7].

Prepararea țesutului preperitoneal o facem cu atenție, mai aproape de marginea mm. drepti abdominali. Cu astfel de metoda, reducem riscul perforării foii parietale peritoneale. Odată peritoneul deteriorat, duce imediat la pneumoperitoneum, distensie parietală cu suprimarea camerei de lucru [4].

Prepararea țesutului preperitoneal are loc până la osul pubian, ce servește drept punct de orientare.

A doua etapă constă în introducerea troacarelor de lucru (5 mm). Noi am folosit două modalități de introducere a troacarelor.

- troacare poziționate pe o singură linie verticală (Figura 1 b)
- troacare poziționate pe linia triunghiulară (pe partea herniei) (Figura 1 a)

Introducerea troacarelor în spațiul de lucru se face cu mare atenție, pentru a nu perfora foiața peritoneală.

A treia etapă constă în identificarea elementelor anatomice, funiculului spermatic, sacului herniar. Tot în aceasta etapa se precizează tipul herniei inghinale.

Prepararea sacului herniar are loc prin procedeul de tracțiune [5]. Cu mișcări lejere mobilizăm sacul herniar. Este important ca mobilizarea sacului herniar să fie maximal posibilă, astfel poziționarea meșei sintetice va cuprinde inelul inghinal intern – calea de ieșire a herniei inghinale [5].

A patra etapă constă în introducerea și poziționarea meșei sintetice. Suprafața plasei sintetice nu trebuie să fie mai mică de 10x15 cm. Caracteristica principală a plasei sintetice este de a acoperi suficient de bine zone de rezistență slabă a peretelui canalului inghinal [13].

În cazul herniilor inghinale bilaterale, cu defect parietal inghinal bilateral, se poate folosi o singură plasa sintetică de dimensiuni mari [13].

Noi am utilizat plasa sintetică de dimensiuni standard (10x15 cm), fără fixare. Odată ce plasa a fost poziționată (Figura 2 b), are loc exuflarea CO₂ din cavitate preperitoneală, cu fixarea plasei de către conținutul abdominal ce apasă foiața peritoneală parietală spre peretele abdominal.

Intervenția se finisează cu suturarea straturilor aponevrotice în locul inserției troacărului de 10 mm pentru a preveni apariția herniei „de troacăr”.

Suturăm plăgile celioscopice și aplicăm pansamentul aseptice. În perioada postoperatorie se aplică punga de gheață în regiunea inghinală supusă intervenției, complementată cu medicație antipiretică, antiinflamatoare, analgetică și antibioterapică.

Rezultate și concluzii

Hernia inghinală prezintă indicație absolută pentru tratament chirurgical. Contraindicațiile sunt absolute numai în cazul existenței patologiei decompensate a sistemelor vitale cu impunerea riscurilor anestezice. Solidizarea defectului parietal inghinal a fost realizat cu ajutorul protezei sintetice din polypropilen, plasată în spațiul preperitoneal, înmașonată în jurul funiculului spermatic, eliberat prealabil de sacul herniar.

Principalele avantaje obținute prin aceasta tehnică sunt reprezentate de diminuarea traumatismului operator, redu-

cerea durerii postoperatorii, vindecarea rapidă cu durata de spitalizare redusă.

Complicațiile postoperatorii s-au soldat cu câteva hematoame (2,608% – 6 pacienți) și seroame (3,47% – 8 pacienți). Într-un singur caz a avut loc lezarea a. epigastrice inferioare, complicată cu hemoragie postoperatorie.

Rata conversiei către operație deschisă (proc. Lichtenshtein) a fost de 3,04% (7 pacienți), și s-a datorat unor dificultăți de disecție în cazul unor hernii recidivate, deschiderii accidentale a peritoneului intraoperator, hemoragiei, precum și defectiunilor tehnice ale utilajului laparoscopic.

Recidivele au fost întâlnite în 4,34% (1 pacient) din cazuri fiind cauzate, în general, de migrarea plasei către peretele abdominal.

În concluzie, se poate afirma ca tehnica TEP reprezintă o alternativă valoroasă în tratamentul chirurgical al herniei inghinale și un progres în ceea ce privește diminuarea complicațiilor postoperatorii și a recidivelor.

Bibliografie

1. GEIS W.P., CRAFTON W.B., NOVAK M. J., et al. Laparoscopic herniorrhaphy: results and technical aspects in 450 consecutive procedures. *Surgery* 1993; 114: 765-774.
 2. GO P. M. Overview of randomized trials in laparoscopic inguinal hernia repair. *Semin Laparosc Surg* 1998; 5: 238–241.
 3. COLLABORATION E. H. Laparoscopic compared with open methods of groin hernia repair: systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 2000; 87: 860-867.
 4. BRINGMAN S, EK A, HAGLIND E et al. Is a dissection balloon beneficial in totally extraperitoneal endoscopic hernioplasty (TEP)? A randomized prospective multicenter study. *Surg Endosc* 2001; 15: 266-270.
 5. VOITK A. J. The learning curve in laparoscopic inguinal hernia repair for the community general surgeon. *Can J Surg* 1998; 41: 446-450.
 6. WRIGHT D., O'DWYER P. J. The learning curve for laparoscopic hernia repair. *Semin Laparosc Surg* 1998; 5: 227-232.
 7. LIEM M. S., VAN STEENSEL C. J., BOELHOUWER R. U. et al. The learning curve for totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernia repair. *Am J Surg* 1996; 171: 281-285.
 8. ROBBINS AW, RUTKOW IM. Mesh plug repair and groin hernia surgery. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 1007-1023.
 9. KHOURY N. A randomized prospective controlled trial of laparoscopic extraperitoneal hernia repair and mesh-plug hernioplasty: a study of 315 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998; 8: 367-372.
 10. BEATTIE D. K., FOLEY R. J., CALLAM M. J. Future of laparoscopic inguinal hernia surgery. *Br J Surg* 2000; 87: 1727-1728.
 11. ARVIDSSON D., SMEDBERG S. Laparoscopic compared with open hernia surgery: complications, recurrences and current trends. *Eur J Surg* 2000; Suppl. (585) 40–47.
 12. Laparoscopic versus open repair of groin hernia: a randomised comparison. The MRC Laparoscopic Groin Hernia Trial Group. *Lancet* 1999; 354(9174):185-190.
 13. RAMSHAW B. J., TUCKER J. G., CONNER T. et al. A comparison of the approaches to laparoscopic herniorrhaphy. *Surg Endosc* 1996; 10: 29-32.
-

EXPRESIA MODIFICĂRILOR DE LABORATOR A AFECTĂRILOR OSTEOARTICULARE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

EXPRESSION OF OSTEOARTICULAR IMPAIRMENT LABORATORY CHANGES IN CASE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Lia CHIȘLARI

Departamentul Medicină Internă, Clinica nr. 5 Reumatologie și Nefrologie, USMF „N. Testemițanu”

Rezumat

În cadrul DZ tip 2, apare deseori o creștere de țesut adipos drept consecință a dereglărilor endocrine din organism cu modificări articulare ce se datorează proceselor degenerative, apare fragilitatea oaselor, ca urmare a osteoporozei, mușchii, de asemenea, sunt afectați în cadrul procesului degenerativ prin modificarea troficității și masei musculare. Pentru a facilita diagnosticul precoce, cât și prescrierea unui tratament adecvat pacienților cu patologie osteoarticulară asociată diabetului zaharat tip 2, am cercetat modificările patofiziologice de laborator și paraclinice, care apar la asocierea acestor patologii.

Summary

In type 2 diabetes, an increase of adipose tissue as a result of endocrine disturbances in the body because of articular degenerative processes occurs, the bones become fragile because of osteoporosis, the muscles are also affected in the degenerative process because of trophic and muscle mass changes. In order to facilitate early diagnosis and to prescribe appropriate treatment of patients with osteoarticular pathology associated to type 2 diabetes, we investigated the laboratory and pathophysiological changes occurring as a result of these pathologies association.

Introducere

Pacienții diabetici reprezintă un segment important din populația bolnavă în lumea întreagă [6]. Ei sunt caracterizați printr-o fragilitate imunologică, metabolică, vasculară, osoasă mai accentuată decât la pacienții cu alte patologii, ceea ce explică frecvența mare de boli cronice care se suprapun acestei patologii grave [7, 3]. Una dintre aceste patologii este afectarea avansată a aparatului osteoarticular. Afectării articulare în DZ tip 2, îi sunt specifice procesele evolutive ce se manifestă diferențiat la nivelul tuturor articulațiilor și țesuturilor periarticulare, determinând scăderea capacității funcționale a acestora, deci a întregului organism [1, 4].

Astfel, pacienților cu DZ tip 2 îi sunt specifice anumite modificări de ordin anatomic, fizic, psihologic și social, care, privite în ansamblu, cu mare dificultate ne oferă posibilitatea să conturăm profilul clinic [5, 9]. Așadar, odată cu înaintarea patologiei dismetabolice a glucozei manifestate prin DZ tip 2, apare o creștere a țesutului adipos, modificări articulare datorate proceselor degenerative, fragilitatea oaselor, ca urmare a osteoporozei, mușchii sunt afectați în procese degenerative care le modifică troficitatea și masa musculară [2, 8]. Pentru a facilita diagnosticul precoce, cât și prescrierea unui tratament adecvat pacienților cu patologie osteoarticulară asociată diabetului zaharat tip 2, trebuie cunoscute modificările patofiziologice de laborator și paraclinice, care apar la asocierea acestor patologii.

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 80 pacienți cu DZ tip 2, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic pentru DZ tip 2 și 80 de persoane

practic sănătoase în calitate de lot martor, care au corespuns criteriilor de vârstă și sex cu lotul de studiu. Pacienții au fost supuși unui tratament în secțiile de reumatologie și endocrinologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău, pe parcursul anilor 2007-2010.

Pacienții din loturile studiate (inclusiv și lotul martor) au fost supuși unor evaluări paraclinice detaliate, pentru a determina expresia afectărilor osteoarticulare la pacienții cu și fără DZ tip 2.

Rezultate

Efectuând caracteristica ambelor grupuri de pacienți s-a observat că VSH-ul la pacienții grupului I a înregistrat valori diverse, variind în limitele de la 3 până la 32 mm/oră, astfel un VSH normal a fost înregistrat la 73,75% dintre pacienți, pe când la ceilalți - 26,25% VSH a fost mărit, ceea ce denotă prezența unui proces inflamator în organism, iar în grupul II, VSH-ul normal a fost determinat la 90% dintre pacienți și doar 10% au înregistrat valori mai mari. Prin urmare, valoarea medie a VSH-ului la pacienții cu DZ tip 2 a fost de $11,66 \pm 0,94$ mm/oră, iar în grupul II de $8,66 \pm 0,49$ mm/oră, determinând o diferență statistică semnificativă ($p < 0,01$) (Tabelul 1), ceea ce demonstrează că la pacienții cu DZ tip 2 procesul inflamator din organism poartă un caracter mai agresiv.

Cercetarea PCR la pacienții cu și fără diabet, de asemenea, a prezentat date provocătoare. Astfel, valori normale ale PCR la pacienții cu DZ tip 2 au fost determinate la 97,5% dintre pacienți și doar la 2,5% dintre pacienți valorile PCR s-au înregistrat abateri de la normă, pe când în grupul II, la toți pacienții au fost determinate valori normale ale PCR. Valoarea medie a PCR la pacienții cu diabet zaharat tip 2 a fost de $1,53 \pm 0,49$,

iar în grupul pacienților fără diabet a fost de $0,70 \pm 0,26$, ceea ce nu a prezentat nici o valoare statistică ($p > 0,05$) (Tabelul 1).

Tabelul 1
Expresia sindromului inflamator și a dislipidemieii la pacienții incluși în studiu

	Grupul I (M±m)	Grupul II (M±m)	p
VSH	11,6±0,942	8,66±0,491	p<0,01
PCR	1,53±0,495	0,7±0,264	p>0,05
Fibrinogen	3,4±0,092	3,11±0,071	p<0,05
Colesterol	5,39±0,139	4,11±0,094	p<0,001
Trigliceride	1,88±0,107	1,17±0,054	p<0,001

Valori normale ale fibrinogenului la pacienții cu DZ tip 2 au fost înregistrate în 90% de cazuri și doar la 10% dintre pacienți s-au înregistrat valori crescute ale fibrinogenului, pe când în grupul II, la 1,25% dintre pacienți s-au depistat valori mai mici decât norma fibrinogenului, la 11,25% - valori mai mari decât norma și la 87,5% - valori normale ale fibrinogenului.

Valoarea medie a fibrinogenului la pacienții cu diabet zaharat tip 2 a fost de $3,40 \pm 0,09$, iar în grupul fără diabet a fost de $3,11 \pm 0,07$, determinându-se o diferență statistică semnificativă ($p < 0,05$) (Tabelul 1).

În cadrul grupului I, la 1,25% dintre pacienți, colesterolul a fost mai scăzut decât norma, la 22,5% dintre pacienți a avut valori mai mari decât norma și la 76,25% - colesterolul a avut valori în limitele normei. Însă, în grupul II de pacienți 7,5% au avut un colesterol mai jos decât norma, 91,25% un colesterol normal și 1,25% dintre pacienți - un colesterol mai mare decât norma. Valorile medii ale colesterolului la pacienții cu DZ tip 2 au constituit $5,39 \pm 0,13$, iar în grupul fără diabet a fost de $4,11 \pm 0,09$, determinându-se o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Tabelul 1).

Trigliceridele la 53,75% dintre pacienții din grupul I au fost în limitele normei și la 46,25% au înregistrat valori mai mari decât norma, iar în grupul II 85% dintre pacienți au înregistrat valori normale ale trigliceridelor și 15% dintre pacienți au înregistrat valori mai mari decât norma. Valorile medii ale trigliceridelor la pacienții cu DZ tip 2 au fost de $1,88 \pm 0,10$, iar în grupul II de $1,17 \pm 0,05$, determinându-se o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Tabelul 1).

Glicemia la toți pacienții cu diabet zaharat tip 2 a înregistrat valori mai mari decât norma, iar în grupul fără diabet toți pacienții au înregistrat valori normale ale glicemiei. Valoarea medie a glicemiei la pacienții cu DZ tip 2 a fost de $10,42 \pm 0,35$, iar în grupul II de $4,71 \pm 0,04$, determinându-se o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Tabelul 2).

Tabelul 2
Expresia dereglărilor în metabolismul glucidic la pacienții incluși în studiu

	Grupul I (M±m)	Grupul II (M±m)	p
Glicemia	10,4±0,359	4,71±0,048	p<0,001
HbA1c	8,69±0,168	6,12±0,02	p<0,001

Hemoglobina glicozilată la pacienții cu DZ tip 2 doar în 3,75% dintre cazuri a înregistrat valori normale, la celelalte 96,25% - valorile ei au fost elevate de la normă. La pacienții fără diabet, valorile HbA1c la toți pacienții au fost în limitele

normei. Valorile medii ale hemoglobinei glicozilate la pacienții cu DZ tip 2 au constituit $8,69 \pm 0,16$, iar în grupul II de pacienți $6,12 \pm 0,02$, prezentând o valoare statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Tabelul 2).

Evaluarea uricemiei la pacienții incluși în studiu a demonstrat că la bolnavii cu osteoartropatie diabetică nivelul mediu al acidului uric în ser nu a trecut peste valorile normale, fiind $218,7 \pm 0,18$, iar la pacienții lotului martor - $150,4 \pm 0,23$, cu o diferență statistic semnificativă între grupuri ($p < 0,05$). Însă necesită de menționat faptul că la 7 pacienți din grupul I, valorile acidului uric în sânge întreceau norma, dar hiperuriciemia a fost asimptomatică. Printre pacienții grupului II, nu s-au înregistrat valori peste normă a acidului uric.

Calciul seric a înregistrat valori normale la 98,75% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 și doar la 1,25% dintre pacienți a fost sub limitele normei, iar în grupul II la toți pacienții a fost determinat un nivel normal al calciului seric. Valoarea medie a fost de $2,15 \pm 0,01$ în grupul I de pacienți și $2,13 \pm 0,01$ în grupul II, ceea ce nu a determinat nici o diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$) (Tabelul 3).

Tabelul 3
Expresia dereglărilor în metabolismul țesutului osos la pacienții incluși în studiu

	Grupul I (M±m)	Grupul II (M±m)	p
Calciu seric	2,15±0,015	2,13±0,011	p>0,05
Fosfataza alcalină	212,21±5,92	163,68±6,76	p<0,001
Fosfataza acidă	323,00±3,99	225,92±6,85	p<0,001
Parathormonul	37,2±1,27	37,7±1,39	p>0,05
Scorul-T	-4,1±0,215	-1,51±0,213	p<0,001
Scorul-Z	-3,49±0,212	-1,45±0,226	p<0,001
Fracturi în antecedente	0,31±0,052	0,17±0,042	p<0,05

Fosfataza alcalină în grupul I de pacienți a prezentat valori normale în 93,75% de cazuri, iar în celelalte 6,25% de cazuri, fosfataza alcalină a prezentat valori mai mari decât norma, iar în grupul II de pacienți în 96,25% de cazuri s-au înregistrat valori normale ale fosfatazei alcaline și în 3,75% de cazuri, valorile au fost mai mari decât norma. Valoarea medie a fosfatazei alcaline la pacienții cu DZ tip 2 a fost de $212,21 \pm 5,92$, iar în grupul II de $163,68 \pm 6,76$ ($p < 0,001$), ceea ce a prezentat o valoare statistică semnificativă (Tabelul 3).

Fosfataza acidă în grupul I de pacienți a prezentat valori mai mari decât norma în 71,25% de cazuri, iar la ceilalți 28,75% dintre pacienți fosfataza acidă a fost în limitele normei, iar în grupul II de pacienți valori normale ale fosfatazei acide s-au înregistrat la 78,75% dintre pacienți și valori mai înalte decât norma în 21,25% de cazuri. Valoarea medie a fosfatazei acide la pacienții cu DZ tip 2 a fost de $323,00 \pm 3,99$, iar în grupul II de $225,92 \pm 6,85$ ($p < 0,001$) ceea ce a prezentat o valoare statistică semnificativă (Tabelul 3).

Parathormonul în grupul I de pacienți a fost scăzut în 5% de cazuri, iar la ceilalți 95% dintre pacienți, parathormonul a fost în limitele normei, iar în grupul II la toți pacienții s-au înregistrat valori normale ale parathormonului. Valoarea medie a parathormonului la pacienții cu DZ tip 2 a fost de $37,2 \pm 1,27$, iar în grupul II de $37,7 \pm 1,39$, ceea ce nu a prezentat nici o valoare statistică (Tabelul 3).

Valoarea medie a IMC la pacienții cu DZ tip 2 a fost de $29,6 \pm 0,43$, iar în grupul II de $27,7 \pm 0,49$, determinând o diferență statistică semnificativă ($p < 0,05$).

Scorul-T la pacienții cu DZ tip 2 în 8,75% de cazuri a fost > -1 și în 91,25% < -1 , iar în grupul II de pacienți 31,25% au avut scorul $-T > -1$ și în 68,75% < -1 . Valorile medii ale scorului-T la pacienții cu DZ tip 2 au fost de $-4,10 \pm 0,21$, iar în grupul II de pacienți $-1,51 \pm 0,21$, demonstrând o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Tabelul 3).

Scorul-Z la pacienții grupului I în 8,75% de cazuri a fost > -1 , iar în 91,25% a fost < -1 , iar în grupul II de pacienți scorul-Z la 32,5% a fost > -1 , iar în 67,5% pacienți a fost < -1 . Valoarea medie a scorului-Z la pacienții cu DZ tip 2 a fost de $-3,49 \pm 0,21$, iar la pacienții grupului II de $-1,45 \pm 0,22$, determinând o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Tabelul 3).

Astfel, conform cercetării scorului FRAX, la pacienții incluși în studiu s-a determinat că valoarea probabilității de fractură pe zece ani la pacienții grupului I ($28,2 \pm 0,09$; $p < 0,01$) a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei din grupul II ($19,3 \pm 0,07$). La fel, rata riscului pentru fractura de col femural a constituit pentru grupul I 4,2% pe când pentru grupul II 2,7 ($p < 0,01$). Așadar, scorul FRAX încă o dată a confirmat faptul prezenței unei osteoporoze mai avansate printre pacienții cu diabet zaharat tip 2 în comparație cu cei fără diabet.

Concluzii

Așadar, studiind modificările indicilor de laborator care s-au înregistrat în cadrul diabetului zaharat tip 2 și în absența sa, putem concluda că cele mai mari devieri în datele de laborator se produc la pacienții cu DZ tip 2, îndeosebi în ceea ce privește

modificarea valorilor reactanților fazei acute ai inflamației, cum ar fi VSH, proteina C reactivă și fibrinogenul, care indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și a intimei vasculare.

De asemenea, au fost depistate modificări heterogene cu tendință spre scădere ale valorilor calciului seric la pacienții cu DZ tip 2 pe când la pacienții fără diabet valorile calciului au fost în limitele normei, ceea ce poate indica prezența unei alterări osoase în cadrul diabetului zaharat.

De asemenea, s-a înregistrat o modificare mult mai semnificativă a valorilor trigliceridelor și colesterolului cu creșterea nivelului lor la pacienții I grup comparativ cu grupul II, fapt care denotă prezența unei inflamații sistemice de proporții la pacienții cu DZ tip 2.

HbA1c suferă modificări doar în cadrul diabetului zaharat, deoarece la toți pacienții fără diabet s-au înregistrat valori în limitele normei.

Parathormonul, conform datelor obținute în studiul nostru, probabil că reflectă unele modificări care survin în diabet, deoarece la pacienții grupului I s-au înregistrat devieri de la normă spre scăderea concentrațiilor, însă la toți pacienții grupului II nivelul parathormonului a înregistrat valori normale.

Cel mai mare interes l-a prezentat cercetarea scorului-T și scorului-Z la pacienții cu și fără DZ tip 2. Densitatea minerală osoasă la pacienții cu diabet zaharat este un subiect discutat în literatură, fapt remarcat în studiul nostru. Astfel, s-a demonstrat că densitatea minerală osoasă este mult mai mică la pacienții cu diabet zaharat tip 2, ceea ce confirmă încă o dată părerea că diabetul zaharat tip 2 duce la alterarea metabolismului osos spre osteopenie și osteoporoză.

Bibliografie

1. CHIRIAC RODICA, CODRINA ANCUȚA. *Artroza*. Iași, 2005. 386 p.
2. LÎȘÎI L. *Biochimie medicală* (ed. a 2-a). Cap. VIII. *Biochimia sângelui și a unor țesuturi*. Ed. Universul, Chișinău, 2007. 598 p.
3. ANDERSSON H I, LEDEN I. Increased serum uric acid – a marker of non-gouty widespread pain. A study of female patients with inflammatory and non-inflammatory pain. În: *Scand J Rheumatol*, 2006. 35. p.161– 167.
4. DICK HEINEGARD, PILAR LORENZO AND TORE SAXNE. *Articular cartilage*. *Rheumatology*, 2007. 2056 p.
5. ANDRIANAKOS AA, KONTELIS LK, KARAMITSOS DG, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. În: *J Rheumatol*. 2006. 33. p. 2507–2513.
6. DORMUTH C. R., CARNEY G., CARLETON B., BASSETT K., AND WRIGHT J. M. Thiazolidinediones and Fractures in Men and Women. În: *Arch Intern Med*, August 10, 2009. 169. p. 1395-1402.
7. JANGHORBANI M., VAN DAM R. M., WILLETT W. C., AND HU F. B. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. În: *Am J Epidemiol* September 1, 2007. 166. p. 495-505.
8. STROTMEYER E. S., CAULEY J. A., SCHWARTZ A. V., NEVITT M. C., RESNICK H. E., BAUER D. C., TYLAVSKY F. A., N. DE REKENEIRE, HARRIS T. B, AND NEWMAN A. B. Nontraumatic Fracture Risk With Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in Older White and Black Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. În: *Intern Med* July 25, 2005. 165. p. 1612-1617.
9. Prisby R. D, Swift J. M, Bloomfield S. A, Hogan H. A, and Delp M. D. Altered bone mass, geometry and mechanical properties during the development and progression of type 2 diabetes in the Zucker diabetic fatty rat. În: *J Endocrinol* December 1, 2008. 199. p. 379-388.

VIZIUNILE CONTEMPORANE ASUPRA MORBIDITĂȚII CARDIOVASCULARE ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

CONTEMPORARY VIEWS ON CARDIOVASCULAR MORBIDITY IN PSORIATIC ARTHRITIS

Liudmila GONȚA

Doctorand, Departamentul Medicină Internă, Clinica № 5, Reumatologie și Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Artrita psoriazică reprezintă spondiloartrita seronegativă, care se întâlnește la 5-20% dintre pacienții cu psoriazis. Spondiloartritele se asociază cu riscuri cardiovasculare înalte, care pot fi explicate doar parțial prin factorii de risc tradiționali. Studiile recente au demonstrat impactul procesului inflamator cronic sistemic asupra patologiei cardiovasculare. Diagnosticul precoce al afecțiunilor cardiovasculare poate preveni complicațiile și ameliora prognosticul pentru acești pacienți.

Cuvinte cheie: spondiloartrite seronegative, artrită psoriazică, risc cardiovascular.

Summary

Psoriatic arthritis is a seronegative spondyloarthritis with a 5-20% prevalence among psoriatics. Spondyloarthritides are associated with increased cardiovascular risks, which can only partly be explained by traditional risk factors. Recent studies have highlighted that the chronic, systemic inflammatory condition of patients with spondyloarthritides may be involved in the development of cardiac and vascular pathologies. Early diagnosis of cardiovascular pathology can prevent complications and significantly improve the prognosis for these patients.

Key words: seronegative spondyloarthritis, psoriatic arthritis, cardiovascular risk.

Introducere

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie articulară, asociată psoriazisului, cele două afecțiuni putând evolua simultan pe fundalul unei capacități proliferative accentuate a celulelor din sinovie și tegument. Artrita psoriazică afectează 0,3-1% din populație, este de regulă seronegativă și intră în grupul de spondiloartropatii seronegative [1]. Această nozologie prezintă o incidență mare a afectărilor extraarticulare. Actualmente, artrita psoriazică este considerată o patologie inflamatorie cronică sistemică, ale cărei componente extrascheletice sunt de cele mai multe ori subestimate. O valoare importantă în tabloul clinic al artritei psoriazice ocupă manifestările sistemice cardiovasculare, care, în majoritatea cazurilor, determină prognosticul și dictează tactica ulterioară de tratament.

S-au acumulat dovezi ce demonstrează că pacienții cu această patologie sunt supuși riscului de apariție a afecțiunilor cardiovasculare. Afectarea sistemului cardiovascular în cadrul artritei psoriazice se întâlnește în 18-22% dintre cazuri și clinic se manifestă prin prezența la bolnavi a dispneei, palpitațiilor cardiace, durerilor în regiunea cordului de diferită intensitate, care sunt cauzate de dezvoltarea aortitei, miocarditei, pericarditei sau miocardiostrofiei [1,2]. În consecință, la bolnavii cu artrită psoriazică pot fi depistate diferite dereglări de ritm și de conducere. În cazul unei evoluții grave a artritei psoriazice, cu un sindrom inflamator autoimun pronunțat, poate să se dezvolte insuficiența valvei aortice (7% cazuri), aceasta fiind mai rară în comparație cu afectarea valvei aortice din spondiloartrita anchilozantă. Miocardita la astfel de bolnavi, conform datelor literaturii, se consideră afectarea cordului, ce se exprimă prin

dereglări de ritm și conducere, schimbări difuze ale miocardului înregistrate la ECG, dilatarea cavităților cordului, care pot fi apreciate la persoanele cu activitate înaltă a procesului inflamator sistemic [3]. Badokin și coautorii au raportat cazuri de afectare a aparatului valvular la astfel de pacienți (defecte ale valvei mitrale, aortice și valvulopatii combinate au fost diagnosticate la 15,9, 18,2 și 5,7% respectiv). Histologic se depistează îngroșarea valvelor mitrale și aortice, cu depozitarea calcinatelor mici. Aceste schimbări patologice se localizează pe stratul intern al valvelor, fapt care contribuie la păstrarea relativă a structurii endocardului. La examenul EchoCG se depistează frecvent hipertrofia miocardului ventricular, modificarea vitezei de relaxare și contractibilității miocardului, disfuncția diastolică, patologia aparatului valvular, regurgitarea aortică, prolapsul valvei mitrale și tricuspide. La fel, în 51,3% dintre cazuri a fost diagnosticată aortita în asociere cu sacroileita avansată. Dilatarea arcului aortei, indurația pereților, focarele de îngroșare pe peretele posterior se întâlnesc mai frecvent la bolnavii cu artrită psoriazică varianta axială, dar simptomatica cardiacă coincide cronologic cu acutizarea sindromului articular, cu afectarea tegumentară și periferică [1,3]. Sunt descrise cazuri de pericardită (18%), însă este necesar a se menționa faptul că, conform datelor literaturii, la doar 2% dintre pacienții cu manifestări extraarticulare cardiace din artrita psoriazică prezintă date clinice pentru pericardită. Pericardita psoriazică se caracterizează prin evoluție subclinică și este diagnosticată preponderent accidental la examenul radiografic al cutiei toracice sau EchoCG [5,6,7].

Un studiu recent a identificat 3066 pacienți cu artrită psoriazică, care au constituit baza de date în funcție de vârstă, sex,

localizarea și durata psoriazisului. Coeficienții de prevalență a afecțiunilor cardiovasculare periferice (1:6), insuficienței cardiace congestive (1:5), aterosclerozei (1:4), cardiopatiei ischemice (1:3), accidentelor cerebrovasculare (1:3) și hipertensiunii arteriale (1:3) au fost mai mari la pacienții cu artrită psoriazică, decât în grupul de control. În ceea ce privește hipertensiunea arterială, infarctul miocardic și angina pectorală de efort, prevalența a fost considerabil sporită la contingentul cu artrită psoriazică, decât în grupul de control cu indicii standardizati de prevalență 1:9; 2:57 și 1:97 respectiv [4,6].

Dafna Gladman și coautorii, în studiul lor din 2009 al pacienților cu artrită psoriazică, care a inclus 648 de pacienți, cu durata medie de monitorizare de 8,3 ani, au evidențiat hipertensiune arterială la 206 de bolnavi, infarct miocardic la 50 persoane, angină pectorală de efort la 33 pacienți, accidente cerebrovasculare la 8 și insuficiență cardiacă congestivă la 12 persoane. În total 227 de bolnavi au prezentat una dintre nozologiile enumerate, corespunzând unei prevalențe de 35%. S-a observat prevalența sporită a hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic și anginei pectorale (indicii standardizați de prevalență au constituit 1:9; 2:6 și 2:0 respectiv) [1,6].

Două studii recente au demonstrat o frecvență sporită a aterosclerozei subclinice, exprimate prin disfuncție endotelială și o îngroșare intima-media a arterei carotide la pacienții cu artrită psoriazică fără afecțiuni cardiovasculare atestate clinic sau factori clasici de risc cardiovascular. Prezintă interes faptul că acești autori nu au găsit nicio asocieră între gravitatea stării aparatului locomotor și evoluția aterosclerozei subclinice. În cele două studii nu s-au oferit datele despre afectarea tegumentelor cu psoriazis [7,9]. Psoriazisul sever s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru infarctul miocardic, conform unui studiu al pacienților cu psoriazis [5]. Posibil, impactul artritei psoriazice ca afecțiune inflamatorie cronică sistemică și frecvența sporită a factorilor tradiționali de risc cardiovascular la astfel de pacienți explică incidența sporită a evenimentelor cardiovasculare [4,6]. Printre factorii de risc a cardiopatiei ischemice se numără factori modificabili, precum fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, nivelul ridicat de lipoproteine cu densitate joasă și nivelul scăzut de lipoproteine cu densitate înaltă, obezitatea, modul de viață sedentar, și factorii nemodificabili, precum apoproteina B, lipoproteinele Lp (a), fibrinogenul, proteina C reactivă, molecula de adeziune intercelulară solubilă 1, homocisteină, inhibitorul activatorului plasminogenului și matrix-metaloproteinaza 3, care pot avea un rol anumit în apariția afecțiunilor cronice inflamatorii. Factorii tradiționali Framingham, nivelul ridicat de trigliceride și prezența diabetului zaharat s-au dovedit a fi indicii care prognozează morbiditatea cardiovasculară [8,10].

Inflamația cronică sistemică cu nivelul permanent majorat al citokinelor proinflamatorii și celulelor imune poate duce, după părerea savanților, la disfuncție endotelială și formarea plăcii aterosclerotice. Interleukina 6 și factorul de necroză tumorală α poate, de asemenea, induce sinteza hepatică a proteinei C-reactive, care reprezintă un indicator seric al procesului inflamator asociat afecțiunilor cardiace [2].

Preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) pot, de asemenea, contribui la dezvoltarea patologiei cardiace. AINS contribuie la majorarea valorilor tensiunii arteriale și la promovarea trombozei prin inhibarea COX-2. Pacienții de o vârstă mai înaintată, cărora li se administra rofecoxib, au fost

supuși riscului crescut de insuficiență cardiacă congestivă. Glucocorticoizii, chiar dacă posedă efect antiinflamator, pot duce la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, hiperglicemiei și la apariția unui profil lipidic aterogen [8]. Metotrexatul afectează nivelul homocisteinelor care reprezintă un factor de risc pentru ateroscleroză. În psoriazis au fost documentate dereglări în sistemul de coagulare, fibrinoliză și nivele ridicate de homocisteine [2].

Materiale și metode

Studiul nostru a inclus 47 de bolnavi cu artrită psoriazică, care au fost investigați în secția reumatologie a IMSP SCM „Sf. Treime” în perioada anilor 2009-2010. Toți pacienții internați au fost investigați în mod complex, atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru aprecierea gradului de afectare a aparatului cardiovascular. Pentru confirmarea diagnosticului de artrită psoriazică s-au aplicat criteriile de diagnostic CASPAR (2006), fiind completate printr-un examen radiologic al articulațiilor afectate și a coloanei vertebrale, scintigrafia scheletului în regimul corp integru, consultația dermatologului în caz de necesitate. Investigațiile de laborator au inclus: analiza generală de sânge și urină, glucoza plasmatică (profilul glicemic), hemoglobina glicozilată (la necesitate), lipidograma, proteina C-reactivă, fibrinogenul, coagulograma desfășurată, clasele imunoglobulinelor A, M și G, CIC.

Determinarea severității și extinderii psoriazisului tegumentar s-a efectuat utilizând scorul PASI (Psoriasis Area Severity Index). Aprecierea activității bolii s-a calculat conform scorului DAS-28 (Disease Activity Score). Chestionarul HAQ (Health Assessment Questionnaire) a servit pentru elucidarea capacității funcționale. Diagrama SCORE a predispus analiza factorilor de risc: vârsta, sexul, tabagismul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia și aprecierea riscului evenimentelor cardiovasculare pe 10 ani.

Pacienții incluși în studiu au fost supuși unor investigații instrumentale: electrocardiograma în 12 derivații standarde, EchoCG+Doppler, stres-test cu efort fizic dozat, monitorizarea Holter în 24-48 ore a ECG.

Criteriile de excludere din studiu: vârsta până la 18 și după 60 ani, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială dezvoltate până la debutul maladiei, dislipidemii congenitale, valvulopatii congenitale și reumatismale dobândite confirmate, ciroza hepatică, obezitatea ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), tratament de durată cu GCS (> 1 lună) sau $> 1 \text{ mg/kg/corp}$ (timp de 2 săptăm).

Rezultate și discuții

Studiul a inclus 47 de bolnavi cu artrită psoriazică (29 femei, 18 bărbați), vârsta medie a constituit $43,7 \pm 1,23$ ani, durata bolii $8,7 \pm 1,08$ ani (Tabelul 1).

La 5 bolnavi diagnosticul de artrită psoriazică s-a stabilit până la debutul psoriazisului tegumentar.

Studiul nostru a evidențiat 29 bolnavi cu hipertensiune arterială (gradul II – 19 persoane, gradul III – 10 bolnavi), angină pectorală (gradul II – 7, gradul III – 4 pacienți), infarct miocardic suportat în antecedente s-a determinat la 3 pacienți, anamnestical de accidente cerebrovasculare s-a înregistrat la 2 pacienți, insuficiența cardiacă congestivă – la 9 persoane (Tabelul 1).

S-a observat o corelare semnificativă între durata artritei psoriazice, valorile majorate ale tensiunii arteriale și disfuncția

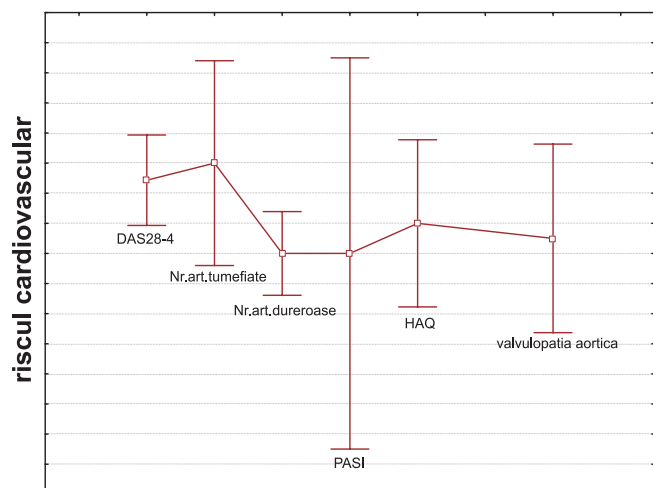


Fig. 1. Interrelațiile dintre manifestările artritei psoriazice și factorii de risc cardiovascular

diastolică a ventriculului stâng. Posibil, hipertensiunea arterială la astfel de pacienți explică parțial incidența sporită a disfuncției diastolice a ventriculului stâng și poate fi cauza principală a insuficienței cardiace. Patofiziologia insuficienței cardiace la pacienții cu fracție de ejecție în limitele normei poate fi heterogenă, dar în majoritatea cazurilor este cauzată preponderent de disfuncția diastolică.

Hipertrofia ventriculului stâng, demonstrată în studiul nostru la bolnavii cu artrită psoriazică, poate fi asociată cu valorile crescute ale tensiunii arteriale. Dar aceste observații necesită investigații suplimentare pentru confirmarea faptului că tensiunea arterială majorată la bolnavii cu artrită psoriazică contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și hipertrofia ventriculului stâng. Hipertensiunea arterială predispune la moartea subită cauzată de hipertrofia ventriculară stângă. Riscul morții subite în prezența hipertrofiei ventriculului stâng, după părerea unor autori, este comparabil cu cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă. Semnele hipertrofiei ventriculului stâng, detectate la examenul EchoCG, reprezintă un factor de risc adițional și permit a preveni moartea subită la acești pacienți.

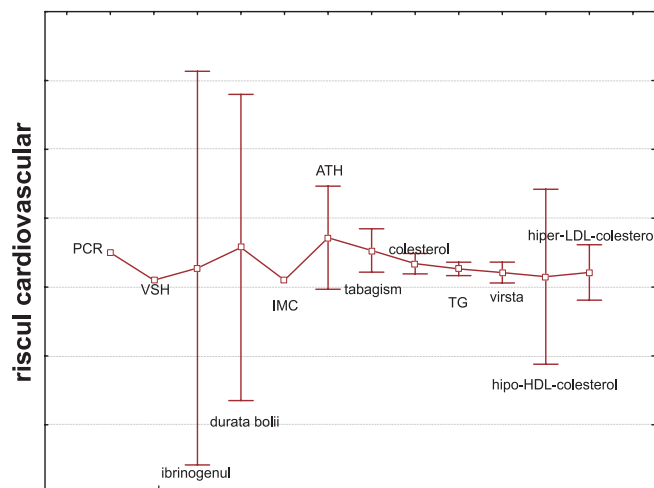
Cercetarea aparatului valvular ne-a permis să determinăm afectarea valvei aortice la 11 pacienți (insuficiență gr. II – 7 pacienți, gr. III – 4 pacienți), a valvei mitrale la 17 pacienți (insuficiență gr. II – 6 bolnavi, gr. III – 3 bolnavi, prolaps de valvă mitrală mai mare 5 mm – la 8 persoane). Este important de menționat că prolapsul de valvă mitrală poate cauza apariția diverselor dereglări de ritm și de conducere, moarte subită, regurgitare mitrală severă, iar ulterior insuficiența cardiacă.

În studiul nostru n-am găsit corelări între manifestările clinice cardiovasculare, datele EchoCG cu scorul PASI.

Cercetările recente au elucidat impactul inflamației cronice sistemice asupra patogenezei aterosclerozei accelerate observate la pacienții cu artrită psoriazică. Dislipidemia s-a constatat la 61,7% dintre bolnavi (Tabelul 2).

Cel mai alterat s-a găsit LDL-colesterol, fapt dovedit și de alte studii contemporane, acesta fiind considerat cel mai agresiv component al colesterolului, care determină modificări funcționale patologice ale endoteliului, prin stimularea LDL și producerea a radicalilor liberi.

Studiului nostru relevă riscul cel mai înalt al evenimentelor cardiovasculare conform diagramei SCORE cu risc CV de 5% pentru următorii 10 ani la 42% pacienți (Figura 1). La astfel de



pacienți, pentru aprecierea gradului de ateroscleroză, ar fi benefică determinarea indicelui intima-media a arterei carotide.

Tabelul 1.

Caracteristica pacienților cu artrită psoriazică în dependență de patologia cardiovasculară și unii factori de risc cardiovascular

Indicii	Pacienții cu artrită psoriazică (n=47)
Vârsta, ani	43,7±1,23
Durata bolii, ani	8,7±1,08
IMC, kg/m ²	23,4±1,01
HTA	29 (61,7%)
TAs, mm Hg	145±1,12
TAd, mm Hg	92,3±0,98
Istoric familial de patologie cardiovasculară	39 (82,9%)
CPI, angină pectorală	11 (23,4%)
Infarct miocardic în antecedente	3 (6,3%)
Accident vascular cerebral în antecedente	2 (4,25%)
Insuficiență cardiacă (III-IV NYHA)	9 (19,1%)
Insuficiența valvei aortice	Gr. II 7 (14,9%)
	Gr. III 4 (8,5%)
Insuficiența valvei mitrale	Gr. II 6 (12,7%)
	Gr. III 3(6,3%)
Prolaps de valvă mitrală	8 (17%)
Tabagism	21 (44,68%)

Tabelul 2.

Caracteristica dereglărilor metabolismului lipidic la pacienții cu artrită psoriazică

Indicii	Pacienții cu artrită psoriazică (n=47)
Dislipidemie	35 (74,46%)
Colesterol total, mmol/l	5,72±0,15
Colesterol >5,0 mmol/l	35 (74,46%)
TG, mmol/l	1,92±0,09
TG >2,0 mmol/l	9 (19,1%)
LDL colesterol, mmol/l	3,24±0,15
LDL colesterol >2,6 mmol/l	24 (51%)
HDL colesterol, mmol/l	1,34±0,06
HDL colesterol >1,0 mmol/l	2 (4,25%)

Concluzii

Astfel, patologia cardiovasculară în artrita psoriazică este polimorfă și agravează semnificativ prognosticul pacienților.

Trebuie de menționat faptul că cunoștințele despre geneza patologiei cardiovasculare în artrita psoriazică sunt limitate: nu sunt cunoscuți triggerii antigenici, mecanismele patogene de dezvoltare a procesului inflamator în peretele aortei

și valvei aortice, nu este clară cauza implicării selective în procesul patologic a mușchiului miocardului ventriculului stâng și impactul asupra acestora a sistemului imun. Perspectivele caracterizării cardiovasculare la astfel de pacienți va permite prevederea modificărilor ireversibile prin direcționarea corectă a diagnosticului, ceea ce va ameliora prognosticul la această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. GLADMAN DD. Psoriatic arthritis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Breedveld F, eds. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004:766–78.
 2. GLADMAN DD, ANG M, SU L, TOM B D M, SCHENTAG C T AND FAREWELL V T. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131-1135.
 3. BADOKIN VV, KOTELINIKOVA GP. The heart damage in patients with psoriatic arthritis. *Ter Arkh.* 2004; 76(5):55-61.
 4. PETERS MJ, VAN DER HORST-BRUIJNSMA IE, DIJKMANS BA, NURMOHAMED MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585–92.
 5. H. SARICAOGLU. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *JEADV* (2003) 17, 414-417.
 6. SYLVIA HEENEMAN; MAT DAEMEN, JAP Cardiovascular Risks in Spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):358-362.
 7. L.-S. TAM, B. TOMLINSON, T. T.-W. CHU, M. LI. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology* 2008;47:718-723.
 8. HAN C, ROBINSON DW JR, HACKETT MV, PARAMORE LC, FRAEMAN KH, BALA MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167–72.
 9. GONZALEZ-JUANATEY C, LLORCA J, MIRANDA-FILLOY JA, AMIGO-DIAZ E, TESTA A, GARCIA- PORRUA C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:287–93.
 10. WONG D, GLADMAN DD, HUSTED J, LONG JA, FAREWELL VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868–72.
-

PARTICULARITĂȚILE ȘI LIMITĂRILE TRATAMENTULUI ANTICOAGULANT ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

ANTICOAGULANT TREATMENT IN ATRIAL FIBRILLATION: PECULIARITIES AND LIMITATIONS

Aurel GROSU¹, Cristina GRATII², Nadejda DIACONU³

IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău

¹-doctor habilitat în medicină, profesor universitar

²-doctor în medicină, colaborator științific

³-doctorand

Rezumat

Scop: analiza particularităților și limitărilor de administrare a ACO bolnavilor cu FA și risc tromboembolic înalt. Metode: Cercetarea prospectivă a 81 pacienți cu FA non-valvulară (persistentă sau cronică) și risc tromboembolic înalt (CHADS₂≥2). Rezultate: Vârsta medie a pacienților cercetați a constituit 59,8±0,84 ani, 60,5% fiind bărbați. În grupul de studiu prezentat, 56,8% pacienți aveau forma cronică a FA, iar 43,2% - FA persistentă. Excluzând persoanele cu contraindicații pentru ACO, inițierea terapiei cu warfarină s-a reușit la 88,9% pacienți. Administrarea warfarinei pe parcursul unei monitorizări stricte de 3 luni au continuat 82,7% persoane, la 6 luni - 67,9%, iar la sfârșitul cercetării (peste 24,87±0,47 luni) doar 48,1% bolnavi administrau ACO, dintre care valoarea optimă a INR (2,0-3,0) au menținut 29,6% pacienți. Timpul necesar pentru atingerea unui nivel optim al INR (2,0-3,0) a fost de 1 săptămână. Circa 52% pacienți nu au primit tratament anticoagulant necesar, motivele suspendării fiind diverse. Concluzii: utilizarea ACO în scopul profilaxiei complicațiilor tromboembolice la bolnavii cu FA rămâne a fi deficitară, motivele fiind multiple.

Abstract

Objective: to analyze peculiarities and limitations of indirect anticoagulants administration in patients with atrial fibrillation (AF) and high thromboembolic risk. Methods: prospective study of 81 patients with non-valvular AF (persistent or chronic) and high thromboembolic risk (CHADS₂≥2). Results: Patients' average age was 59.8±0.84 years, 60.5% being male. 56.8% had a chronic form of AF and 43.2% - a persistent AF. The patients presented the following CHADS₂ scores: 72.8%-2 points, 14.8%-3 points, 8.6%-4 points and 3 patients have had 5 points. 82.7% of the entire sample continued warfarine administration after 3 months, 67.9% - after 6 months, and by the end of study (after 24.87±0.47 months) only 48.1% of patients were taking oral anticoagulants, of which 29.6% have been maintaining optimal values of INR (2.0-3.0). One week was the time needed for reaching an optimal INR level. About 52% of patients have not received the necessary anticoagulation treatment for various reasons. Conclusions: Anticoagulation use for stroke prevention in AF is still deficient for multiple reasons.

Introducere

Fibrilația atrială (FA) este asociată cu un risc înalt de complicații tromboembolice și este responsabilă pentru aproximativ 20% din accidentele vasculare cerebrale ischemice (AVC). Accidentul vascular cerebral ischemic, datorat FA, este deseori mai sever și are prognosticul mai rezervat [1]. Riscul dezvoltării AVC din cauza FA poate fi redus printr-o terapie antitrombotică adecvată. Prevenirea AVC-ului prin aspirină, la persoanele cu FA și risc tromboembolic diminuat, pare a fi justificată, în timp ce la pacienții cu FA și risc tromboembolic înalt, tratamentul cu antagoniștii vit. K este superior celui cu placebo și aspirină. Studii randomizate au arătat că tratamentul anticoagulant cu warfarină (cu INR 2,0-3,0) reduce riscul de AVC ischemic cu aproximativ 67% la pacienții cu FA [2]. Totuși, tratamentul cu anticoagulante indirecte întâmpină dificultăți în folosirea pe larg în practica clinică, din cauza specificului farmacologic al medicamentului (debut lent, doze variabile, index terapeutic îngust, interacțiuni medicamentoase, influența unor produse

alimentare), care impune necesitatea de monitorizare strictă și atentă a anticoagulării, folosindu-se raportul internațional normalizat (INR). Din mai multe motive (inclusiv numărul redus de laboratoare pentru monitorizarea anticoagulării, selectarea dificilă a dozelor optime de anticoagulante orale (ACO) și interesul scăzut al medicilor practicieni, etc.), anticoagulantele indirecte nu sunt prescrise multor pacienți cu FA, care au indicații absolute pentru anticoagularea orală și, drept urmare, prevenirea complicațiilor tromboembolice este neadecvată, atât din punct de vedere cantitativ, cât și calitativ [3]. Luând în considerație cele expuse mai sus, ne-am propus să analizăm în această cercetare particularitățile și limitările de administrare a anticoagulantelor indirecte bolnavilor cu FA și risc tromboembolic înalt.

Material și metode

În acest studiu au fost selectați 81 pacienți cu FA non-valvulară (persistentă sau cronică) și risc tromboembolic înalt (2 sau mai mulți factori de risc ai accidentului vascular cerebral,

CHADS₂≥2) și fără ACO, care au fost examinați în condițiile Institutului de Cardiologie.

După excluderea contraindicațiilor și aprecierea factorilor ce pot influența acțiunea ACO și după ce s-au explicat particularitățile tratamentului anticoagulant, bolnavilor li s-a administrat doza inițială de warfarină, stabilă (5 mg) pentru fiecare pacient.

Persoanele care au început tratamentul anticoagulant cu warfarină au fost monitorizați prin aprecierea timpului protrombinic (TP) și INR, până la selectarea dozei optime, la intervale scurte de timp (1-2 zile). Doza ACO a fost corijată prima săptămână o dată la 2 zile, apoi săptămânal, iar după prima lună - lunar, sau mai frecvent în funcție de valoarea INR. Pe parcursul perioadei active au fost efectuate 8 vizite programate, cu examinarea clinico-paraclinică a pacientului și corijarea dozei de ACO, cât și aprecierea complianței la tratament anticoagulant. Supravegherea sistematică a durat 6 luni, după care, pacienții cu recomandări prescrise, au fost îndreptați la evidența medicilor de familie.

Rezultate

Evidențierea factorilor de risc tromboembolic și calcularea scorului CHADS₂

Vârsta medie a pacienților cercetați a constituit 59,8±0,84 ani (variind între 44 și 79 ani). Divizarea pe sexe a evidențiat o prevalență neimportantă a sexului masculin (60,5% vs. 39,5%). În grupul de studiu prezentat, 56,8% pacienți aveau forma cronică a FA, iar 43,2% - FA persistentă. Durata medie a FA a fost de 59,7±5,5 luni: a FA cronice - 87,8±7,1 luni, iar a formei persistente - 22,7±3,0 luni.

În scopul aprecierii riscului tromboembolic după CHADS₂ pentru fiecare pacient individual, la examinarea inițială s-a determinat prezența și numărul componentelor acestui scor (tabelul 1), ulterior pacienții fiind clasificați după numărul de puncte acumulate (figura 1).

Tabelul 1

Caracteristica comorbidităților la pacienții cu FA și risc tromboembolic înalt

Parametrii	Lotul general n=81,(%)	Femei n=32,(%)	Bărbați n=49,(%)	p, χ^2
Istoric de IC II (NYHA)	81 (100)	32 (100)	49 (100)	p-0,584; χ^2 -0,3
III (NYHA)	58 (71,6)	24 (75)	34 (69,4)	
	23 (28,4)	8 (25)	15 (30,6)	
Vârsta > 75 ani	2 (2,5)	2 (6,3)	0	p-0,07; χ^2 -3,14
HTA	81 (100)	32 (100)	49 (100)	p-0,141; χ^2 -3,92
Grad I	2 (2,5)	0	2 (4,1)	
Grad II	51(63)	24 (75)	27 (55,1)	
Grad III	28 (34,6)	8 (25)	20 (40,8)	
Istoric de DZ	13 (16)	4 (12,5)	9 (18,4)	p-0,4; χ^2 -0,495
Istoric de AVC	11 (13,5)	5 (15,6)	6 (12,2)	p-0,56; χ^2 -1,139
AVC	10 (12,3)	5 (15,6)	5 (10,2)	
Embolism periferic	1(1,2)	0	1 (2)	

IC-insuficiență cardiacă, HTA- hipertensiune arterială, DZ- diabet zaharat, AVC- accident vascular cerebral

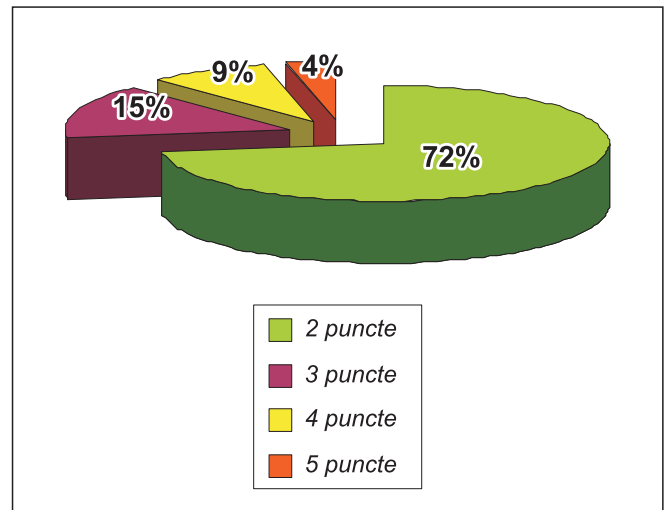


Figura 1. Repartizarea gradului de risc conform scorului CHADS₂

Astfel, sindromul de insuficiență cardiacă a fost evidențiat la toți pacienții studiați (100%), 58 dintre ei (71,6%) prezentând IC II (NYHA), iar durata bolii a fost în medie de 44,9±4,1 luni. Hipertensiunea arterială, de asemenea, a fost evidențiată la toți pacienții examinați (100%), dintre care HTA gradul I au avut 2 (2,5%) bolnavi, gradul II - 51 (63%), gradul III - 38 (28%) persoane. Durata istoricului de HTA a fost în medie de 11,08±1,48 ani. Repartizarea pe grupe de vârstă a bolnavilor cercetați a evidențiat doar 2 persoane cu vârsta > de 75 ani, acumulând, astfel, încă un punct în scorul CHADS₂. Circa 16% din bolnavi sufereau de DZ (12,5% - femei și 18,4% - bărbați), cu durata medie a bolii de 45,76±15,1 luni. La 62% dintre ei glicemia era corijată.

Antecedente de eveniment tromboembolice au menționat 11(13,5%) pacienți. Circa 27% pacienți au suportat AVC ischemic, cu un an înainte de înrolarea în studiu, iar restul prezentau vechimea patologiei mai mare de 12 luni.

Prin sumarea factorilor de risc enumerați a fost calculat scorul CHADS₂. Astfel, 2 puncte au acumulat 72,8% pacienți, riscul anual de dezvoltare a unui AVC ischemic la acești pacienți fiind de 4%, 3 puncte - 14,8% (risc anual de AVC - 5,9%), 4 puncte - 8,6% bolnavi (risc anual de AVC - 8,5%) și 3 pacienți au acumulat 5 puncte, prezentând un risc tromboembolic foarte înalt (risc anual de AVC - 12,5%), figura 1.

Patologia vasculară nu este inclusă în scorul CHADS₂, însă, se consideră că prezența cardiopatiei ischemice (CI), infarctului miocardic (IM) în antecedente, a bolilor aortei și arterelor periferice majorează riscul tromboembolic la pacienții cu FA [4]. Astfel, cardiopatia ischemică a fost găsită la 32,1% pacienți, dintre care 24,7% prezentau AP c.f. II și 7,4% - AP c.f. III. Șase (7,4%) bolnavi au suportat IM în antecedente, în medie cu 69,3±14 luni înainte de evaluare, toți fiind bărbați (p<0,05).

Rezultatele examenului obiectiv, al investigațiilor de laborator și al evaluării electro- și ecocardiografice la examinarea primară

Riscul obezității în apariția AVC a fost cercetat în mai multe studii, care au demonstrat o asociere pozitivă între indicele masei corporale (IMC) și accidentul cerebral vascular [5]. Studiarea indicilor antropometrici la bolnavii înrolați a evidențiat că cca. 45,7% bolnavi aveau IMC în limitele normei, pe când restul 54,3% pacienți prezentau grad diferit de obezitate: grad I- 30,9%; grad II- 17,3%; grad III - 6,2%. Datele examenului de

Tabelul 3

Valorile INR în funcție de doza de warfarină pe parcursul vizitelor

Doza Warfarină INR	Vizita 1 Inițială n=72	Vizita 2 la 7 zile n=72	Vizita 3 la 14 zile n=72	Vizita 4 la 21 zile n=72	Vizita 5 la 1 lună n=72	Vizita 6 la 2 luni n=70	Vizita 7 la 3 luni n=66	Vizita 8 la 6 luni n=55	Vizita 9 la 25 luni n=39
Doza W, min,	5,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0
max.,	5,0	6,0	6,0	8,5	9,5	7,0	8,0	7,0	7,5
media, mg	5,0	4,04±0,5	4,1±0,52	4,7±0,54	4,8±0,6	4,3±0,4	4,7±0,1	4,1±0,2	4,1±0,2
INR,min,	1,0	1,3	1,1	1,4	1,5	1,6	1,1	1,3	1,2
max.,	1,3	3,8	4,0	3,1	4,5	4,2	4,0	3,2	3,7
media	1,26±0,5	2,26±0,3	2,1±0,24	2,2±0,15	2,5±0,2	2,4±0,2	1,9±0,1	1,8±0,4	1,8±0,1

laborator au evidențiat 3 (3,7%) pacienți cu anemie, 4 (4,9%) - cu eritrocitoză, 2 (2,5%) - cu trombocitopenie. La studierea probelor biochimice s-au depistat 5 (6,2%) bolnavi cu valori înalte ale bilirubinei, 13 (16,1%) bolnavi cu ALAT și 9 (11,1%) cu ASAT- ul mărit, iar la 29 (35,8%) pacienți s-au apreciat nivele plasmatiche ale GGTP mai mari ca norma. Patru bolnavi (4,9%) au prezentat dublarea valorilor bilirubinei asociate cu dublarea concentrației ALAT și ASAT, care reprezintă contraindicații pentru inițierea ACO, acești pacienți fiind excluși din cercetarea ulterioară. Un pacient (1,2%) a avut clearance-ul creatininei încetinit. La examinarea datelor lipidogramei, s-a evidențiat că 72,8% bolnavi prezentau hipercolesterolemie (>4,5 mmol/l) și 35,8% subiecți aveau trigliceridele în sânge >1,7 mmol/l. La 91,4% bolnavi glicemia n-a depășit valoarea de 6,0 mmol/l, pe când 8,6% bolnavi sufereau de DZ cu glicemia > 7,1 mmol/l.

Studierea datelor electrocardiografice a evidențiat 95,1% pacienți cu FA și 4,9% cu flutter atrial. O frecvență cardiacă >de 100 b/min prezentau 18,5% bolnavi.

La selectarea pacienților au fost analizate și luate în considerație unele date Eco-CG și anume: diametrul AS, fracția de ejeție a VS (FE) și grosimea septului interventricular (SIV).

Astfel, valoarea medie a diametrului AS a fost de 51,6±0,67 mm, 81% pacienți prezentând dimensiunile transversale a AS > de 5cm. Valoarea medie a FE a fost de 46,2±1,5%, la 32,8% bolnavi apreciindu-se o valoare a FE ≤ 35%. Grosimea medie a SIV a fost de 11,8±1,5mm, iar la cca. 64% pacienți SIV era de 12 la 15mm.

La examinarea inițială a pacienților cu FA a fost analizată medicația antitrombotică administrată înainte de evaluare. Tratament antitrombotic cu aspirină, la momentul înrolării, administrau 42 (51,8%) bolnavi, doza medie fiind de 116,96±12,8 mg și durata medie de 19,5±4,0 luni; ACO nu primea nici un bolnav inclus în studiu.

Inițierea și monitorizarea tratamentului anticoagulant cu warfarină

În baza datelor obținute la examinarea primară, s-a apreciat că 9 (11,1%) pacienți prezentau contraindicații absolute pentru inițierea tratamentului cu anticoagulante indirecte: 5 (6,2%) pacienți prezentau patologii acute ale tractului gastro-intestinal; acești bolnavi au fost îndreptați la consultația gastrologului și hepatologului, alte 4 (4,9%) persoane au avut

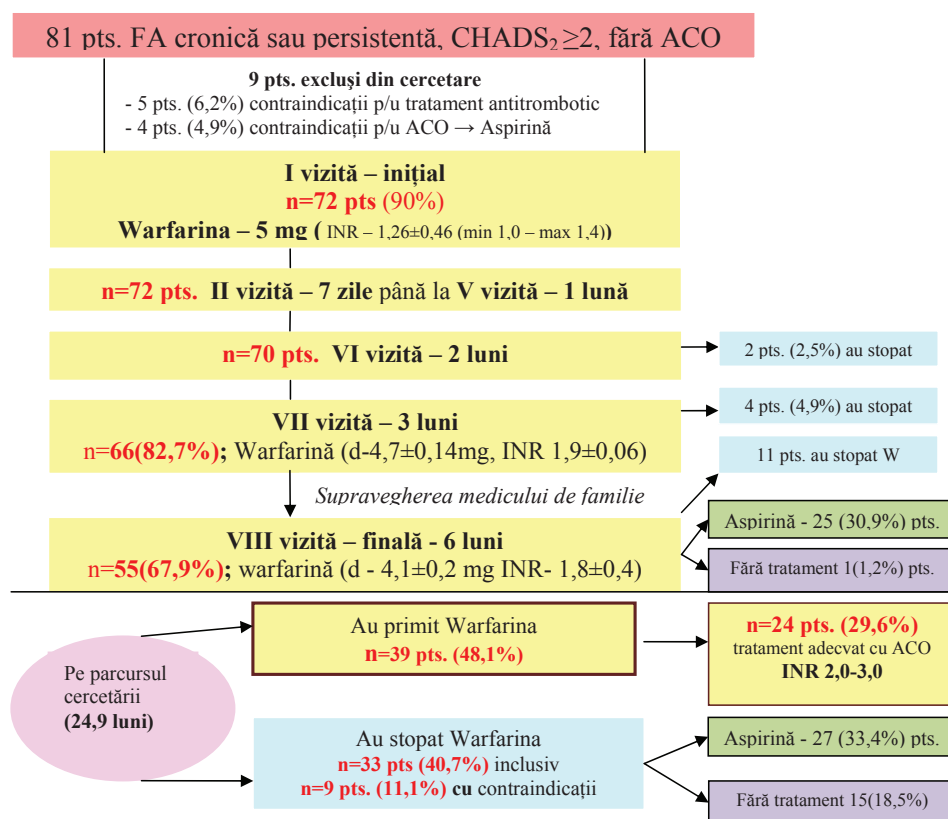


Figura 2. Reprezentare schematică a grupului de studiu

bilirubina și transaminazele cu valori duble decât cele normale. Acești bolnavi au început tratamentul cu aspirină în doză de 162,5 mg/zi. Astfel, tratamentul anticoagulant cu warfarină a fost început la 72 (88,9%) bolnavi, cu doza inițială de 5mg. Valoarea medie a indicelui de coagulare (INR) la momentul inițierii tratamentului a fost $1,26 \pm 0,46$. Doza anticoagulantului a fost supusă modificărilor săptămânal, în prima lună (sau mai frecvent), apoi lunar, în funcție de valoarea INR. Modificările dozelor de warfarină și a valorilor INR de la fiecare vizită sunt reprezentate în tabelul 3.

Din tabelul de mai jos se observă că deja la a doua vizită (peste 7 zile), după inițierea tratamentului cu warfarină, INR a atins ținta terapeutică ($INR = 2,26 \pm 0,3$ la majoritatea bolnavilor (93%)). Din 72 de pacienți prezenți la vizita a 2-a, doi bolnavi aveau nivel subterapeutic al anticoagulării ($INR < 1,3$), iar la 3 subiecți INR a fost mai mare de 3,0. Valorile INR s-au menținut între 2,0 și 3,0 pe parcursul următoarelor 4 vizite (vizita 3, 4, 5, 6), iar la a 7 vizită (peste 3 luni) media INR a coborât sub limita terapeutică ($1,9 \pm 0,06$), cu toate că doza medie a warfarinei înregistrată la această vizită a fost una dintre cele mai mari - de $4,7 \pm 0,14$. După 6 luni de supraveghere, un pacient a refuzat orice medicație antitrombotică, 55 (67,9%) continuau să primească warfarină în doză medie - $4,1 \pm 0,2$ mg, iar 25 (30,9%) administrau aspirină cu doza $102 \pm 14,2$ mg. Valoarea medie a INR pentru pacienții cu ACO era $1,8 \pm 0,4$, ($INR < 2,0$ la 77,3%).

La vizita finală, efectuată peste $24,9 \pm 0,47$ luni, doar 39 (48,1%) bolnavi continuau să primească warfarină, media INR fiind de $1,8 \pm 0,1$. Dintre cei 39 bolnavi, care administrau medicație anticoagulantă la a 9-a vizită, INR în limite terapeutice optimele (2,0-3,0) au prezentat doar 24 (61,5%) subiecți. Rezultatele sunt prezentate schematic în figura 2.

Primul semn de supradozaj a ACO (manifestat prin sângerări minore) a apărut la a cincea vizita (peste 1 lună de la inițierea tratamentului cu warfarină): la un pacient au fost gingivoragii frecvente ($INR > 4,0$); la 2 luni de tratament la alt subiect a apărut hematurie (mai mult de 50 eritrocite în câmpul de vedere ($INR > 4,5$)), iar la 3 luni - 3 (4,14%) pacienți au prezentat diverse complicații hemoragice minore: 1 (1,44%) pacient a avut hematurie ($INR > 4,2$), o femeie (1,44%) - metroragie ($INR > 3,2$) și încă o persoană (1,44%) prezenta leziuni cutanate sângerânde ($INR > 3,8$).

Pe parcursul a 8 vizite (6 luni) - 17 (23,6%) pacienți au suspendat tratamentul cu ACO: 2 - la prima lună, iar 4 - la a 3-a și 11 - la 6 luni. La etapa finală a studiului (vizita 9, efectuată peste $18,9 \pm 0,47$ luni de la vizita 8), doar 39 (48,1%) pacienți continuau tratamentul anticoagulant, iar 42 (51,9%) pacienți nu făceau tratament, motivele fiind diferite: 7 (16,7%) bolnavi au refuzat medicația pentru că nu simțeau efectul, 8 (19%) - din cauza dificultăților de monitorizare a indicilor de coagulare, 13 (31%) (inclusiv cei 9 (11,1%) bolnavi cu contraindicații) - nu primeau warfarină la recomandarea medicilor, 5 (12%) - din cauza complicațiilor aparente, 6 (14,3%) au considerat utilizarea ACO drept cauză a înrăutățirii stării de sănătate, iar 3 (7,1%) pacienți au motivat suspendarea warfarinei din cauza costurilor mari. Dintre 42 subiecți, care au abandonat tratamentul cu ACO, o treime (35,7%) nu administrau nici un tratament la finele studiului, iar restul 27 (64,3%) au continuat tratamentul antitrombotic cu aspirină.

În final, la un grup de pacienți strict selectați și monitorizați am obținut durată medie de tratament cu ACO de $17,6 \pm 1,8$ luni.

Pacienții au fost supravegheați în medie timp de $24,87 \pm 0,47$ luni. Pe parcursul cercetării, rata complicațiilor tromboembolice a fost de 2,5% (2 pacienți ce au suportat AVC ischemic fatal), ambii au abandonat ACO, în scurt timp (1-2 luni) după finalizarea studiului. Evoluția clinică a patologiilor asociate în această perioadă a fost următoarea: 10 (12,3%) pacienți au prezentat episoade de decompensare a IC și 9 (11,1%) bolnavi - agravarea CI (3 din ei - IMA). Perioada medie în care s-a dezvoltat un eveniment nefast a fost de $17,8 \pm 1,4$ luni. Pe parcursul supravegherii de durată, 7 (8,6%) persoane au decedat: unul a murit din cauza IMA, 2 - în urma AVC ischemic, 3 pacienți au avut drept cauză a decesului decompensarea IC, iar un bolnav a murit din cauza TEAP. Durata de supraviețuire a pacienților decedați a fost de $14,5 \pm 3,4$ luni din momentul primei vizite. Dintre persoanele decedate doi bolnavi utilizau ACO, dar în doze suboptimale.

Discuții

Scopurile principale ale tratamentului în FA sunt: prevenirea tromboembolismului, controlul ratei ventriculare și restabilirea ritmului sinusal. Fibrilația atrială este asociată nu doar cu risc crescut de tromboembolism, preponderent în primele 6 luni de la apariția sa, dar și cu o mortalitate crescută în faza acută a AVC-ului [6]. Numeroase studii asupra FA, publicate între 1989 și 1996, au arătat că warfarina este extrem de eficientă în prevenirea AVC și decesului cauzat de tromboembolism [7]. Bazându-se în mare parte pe aceste studii, directivele de utilizare a warfarinei la pacienții cu FA și risc tromboembolic înalt sau moderat, au fost publicate și sunt acceptate pe scară largă, dar utilizarea tratamentului anticoagulant ca unul de rutină, la pacienții fără contraindicații, este încă rară în multe spitale [3,8]. Acest studiu, a evidențiat unele aspecte ale utilizării insuficiente a warfarinei, care vor facilita înțelegerea unor bariere primare și secundare în prevenirea AVC-ului ischemic.

Primul studiu mare referitor la utilizarea warfarinei în AF a fost efectuat de Stafford și Singer [9]. Folosind datele de la National Ambulatory Medical Care Surveys studiul lor a arătat că utilizarea warfarinei în FA a crescut de la 7% în 1980-1981 la 32% în 1992-1993. De asemenea, rata pacienților care nu au făcut tratament a scăzut de la 90% la 48%. Ei au arătat că tendința de creștere în utilizarea warfarinei a coincis cu publicarea studiilor AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA și SPINAF între 1989 și 1992.

Rezultatele noastre arată o rată de utilizare a warfarinei de 48,1%, un tratament suboptimal cu aspirina în 33,4% cazuri și lipsa tratamentului la 18,5% pacienți supravegheați ambulator, pe când rata contraindicațiilor la inițierea ACO a fost de doar 11,1%. Alte studii au raportat date apropiate studiului nostru (warfarina a fost utilizată în 22,3% - 40% cazuri de FA) [10]. Decizia de a administra tratamentul anticoagulant implică compararea riscurilor (hemoragie) și a beneficiilor (embolism). Tratamentul cu ACO necesită educarea pacientului, monitorizarea periodică și ajustarea dozei la necesitate.

Pacienților cu contraindicație pentru anticoagulare le-a fost propusă terapia cu aspirină. Unii autori susțin, că aspirina a fost asociată cu reducerea de 25%, iar warfarina - de 64% a ratei de AVC [7]. În studiul nostru am observat că utilizarea aspirinei drept tratament alternativ a fost inexplicabil de rară, fapt care poate fi cauzat de controversele legate de eficiența aspirinei în prevenirea AVC-urilor la pacienții cu FA.

Studiul nostru a evidențiat reducerea semnificativă a ratei de administrare a ACO, odată cu trecerea timpului de la începutul tratamentului. Totodată, s-a remarcat o abandonare semnificativă a warfarinei după finalizarea supravegherii active a pacienților (de la 82,7% la 48,1%), fapt explicat prin mai mulți factori: lipsa cunoștințelor (la pacienți și medici), lipsa de conștiințozitate a bolnavului (lipsa efectului subiectiv, indisciplina etc.), lipsa condițiilor necesare pentru monitorizarea indicilor de coagulare (nr. redus de laboratoare în condiții rurale, distanța mare dintre medic – pacient - laborator, necorespunderea rezultatelor de la diferite laboratoare etc.), cât și lipsa unui sistem central de control al tratamentului anticoagulant.

Concluzie

Chiar și într-un grup de pacienți strict selectați, cu risc tromboembolic înalt și indicații absolute pentru ACO, a căror terapie anticoagulantă a fost dirijată și monitorizată în clinică specializată, după excluderea persoanelor cu contraindicații pentru ACO, inițierea terapiei cu warfarină s-a reușit la 88,9% pacienți. La sfârșitul cercetării (peste $24,87 \pm 0,47$ luni), doar 48,1% bolnavi administrau ACO, dintre care 29,6% pacienți au menținut valoarea optimă a INR (2,0-3,0). Circa 52% pacienți nu au primit tratament anticoagulant necesar, motivele suspendării fiind diverse. Timpul trecut de la inițierea warfarinei a fost un factor ce a influențat negativ rata administrării ACO.

Sugestii și perspective

Dat fiind numărul din ce în ce mai mare de pacienți care necesită anticoagulare cronică (cca. 1% din populația generală; cca. 2 milioane în toată lumea, după datele centrelor specializate), precum și creșterea vârstei medii a pacienților care administrează un astfel de tratament (incidența FA permanente este de aproximativ 4,7% în populația cu vârstă > 65 ani, ajungând până la 10% la bărbații cu vârstă > 75 ani), necesitatea unui control adecvat al anticoagulării orale impune existența unor centre specializate. Numeroase studii clinice au demonstrat superioritatea controlului anticoagulării de către un centru specializat, în comparație cu cel efectuat de către medicii de familie [11]. În Republica Moldova, mai mult ca în celelalte țări, dificultatea comunicării pacient-medici în ambulator reprezintă principala cauză de noncompliance la acest tratament ceea ce duce, în cele din urmă, la risc sporit de sângerări majore, rată mai înaltă de deces și costuri suplimentare legate de internarea acestor pacienți. Drept urmare, din cauza disconfortului pacienților legat de vizita la medic (respectarea programării, așteptarea rezultatelor, durata programării, numărul redus de laboratoare în localitățile rurale etc.), tendința actuală este ca tratamentul cu ACO, să fie supravegheat de centre specializate, cu experiență bogată, cu care pacientul comunică prin telefon, e-mail sau fax.

Bibliografie

1. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
 2. Authors/ Task Force Members: A. John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart J.* 2010, 31, p. 2369-2429.
 3. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-240.pmid:18757287
 4. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038-1045.
 5. Sascha Dublin et al. Influence of high body index to risk of atrial fibrillation and stroke. *Arch Intern Med* 2007;166: p.2322-8
 6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98, p.946-952.
 7. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al, Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288 p. 2441-2448.
 8. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854-906.
 9. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarine use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156, 2537-41.
 10. Jencks SF, Huff ED, Cuerdon T. Change in the quality of care delivered to Medicare beneficiaries, 1998-1999 to 2000-2001. *JAMA* 2003, 298: 305-12.
 11. Laguna P, Martin A, Del Arco C et al. Risk factor for stroke and thromboprophylaxis in AF: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann emerg Med*, 2004, 44, 3-11.
-

POTENȚIALE EVOCATE VEGETATIVE ȘI CORELAȚIILE CARDIORESPIRATORII LA COPIII CU TUMORI CEREBELARE

VEGETATIVE EVOKED POTENTIALS AND CARDIORESPIRATORY CORRELATIONS IN CHILDREN WITH CEREBELARE TUMORS

V. LACUSTA¹, A. LITOVCCENCO²

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

¹-academician al A.Ș.R.M., dr. hab. în med., prof. universitar, șef catedră medicină alternativă și complementară, Om emerit

²-doctor în medicină, director departamentul chirurgie pediatrică IMSP ICȘDOSM și C

Rezumat

În articol sunt prezentate datele studiului neuropsihologic și electrofiziologic la 36 copii, cu vârsta de la 7 ani până la 16 ani, cu tumori cerebelare (5 – afectarea emisferei stângi; 10 – afectarea emisferei drepte; 11 – afectarea vermisului). S-a demonstrat că în localizarea tumorii în vermisul cerebelar are loc un deficit generalizat de influență periferică simpaticotonică și micșorarea vitezei de conducere a impulsurilor nervoase prin căile vegetative; în afectarea tumorală a emisferelor cerebelare deficitul influențelor periferice simpaticotonice se manifestă preponderent homolateral cu emisfera lezată. Nivelul dereglărilor reglării vegetative se află într-o corelare strânsă cu dereglările sferei emoționale și cognitive. La copiii cu tumori cerebelare, în 77,8% cazuri, este prezentă desincronizarea ritmului cardiac și respirator.

Summary

In the article are presented data of neuropsychological and electrophysiological study of 36 children aged from 7 to 16 years with tumors of the cerebellum (5 - defeat of the left hemisphere, 10 - defeat of the right hemisphere, 11 - defeat the worm). It is shown the generalized deficit of peripheral sympathetic-tonic effects and decrease of the rate of pulses in the vegetative filaments; the deficiency of peripheral sympathetic-tonic that is situated in tumor of cerebellar hemisphere mainly manifest homolateral affected hemisphere of the cerebellum. Degree of impairment of vegetative regulation is closely linked to disturbances in emotional and cognitive domain. In children with tumors of the cerebellum in 77,8% of cases there is a desynchronization of respiration and heart rate.

Actualitatea studiului

Sistemul nervos vegetativ joacă un rol important în reglarea proceselor viscerale, de termoreglare, psihoemoționale, cognitive etc. Cerebelul participă în reglarea funcțiilor vegetative, însă multe aspecte ale acestor mecanisme nu sunt clare. Una dintre metodele informative este analiza potențialelor vegetative cutanate, care oferă posibilitatea de a monitoriza starea funcțională a centrelor vegetative hipotalamice [6]. În literatura de specialitate din străinătate această metodă este numită prin diferiți termeni – *sympathetic skin response*, *peripheral autonomic surface potential*, *somatosympathetic reflexes*, etc.

Potențialele evocate vegetative cutanate reprezintă niște reflexe somatovegetative suprasedgmentare, al căror organ efector sunt glandele sudoripare, iar „generator” al răspunsului – hipotalamusul posterior. Arcul reflex este compus din porțiunile aferentă și eferentă și structurile ierarhice ale SNC, care modulează expresivitatea reacției vegetative (formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, cerebelul, talamusul, hipotalamusul, sistemul limbic, cortexul cerebral), însă hipotalamusul este structura principală care integrează fluxurile nervoase [15; 16; 18].

Au fost depistate particularitățile potențialului evocat vegetativ la bolnavii cu patologii cerebelare [6; 13]. S-a demonstrat că în procesul de iritare a structurilor cerebelare are loc modificarea funcțională a centrilor hipotalamici [3]. Pentru activarea

centrilor hipotalamici este necesar un anumit nivel de activitate a visceroreceptorilor, care participă la crearea aferenței către cerebel, apoi prin intermediul conexiunilor cerebello-hipotalamice ale loc activarea centrelor corespunzătoare. Au fost descrise conexiuni neuronale directe cerebello-hipotalamice și hipotalamo-cerebelare. În experiențe pe animale, aplicând metode specifice neuromorfologice, s-a stabilit că cerebelul are conexiuni cu partea posterioară a nucleului hipotalamic dorsomedial și nucleul hipotalamic posterior [11].

Axonii celulelor hipotalamice (zonele laterale, dorsale și posterioare, para – și pereventriculare) pătrund în cortexul cerebelului [5]. S-a demonstrat că există legături ipsilaterale hipotalamo-corticocerebelare și cerebello-hipotalamice [6]. Interrelațiile cerebel-hipotalamus au un caracter funcțional reciproc, cu importanță mare în reglarea funcțiilor visceromotorii și psihovegetative.

Prin intermediul legăturilor cerebello-hipotalamice are loc și influența cerebelului asupra funcțiilor psihoemoționale. Peptida cerebelina, depistată la sfârșitul secolului XX, are proprietatea de a stimula axa hipotalamo-hipofizaro-adrenală cu creșterea cantității de cortizol [9], care la rândul său are o importanță mare în manifestarea anxietății, depresiei și dereglărilor psihovegetative.

Iritarea cu curent electric a nodulusului cerebelar declanșă la animale reacții de furie (intensitatea curentului era aleasă

fără ca să provoace reacții motorii). La o stimulare moderată animalele luau o poziție agresivă, pupilele se dilatau, apărea tahicardia sau bradicardia, asociate cu mărirea aproape de două ori a amplitudinii ritmului teta în hipocamp. Odată cu stoparea iritării animalele se linișteau, se restabileau funcțiile vegetative (pupila, frecvența respirației, contracțiile cardiace etc.) și ritmul teta hipocampal. La o iritare electrică mai puternică a nodulusului reacțiile de furie se manifestau mai puternic, fiind însoțite de elemente de agresivitate activă (de exemplu, pisica se arunca asupra altei pisici, asupra unui câine sau, fiind singură, se arunca cu furie „în aer”) [14]. Aceste rezultate demonstrează că cerebelul participă în realizarea reacțiilor de groază, furie, agresivitate și intră în componența sistemelor funcționale neuronale cu participarea hipotalamusului ventromedial, a amigdalei, ariei septale, hipocampului, talamusului dorso-medial, substanței cenușii centrale mezencefalice [3; 10; 14].

Analiza rezultatelor obținute de diferiți autori confirmă rolul important al hipotalamusului ventromedial, în realizarea fenomenelor descrise mai sus la stimularea structurilor cerebelare. În realizarea reacțiilor emoționale de furie și agresivitate participă structurile cerebelare (în special partea medială a nucleilor fastigiali și nodulusul) și hipotalamice.

Aplicând metoda de extirpare, s-a evidențiat rolul vermisului, nucleelor fastigiale și cerebelului în întregime, în modularea reacțiilor vegeto-viscerale în condiții de stres experimental. În timpul treningului biofeedback de relaxare are loc creșterea activității vermisului cerebelos [2]. S-a evidențiat și o legătură funcțională strânsă între activarea emisferelor cerebelare și potențialele cutanate simpatic evocate [6]. S-a demonstrat legătura stării funcționale a cerebelului (emisferei și vermisului) cu nivelul tensiunii arteriale sistemice și ritmul cardiac, ceea ce confirmă ideea implicării cerebelului în reglarea activității sistemului nervos vegetativ [1; 2]. Investigațiile recente au evidențiat rolul cerebelului în procesul de transformare a stărilor emoționale în răspunsuri vegetative și motorii [12].

La bolnavii cu tumori cerebelare au fost depistate hipotenzia ortostatică și tahicardia posturală ceea ce demonstrează prezența dereglărilor vegetative [6; 20]. Se știe că dereglări de acest fel pot fi prezente și la bolnavii cu procese degenerative spinocerebelare [13].

Obiectivele lucrării

Efectuarea unui studiu clinic, neuropsihologic și electrofiziologic (potențiale evocate vegetative, sincronizarea ritmului cardiac și respirator) pentru evidențierea particularităților reglării vegetative la copii cu tumori cerebelare în corelație cu dereglările cognitiv-afective.

Material și metode

Au fost studiați 36 copii cu tumori cerebelare localizate în emisfera stângă (15 copii), emisfera dreaptă (10 copii), vermis

(11 copii).

Pentru realizarea studiului au fost selectați pacienții care corespundeau anumitor criterii de includere:

- vârsta copiilor cuprinsă între 7 și 18 ani;
- prezența tumorilor cerebelare, confirmată prin diagnosticul clinic și paraclinic;
- volumul tumorilor cerebelare relativ mic, cu lezarea țesutului nervos în limitele emisferei stângi, emisferei drepte sau a vermisului;
- lipsa complicațiilor severe (ventriculomegalie, infiltrarea și dislocarea structurilor trunchiulare etc.);
- capacitatea și dorința copiilor de îndeplinire a testelor neuropsihologice și investigațiilor psihoneurofiziologice.

Criteriile de excludere au fost:

- tumori masive cu lezarea concomitentă a mai multor structuri cerebelare;
- prezența tumorilor de altă localizare și a metastazelor;
- prezența maladiilor degenerative și a altor patologii ale sistemului nervos central (genetice, traumatice etc);
- prezența maladiilor psihice și manifestărilor evidente ale deficitului cognitiv până la diagnosticarea tumorii.

Pentru evidențierea dereglărilor cognitive, deficitului cerebral și dereglărilor psihoemoționale am aplicat tehnologia recomandată de Școala Medicală Harward [4].

Pentru înregistrarea potențialelor evocate vegetative cutanate s-a folosit complexul computerizat multifuncțional „Neuro-MVP” firma „Neurosoft” (Rusia). Electrozii de înregistrare erau fixați în regiunea mâinii. Electrozii stimulatori s-au fixat pe degetul arătător al mâinii drepte (falanga distală și proximală, suprafața palmară). S-a utilizat schema-model de stimulare electrică [16]. Pentru început s-a determinat valoarea de prag a curentului, care provoacă o deviație neînsemnată a izoliniei. Apoi s-a realizat stimularea cu o putere a curentului dublă și triplă față de cea de prag. S-au aplicat impulsuri electrice cu durata de 0,1 ms. Intervalul de timp dintre stimulările repetate alcătuiau nu mai puțin de 60 s pentru restabilirea reactivității glandelor sudoripale. Nu s-au realizat mai mult de cinci stimulări, deoarece acestea puteau induce adaptarea la acțiune.

Perioada latentă exprimă durata reținerii sinaptice la nivelul encefalului și măduvei spinării, a ganglionilor trunchiului simpatic și conductibilitatea prin fibrele postganglionare. Ea scade în cazul simpaticotoniei, sporește la afectarea ganglionilor simpatici, a fibrelor postganglionare, în stări de insuficiență a centrilor vegetativi medulari.

Amplitudinea primei faze (A1) este relaționată cu diminuarea transpirației la stimul (fig.1). Ea exprimă activitatea centrilor hipotalamici, care inhibă transpirația și se utilizează pentru aprecierea nivelului activității trofotrope. Amplitudinea primei faze crește în cazul sporirii activității centrilor suprasedimentari trofotropi, în stări de parasimpaticotonie, crize vege-

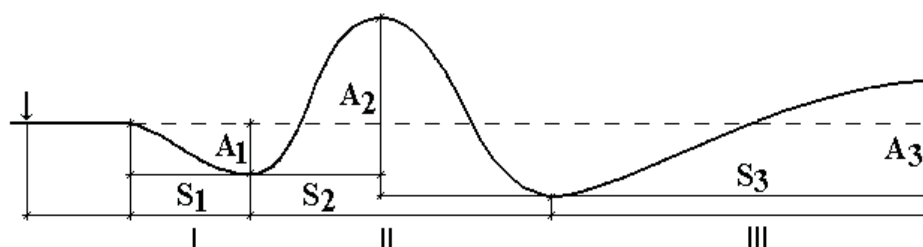


Figura 1. Potențialele evocate vegetative cutanate la stimularea în regiunea membrilor superioare.

tative vagoinulare; scade în cazul sporirii activității centrilor ergotropi în stări de simpaticotonie și crizelor simpatoadrenale.

Amplitudinea fazei a doua (A2) reflectă activitatea centrilor ergotropi suprasedgmentari (în primul rând hipotalamici) și este legată de sporirea transpirației la stimulare. Scăderea A2 atestă sporirea activității centrilor trofotropi, parasimpaticotonie, afectarea căilor de conducere vegetativă centrală (ictus, traume etc) și periferice (polineuropatii), afectarea coarnelor laterale ale măduvei spinării, a trunchiului simpatic, a rădăcinilor medulare; sporirea acestui indice este caracteristică pentru creșterea activității centrilor ergotropi, simpaticotonie, iritarea ganglionilor trunchiului simpatic la nivelul corespunzător, crizele simpatoadrenale [18].

Rezultate și discuții

Modificările potențialului evocat vegetativ la copii cu tumori cerebelare sunt în dependență de localizarea tumorii în structurile cerebelare și se caracterizează prin diminuarea amplitudinii fazei a doua ipsilateral cu lezarea cerebelară (tab. 1, 2).

După cum se vede din tab. 1 la stimularea mâinii stângi la copii cu tumori cerebelare are loc diminuarea statistic concludentă a amplitudinii fazei a doua (A2) a potențialului vegetativ evocat față de indicii la copii sănătoși numai în cazurile de localizare a tumorilor în emisfera cerebelară stângă (ipsilaterală stimulării). Această particularitate se manifestă și mai evident la analiza indicelui Amax (suma A1 și A2). De menționat, ca la bolnavii cu lezarea tumorală a emisferei cerebelare drepte în procesul stimulării mâinii stângi nu apar modificări statistice concludente față de copiii sănătoși. Totodată la copii cu localizarea tumorilor în structurile vermale apar deosebiri esențiale față de indicii la copiii sănătoși – se micșorează perioada latentă (PL), amplitudinea A2 și indicele Amax.

În tab. 2 sunt expuse rezultatele potențialelor evocate vegetativ la copii cu tumori cerebelare în procesul de stimulare a mâinii drepte. La copii cu localizarea tumorilor în emisfera cerebelară dreaptă amplitudinea A2 diminuează statistic concludent ($p < 0,05$) față de indicii la copiii sănătoși. Ca și în cazul de stimulare a mâinii stângi la copii cu localizarea tumorii în vermis are loc micșorarea perioadei latente ($p < 0,05$), amplitudinii A2 ($p < 0,05$) și indicelui Amax ($p < 0,001$) față de indicii la copiii sănătoși.

Tabelul 1

Indicii potențialului evocat vegetativ la copii sănătoși și cu tumori cerebelare (stimularea mâinii stângi)

Nr.	Grupe investigate	n	PL, s.	A1, mV	A2, mV	Amax, mV
1.	Afectarea emisferei drepte	10	1,44 ± 0,19	0,51 ± 0,11	2,50 ± 0,14	3,01 ± 0,12
2.	Afectarea emisferei stângi	15	1,33 ± 0,09	0,47 ± 0,08	2,33 ± 0,16	2,80 ± 0,13
3.	Afectarea vermisului	11	1,35 ± 0,04	0,44 ± 0,09	2,12 ± 0,18	2,56 ± 0,15
4.	Sănătoși	15	1,54 ± 0,05	0,49 ± 0,09	2,91 ± 0,20	3,40 ± 0,15
	1 – 4		–	–	–	–
	2 – 4		–	–	p 0,05	p 0,01
	3 – 4		p 0,01	–	p 0,01	p 0,001
	1 – 2		–	–	–	–

Deci modificările potențialului evocat vegetativ depind de structurile cerebelare lezate și lateralizarea stimulării electrice cutanate. Aceste rezultate denotă, că la copii cu tumori cerebelare este dereglată activitatea funcțională a centrilor ergotropi suprasedgmentari (hipotalamici) cu deficit generalizat (homolateral și controlateral față de lezarea cerebelară) de influență periferică simpatico-tonică în afectarea vermisului și preponderent cu deficit homolateral în afectarea emisferei cerebelare. Viteza de conducere a impulsurilor prin fibrele vegetative este micșorată (statistic concludent) numai la copii cu lezarea tumorală a vermisului.

Încă în 1940 Orbeli L.A. a depistat că cerebelul are influențe reglatoare asupra funcțiilor vegetative și participă în menținerea tensiunii arteriale și activității cardiace [17]. S-a stabilit că impulsurile reglatoare de la cerebel emerg pe căile cerebello-spinale spre neuronii simpatici preganglionari din măduva spinării. Încrucișarea fibrelor vegetative are loc la nivelul dintre treimea superioară și medie ale punții Varoli. În cazurile când există dislocația structurilor cerebrale au fost evidențiate modificări ale potențialului evocat vegetativ bilateral [20]. La acești bolnavi are loc modificarea structurii (componentelor) potențialului evocat și apariția componentelor noi. Se consideră că aceste modificări apar în urma disfuncției transmisiei impulsurilor vegetative prin fibrele implicate în procesul patologic [6].

Modificările potențialului evocat vegetativ sunt mai pronunțate în partea contralaterală față de focarul lezării localizat mai sus de puntea Varoli și ipsilateral în cazurile de lezare mai jos de puntea Varoli. Modificări bilaterale ale potențialului evocat vegetativ se depistează în afecțiunile lobului parietal stâng și structurilor cerebrale profunde temporale [16].

Există ipoteze referitor la participarea lobilor frontali prin sporirea influențelor inhibitoare asupra funcțiilor vegetative și în cazurile de afectarea ale lor are loc dezinhibiția acestor influențe având ca urmare sporirea activității simpaticice. După cum demonstrează investigațiile noastre la copii cu tumori cerebelare funcția lobilor frontali poate fi esențial dereglată și deci apariția dereglărilor vegetative poate fi explicată parțial și prin dereglarea conexiunilor cerebello-frontale [6; 7].

Cerebelul este parte componentă a diferitor sisteme funcționale neuronale, care reglează comportamentul emoțional-motivațional cu includerea în afară de hipotalamus și a

Tabelul 2

Indicii potențialului evocat vegetativ la copii sănătoși și cu tumori cerebelare (stimularea mâinii drepte)

Nr.	Grupe investigate	n	PL, s.	A1, mV	A2, mV	Amax, mV
1.	Afectarea emisferei drepte	10	1,39 ± 0,11	0,55 ± 0,09	2,10 ± 0,12	2,65 ± 0,10
2.	Afectarea emisferei stângi	15	1,44 ± 0,13	0,51 ± 0,07	2,64 ± 0,26	3,15 ± 0,21
3.	Afectarea vermisului	11	1,32 ± 0,04	0,49 ± 0,05	2,11 ± 0,12	2,60 ± 0,09
4.	Sănătoși	15	1,49 ± 0,06	0,47 ± 0,08	2,90 ± 0,30	3,37 ± 0,22
	1 – 4		–	–	p 0,05	p 0,05
	2 – 4		–	–	–	–
	3 – 4		p 0,05	–	p 0,05	p 0,01
	1 – 2		–	–	–	–

altor structuri, în primul rând, a nucleului caudat, ariei septale hipocampale, lobilor frontali și temporali [10].

În acest aspect s-a stabilit, că nivelul de insuficiență funcțională a structurilor ergotrope cerebrale corelează pozitiv cu expresia dereglărilor psihoemoționale (nervozitate, anxietate, astenie) și cognitive, legate de activitatea lobilor frontali și temporali.

Coeficienții de corelație (Rxy) a dereglărilor cognitiv-afective cu amplitudinea undei A2 a potențialului evocat vegetativ (activitatea centrilor ergotropi suprasegmentari) sunt următorii:

Dereglări cognitiv-afective	Rxy	P
coordonarea bimanuală reciprocă	-0,58	0,05
inițierea activității psihice	-0,35	0,05
programarea activității psihice	-0,26	—
controlul activității psihice	-0,49	0,05
praxisul constructiv	-0,28	—
gnozisul spațial	-0,21	—
gnozisul auditiv	-0,59	0,05
memoria auditiv-verbală de scurtă durată	-0,60	0,05
memoria vizual-spațială de scurtă durată	-0,28	—
gnozisul vizual (test Luria I)	-0,25	—
gnozisul facial	-0,22	—
nervozitate	-0,67	0,01
anxietate	-0,54	0,05
astenie	-0,69	0,01

Aceste rezultate demonstrează că nivelul de insuficiență funcțională a structurilor ergotrope suprasegmentare corelează cu gradul de expresie a dereglărilor psihoemoționale (nervozitate, anxietate, astenie) și cognitive legate de activitatea lobilor frontali (coordonarea bimanuală reciprocă, inițierea și controlul activității psihice) și temporali (gnozisul auditiv, memoria auditiv-verbală).

Se poate presupune că în condițiile lezării tumorale a cerebelului în afara disfuncției centrelor vegetativi suprasegmentari pot fi afectate și căile nervoase implicate în reglarea ritmului cardiac și respirator. Pentru a elucidă acest aspect am folosit metoda de determinare a corelației ritmurilor cardiac și respirator elaborată de noi [8].

Din literatură se cunoaște metoda de determinare a corelațiilor cardiorespiratorii pe baza analizei variabilității ritmului cardiac și a variabilității duratei ciclului respirator, care include înregistrarea sincronă concomitentă a ECG și a

pneumogramei (spectrograma intervalelor RR și histograma ciclului respirator) [18]. Dezavantajul metodei constă în gradul informațional insuficient, precum și în faptul că la realizarea probei cu respirația profundă controlată pacientul efectuează șase mișcări de respirație într-un minut, ceea ce este dificil pentru unii pacienți, pe lângă aceasta, frecvența menționată a respirației corespunde la 0,1 Hz și formal se află în intervalul de frecvență „responsabil” de influențele simpatiche.

Metoda elaborată permite sporirea gradului informațional al indicilor ce reflectă corelațiile cardiorespiratorii, optimizează efectuarea probei și asigură obținerea unor informații suplimentare despre variantele corelațiilor cardiorespiratorii. În baza analizei corelației spectrogramei componente de înaltă frecvență a ritmului cardiac suprapuse pe histograma duratei ciclului respirator au fost determinate 4 variante de corelații dintre maximul componente de înaltă frecvență a ritmului cardiac și moda histogramei ciclului respirator (sincronizarea optimală, desincronizare, sincronizare/desincronizare, varianta areactivă) (tab. 3).

După cum se vede din tab. 3 la majoritatea copiilor cu tumori cerebelare indiferent de structurile cerebelare lezate se evidențiază o predominare esențială ($p < 0,001$) a desincronizării ritmului cardiac și respirator față de copiii sănătoși. Din 36 copii cu tumori cerebelare la 28 copii este prezentă desincronizarea ritmului cardiac și respirator ce constituie 77,8% cazuri. Aceste rezultate demonstrează că are loc o modificare patologică în zonele cerebrale implicate în reglarea acestor funcții. Se poate presupune că la bolnavii cu tumori cerebelare are loc reținerea transmiterii impulsurilor nervoase în rețeaua neuronilor formației reticulate, care conectează centrul respirator și vasomotor (devierea undei maxime a spectrogramei componente de înaltă frecvență a ritmului cardiac în direcția frecvențelor mai joase) și modularea nonrespiratorie a ritmului cardiac. Aceste mecanisme sunt posibile deoarece prezența lor a fost evidențiată în studii experimentale pe animale [19]. Important este că nici la un copil cu tumori cerebelare nu s-a depistat sincronizarea optimală a ritmului cardiac și respirator (respirație cu frecvență variabilă în jurul unei medii fiziologice și interacțiune funcțională normală a centrului respirator și vasomotor).

Concluzii

1. În afectarea tumorală a vermisului la copii se manifestă un deficit generalizat de influență periferică simpaticotonică și micșorarea vitezei de conducere a impulsurilor nervoase prin căile vegetative; în afectarea tumorală a emisferelor cerebelare

Tabelul 3

Variantele corelației ritmului cardiac și respirator la copii sănătoși și cu tumori cerebelare

Nr.	Grupe investigate	n	Variantele corelației			
			Sincronizare optimală	Desincronizare	Sincronizare/Desincronizare	Areactivă
1.	Afectarea emisferei drepte	10	—	9 / 90%	1 / 10%	—
2.	Afectarea emisferei stângi	15	—	12 / 80%	2 / 13,3%	1 / 6,7%
3.	Afectarea vermisului	11	—	7 / 63,6%	4 / 36,4%	—
4.	Sănătoși	15	15 / 100%	—	—	—
	1 – 4		—	$p < 0,001$	—	—
	2 – 4		—	$p < 0,001$	—	—
	3 – 4		—	$p < 0,001$	$p < 0,05$	—
	1 – 2		—	—	—	—

deficitul influențelor periferice simpaticotonice se manifestă preponderent homolateral cu emisfera lezată.

2. La copiii cu tumori cerebelare nivelul de insuficiență simpaticotonică periferică corelează semnificativ cu manifestările patologice cognitiv-afective.

3. Tumorile cerebelare la copii, indiferent de structurile lezate, se manifestă prin diferite variante patologice de corelație a ritmului cardiac și respirator (desincronizare, sincronizare/desincronizare, areactivă).

Bibliografie

- CRITCHLEY H.D., ELLIOT R., MATHIAS C.J., DOLAN R.J. Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci.* 2000; 20(8): 3033-3040.
- CRITCHLEY H.D., MELMED R.N., MATHIAS C.J., DOLAN R.J. Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation // *Brain.* 2001; 124(5): 1003-1012.
- DĂNĂILĂ L., GOLU M. *Tratat de neuropsihologie* // Ed. Medicală. București. 2006; Vol. 1: 649 p.
- GURVITS T.V., LASKO N.B., REPAK A.L., METZGER L.J., ORR S.R., PIMAN R.K. Performance on visuospatial copying tasks in individuals with chronic posttraumatic stress disorder // *Psychiatry Res.* 2002; 112: 263-268.
- HAINES D.E., DIETRICH E., MIHAILOFF G.A., MCDONALD E.F. The cerebellar-hypothalamic axis: basic circuits and clinical observations // *Intern. Rev. Neurobiol.* 1997; 41: 83-107.
- LACUSTA V. Cerebelul și funcțiile cognitive. 2010; 219 p.
- LACUSTA V., LITOVENCENCO A. Rolul neurochirurgiei în studierea raportului psihic-creier: evoluția concepțiilor neuropsihologice // *Anale Științifice. Asociația chirurgilor pediatri universitari din Republica Moldova.* 2009; 10: 43-45.
- LACUSTA V., MOLDOVANU I., ODOBESCU S., LITOVENCENCO A. Metodă de apreciere a corelației ritmurilor cardiac și respirator. Brevet de invenție. MD 101 Z 2009.11.30.
- MAZZOCCHI G., ANDREIS P.G., DE CARO R., ARAGONA F., GOTTARDO L., NUSSDORFER G.G. Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 632-635.
- OGINO Y., NEMOTO H., IMI K., SAITO S., KAKIGI R., GOTO F. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain // *Cerebral Cortex.* 2007; 17(5): 1139-1146.
- ONAT F., CAVDAR S. Cerebellar connections: hypothalamus // *Cerebellum.* 2003; 2(4): 263-269.
- SACCHETTI B., SCALFO B., STRATA P. Cerebellum and emotional behavior // *Neuroscience.* 2009; 2: 263-269.
- YAKOTA T., SASAKI H., IWABUCHI K., SHIOJIRI T., YOSHINO A., OTAGIRI A. Electrophysiological features of central motor conduction in spinocerebellar atrophy type 1, 2 and Machado-Joseph disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998; 65: 530-534.
- БЕКАЯ Г.Л. Мозжечковый контроль интегративной деятельности. Дисс. д.б.н. Ереван. 1990.
- БЖИЛЯНСКИЙ М.А. Исследование вызванного кожного симпатического потенциала в изучение механизмов вегетативно-трофических расстройств у больных с «системными» двигательными нарушениями. Дисс. к.м.н. М., 1990, 139 с.
- ОДИНАК М.М., КОТЕЛЬНИКОВ С.А., ШУСТОВ Е.Б. Вызванные кожные вегетативные потенциалы. Санкт-Петербург, 1999.
- Орбели Л.А. Новые представления о функциях мозжечка // *Успехи собр. биол.* 1940;13: 207-219.
- СОЛОВЬЕВА А.Д., ДАНИЛОВ А.Б. Методы исследования вегетативной нервной системы. В. кн.: Вегетативные расстройства. М., 2010, с. 48-108.
- ФОКИН В.Ф., БОГОЛЕПОВА И.Н., ГУТНИК Б., КОБРИН В.И., ШУЛЬГОВСКИЙ В.В. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М., Научный мир, 2009; 835 с.
- ХИЛЬКО В.А., КОТЕЛЬНИКОВ С.А., ОДИНАК М.М., ШУЛЕВ Ю.А., ФАДЕЕВ Б.П., КИТАЕВ С.Б. Нарушение вегетативной регуляции у больных с опухолями головного мозга // www.neurosoft.ru. Нейрофизиология, с. 1-22.

REFERATE GENERALE

ASPECTE ETICO-MORALE ALE ACTIVITĂȚII MEDICALE
ETHICO-MORAL AND BIOETHICAL ISSUES

Gheorghe BACIU

profesor universitar

Rezumat

Lucrarea include informații din literatura universală cu privire la problemele etico-morale și bioetică, direcție științifică prioritară pentru multe specialități (medicină, jurisprudență, filozofie, sociologie, etc.) și reprezentanții societății publice. Se analizează evoluția dreptului omului la diferite etape de dezvoltare, se evidențiază valoarea moralității și aspectele deontologice în activitatea lucrătorilor medicali, relația dintre medic și pacient, medic și rudele bolnavului în contextul tradițiilor seculare și cerințelor legislațiilor contemporane. Se abordează pozițiile unor autori cu privire la legile morale, juridice și comportamentul lucrătorilor medicali în anumite situații complicate ale activității profesionale, inclusiv și problemele legate de transplantologie sau eutanasiu.

Summary

Ethico-moral and bioethical issues represent one of the main directions for many specialties (medicine, jurisprudence, philosophy, sociology etc.) and for society representatives as well. The article includes information related to these issues from different sources of universal literature. Peoples rights' evolution during different stages of development is analyzed. Ethical values and deontological aspects of doctor' activities are mentioned. Medic-patient and medic-patient's relatives relationships are estimated in the context of traditions and modern laws requirements. Different authors' opinions on ethical laws, medical law and physician's behavior in various situations are presented. Transplant and euthanasia issues are discussed.

Introducere

Actualmente dezvoltarea medicinei moderne se caracterizează printr-o atenție sporită față de problemele ei etico-morale, bazate pe drepturile inalienabile ale omului. Multe dintre aceste aspecte au fost deja reflectate în literatură. Astfel, Gh. Scripcaru [15] menționează că încă din antichitate, drepturile omului au fost concepute ca drepturi naturale, inclusiv îndatoririle și responsabilitățile ce revin omului prin însăși natura sa de ființă, creată după un model divin.

În concepția lui Hippocrates, idealul spre care trebuie să tindă medicul, este medicul-înțelept. El considera că totul, ce se referă la înțelepciune, e valabil și pentru medicină, cum ar fi: bunul simț, onestitatea, simplitatea îmbrăcăminte, stima pentru cei din jur, încrederea, cunoștințele vaste, detestarea banilor. Hippocrates aprecia înalt îndatorirea medicului față de bolnav: „Îmi voi petrece viața și îmi voi îndeplini meșteșugul în nevinovăție și curățenie. În orice casă aș intra, voi intra spre folosul bolnavului”.

Medicina, care are drept sarcină ocrotirea sănătății omului, se întregeste cu disciplinele care îi garantează libertatea de manifestare și afirmare (științele juridice și etica). Orice act medical presupune un dialog în urma căruia asistența medicală sau medicul desăvârșesc procesul cunoașterii. Medicina și sănătatea sunt două noțiuni reciproc legate, care stau la baza aprecierii valorii vieții fiecărui om în parte. În India, din

timpurile străvechi se cerea ca cel care îngrijește bolnavul să fie bun la suflet, lipsit de falsă pudoare, voinic și atent.

Este bine cunoscut că etica, morala și deontologia formează principalele aspecte etico-deontologice ale activității medicale. *Etica* (ethos = moravuri) studiază categoriile și principiile morale, normele de conduită, precum și conținutul de interconectare al acestora în viață. *Morala* – reflectă modul de aplicare a principiilor etice în viața cotidiană care poate fi definită și ca „știința binelui și a datoriei” umane. *Deontologia* (deon = ceea ce trebuie, logos = știință) – studiază obligațiunile și reglementările activității profesionale, inclusiv al medicilor. Pentru medic, conținutul principiului etic înseamnă „nu dăuna” bolnavului.

Cunoașterea bazelor deontologiei, însușirea ei de către medici este, de asemenea, o condiție importantă pentru lichidarea laturilor negative ale activității medicale. De altfel, medicina nu poate fi concepută fără respectarea principiilor eticii și deontologiei, iar deontologia medicală sau morala profesiei medicale au un pregnant caracter aplicativ. Nu ocazional deontologia medicală se definește ca totalitatea normelor morale specifice, care guvernează relațiile profesionale și sociale ale medicinei.

În această ordine de idei, se evidențiază poziția medicului Albert Schweitzer (1875–1965), laureat al premiului Nobel pentru pace din 1952, care definea: „Etica înseamnă respectul oricărei vieți. Prin intermediul acestui respect universal intrăm în contact cu lumea, suntem în armonie cu legile ei. Un

atare principiu ne poate conduce spre un umanism profund și universal, care trebuie să fie elementul dominant în lumea contemporană". [10]

Nu se poate nega faptul, că aptitudinile și drepturile pur omenești se supun influenței în procesul formării lor mediului social. Calitatea acestor drepturi în intelectul etic depinde de condițiile concrete ale educației, „de selecția socială”, de ceea ce este mai valoros în complexul ambianței sociale date. Pentru a înțelege comportamentul omului, trebuie să răspundem la multe întrebări care rămân neclare.

Etica are un caracter aplicativ materializat în elaborarea și recomandarea unor soluții științifice, pentru soluționarea optimă a problemelor morale. Morala, însă, este o formă a conștiinței sociale, care reflectă și fixează în principii, norme, reguli, cerințele de comportare privind raporturile dintre indivizi și dintre individ și colectivitate (națiune, societate, familie). Normele de comportament moral nu sunt cuprinse în articole de lege, ele constituie cerințe de conduită.

În societate este răspândită părerea de identitate între termenul etic și moral. Unii autori consideră că ambii termeni au aceeași semnificații și că folosirea termenului etic răspunde singur asupra voinței de a evita toate conotațiile, al cărui purtător mai mult de jumătate de secol este termenul morală. În această privință, Sebastian Nicolau [12] este de părere că „acești termeni nu sunt sinonimi: în timp ce morala poate fi definită ca un ansamblu de reguli de conduită, etica are mai curând să fie o știință a lucrurilor/opțiunilor morale. În timp ce morala este exprimată în modul imperativ, știința este exprimată la modul indicativ. În timp ce prima este normativă, cea de-a doua este explicativă”.

Autorul consideră că etica trebuie să fie definită ca un proces al cercetării individuale sau colective a principiilor morale care pot fi acceptate în anumite situații specifice, în particular în medicină sau în biotehnologie. Etica științelor vieții include în prezent trei domenii distincte: etica clinică, etica cercetării și etica socială.

Aceste trei domenii, în viziunea lui S. Nicolau, au o importanță particulară în funcție de evoluția medicinei și tehnicilor biologice. În consecință, cele trei tipuri de norme se completează și se superdozău în modul următor: legea, impunând un cadru general aplicabil mai mult practicianului decât pacientului; regula deontologică, impunând un ansamblu de norme juridice specifice profesiei, aplicabile doar medicului; conștiința profesională, un fel de morală proprie medicilor și sancționată o dată prin profesie și apoi prin remușcările practicului față de el însuși.

În acest context, etica socială poate fi considerată ca un proces ambiguu ținând atât de morala colectivă, cât și de reflectarea etică. Etica socială conduce în mod necesar la stabilirea normelor care constituie reflectarea unui tip de societate la un moment dat.

După S. Nicolau [11], etica științelor vieții este un proces (procedeu) intelectual, un mod de sensibilizare personală și colectivă și o manieră a realității care implică o metodă. Nu ocazional, ambiguitatea procesului etic ieșit din maieutică și normativitate se regăsește în egală măsură în modul de funcționare al centrelor etice, comitetelor și grupurilor de cercetare. Unele persoane îi refuză eticii orice caracter științific: se neagă posibilitatea demersului organizat; se exclude că este un mod de artă colectivă; reflexiunea etică adesea este asimilată unui

mod de gândire în loc de a fi înțeleasă ca rezultat al unei metode clare. Uneori se vehiculează ideea că etica este foarte legată cu opinia individului de raliere la o metodă critică, ceea ce este complet inexact.

E. Popușoi și C. Ețco [13] consideră că în determinarea conținutului eticii medicale trebuie să se țină cont de totalitatea aspectelor medicale, de conținutul și rolul medicinei în societate. Însăși problematica eticii medicale în viziunea autorilor, poate fi analizată din mai multe aspecte, evidențiindu-se: etica medicală; etica medicului și deontologia medicală, care permit în ansamblu structurarea eticii medicale ca disciplină științifică. Susținem ideea autorilor, că este greu de imaginat că normele etico-morale, principiile și cerințele deontologice ar exista aparte, fără a fi împletite în relațiile complexe ale medicului cu pacientul, cu familia și rudele acestora, cu colegii, profesorii. Este puțin probabil contactul sufletesc în timpul tratamentului de care depinde înțelegerea mecanismelor fine ale maladiei, diagnosticului, conduitei bolnavului fără delicatețea medicului, în lipsa atenției din partea lui, solitudinii, abnegației și sentimentului său înalt de datorie cetățenească.

Mioara Mincu [10] arată că disciplinele care au ca obiect ocrotirea și îngrijirea omului sub raportul sănătății sale biopsiho-sociale reprezintă a treia categorie a științelor umaniste, alături de disciplinele explicative (anatomie, psihologie, fiziologie, sociologie, antropologie) și alături de disciplinele formative servite de specialiști educatori, profesori, pedagogi, cărora li se adaugă familia, instituțiile de cultură, mass-media, etc. Etica este știința normelor morale, exprimă nu numai comandamentele societății în care este elaborată, ci și tendința omului către valorile morale, cum ar fi binele, cinstea, omenia, datoria, fericirea etc. Aceste valori morale reprezintă specificul umanului din fiecare și fără acestea omul ar recădea în animalitate, așa cum observăm în cazurile de infraționalitate gravă (violuri, crime etc.), când omul devine „hominii lupus”.

Elena Iuri-Apostol [8] arată, că în practica pediatrică problemele deontologiei medicale ocupă un loc aparte. Acest fapt este determinat de anumite particularități în lucrul cu copilul, în psihicul și comportamentul lui, care este diferit atât de cel al adultului, cât și în diferite grupe de vârstă a copiilor, precum și din considerentele că copiii sunt viitorul societății și necesită o atitudine cu totul deosebită pentru a li se asigura o dezvoltare armonioasă și bunăstare fizică, mentală și morală. Un specific al deontologiei în pediatrie, susține autoarea, este existența triunghiului de interacțiune: medic-copil, medic-părinte, copil-părinte. Un imperativ etic al deontologiei în pediatrie este respectarea dreptului părintelui de a face o alegere după o informare respectivă, a-i arăta că copilul lui este tratat într-un fel, care oferă maximum de folos și beneficii și minimum daune. O nouă noțiune în deontologia medicală frecvent întâlnită în literatura străină și în activitatea medicului-pediatru este „informed consent” – acordul, consimțământul părintelui la tratament, dat după o informare adecvată prezentată de medici.

Dreptul părintelui de a alege determină uneori apariția unor neconcordanțe cu decizia medicală în interesul copilului. O altă problemă etică apărută în fața medicilor și părinților este determinată de noile realizări tehnologice în medicină, care permit posibilitatea prelungirii vieții copiilor cu patologii grave incompatibile cu viața. De cele mai multe ori, problema inițierii, continuării sau refuzului reanimării apare în secțiile

de terapie intensivă. Acest aspectul al problemei este valabil și pentru bolnavii incurabili în etate [16].

În majoritatea țărilor există Comisii, Comitete și Asociații pentru probleme etice, iar dezvoltarea transplantologiei creează noi probleme etico-morale extrem de delicate. Se discută posibilitatea folosirii anencefalilor ca sursă de organe, deoarece studiile efectuate conving demonstrativ că structurile cerebrale ale unui anencefal sunt complet lipsite de vreun semn cât de primitiv de funcționare și, deci, nu este o personalitate. Comitetele etice se ocupă cu protecția copiilor-donori de măduvă hematopoietică, cerând un control riguros și asigurarea bunăstării copilului până și după transplant, enumerarea riscurilor, gradului de rudenie cu recipientul. Uneori între progresul în medicină și principiile etice se creează stări conflictuale paradoxale de tipul „cerc vicios”.

Unii autori [1] consideră că relația dintre drepturile omului și morala medicală s-a făcut de la totalitatea riscului de la natură sau societate la indemnizarea lor actuală și la instituționalizarea acestuia ca o expresie a solidarității sociale față de alias-ul existenței. Paralel, evoluția s-a făcut de la puterile sacerdotale ale medicului la garanțiile de libertate și independență a bolnavului și implicit a răspunderii medicului care nu mai poate fi privit ca un ghicitor sau demiurg, de la paradigma încrederii nelimitate a bolnavului pe aceeași măsură a conștiinței medicului la consimțământul liber și plasat „între discreția liniștită și lămurirea excesivă”. În acest mod, bioetica și etica medicală se plasează între individualismul drepturilor omului și universalitatea lor, promovând permanent nevoia minimalizării riscurilor și maximalizării beneficiilor pentru om.

Bioetica, ca direcție de cercetare, a fost propusă în 1969 de către V. R. Potter, apreciată inițial drept etică biomedicală, limitând totodată conținutul ei în aspectul relațiilor „medic-pacient” sau adesea, termenul era înlocuit cu termenul „etica medicală”. Ulterior bioetica a căpătat o interpretare mai amplă, ce includea diverse forme de activități cu caracter medical și social, legate de sistemul ocrotirii sănătății, precum și probleme corelate cu relații om-animal și plante. Nu ocazional în zilele noastre această problemă îi preocupă nu numai pe medici, dar și pe specialiștii din alte domenii de activitate (sociologi, juriști, politicieni, filozofi etc.), datorită importanței aspectelor cercetate pentru întreaga societate. Problema centrală și actuală a bioeticii este aceea de a găsi un echilibru între tehnologie și medicina clasică, în scopul generării confortului interuman caracteristic actului medical [9].

Un alt deziderat al bioeticii este acela al coordonării cercetării medicale (fundamentale sau nu) cu legislația existentă, având un cuvânt greu în relația juridic-medicală prin actualizarea legislației sau prin inițiative legislative noi, în care primează dreptul pacientului la tratament [6].

În calitate de știință, bioetică are rolul de aplicare și completare permanentă a eticii vechi la progresul și condițiile sociale de exercitare a medicinei, ca o sursă valoroasă de noi semnificații umane date progresului medical și legiferărilor în ramură. Însăși bioetica vizează totalitatea problemelor medicale și în primul rând a celor care confruntă, cu un coeficient de maximă gravitate, conștiința medicului. De la naștere până la moarte, nici o problemă nu este străină medicinei și bioeticii.

Evoluția relației dintre drepturile omului și bioetică a parcurs drumul de la totalitatea riscului de la natură sau societate la indemnizarea actuală drept expresie a solidarității umane.

Ulterior a evoluat de la puterile sacerdotale ale medicului până la garanțiile de independență și libertate ale bolnavului. Astfel, bioetica s-a plasat între individualismul drepturilor omului și universalitatea lor devenind un sistem viabil de autoreglare morală și legală [4].

De menționat că bioetica și progresul științei au schimbat optica clasică privind responsabilitatea medicală. Progresul tehnic medical face ca această responsabilitate să gliseze din ce în ce mai mult către o acoperire prin asigurări a riscurilor aduse de știința actuală, justificat de dreptul constituțional la asigurarea sănătății, de accesul la îngrijiri medicale și de obligativitatea indemnizării. În cazul încălcării acestor drepturi se impune a fi îngustată evaluarea răspunderii prin aceleași criterii bioetice. De aceea, incriminarea unor abuzuri medicale susține afirmația că juriștii și medicii să fie implicați în promovarea drepturilor omului.

În condițiile dezvoltării tehnico-științifice contemporane, la provocările științei, ce se plasează de regulă în afara legilor morale și judiciare și în conformitate cu conceptele generale ale bioeticii, Marius Gangal [7] evidențiază următoarele compartimente principale de cercetare:

A. Bioetica clinicii medicale – etica alocării resurselor medicale, etica deciziei medicale, relația medic-bolnav, bioetica vieții sexuale, etica geneticii umane, etica sindromului de imunodeficiență câștigată, psihiatria și drepturile omului, eutanasia;

B. Etica cercetării medicale – cercetarea pe animale;

C. Transplanturi de țesuturi și organe – considerații generale și aspecte legislative, moartea cerebrală, evaluarea și managementul donorului mort, recoltarea și conservarea de țesuturi și organe.

Știința, călăuzită de utilitate și eficacitate, poate naște conflicte de conștiință între riscuri și beneficii, între cercetător și opinia publică, motiv pentru care, cercetarea pe om este obligată de a respecta dimensiunile naturale ale demnității umane. Astfel, știința reprezintă soclul bioeticii în virtutea căreia libertatea și autonomia de cercetare nu se poate realiza fără respectul absolut al drepturilor și libertăților umane. În itinerarul biologic dintre concepție și moarte, știința ridică multiple dileme etice care trebuie realizate prin respectul absolut al ființei umane, printr-un permanent echilibru între realizările științifice și semnificația lor. Bioetica se impune ca o legătură de filiație între știință și drepturile omului și include două aspecte: al respectului omului și al evitării oricăror abuzuri asupra libertății de exprimare a omului.

Profesorul Gheorghe Scripcaru și coautorii [14] menționează, că cunoașterea științifică este infinită și independentă, chiar în afara legilor morale și juridice, dar revoluția tehnico-științifică contemporană exprimată cu precădere prin progresele biologiei și medicinei aduce nevoia de a soluționa conflictul dintre imperativele științifice și ale drepturilor omului prin bioetică. Totodată, bioetica face legătură între știință și drepturile omului și include două aspecte: al respectului omului ca întreg și al evitării oricăror extreme sau abuzuri asupra libertății omului, cu rezilierea unor conflicte de valori dintre știință și drepturile omului, prin soluții conștiință-etice, din care trebuie să decurgă și legitimitatea lor. Numai prin atare de conștiință legitimitatea prin declarații și convenții s-a putut lichida sterilizarea involuntară aplicabilă în Anglia sau în 30 de state ale SUA, până în anul 1989.

Stările de limită dintre viață și moarte obligă la un diagnostic real de moarte, mai ales în epoca transplantelor de organe unice, în scopul de a nu se imagina puterii absolute de decizie a medicului asupra vieții și morții. Totodată, respectul vieții nu trebuie dus până la absurd, prin prelungirea agoniei și vieții vegetative (fără speranță), acest respect trebuie să fie substituit cu respectul calității vieții, iar demnitatea omului - cu libertatea de a spune „nelimitat” de viață.

Evoluția medicinei contemporane scoate în evidență unele probleme, soluționarea cărora ține pe de o parte de creșterea responsabilității complexe, inclusiv judiciare, a medicului și de „agresiunea” tehnică a medicinei performante, cu investigații uneori periculoase, pe de altă parte, de desacralizarea actului medical, îndepărtarea medicului, prin tehnică, de sufletul bolnavului, dificultatea cunoașterii unor cauze de deces. Stările de limită dintre viață și moarte obligă la un diagnostic real de moarte, mai ales în epoca transplantelor de organe, în scopul de a nu absolutiza puterea medicului asupra vieții și morții. În cazul stărilor terminale, se impune legiferarea recoltărilor de organe și țesuturi, ținând cont de drepturile asupra corpului,

care nu pot fi comercializate ci impune doar în scopuri terapeutice și umane, în condițiile unui consimțământ clar pronunțat. În această ordine de idei se poate vorbi, de asemenea, despre eutanasiu, problemă de mare valoare, care s-a ridicat la toate etapele de dezvoltare a societății umane, devenind prerogativa medicinei, eticii, dreptului, filozofiei și religiilor. La popoarele vechi (indieni, birmani, spartani, triburile germane) frecvent era întâlnită practicarea eutanasiu prin suprimarea vieții persoanelor grav bolnave.

Prevenirea răspunderii juridice pentru actul medical se face prin respectarea unor parametri deontologici dintre care pot fi evidențiați: competența profesională, conștiințozitatea față de actul medical, prudența profesională, profesiunea de credință, etc. Dezvoltarea medicinei contemporane face să apară permanent multiple întrebări, ce trebuie puse și repuse în discuții. Bioetica dă un răspuns la tot ceea ce știința și tehnologia o provoacă și face astfel mai ușoare pedepsele naturii umane. Bioetica, ca o „justiție de conștiință” a medicinei trebuie să precadă dreptul, dacă admitem că justiția se bazează pe adevăr, iar adevărul trebuie să fie întotdeauna științific.

Bibliografie

1. ASTĂRĂSTOAE V., STOICA ORTANSA, GROLL MIHAELA. Bioetica și biotehnologii. În: Rev. Chir. Soc. Med. Nat. Iași, 1991, 97, nr. 4, p. 89-91.
 2. BACIU Gh. Bioetica și drepturile omului în aspect medico-legal. În: Omul, informatizarea și sănătatea. Chișinău, 1997, p.68-70.
 3. BACIU Gh. Bioetica și responsabilitatea medicală. În: Bioetica, filosofia, economia și medicină. Chișinău, 2005, p.71-74.
 4. BRISSET-VIGNEAU Fr. De la bioéthique a l'éthique médicale. În: Journal de droit medical, 1991, nr. 7-8, p. 529-530.
 5. CANEPA G. Bioetica e deontologia medica: aspetti problematici e conflictuali. În: Revista italiana di Medicina Legale, 1990, nr. 1, p. 3-5.
 6. FLETCHER J.L., WERTZ D.C. Ethic and Medical Genetics. În: American Journal of Medical Genetics, 1988, nr. 29, p. 815-827.
 7. GANGAL MARIUS. Bioetica în teorie și practica medico-legală. În: Tratat de medicină legală. București: Editura Medicală, 1995, Vol. II, p. 884-908.
 8. IURI-APOSTOL ELENA. Problemele actuale ale deontologiei medicale în pediatrie. În: Problemele actuale ale sănătății populației și reformei asistenței medicale. Chișinău, 2000, p. 102-105.
 9. MAXIMILIAN C., MILCU ȘT., POENARU S. Fascinația imposibilului. Bioetica, București, Ed. Editis, 1994.
 10. MINCU MIOARA. În: Bioetica medicală, ed. III-a, S. Nicolau, București, 2003, p.5.
 11. NICOLAU S. Bioetica. Probleme actuale. București, Societatea Ateneul Român, Universitatea Ecologică, 1999.
 12. NICOLAU S. Bioetica medicală, ed. III-a. București, 2003.
 13. POPUȘOI E., EȚCO C. Valori morale în medicină. Chișinău, 1999, p.41.
 14. SCRIPCARU GH., ASTĂRĂSTOAE V., SCRIPCARU C. Principii de bioetică, deontologie și drept medical. Iași, Ed. Omnia, 1994.
 15. SCRIPCARU Gh. Bioetica – o perspectivă europeană. Iași, 1995, p.35-39.
 16. ZAMFIRESCU D.V. Contribution de la génétique humaine a l'instauration de la santé pour tous. În: Chronique OMS 1992, vol. 36, nr.5, p.193-200.
-

EVOLUȚIA CONTINUĂ ÎN MANAGEMENTUL LEZIUNILOR TRAUMATICE ALE SPLINEI

CONTINUOUS EVOLUTION IN THE MANAGEMENT OF TRAUMATIC SPLEEN INJURIES

Victor COLESNIC¹, Radu GURGHÎȘ², Gheorghe ROJNOVEANU³

Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

¹ Catedra Chirurgie nr.1 “Nicolae Anestiadi”, student anul VI facultatea medicină N1

² Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Dr., cercetător științific stagiar

³ Dr. hab. în med., profesor universitar, conducător științific

Rezumat

Evoluția tacticii de tratament al leziunilor traumatice lienale reprezintă un pas important în chirurgie. Până în anii 1970 tratamentul de elecție al traumatismelor splenice, chiar și pentru cele mai mici leziuni, a fost splenectomia. Relatări unice referitoare la un tratament nonoperator de succes au apărut încă la începutul secolului XX, dar cu regret, au fost ignorate. Odată cu apariția studiilor referitoare la complicațiile postsplenectomice, a tehnicilor de imagistică performante și din moment ce chirurgii au devenit conștienți de disponibilitatea acestora, tratamentul non-operator a început să avanseze în abordarea pacienților cu leziuni traumatice lienale. Eficiența tratamentului non-operator a dus la abandonarea splenectomiei de rutină. Actualmente managementul leziunilor splenice prezintă o abordare individualizată, multidisciplinară, ceea ce va preveni, mult mai mult, splenectomiile de rutină și rata complicațiilor în urma acestora.

Cuvinte cheie: traumatism abdominal închis, trauma splinei, splenectomie, operații organomenajante, tratament non-operator

Summary

An important step in surgery is the evolution of treatment tactics of splenic injuries. Until the 1970s, the standard of care for the treatment of splenic injury was splenectomy, even for the most minor of injuries. In the early twentieth century, single works on successful conservative treatment appeared, but unfortunately these were ignored. Non-operative treatment began to be more frequently used in management of patients with splenic injuries, after the emergence of post-splenectomy complications studies, good quality imaging techniques and surgeons' awareness of the latter. The success of non-operative treatment led to the abandonment of splenectomy. Currently, the management of splenic injuries presents an individualized, multidisciplinary approach which will prevent to an even greater extent routine splenectomy and the rate of complications occurring after it.

Key words: blunt abdominal trauma, spleen injury, splenectomy, organ-preserving operations, non-operative treatment

Introducere

Odată cu apariția metodelor imagistice performante, cunoașterea mai detaliată a funcției splenice, conștientizarea de către medici a problemelor complicațiilor post-splenectomice, s-a schimbat și abordarea pacienților cu leziune traumatică a splinei. Pe parcursul istoriei putem să evidențiem trei etape de abordare a pacientului cu leziune splenică. Prima etapă constă în efectuarea splenectomiei de rutină, deoarece chirurgii se conduceau primordial de postulatul lui Aristotel, precum că „splina nu este esențială pentru viață” [24, 31].

A doua etapă, foarte importantă, a început din momentul când Morris și Bullock, în 1919, făcând experimente pe șoareci splenectomiizați, au arătat prezența la aceștia a unei susceptibilități sporite la infecții. Ulterior, în 1952, faimoasa publicație a lui King și Schumacker a prezentat câteva cazuri de infecție post-splenectomică la copiii cu o evoluție fulminantă și o mortalitate foarte înaltă. Mai târziu, această infecție a fost raportată și în alte cazuri, în 1969 fiind recunoscută sub denumirea de OPSI (Overwhelming Post Splenectomy Infection) [6-9, 12, 18]. Astfel, în această perioadă, abordarea pacienților cu leziuni traumatice ale splinei s-a orientat pe preservarea organului și

nu pe splenectomie. Concomitent au apărut, în special, studii referitoare la rezecții parțiale de splină, aplicare de agenți hemostatici locali, meșierea splinei, auto-transplantare etc., ca metode de preservare a acestui organ [6, 24, 30].

A treia etapă se caracterizează prin identificarea în timpul operațiilor, autopsiilor, a hemostazei spontane și organizarea acestor leziuni la pacienți cu istoric de traumatism abdominal închis [8, 31]. Acesta a fost un argument important pentru inițierea și aplicarea la aceștia a tratamentului non-operator (TNO) în leziunile traumatice ale splinei [13].

Material și metodă

Au fost sintetizate și analizate datele literaturii științifice și recomandările cele mai recente referitoare la evoluția tratamentului leziunilor traumatice ale splinei, fiind selectate prin intermediul motoarelor de căutare HINARI, E-Medicine, Medline, Cochrane Library și Google cu ajutorul cuvintelor cheie: traumatism abdominal închis, trauma splinei, splenectomie, operații organomenajante, tratament non-operator. Lista de referințe din fiecare articol a fost examinată în căutarea surselor literare suplimentare.

Rezultate

Prima etapă: etapa splenectomiilor de rutină. Istoria splenectomiei începe cu Aristotel (388-322 î.Hr.) ale cărui opinii au dominat gândirea medicală în Europa până în epoca renașterii. Aristotel considera că splina nu este necesară pentru viață. În opinia lui Upadhaya (2003), acesta a fost argumentul primordial în tactica efectuării splenectomiei de rutină [31]. Ulterior, au existat alte mituri cum ar fi: înlăturarea splinei ca tratament al tendinței de suicid, stărilor de depresie, controlul hohotelor de râs excesive și pentru perfecționarea vitezei de fugă la atleți. Totuși, cu progresarea medicinei, aceste indicații stranii au fost abandonate, dar splina traumatată a continuat să fie eliminată până în anii 1970 [31].

Primul raport ce face referire la prima splenectomie, efectuată în 1549, îi aparține lui Adriano Zaccarelli. În următorii 200 de ani au fost raportate alte multiple splenectomii, efectuate cu succes. Astfel înlăturarea splinei a devenit un standard terapeutic în tratamentul leziunilor traumatiche lienale [6, 31].

Este interesat de menționat că într-o serie de cazuri de eviscerare a splinei, cauzată de traumatism penetrant, hemoragia lienală era oprită de sine stătător. Din păcate, faptul că acea splină nu cauzează o hemoragie fatală era complet ignorat [31].

O trecere în revistă a literaturii mondiale indică faptul că, în prezent, motivele pentru o splenectomie de rutină în urma traumatismului reprezintă o urmare a existenței conceptelor greșite, transmise de chirurghi din generație în generație, și anume:

- splina nu are nici o funcție importantă și, respectiv, nu este esențială pentru viață [14, 16, 31];
- tratamentul non-operator impune o rată înaltă a mortalității (90-100%) [14, 31];
- pericolul iminent de ruptură întârziată, dacă splina nu este înlăturată [14, 16, 31];
- splina este un organ vascular friabil și, prin urmare, rupturile splenice nu pot fi suturate în siguranță [24, 31].

Aceste concepte greșite au fost și sunt combătute de o mare parte dintre savanți, prin cercetări în domeniul respectiv cu publicarea rezultatelor convingătoare, ca să spulbere „miturile” de abordare a pacientului cu traumatism lienal.

Actualmente figurează așa numita noțiune de „laparotomie nenecesară”, care include laparotomia care nu depistează nici o leziune intraabdominală, cât și laparotomia care pune în evidență o leziune minoră, ce nu necesită nici un gest terapeutic suplimentar. Orice laparotomie negativă are un risc de morbiditate de circa 22-53%, care se caracterizează prin infecție a plăgii, hernii incizionale, infecții ale tractului respirator, ocluzii intestinale aderențiale, perforații gastrice, dilatări gastrice [2, 5]. Cea mai amenințătoare complicație în urma splenectomiei este OPSI, care deține o rată a mortalității de 50-80% [2, 7, 12, 15, 35].

Din anii 1980, savanții din mai multe țări au convenit asupra elaborării unor recomandări pentru prevenirea infecțiilor la pacienții asplenic. Trei măsuri de prevenire a infecțiilor au fost elaborate: antibioticoprofilaxia, vaccinările și educarea pacientului. Aceste recomandări sunt în permanență perfecționare, prin elaborarea de noi vaccinuri, studierea sensibilității bacteriilor la antibiotice, reactualizarea protocolelor clinice etc. Cu toate acestea, încă mai sunt multe cazuri de deces din cauza OPSI [7-9, 15, 16, 24].

În 1968, Upadhaya și Simpson au făcut prima susținere convingătoare a tratamentului conservator la copii, bazată pe

o analiză clinică retrospectivă bine structurată a 52 cazuri de leziuni lienale. Principalele concluzii ale acestui studiu au fost: leziunea izolată a splinei la copii este bine tolerată; decesul era cauzat de leziunile asociate și nu de trauma splinei; au fost cazuri de vindecare spontană la pacienții neoperați; în majoritatea cazurilor la laparotomie hemoragia lienală era oprită spontan [31]. În mai puțin de o decadă după acest studiu, tactica de tratament s-a schimbat decisiv în favoarea prezervării splinei lezate [31].

A doua etapă: etapa operațiilor organomenajante.

Odată cu perfecționarea tehnicilor chirurgicale s-au efectuat încercări de prezervare a splinei, la început la animale, apoi la oameni. Au fost raportate multiple cazuri de suturare eficientă a splinei, tamponade, însă acestea mai mult prezentau interes științific decât practic [6, 14, 24, 31]. Chirurgical rus Zikoff este considerat primul, care a realizat cu succes, în 1895, o splenorafie în cazul unei spline lezate. În 1962, Campos Christo a descris prima splenectomie parțială reușită după o traumă lienală [6, 12].

Se știe că splina are două funcții principale: funcția de filtrare a eritrocitelor imature și a bacteriilor încapsulate și funcția imună, care se caracterizează prin sinteza de anticorpi, opsonine și activarea complementului pe cale alternativă. Nu mai puțin importante sunt și funcțiile de rezervor al trombocitelor, maturare a reticulocitelor, în perioada embrionară - organ hematopoietic, inhibitor al activității serice a enzimei de conversie a angiotensinogenului, reutilizarea fierului din eritrocitele distruse [7, 9, 16, 24, 38].

Astfel, la înlăturarea acestui organ apar complicații infecțioase, trombotice, malignizare, risc de reject al transplantului și de dezvoltare a hipertensiunii pulmonare. Dintre cele infecțioase, anume forma sa fulminantă (OPSI), a și determinat o nouă etapă de abordare a pacienților cu traumă de splină - implementarea operațiilor organomenajante [7, 9, 35, 38]. Se cunosc mai multe tehnici de prezervare a splinei.

Aplicarea hemostaticelor locale. Folosirea hemostaticelor locale a început încă din 1902, când Dr. Berger a utilizat hemostaticul Avitene. Din acea perioadă au fost efectuate multiple cercetări, care au examinat eficiența agenților Avitene, Gelfoam, Surgicel, Collestat, TachoComb, diferite forme ale adezivilor de colagen și fibrină. În anii 1970 și 1980, se considera că toți agenții hemostatici erau eficienți în controlul hemoragiilor în experimente pe animale. Utilizarea acestor agenți hemostatici este limitată doar pentru leziuni capsulare superficiale. Multiple cercetări asupra acestor agenți au arătat că eficiența lor este de aproximativ 60-87% [6].

Electrocoagularea splinei este foarte rar eficientă și se utilizează limitat. Coagulatoarele cu argon au fost eficiente la animale și pot fi necesare în hemostază, în special pe parenchimalul ce a fost denudat de capsula lienală. Alte tehnici folosite sunt utilizarea aspiratoarelor chirurgicale cu ultrasunete, diatermocoagularea cu unde scurte etc. [6].

Splenorafie. În funcție de gradul leziunii și severitatea hemoragiei, mai multe tipuri de suturi sunt folosite pe splină: sutură de tip Donati, sutură în „U” sau în „8” cu înțepătură adâncă, folosind catgut cromat 2-0, 3-0 sau 4-0 pe ac atraumatic. În multe cazuri, suturile simple sunt suficiente. Utilizarea tampoanelor de Teflon permit prevenirea ruperii în timpul străngerii nodului. În leziunile mai profunde controlul hemoragiei poate necesita alte măsuri, cum ar fi: utilizarea clipsurilor

metalice, ligaturarea directă a vaselor hemoragice intrasplenice și suturarea ulterioară cu/fără acoperire cu oment [6, 29, 31].

Ligaturarea arterei lienale fără splenectomie a fost cu succes efectuată în controlul hemoragiei masive după leziune de splină. Acest procedeu este bine tolerat, deoarece splina posedă o suplire sangvină colaterală destul de bună. Ligaturarea este utilizată, de asemenea, în asociere cu splenorafie sau rezecția parțială de splină în hemoragiile masive în urma unui traumatism sever al splinei. Keramidas și coautorii (1991) au raportat rezultatele ligaturării arterei lienale la 37 de copii timp de 10 ani [31]. Scanarea radioizotopică postoperatorie a arătat țesut intact și funcțional cu o vindecare adecvată la nivelul leziunii precedente, statutul imunologic rămânând intact [31, 37].

Embolizarea arterei splenice. Prima dată descrisă de Sclafani în 1996, angioembolizarea splenică a jucat un rol important în mărirea ratei de succes în TNO pentru traumatismele lienale [8, 10, 16, 18, 26]. Deși managementul non-operator al leziunilor traumatiche splenice a devenit un standard terapeutic în cazuri selectate, acesta prezintă o rată raportată a eșecului între 6-28% [30]. Pentru a crește rata de reușită a TNO a fost propusă embolizarea angiografică a arterei splenice la pacienții cu leziuni splenice de gradul III cu hemoperitoneu voluminos, leziuni de gradul IV sau când la tomografie computerizată (TC) apar semne de pseudoanevrism sau extravazare a substanței de contrast în abdomen [8, 11, 14, 26, 30, 35]. Prezența pseudoanevrismelor la nivelul arterei splenice este un semn de eșec al TNO, iar 74% din pseudoanevrisme nu se observă la examinarea TC, efectuată la 72 de ore după traumatism. Bessoud și coautorii (2006) raportează o rată a splenectomiei de 2,7% la pacienții cu leziuni splenice severe, la care s-a utilizat embolizarea angiografică a arterei splenice în cadrul TNO [5]. Complicațiile majore, care au fost descrise după efectuarea angioembolizării splenice, includ hemoragia, infarctul lienal, abcesul splenic și insuficiența renală indusă de substanța de contrast, iar dintre cele minore - febra și revărsatul pleural [5, 10, 30].

Există controverse în privința metodei de embolizare, fie embolizarea trunchiului principal al arterei splenice (proximal) sau cea distală (supraselectivă). Adepții embolizării proximale afirmă că în cazul utilizării acestei metode are loc micșorarea presiunii splenice de perfuzie, în timp ce se menține fluxul sanguin splenic prin arterele gastrice scurte și colaterale, astfel evitându-se instalarea infarctului lienal. Embolizarea supraselectivă se adresează vasului lezat, dar s-a observat o rată mai mare a infarctului lienal la examinarea prin TC [14]. O asociere a ambelor metode poate fi utilizată în leziunile splenice severe [8, 14, 30, 35].

Splenectomia parțială reprezintă înlăturarea porțiunii afectate a splinei prin rezecția acesteia. Această tehnică constă în ligaturarea ramurilor segmentare ale arterei și venei lienale a polului ce necesită rezecție. După ce polul devine ischemic, parenchimul lienal este rezecat la nivelul limitei ischemice. În urma acestei tehnici poate surveni o hemoragie, care necontrolată, poate impune splenectomia ulterioară. Însă, în prezent, sunt folosite diferite dispozitive, care cuplează energia de radiofrecvență cu o soluție salină (Floating Ball) și permit ca tranșa de rezecție a splinei să fie nesângeroasă [19, 32]. Avantajul acestei metode este păstrarea funcțiilor lienale. Gurleyik și coautorii (2000) au arătat că păstrarea polului superior al splinei sporește considerabil activitatea fagocitară, abilitatea de a produce anticorpi și răspunsul imun la diferiți stimuli antigenici [17].

Autotransplantarea splenică este un procedeu simplu, care ar permite menținerea, într-o oarecare măsură, a funcției imune, dar cunoașterea rolului acesteia în reducerea ratei OPSI, în raport cu pacienții asplenici rămâne controversat. Cazuri de OPSI au fost raportate după autotransplantare [16, 23, 31].

Manșonarea splinei. O mare însemnătate în chirurgie a avut apariția polimerului de acid poliglicolic, numit și Vicryl. La început a fost utilizat în special în hernioplastii, având ulterior o răspândire mare în cazul splenorafiei. Astfel, s-au creat plase din Vicryl capabile să acopere în întregime splina traumatată, cu hemostază definitivă a acesteia. Aceasta poate fi utilizată în leziuni severe ale splinei cu o eficiență de peste 89%. Plasa de Vicryl a devenit un mijloc important în tratamentul leziunilor severe ale splinei [6, 22]. Actualmente se propune și o nouă tehnică, care combină avantajele agenților hemostatici cu plasele de Vicryl, în strategiile de preservare a splinei [6].

Modele de operații organomenajante pe animale au demonstrat că funcția splenică poate fi păstrată în urma acestor tehnici, dacă este preservată o masă critică de țesut lienal, aceasta estimându-se la 25-50% [24]. Cu toate că operațiile organomenajante au fost primele procedee de preservare a splinei, ponderea acestora s-a redus în favoarea TNO și a angioembolizării splenice. Beneficiile operațiilor organomenajante sunt, mai ales, în posibilitatea de explorare a cavității abdominale, ceea ce reduce incidența leziunilor intraabdominale omise în cadrul TNO [15]. Însă, odată cu perfecționarea metodelor imagistice și de terapie intensivă, TNO a obținut o rată de succes foarte înaltă, chiar și cu micile eșecuri evolutive, în comparație cu rata complicațiilor postoperatorii după operațiile organomenajante [24].

Alegerea metodei optime a operației organomenajante depinde de gradul leziunii lienale, materialele disponibile chirurgului și, nu în ultimul rând, de însăși insistența, iscusința și spiritul inovator al chirurgului [12].

A treia etapă: etapa tratamentului non-operator. Pentru prima dată TNO al leziunii traumatiche de splină a fost propus la copiii hemodinamici stabili la Spitalul pentru Copii din Toronto în 1948, dar nu a fost însă raportat până în 1971 [8, 24]. În ultimele două decenii a secolului XX, TNO a devenit „standardul de aur” în trauma splenică, aplicabil în 80% din cazuri. Succesul TNO a ajuns la valori de neimaginat cândva - 98%, incluzând și cazurile în care s-a efectuat angioembolizarea terapeutică [2-5, 10, 14-16, 24, 26, 27, 31, 35].

Tratamentul conservator include repaus la pat și supravegherea viguroasă individuală [11, 14, 21, 30, 33]. Supravegherea bolnavilor în secția de chirurgie generală constă din examinări ecografice în 3-4 zile, TC la a 7-a zi după traumatism. Benissa și coautorii (2008) afirmă că o supraveghere clinică și ecografică s-au dovedit a fi suficiente [4]. Durata de spitalizare se estimează în jur de 8 zile. Această perioadă este mai scurtă în caz de utilizare a angioembolizării vaselor lienale. Perioada de repaus constituie 6 săptămâni pentru sporturi de contact și timp de 3 luni pentru sporturile mai violente [4].

Pentru a putea selecta un pacient pentru TNO este necesar de respectat anumite rigori:

- stabilitatea hemodinamică [1, 3-5, 11, 14, 16, 18, 20, 30, 34, 35];
- absența leziunilor de organe cavitare [1, 4, 5, 34];
- capacitatea, posibilitatea supravegherii imagistice (TC, USG) în dinamică a dotarea instituției medicale cu aparatură de supraveghere (USG, TC) [1, 4];

- capacitatea de a efectua în orice moment o laparotomie de urgență [1, 5];
- vârsta sub 55 ani [3, 11, 14, 15, 20, 21, 26];
- absența unei patologii preexistente [20, 26];
- lipsa traumatismului cerebral sever [1, 5, 14, 26].

Și aceste condiții nu mai sunt astăzi universal acceptate, singura contraindicație absolută a TNO fiind instabilitatea hemodinamică [30]. Dezavantajul cel mai evident al TNO este apariția întârziată, spontană, severă, continuă a hemoragiei, ce survine în 1-3% de cazuri [2, 4, 8, 21, 26]. De asemenea, sunt raportate și unele complicații și erori diagnostice: abcesul splenic, pseudoanevrismul arterei splenice, pseudochistul splenic, leziuni omise de organe cavitare [2, 8, 26], Couvrat și coautorii (2007) descriind un caz de fistulizare a unui hematom splenic subcapsular voluminos în colon [1, 4, 5].

Concluzii

Odată cu apariția metodelor imagistice performante, cunoașterea mai detaliată a funcției splenice, conștientizarea de către medici a problemei complicațiilor postsplenectomice, s-a schimbat și abordarea pacienților cu leziune traumatică a splinei. Diapazonul vast de metode și tehnici de hemostază în cazul traumatismelor splinei depinde de severitatea leziunii organice, care determină stabilitatea hemodinamicii. Astfel, în prezent, asistăm la o trecere de la un tratament radical, la un tratament conservator, un tratament de observare, care s-ar părea, la prima vedere, că este foarte simplu de realizat, însă, în realitate, necesită o eliminare a barierelor instituționale, cum sunt lipsa tehnicilor imagistice și mijloacelor hemostatice performante și nu în ultimul rând, prezența unui serviciu chirurgical bine instruit, insistent, responsabil și cu spirit novator.

Bibliografie

1. ARVIEUX C. et al. Les limites du traitement non opératoire des traumatismes abdominaux fermés. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2009, vol.8, no.2, p.13-21.
2. ASEERVATHAM R M. Blunt trauma to the spleen. Aust NZJ Surg, 2000, vol.70, p. 333-337.
3. BALA M. et al. Blunt Splenic Trauma: Predictors for Successful Non-Operative Management. IMAJ, 2007, vol.9, p.857-861.
4. BENISSA N. et al. Traitement non-opératoire des traumatismes fermés de la rate chez l'adulte. J. Chir., 2008, vol. 145, no. 6, p.556-560.
5. BEURAN M., NEGOI I., PĂUN S. et al. Managementul selectiv nonoperator al leziunilor viscerale parenchimoase în traumatismele abdominale. Chirurgia, 2010, vol.105, no.3, p.317-326.
6. BOCHICCHIO G V, ARCIERO C, SCALEA T M., The Hemostat Wrap' A New Technique in Splenorrhaphy. J Trauma, 2005, vol. 59, p. 1003-1006.
7. CADILI A., DE GARA C. Complications of Splenectomy. Am J Med, May 2008, vol. 121, no. 5, p. 371-375.
8. COCANOUR C S. Blunt splenic injury. Curr Opin Crit Care, 2010, vol. 16, p. 575-581.
9. COIGNARD – BIEHLER H. Les pratiques de prévention des infections chez les patients splénectomisés, en médecine hospitalière et médecine de ville. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris, 2007, pp.118.
10. EKEH A.P., et al. The impact of splenic artery embolization on the management of splenic trauma: an 8-year review. Am J Surg, 2009, no. 3, p.337-341.
11. ÉMOND M. Le traumatisme abdominal être interventionniste et conservateur ! Le Médecin du Québec, 2005, vol.40, no. 8, p.53-58.
12. FINCH R, BANTING S W. Modern management of splenic injury. ANZ J Surg, June 2004, vol. 74, no.7, p.513.
13. FISCHER J E., et al. Mastery of Surgery. 5th ed. Vol.1. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Chapter 150, Splenic Preservation, p. 1670-1678.
14. FORSYTHE R M., HARBRECHT B G., PEITZMAN A B. Blunt Splenic Trauma. Scandinavian Journal of Surgery, 2006, vol.5, p.146-151.
15. FRANKLIN G A., CASOS S R. Current advances in the surgical approach to abdominal trauma. Injury Int. J. Care Injured, 2006, vol.37, p.1143-1156.
16. FROMENT Ph A. Proposition thérapeutique dans les traumatismes fermés isolés de la rate chez l'adulte. Thèse de docteur en Médecine, Genève 2005, p.52.
17. GURLEYIK E. et al. Perfusion and Functional Anatomy of the Splenic Remnant Supplied by Short Gastric Vessels. Am J Surg, 2000, vol.179, p.490-493.
18. HARBRECHT B G. Is anything new in adult blunt splenic trauma? Am J Surg, vol.190, p.273-278.
19. JIAO L R. et al. A new technique for spleen preservation with radiofrequency. Surgery, 2006, vol.140, no.3, p.464-466.
20. LUPAȘCU Cr, CANSCHI G, LUPAȘCU C. Factori de eșec în tratamentul conservator al traumatismelor închise ale ficatului și splinei. Jurnalul de Chirurgie, 2005, vol.1, no.1, p.6-8.
21. MCINTYRE L K, SCHIFF M, JURCOVICH G J. Failure of Nonoperative Management of Splenic Injuries. Arch Surg, 2005, vol.140, p.563-569.
22. MERCHANT A, BHANOT P, EVANS S. Management of Intraoperative Splenic Injury.
23. NORTON J A, BARIE PH S, et al. Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. 2nd ed. Springer Science+Business Media, LLC, 2007. Section 4, Chapter 52, Spleen, p. 1111-1133.
24. PEITZMAN A B. Injury to the Spleen. Curr. Probl. Surg., December 2001, vol. 38, no. 12, p. 931-1008.
25. RESENDE V, PETROIANU A. Functions of the splenic remnant after subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. Am J Surg, 2003, vol.185, p.311-315.
26. ROJNOVEANU Gh. Traumatismele abdominale în cadrul politraumatismelor: particularități etiopatogenetice, algoritmi de diagnostic și management medico-chirurgical. Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău 2008, pp. 332.
27. SCHROEPEL T J, CROCE M A. Diagnosis and management of blunt abdominal solid organ injury. Curr Opin Crit Care, 2007, vol.13, p.399-404.
28. SCHWAB W C. Selection of Nonoperative Management Candidates. World J Surg, 2001, vol. 25, no.11, p.1389-1392.
29. SCOTT-CONNOR C E H, DAWSON D L. Operative Anatomy. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009, Section IV, Chapter 61, Splenectomy and Splenorrhaphy, p. 409-420.
30. STEIN D M, SCALEA T M. Nonoperative Management of Spleen and Liver Injuries. J Intensive Care Med, 2006, vol.21, p.296-304.
31. UPADHAYA P. Conservative management of splenic trauma: history and current trends. Pediatr Surg Int, 2003, vol.19, p.617-627.
32. VELANOVICH V, WEAVER M. Partial splenectomy using a coupled saline-radiofrequency hemostatic device. Am J Surg, 2003, vol.185, p.66-68.
33. VELMAHOS G C, et al. Nonoperative Management of Splenic Injuries. Arch Surg., 2000, vol.135, p.674-681.
34. VELMAHOS G C., et al. Nonoperative Treatment of Blunt Injury to Solid Abdominal Organs. Arch. Surg., August 2003, vol. 138, p.844-851.
35. WATTER M D, et al. Angioembolizarea terapeutică în trauma splenică - eficientă, sigură și rațională. Chirurgia, 2010, vol.105, no.2, p.243-248.
36. VINTERS J M, et al. Splenectomy leads to a persistent hypercoagulable state after trauma. Am J Surg, 2010, vol.199, no.5, p.646-651.
37. АЛИМОВ А. Н., ИСАЕВ А. Ф., САФРОНОВ Э. П. et al. Органосохраняющий метод лечения разрыва селезенки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2005, том 10, с. 55-60.
38. МАСЛЯКОВ В. В., ВАСИЛЬЕВ А. Н., ПРОСКУРИН Д. В. Изменения тромбоцитарного звена системы гемостаза в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов после различных операций на поврежденной селезенки // Фундаментальные исследования, 2010, no.1, с. 70-73.

SINDROMUL HEPATO-RENAL

HEPATORENAL SYNDROME

Victor COJOCARU¹, Vladimir HOTINEANU¹, Mihail BORȘ², Vladimir CAZACOV², Alexandru FERDOHLEB²

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

²- dr. în medicină conferențiar universitar

Summary

Hepatorenal syndrome (HRS) is a common complication of advanced cirrhosis, characterised by renal failure and major disturbances in circulatory function. Renal failure is caused by intense vasoconstriction of the renal circulation. The diagnosis of HRS is currently based on the exclusion of other causes of renal failure. The prognosis is very poor, particularly when there is rapidly progressive renal failure (type 1). Liver transplantation is the best option in patients without contraindications to the procedure, but it is not always possible owing to the short survival expectancy. Therapies introduced during the past few years, such as vasoconstrictor drugs (vasopressin analogues, α -adrenergic agonists) or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt, are effective in improving renal function. Nevertheless, liver transplantation should still be done in suitable patients even after improvement of renal function because the outcome of HRS is poor.

Rezumat

Sindromul hepatorenal (SHR) este o complicație comună de ciroză avansată, caracterizată prin insuficiență renală și tulburări majore în funcția circulatorie. Insuficiență renală este cauzată de vasoconstricție intensă de circulație renală.

Diagnosticul de HRS se bazează, în prezent, pe excluderea altor cauze de insuficiență renală. Prognosticul este foarte rezervat, în special atunci când există insuficiență renală rapid progresivă (tipul 1). Transplantul hepatic este cea mai bună opțiune în cazul pacienților fără contraindicații la procedură, dar nu este întotdeauna posibilă din cauza speranței de supraviețuire pe termen scurt. Terapiile introduse în ultimii ani, cum ar fi drogurile vasoconstrictoare (analogi de vasopresina, agoniști α -adrenergice) sau șunt transjugular intrahepatic portosistemic, sunt metode eficiente în îmbunătățirea funcției renale.

Definiții

Sindromul hepatorenal (SHR) este definit ca insuficiența renală care apare în prezența unei boli hepatice severe, acute sau cronice, în absența unei patologii renale preexistente. Termenul este, adesea, utilizat pentru orice tip și grad de insuficiență renală care apare în acest context. Totuși, insuficiența renală care apare în ciroza decompensată cu ascită, nu este clasată ca sindrom hepatorenal decât în aproximativ 20% din cazuri, în celelalte situații fiind vorba de insuficiență prerenală (42%) sau necroză tubulară acută (38%). Probabilitatea apariției SHR la pacienții cu ciroză este 18% la 1 an și 39% la 5 ani, prognosticul fiind extrem de rezervat în absența transplantului hepatic [1,2,5]

Incidența SHR ajunge peste 40% la bolnavii cu ascită de peste 5 ani. Sindromul hepatorenal este un diagnostic de excludere în care se vor elimina hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentelor, sepsisul și glomerulonefrita. În aproximativ jumătate dintre cazurile de SHR, sunt identificați factori precipitanți: infecția bacteriană (57%), hemoragia gastro-intestinală (36%) sau paracenteza (7%). [2,3]

Scurt istoric

Frerichs și Flint, în 1863, au descris dezvoltarea de oligurie la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, în absența proteinuriei și cu o histologie renală normală.

Hecker, Sherlock, Papper și Vessin (1950) au observat că, deși afecțiunea renală este mortală la pacienții cu afectare hepatică, la examenul anatomopatologic rinichii au histologie

normală, iar mai târziu au reușit chiar să demonstreze că rinichii pot fi transplantați unui pacient fără afectare hepatică, fiind complet funcționali. De asemenea, au demonstrat că afecțiunea renală este complet reversibilă în urma transplantului hepatic.[3]

Epstein (1970) a demonstrat insuficiență renală în SHR.

Conn (1973) a descris sindromul pseudohepatorenal (simultan disfuncție hepatică și renală secundară).

Abia în 1996, Clubul Internațional al Ascitei a publicat un consens referitor la definiția sindromului hepatorenal.

Majoritatea datelor disponibile provin însă din studii retrospective, studii pilot și studii comparative non-randomizate efectuate pe un număr limitat de pacienți, din aceste considerente nu există ghiduri unice de stabilire a diagnosticului și de tratament în sindromul hepatorenal, bazate pe nivele convingătoare de evidență științifică.

Diagnostic

Datorită caracterului funcțional al afecțiunii și absenței markerilor specifici de diagnostic, diagnosticul SHR se stabilește pe baza unor criterii pozitive (majore și adiționale) asociate cu excluderea altor cauze de insuficiență renală la pacientul cu ciroză hepatică și ascită.[3,4]

Delimitarea SHR de alte forme de insuficiență renală întâlnite în afectarea hepatică severă, în special în ciroza decompensată, este problema cea mai dificilă cu care se confruntă clinicianul debutant. SHR este o formă de insuficiență renală în care vasoconstricția renală marcată, însoțită de scăderea

fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară (asemănător cu insuficiența prerenală) nu răspunde la măsurile de repleție volemică, deși nu este vorba nici de necroză tubulară acută și nici de alt gen de afectare renală intrinsecă sesizabilă histo-patologic.[5,12]

SHR este o formă specifică de nefropatie vasomotorie, caracterizată prin oligurie prerenală severă, sodiu urinar scăzut (<10 mEq/l) și azotemie progresivă - creatinina serică peste 1,5 mg/ dl sau clearance-ul creatininei sub 40 ml/min. Rinichii sunt normali structural și, cel puțin, în prima parte a evoluției funcția tubulară este normală.

Diagnosticul diferențial al SHR cu alte forme de insuficiență renală în ciroză

Criterii de diagnostic diferențial	Insuficiența prerenală	Sindromul hepatorenal	Necroza tubulară acută
Na urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
Fracția de excreție a sodiului	< 1	< 1	> 1
Osmolaritatea urinară/ plasmatică	> 1	> 1	< 1
Răspunsul la expansiune volemică	Da	Nu	Nu

Evoluția necontrolată terapeutic a sindromului va conduce la necroză tubulară acută, moment în care diagnosticul diferențial este mai dificil.

Criteriile de diagnostic stabilite de The International Ascites Club (1996) sunt:

Criterii majore:

1. Boală hepatică cronică sau acută cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală

2. Rată scăzută a filtratului glomerular indicată de creatinina serică >225 μmol (>1,5 mg/ dl) sau clearance-ul la creatinina < 40 ml/min.

3. Absența șocului, infecției bacteriene, a tratamentului recent cu droguri nefrotice (AINS, aminoglicozide), a pierderilor excesive de fluide (hemoragia gastro-intestinală, diureză excesivă: pierdere ponderală câteva zile > 500 g/zi la pacientul ascitic, fără edeme periferice sau > 1 kg/zi la pacientul cu ascită și edeme)

4. Lipsa de răspuns susținut, după întreruperea diureticelor și administrarea de 1,5 l soluție salină izotonă

5. Proteinurie <0,5 g/zi, fără date ecografice de uropatie obstructivă sau nefropatie a parenchimului renal.

Criterii adiționale (minore), dar sunt prezente în mod obișnuit:

a. Volum urinar <500 ml/zi

b. Sodiu urinar <10 mM/l

c. Osmolaritatea urinară > Osmolaritatea plasmatică

d. Eritrocite urinare <50/câmp

e. Sodiu seric <130 mM/l

În baza tuturor acestor considerente, criteriile de diagnostic ale SHR, elaborate în anul 1996, au fost revizuite la San Francisco în 2005. [5,12].

Principalele diferențe dintre noile criterii de diagnostic și cele elaborate în 1996 sunt:

- clearance-ul creatininei a fost exclus din criteriile de diagnostic, deoarece este mai complicat și pretabil erorilor fals pozitive, comparativ cu determinarea creatininei serice

- insuficiența renală apărută la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene, în absența șocului septic, trebuie considerată SHR; tratamentul farmacologic (albumină, agenți vasoconstrictori) al SHR trebuie inițiat, fără a aștepta rezoluția completă a infecției

- se recomandă ca expansiunea volumului plasmatic să se realizeze prin administrare de albumină, preferată soluțiilor saline, datorită efectului său superior

- criteriile minore (adiționale) nu sunt esențiale pentru diagnostic și au fost excluse.

Ultima etapă în diagnosticul SHR constă în stabilirea formei clinice de SHR:

SHR tip 1 sau SHR tip 2, deoarece severitatea, prognosticul și supraviețuirea diferă între cele 2 entități

SHR tip 1: forma acută a SHR, în care insuficiența renală apare spontan la pacienții cu boală hepatică severă și este rapid progresivă: creatinina serică ajunge la >2,5 mg/dl și clearance-ul la creatinina <20 ml/min în mai puțin de 2 săptămâni. Prognosticul este sever, cu mortalitate peste 80% în 2 săptămâni prin insuficiență hepatică și renală sau hemoragie din varice esofagiene. Ameliorarea funcției hepatice din insuficiența hepatică acută, hepatita alcoolică sau din cadrul decompensării cirozei poate conduce la recuperarea spontană a funcției renale.(4,5,12,)

SHR tip 2: apare la pacienții cu ascită rezistentă la diuretice. Insuficiența renală apare lent, în câteva luni, iar prognosticul este asemănător cu tipul I, dar după o perioadă de câteva luni de evoluție (aproximativ 6 luni).

Factorii precipitanți ai SHR includ infecția bacteriană, în special peritonita bacteriană spontană, paracenteza cu volume mari, fără substituție plasmatică corespunzătoare, hemoragia gastro-intestinală și hepatita alcoolică. Deseori factorii precipitanți rămân necunoscuți. De altfel, există controverse în a subdivide SHR tip I (forma acută) în două forme, cu factori precipitanți prezenți și fără factori precipitanți.[4]

Sindromul este observat și în icterul obstructiv sever (bilirubină totală > 8 mg/dl) cu insuficiență hepatică. Sărurile biliare leagă endotoxinele din intestin, iar absența lor permițând accesul endotoxinelor în circulația portală. Endotoxinele ajung în circulația sistemică datorită incapacității funcționale a celulelor Kupffer și prin intermediul șunturilor porto-sistemice. La nivelul rinichiului endotoxinele induc vasoconstricție renală, cu activarea intensă a retenției tubulare de sare și apă.

Necroza tubulară acută poate complica insuficiența hepatică independent sau concomitent cu sindromul hepatorenal, întrucât endotoxinele au și efecte nefrotice directe. Ascita în tensiune exacerbează disfuncția renală, prin creșterea presiunii în venele renale și afectarea consecutivă a filtrării glomerulare.

Necroza tubulară acută ischemică sau toxică, sau sepsisul pot determina insuficiența renală. Hemoragia masivă din varicele esofagiene, însoțită de șoc hemoragic, este una din numeroasele injurii care pot induce necroză tubulară acută ischemică. Mai mult, SHR necontrolat terapeutic poate evolua spre necroză tubulară acută de cauză ischemică.

În insuficiența hepatică avansată BUN („blood urea nitrogen”) rămâne scăzut (<10 mg/ dl), chiar în prezența hemoragiei gastro-intestinale sau insuficienței renale acute. Producția de creatinina este scăzută la pacientul cașectic cu insuficiență hepatică, în această situație creatinina serică subestimând severitatea scăderii ratei de filtrare glomerulară. Acuratețea

estimării ratei filtrării glomerulare și a rezervei renale poate impune măsurători ale clearance-ului creatininei.

Sindrom pseudohepatorenal: - este starea în care atât insuficiența hepatică și renală au loc simultan.

Cele mai frecvente cauze ce duc la dezvoltarea Sindromului pseudohepatorenal sunt:

- Infecțioase – sepsis, leptospiroză, bruceloză, febră tifoidă, tuberculoză, malarie, Ebstein Bar, HIV ș.a.
- Medicamente – tetraciclină, rifampicină, sulfanilamidă, metotrexat de fenitoină, metoxifluran, supradozare de acetaminofen, etc.
- Toxine – tetraclorură de carbon, cloroform, arsenium, fosfor elementar, amatoxine.
- Afecțiuni sistemice – sarcoidoză, amiloidoză, LES, vasculita sistemică, etc.
- Șoc circulator – șoc cardiogen, șoc hipovolemice
- Afecțiuni maligne – limfoame, leucemii
- Afecțiuni genetice – boala polichistică a rinichilor și ficatului, fibroza congenitală a ficatului. Altele – distrofia lipidică a ficatului în sarcină, Sdr. Reye ș.a.

Fiziopatologie

Rinichii sunt normali funcțional, în prima parte a evoluției sindromului, funcția tubulară intactă, fiind reflectată în retenția de sodiu și oligurie. Un argument suplimentar este faptul că rinichiul pacientului cu SHR, dacă este transplatat la un pacient cu insuficiență renală avansată și ficat sănătos, va funcționa normal.[1,2,3]

Factorul principal declanșator al SHR este scăderea fluxului sanguin renal, datorită vasoconstricției, macrocirculației și microcirculației renale, cauzată de factori neuro-umoral multipli: activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, activarea sistemului nervos simpatic, endotelinele, peptidul natriuretic. La pacienții cu ascită masivă, creșterea presiunii intraabdominale scade fluxul sanguin renal, dar sindromul a fost observat și la pacienții fără ascită importantă. Deteriorarea funcției renale la un pacient cu boală hepatică pare să se datoreze unor nefrotoxine necunoscute, care nu sunt metabolizate și eliminate de către ficat.[4]

În patogeneza vasoconstricției renale reversibile sunt implicați trei factori importanți:

1. tulburările hemodinamice, care scad presiunea de perfuzie renală
2. stimularea sistemului nervos simpatic renal
3. creșterea sintezei mediatorilor vaso-activi umorali și renali

Tulburările hemodinamice.

Vasodilatația sistemică este tulburarea hemodinamică predominantă în hipertensiunea portală și insuficiența hepatică acută. Vasodilatația crește fluxul sanguin regional în circulația splanhnică și crește compensator debitul cardiac. Presiunea arterială medie scade, de obicei, la 60-65 mm Hg și se activează reflex sistemul nervos simpatic. Rinichiul nu se poate adapta, întrucât mecanismele de autoreglare a circulației renale sunt funcționale doar la presiuni arteriale medii peste 70-75 mm Hg. Curba autoreglatorie a rinichiului este deviată la dreapta, fluxul sanguin renal fiind mult mai dependent de variațiile presiunii sanguine sistemice. În aceste condiții, tensiunea arterială medie scăzută este considerată un predictor al supraviețuirii pacienților cu ciroză și ascită.[18]

Reactivitatea vasculară este scăzută în ciroză (în special în circulația splanhnică, dar și în patul vascular muscular sau cutanat), la aceasta adăugându-se acțiunea unor mediatori, precum oxidul nitric, prostaciclina, glucagonul sau alterarea activării canalelor de potasiu.[4,5]

Oxidul nitric sintetizat de celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare, determină vasodilatație ca răspuns la nivelul crescut de endotoxine circulante, prezent la pacienții cu ciroză. Se va stabili prin studii ulterioare în ce proporție acest mecanism este responsabil de apariția SHR.

Endotoxemia crescută din ciroză se datorează, probabil, translocației bacteriene și șunturilor porto-sistemice. Nivelul crescut de endotoxine va crește sinteza de oxid nitric și va determina un răspuns inflamator, în care citokinele circulante (TNF, IL-6) au acțiune vaso-dilatatorie, la nivelul circulației splanhnice.

Prostaciclina este un alt vasodilatator sistemic, ale cărui nivele plasmatică sunt crescute în ciroza decompensată.

Glucagonul, hormon, de asemenea, crescut în ciroză, are efect vasodilatator prin mai multe mecanisme: desensibilizează circulația mezenterică la efectul catecolaminelor și angiotensinei II, crește nivelul de AMPc intracelular și acționează astfel sinergic cu endotoxinele, pentru creșterea sintezei de NO, în celulele musculare netede vasculare.[4]

Canalele de potasiu activate pot determina vasodilatație prin hiperpolarizarea celulei musculare netede vasculare. Factori catalizatori în ciroză sunt hipoxia, prostacilinele, neuropeptidele sau oxidul nitric. Mecanismul exact de activare nu este cunoscut și nici care dintre cele trei tipuri de canale de potasiu este implicat (ATP dependent, voltaj dependent sau calciu dependent).

Răspunsul compensator la vasodilatația sistemică (mecanisme vasoconstrictoare).

Sistemul nervos simpatic este activat rapid și intens la pacienții cu SHR, catecolaminele determinând vasoconstricție în patul vascular splanhnic și renal și retenție de sodiu. Există o corelație strânsă între creșterea presiunii portale și activitatea simpatică la nivel renal, vaso-constricția arteriolelor aferente glomerulare determinând scăderea ratei de filtrare glomerulară. Inervația hepatorenală reprezintă astfel un element important, dar nu determinant, în apariția SHR.

Mediatori vasoactivi umorali și renali.

Doar vasoconstricția simpatică nu poate justifica apariția SHR. Glomerulii renali sunt structuri dinamice, asupra cărora celulele mezangiale pot acționa prin contracție. Sub acțiunea unor mediatori vasoactivi care au și efect direct asupra circulației renale (endoteline, leukotriene, tromboxan A2, isoprostan F2), celulele mezangiale răspund prin contracție și scad coeficientul de ultrafiltrare capilară glomerulară.

1. Endotelina I (ET-1) este un potent vasoconstrictor renal și, de asemenea, un agonist potent pentru contracția celulelor mezangiale. ET-1 este prezentă în concentrații plasmatică crescute în SHR (producția locală renală este importantă), mecanismul de stimulare a sintezei fiind neclar.

2. Leukotrienele C4 și D4 au acțiuni similare renale cu ET-1. În SHR sunt sintetizate sistemic și, probabil, renal în cantități crescute, ca răspuns la endotoxemie, activarea complementului sau citokine.

3. Tromboxanul A2 este stimulat de ischemia renală, are efect constrictor vascular și mezangial renal, dar se pare că

excreția renală de TxA2 se corelează mai bine cu gradul de severitate al afectării hepatice.

4. Prostaglandina F2 sintetizată în cantitate mare în SHR prin peroxidarea lipidică este un potent vasoconstrictor renal. [6]

Mecanisme de protecție renală

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este activat la pacienții cu ciroză și ascită, pentru a compensa statusul hipovolemic, dar în SHR activarea angiotensinei II protejează funcția renală prin vasoconstricția selectivă a arteriolei glomerulare eferente. În acest fel, deși fluxul sanguin renal este scăzut (acțiunea sistemului nervos simpatic și al reninei), rata de filtrare glomerulară este prezervată prin creșterea fracției de filtrare. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în această situație determină hipotensiune sistemică și scăderea filtratului glomerular.

Hormonul anti-diuretic (vasopresina) este crescut ca răspuns la creșterea activității simpatic și va determina retenția non-osmotică de apă, prin stimularea receptorilor V2 de la nivelul ductelor colectoare din medulara renală, (deși sodiul plasmatic este constant scăzut). Activarea receptorilor vasopresinei V1 determină vasoconstricție preferențial splanhnică și mai puțin renală.

Prostaglandina E2 și prostaciclina sunt crescute în bolile hepatice, probabil secundar creșterii vasoconstrictoarelor plasmatic, care determină ischemie renală.

Pacienții cu ciroză și ascită fără insuficiență renală au producție sporită de factori vasoconstrictori, asociată cu o creștere de prostaglandine vasodilatatoare, în timp ce în SHR sinteza acestor prostaglandine este redusă. Administrarea de inhibitori de ciclooxigenază (AINS) afectează funcția renală la pacienții cu ciroză, pentru că este interferată sinteza de prostaglandine vasodilatatoare, efect reversibil la întreruperea acestora.

Prevenirea și tratamentul SHR

Identificarea rapidă a infecției și antibioticoterapia corespunzătoare a scăzut rata mortalității în peritonita bacteriană spontană, de la 50% la aproximativ 18-20%. Infecția bacteriană, prezentă la aproximativ 50% dintre pacienții cu hemoragie variceală, este o cauză importantă de disfuncție renală la pacientul cu ciroză. Profilaxia antibiotică se recomandă în două situații clinice: hemoragia din varicele esofagiene și antecedente de peritonită bacteriană spontană. [11,12]

Prezența peritonitei bacteriene spontane va impune administrarea preventivă de albumină 20%, 1-1,5 gr./kg timp de 1-3 zile. Albumina previne reducerea suplimentară a volumului sanguin circulant eficient, dar intervine și prin legarea oxidului nitric și a citokinelor eliberate în infecție, care au efect inotrop negativ și vasodilatator sistemic.

Expansiunea volemică cu albumină umană, în scopul prevenirii SHR se va face și în cazul paracentezei cu volume mari (8 gr./litru de lichid de ascită evacuat) [1,4]. Paracenteza cu evacuarea a 5 l de lichid de ascită asociată cu administrarea de albumină pare să aibă rezultate mai bune și risc mai mic de a precipita SHR.

Utilizarea judicioasă a diureticelor (efectul nefrototoxic apare la aprox. 20-50% din pacienții cu ascită) înseamnă utilizarea dozelor minime eficiente, care să evite ca diureza să depășească ritmul de reabsorbție al ascitei și să se ajungă la hipovolemie: soluția este întreruperea temporară a diureticului. Hiponatremia

sub 120 mEq/l va impune restricția suplimentară de apă (< 1000 ml/zi), valori mai mari ale sodiului plasmatic fiind relativ bine tolerate de pacient.

Alegerea diureticului se poate face în funcție de concentrația sodiului urinar, scopul fiind să se realizeze un bilanț negativ al sodiului: restricția aportului la 50 mEq și diuretice, pentru ca sodiul urinar să fie peste 80 mEq/l, concomitent cu restricție lichidiană (1500 ml/zi). Dacă excreție inițială a sodiului este de peste 30 mEq/l se va administra doar spironolactonă, între 10-30 mEq/l se va asocia și furosemidul, iar sub 10 mEq/l se va indica în plus și paracenteza.

Furosemidul se va administra numai în asociere cu spironolactonă în proporție de 40 mg:100 mg spironolactonă (doze maxime 160 mg furosemid: 400 mg spironolactonă). În afara sodiului urinar se mai poate monitoriza pierderea ponderală care trebuie să fie până la 1 kg/zi la pacienții cu ascită și edeme periferice și 0,5 kg/zi la cei fără edeme periferice.

Ciroza avansată cu ascită refractară la terapia diuretică se complică în aproximativ 20% din cazuri cu sindrom hepatorenal, mortalitatea la 1 an fiind de aprox. 50%. Diagnosticul de „ascită refractară” la diuretice, semnalează conturarea viitoarei posibile complicații care este SHR, International Ascites Club definind astfel această situație terapeutică. [5]

Ascită rezistentă la diuretice: ascita care nu poate fi mobilizată cu restricție sodică (50 mEq/zi) și tratament diuretic intensiv (spironolactonă 400 mg/zi plus furosemid 160 mg/zi) în decurs de o săptămână sau care se reface precoce după acest tratament.

Ascita netratabilă cu diuretice: ascita care nu poate fi tratată sau nu poate fi prevenită recurența, datorită dezvoltării unor complicații legate de terapia diuretică, care nu permit utilizarea unui dozaj eficient.

În general, cauza cea mai frecventă de rezistență la diuretice este aportul de sodiu prea mare, dar în condiții de restricție sodică se vor lua în considerare și alte cauze: agravarea funcției hepatice, peritonita bacteriană spontană, utilizarea de AINS sau aminoglicozide. În aceste condiții, opțiunile terapeutice permise sunt paracenteza cu volume mari, cel mai vechi și frecvent tratament sau alte opțiuni cu rezultate mai puțin satisfăcătoare (TIPS, șunt porto-sistemic chirurgical, șunt peritoneo-venos, filtrarea și reinfuzia lichidului de ascită). [4]

Administrarea de peptid natriuretic atrial, în combinație cu terlipresina, pentru a contracara efectul hipotensiv al acestuia, cresc fluxul sanguin renal, filtratul glomerular și natriureza la pacienții cu ascită refractară. Se vor evita antiinflamatoarele nesteroidiene și aminoglicozidele, ultimele având riscul de a precipita necroza tubulară acută în aproximativ 33% din cazuri, în comparație cu populația generală în care riscul este de doar 3-5%.

Riscul apariției SHR la pacienții cu boală hepatică avansată impune, în primul rând, un management lichidian optim, pentru a evita hipovolemia: administrarea a 1500 ml albumină sau ser fiziologic poate fi eficientă la pacienții cu hipovolemie subclinică.

Se va exclude astfel o insuficiență renală funcțională și se va diminua amploarea mecanismelor reactive vasoconstrictorii care deteriorează funcția renală până la recuperarea funcției hepatice.

Repleția volemică se va face sub strictă monitorizare, deși se pare că acești pacienți au o complianță venoasă cres-

cută care permite administrarea fluidelor test fără riscuri importante.

Se vor trata, de asemenea, toți factorii precipitanți precum hemoragia sau sepsisul și se vor întrerupe drogurile nefrotoxice.

Abordarea sepsisului se va face prin terapie antibacteriană precoce cu spectru larg și non-nefrotoxică, culturi din sânge, urină și lichidul de ascită și deescaladare ulterioară a antibioticului.

În cazul pacienților cu ciroză și SHR tip 2, transplantul hepatic ortotopic este singurul tratament în așteptarea căruia se poate justifica orice efort terapeutic (cauze reversibile sau tratabile de insuficiență renală). Dacă acești pacienți nu sunt candidați pentru transplant hepatic, o terapie mai puțin agresivă este justificată.[3] Atitudinea este puțin diferențiată în cazul SHR tip 1: dacă în insuficiența hepatică acută există posibilitatea recuperării funcției hepatice și atunci se justifică un efort terapeutic ridicat, în cazul acutizării insuficienței hepatice din ciroză de către un factor precipitant trebuie identificată și tratată cauza decompensării hepatice concomitent cu susținerea funcțiilor hepatice și renale (a nu se face confuzia cu faza avansată, terminală a cirozei hepatice).

Optimizarea tensiunii arteriale

Tratamentul medical se adresează indirect vasoconstricției renale prin creșterea rezistenței vasculare splanhnice: analogi de vasopresină (terlipresină, ornipresină), octreotid (analog de somatostatina) și agonști alfa-adrenergici (noradrenalina, midodrina) în combinație cu albumina ca plasma expander.

Tratamentul va avea ca scop creșterea presiunii arteriale medii la aproximativ 85-90 mm Hg sau ameliorarea debitului urinar.

Utilizarea de vasoconstrictoare sistemice, în asociere cu albumină 20-40 g/zi, a fost asociată cu rezultate satisfăcătoare, dar nu sunt trialuri mari care să stabilească eficiența acestora, acțiunea vasoconstrictoare renală fiind posibilă și încă neevaluată. Terlipresina (glypressin) este un analog sintetic al vasopresinei, cu acțiune vasoconstrictoare, la nivelul receptorilor V1 splanhnici, în comparație cu vasopresina are avantajul unui timp de înjumătățire mai îndelungată, care permite administrarea la 4 ore (0,5-2 mg la 4-6 ore, 2-10 mg/zi).

Octreotidul este un analog al somatostatinei cu acțiune prelungită și efect variabil pe circulația splanhnică, în doză de 100-200 mg de trei ori pe zi s.c.[16]

Noradrenalina (0,5-3 mg/h) sau midodrina (7,5-12,5 mg de trei ori pe zi p.o.) sunt alternative alfa-agoniste eficiente.

Rezultate bune (recuperarea funcției renale în 60-80% din cazuri) au fost obținute în ultimii ani, în SHR tip 1, prin asocierea între vasoconstrictoare și obligatoriu albumină pe o durată de 10-15 zile.

Rezultatele favorabile trebuie privite prin prisma prelungirii duratei de viață la aproximativ 12 săptămâni, în comparație cu 2 săptămâni la pacienții netratați sau tratați cu albumină și dopamină.

De altfel, o funcție hepatică sever alterată (ex. scor Child-Pugh > 11) alterează grav prognosticul pacientului cu SHR tip 1, independent de administrarea terapiei vasoconstrictoare.

Întrucât SHR este de fapt un indicator al deteriorării funcției hepatice, decizia de a utiliza un vasoconstrictor ar trebui să se bazeze pe posibilitatea reală de ameliorare a funcției hepatice, fie prin întreruperea consumului de alcool, fie ca o punte spre transplantul hepatic.

Dacă pacientul nu îndeplinește aceste condiții, este posibil ca tratamentul vasoconstrictor să aibă doar rolul de a prelungi evoluția fatală, într-un moment când ar fi fost indicate tehnici de îngrijire paleativă. Această ultimă situație este mai des întâlnită în SHR tip 2, în care utilizarea de vasoconstrictoare a fost mai puțin studiată.

Tratamentul farmacologic al SHR tip 1 prelungeste supraviețuirea nu întotdeauna ca punte spre transplantul hepatic, dar atitudinea terapeutică este justificată, întrucât crește numărul candidaților pentru transplant la care costurile și rata de supraviețuire perioperatorie sunt mai bune. [3]

Administrarea de vasodilatatoare renale directe

Dopamina a fost primul drog utilizat în acest sens, dar rezultatele nu au fost convingătoare. Mai persistă încă utilizarea acesteia în doze mici și întreruperea după 12 ore, dacă nu s-a ameliorat diureza. Antagoniștii de endoteline par să amelioreze funcția renală, fără ameliorarea prognosticului SHR.

Pentru ameliorarea hemodinamicii intrarenale, au mai fost studiate pe loturi mici de pacienți misoprostolul (analog sintetic de prostaglandina E1) și N-acetilcisteina, dar sunt necesare desfășurarea unor studii ulterioare.

Totuși, terlipresina și implantarea de TIPS au fost asociate cu cele mai bune rezultate. Un studiu recent a înregistrat rezultate promițătoare în terapia SHR, utilizând numai albumină, în asociere sau nu cu furosemid, sub controlul presiunii venoase centrale.

Suportul artificial hepatorenal

Decizia de a institui suportul renal trebuie să se bazeze pe posibilități realiste de regenerare hepatică, recuperare a funcției hepatice sau transplant hepatic.

Acesta este motivul pentru care un pacient cu SHR tip 2 va fi dializat, doar dacă există posibilitatea unui transplant hepatic în viitorul apropiat, atitudinea terapeutică fiind orientată mai mult pe prevenirea apariției SHR printr-un tratament corect al sindromului ascitic. În cazul SHR tip 1, decizia este mai dificilă, evaluarea posibilității recuperării spontane a funcției hepatice cu tratament suportiv general, fiind uneori imposibilă, dar rezultatele sunt superioare celor din SHR tip 2.

Indicația de transplant hepatic în insuficiența hepatică acută, cu SHR tip 1, poate justifica suportul artificial hepatorenal, ca punte terapeutică spre transplant. În aceste situații este recomandată hemofiltrarea continuă, dializa convențională inducând tulburări hemodinamice la unii pacienți.[2]

Dializa hepatică adăugată tratamentului farmacologic și de suport renal poate ameliora prognosticul pacienților cu SHR: sistemul de recirculare cu absorbant molecular și dializat cu albumină MARS sau Prometheus.

Șuntul porto-sistemic intrahepatic trans-jugular (TIPS) a înregistrat rezultate încurajatoare, în special în SHR tip 2, prin ameliorarea ratei filtratului glomerular și a natriurezei (reduce activitatea simpatică), dar metoda necesită studii ulterioare, rezultatele înregistrate fiind pe loturi mici de pacienți.[14]

Raportul risc/beneficiu nu justifică utilizarea TIPS, în comparație cu terlipresina, iar comparația cu paracenteza repetată, în care TIPS este utilizată ca metodă alternativă, are rezultate discutabile.

S-a demonstrat, în studiile comparative între paracenteza repetată și TIPS, că ultima metodă este eficientă în controlul ascitei, dar riscul de encefalopatie este mai mare și nu pare

să crească rata de supraviețuire. În plus, TIPS are o serie de contraindicații, care reduc utilizarea metodei: scor Child-Pugh >11, bilirubina serică > 5 mg/dl, encefalopatia hepatică, vârsta > 70 ani, disfuncția cardiacă, tromboza venei porte.

Transplantul hepatic ortotopic reprezintă singura metodă de tratament permanentă și eficientă a sindromului hepatorenal.

Transplantul hepatic (TH) reprezintă tratamentul curativ al pacienților cu ciroză hepatică în stadiu terminal, categorie ce include și pacienții cu SHR tip 1 și 2.

După datele multor autori imediat post-transplant, rata de filtrare glomerulară crește, atingând 30-40 ml/min la 1-2 luni post-transplant, iar modificările hemodinamice și neuro-hormonale asociate cu SHR dispar în decurs de aproximativ o lună post-transplant.

Un număr semnificativ mai mare de pacienți cu SHR transplantați, necesită hemodializă post-transplant comparativ cu pacienții fără SHR (35% vs. 5%).

Datorită nefrotoxicității recunoscute, administrarea de ciclosporină și tacrolimus se recomandă a fi temporizată până la corectarea funcției renale, de regulă la 48-96 de ore post-transplant.

Un grad moderat de insuficiență renală post-transplant este întâlnit în cazul receptorilor cu SHR, datorită nefrotoxicității crescute ciclosporinei sau tacrolimusului la pacienții cu disfuncție renală pre-transplant.[19]

Pacienții cu SHR transplantați prezintă o proporție mai mare de complicații, o durată crescută de spitalizare în terapie intensivă și o mortalitate semnificativ mai mare pe termen scurt, decât receptorii fără SHR. Supraviețuirea pe termen lung este de aproximativ 60% la 3 ani, comparativ cu 70-80% în cazul receptorilor fără SHR.

Principala problemă a TH la pacienții cu SHR tip 1 este aplicabilitatea.

Datorită duratei de supraviețuire reduse, majoritatea candidaților cu SHR tip 1 decedază înainte ca TH să fie posibil.

Introducerea Model for End-stage Liver Disease (MELD), în calculul căreia intră creatinina, INR și bilirubina, a rezolvat parțial această problemă, prioritizând pacienții cu SHR.[10]

Tratamentul cu albumină și agenți vasoconstrictori crește supraviețuirea pacienților cu SHR (și, implicit, numărul pacienților care ajung la TH), scade morbiditatea și mortalitatea imediată post-transplant și crește supraviețuirea pe termen lung.[6]

TH reprezintă principala modalitate terapeutică destinată pacienților cu SHR tip 2. Probabilitatea de supraviețuire superioară SHR tip 1 face ca majoritatea pacienților cu SHR tip 2 să supraviețuiască până la TH.

Principala problemă a pacienților cu SHR tip 2 este ascita refractară; de aceea, în evaluarea modalităților terapeutice se ține seama nu numai de supraviețuire, ci și de controlul ascii-

tei. Totuși, prezența SHR în momentul transplantului hepatic, crește costurile și scade rata de supraviețuire.

La pacienții cu insuficiență severă hepatică și renală se poate impune transplantul combinat de ficat și rinichi. Declinul rapid al funcției renale în SHR tip 1 (2 săptămâni) face, deseori, imposibil transplantul hepatic într-un timp atât de scurt, acutizarea cirozei hepatice în acest caz putând beneficia de alte metode de tratament-punte spre transplant: TIPS, vasoconstrictoare + albumină sau dializă hepatică.[17]

O schemă simplificată de diagnostic diferențial al sindromului hepatorenal, bazată pe fracția de excreție a sodiului, poate contribui, în principal, la separarea SHR de necroza tubulară acută de alte cauze.

O fracție de excreție de sub 1% pune problema diagnosticului diferențial între insuficiența renală prerenală reversibilă sub tratament și SHR, în timp ce FE Na > 1% nu înseamnă decât că avem necroză tubulară acută (insuficiență renală organică) care poate avea cauze inițiale multiple.

Atitudinea terapeutică este orientată în principal de posibilitatea realizării sau nu a transplantului hepatic.

Având în vedere mortalitatea apropiată de 100% în absența transplantului hepatic și costurile ridicate pe care le presupun metodele de suport artificial hepatic, atitudinea cea mai indicată și adaptată condițiilor economice din țara noastră este axată în primul rând pe prevenirea apariției sindromului hepatorenal.[20].

Administrarea de vasoconstrictoare, în asociere cu albumina, precum și utilizarea șuntului porto-sistemic transjugular, nu sunt metode disponibile în toate unitățile spitalicești care se ocupă de pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Din aceste motive, prevenirea SHR prin repleție volemică optimă, utilizarea judicioasă a diureticelor, terapia promptă și adecvată a infecției lichidului de ascită și evitarea medicamentelor nefrotoxice, reprezintă o atitudine medicală realistă și cu impact favorabil asupra ratei supraviețuirii pe termen scurt a pacienților cu afectare hepatică severă.

Generalități și Concluzii

- SHR este un sindrom caracterizat prin insuficiența funcțională renală, datorată afectării hepatice terminale.
- Mecanismele sunt: scăderea perfuziei renale, stimularea sistemului nervos simpatic, producerea de mediatori ce scad fracția de filtrare și determină contracție mezangială.
- Tratamentul este modest: măsuri suportive, terapie vasoconstrictoare, hemofiltrare, analogi de vasopresină, agonști α -adrenergice.
- Terapia trebuie gândită în funcție de posibilitatea de refacere a funcției hepatice spontan sau după transplantul hepatic.
- Transplantul hepatic ortotopic este cea mai bună opțiune la pacienții fără contraindicații la procedura.

Bibliografie

1. ARROYO V, FERNANDEZ J, GINES P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 2008; 28: 81-95
 2. GINES A, ESCORSELL A, GINES P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236
 3. CARDENAS A, GINES P. Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 371-385
 4. ARROYO V, TERRA C, GINES P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935-946
 5. ARROYO V, GINES P, GERBES AL, DUDLEY FJ, GENTILINI P, LAFFI G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-176
 6. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 5: 403-409
 7. FOLLO A, LLOVET JM, NAVASA M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501
 8. CARDENAS A, GINES P, URIZ J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-676
 9. TERRA C, GUEVARA M, TORRE A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-1953
 10. ALESSANDRIA C, OZDOGAN O, GUEVARA M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-1289
 11. WESTPHAL JF, BROGARD JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug safety* 1997; 17: 47-73
 12. SALERNO F, GERBES A, GINES P, WONG F, ARROYO V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318
 13. ORTEGA R, GINES P, URIZ J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948
 14. GUEVARA M, GINES P, BANDI JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422
 15. ALESSANDRIA C, OTTOBRELLI A, DEBERNARDI-VENON W, ET AL. BRENSING KA, TEXTOR J, PERZ J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295
 16. WONG F, PANTEA L, SNIDERMAN K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64
 17. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286
 18. CATALINA MV, BARRIO J, ANAYA F, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int* 2003;23:39-43
 19. ALESSANDRIA C, VENON WD, MARZANO A, et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-1368
 20. BRENSING KA, TEXTOR J, PERZ J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295
-

CHISTUL RENAL SOLITAR – ASPECTE ETIOPATOGENETICE ȘI DIAGNOSTICE (revizuirea literaturii)

SOLITARY KIDNEY CYST - ETIOPATHOGENETIS AND DIAGNOSIS ASPECTS (literature review)

Dorin TĂNASE

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Chistul Renal Solitar este una dintre cele mai răspândite patologii renale și se întâlnește în 50% dintre necropsii, la persoanele cu vârstă de peste 50 de ani. Actualmente diagnosticul acestei patologii s-a îmbunătățit considerabil în urma implementării diverselor metode imagistice, utilizate în perioada contemporană, ca urografia i/venoasă, ultrasonografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară. În lucrare sunt expuse rezultatele studiului literaturii de specialitate referitoare la etiologia, patogeniza, clasificarea, simptomatologia și diagnosticul contemporan al CRS. Cunoașterea acestor compartimente vor contribui esențial la selectarea metodei de tratament, diminuarea complicațiilor posibile și profilaxia recidivelor.

Summary

Solitary kidney cyst is one of the most frequent kidney pathologies, being determined in approximately half of the necropsy cases. Currently, this pathology diagnosis is significantly improved due to various imaging diagnostic modalities, such as intravenous urography, abdominal ultrasound, computer tomography and magnetic resonance investigation. This scientific work analyses data available in specialized literature regarding solitary cyst etiology, pathogenesis, classification, clinical picture and contemporary diagnosis methods. The deeper knowledge of these topics will essentially contribute to the treatment method selection, possible complications reduction and recurrence prevention.

Introducere

Chistul Renal Solitar (CRS) reprezintă o formațiune de volum benignă, cu o membrană subțire, formată dintr-o capsulă fibroasă din țesut epitelial, care se dezvoltă din parenchimul renal și care conține, de obicei, lichid seros. Este una dintre cele mai răspândite patologii renale și se întâlnește în 50% dintre cazurile diagnosticate conform necropsiilor, la persoanele cu vârstă de peste 50 de ani [8,15,21]. Majoritatea autorilor consideră CRS ca fiind o malformație congenitală și o încadrează în „anomaliile de volum și structură”, în capitolul „bolile chistice renale” [4,7,15,23]. CRS este definit ca „o pungă lichidiană” bine delimitată, cu peretele propriu, conținut seros sau hemoragic și căptușit cu epiteliu [15]. Este diagnosticat, după datele lui N.A. Lopatkin și E. B. Mazo (1982), la 3% dintre toți pacienții urologici adulți. În organismul uman este greu de găsit un alt organ unde se formează chisturi mai frecvent decât în rinichi. Din toate formațiunile chistice cel mai frecvent se întâlnește CRS. În opinia lui A. Steg (1975), din toate variantele posibile (solitar, seros, veritabil, cortical, unilateral) noțiunea de „chist simplu” este cea mai potrivită, deoarece subliniază caracterul ei benign, ca un element esențial.

Se consideră că CRS se întâlnește preponderent după vârsta de 50 de ani, mai frecvent la bărbați, cu raportul de la 3:2 până la 2:1 față de femei [1,8,15,21]. Localizarea chisturilor în majoritatea cazurilor este la nivelul polului superior sau inferior, mai frecvent la cel din urmă [1119]. Dalton (1986), urmărind un grup din 59 de pacienți, timp de 39 de luni a observat, că odată cu vârsta chisturile au tendința de a se mări în volum și nu în număr. Conform cercetărilor lui Naoki Terada (2002) chisturile se măresc în mediu cu 2,82 mm sau cu 6,3% pe an.

Acestea sunt chisturile multiloculare și cele întâlnite la pacienții tineri, care, după cum s-a observat, au tendința spre creștere. După caracterul localizării chistului, N.A. Lopatkin și E.B. Mazo (1982) evidențiază:

1. Chisturi subcapsulare – localizate nemijlocit sub capsula renală;
2. Chisturi corticale – localizate în corticală;
3. Chisturi intraparenchimale – localizate în grosimea parenchimului;
4. Chisturi parapelviale – localizate în regiunea pielonului.

CRS este situat, de obicei, la periferia rinichiului, mai rar în interiorul lui și prezintă raporturi anatomice directe cu sistemul colector și vasele renale. Este posibilă o localizare mediorenală și parapielică a chisturilor solitare [7].

Bosniak a elaborat o clasificare a chisturilor renale, care le împarte în dependență de o posibilă malignizare ulterioară [18]:

Categoria I – chisturi simple, necomplicate, benigne, bine delimitate la USG, CT sau RMN. Se întâlnesc cel mai frecvent, sunt asimptomatice și nu necesită tratament, doar supraveghere;

Categoria II – chisturi benigne, cu modificări minime. Se caracterizează prin apariția unor pereți în interior, prin depuneri de calciu pe membrană sau în interiorul chistului, prin infectarea lui, precum și chisturile cu conținut hiperdens. Acestea sunt chisturi care conțin sânge învechit, modificat sau coagulat, din care cauză are loc modificarea densității conținutului chistului la CT. Chisturile clasice hiperdense sunt, de obicei, mici (până la 3 cm), cu contur circular clar și care nu se contrastează. Această categorie de chisturi, practic, nu se malignizează nici o dată și necesită doar o supraveghere ecografică.

Categoria III – chisturile neclare cu tendință spre malignizare. Radiologic au contur neclar, membrane îngroșate și depuneri de calciu asimetric. În lipsa factorilor predispozanți, cum sunt traumatismul renal sau patologia infecțioasă, intervenția chirurgicală este indicată, de obicei, la pacienții tineri.

Categoria IV – chisturi cu conținut lichidian crescut, contur neclar și care, pe alocuri, acumulează contrast din contul componente tisulare, ceea ce ne sugerează o malignizare. Această categorie necesită obligator tratament chirurgical.

Patogeneză

G. Dedola (1961) evidențiază trei teorii în patogeneza CRS:

1. *Teoria de retenție și inflamatorie.* Chistul se dezvoltă în urma prezenței obstrucției canaliculelor și a căilor urinare, precum și a inflamației, care pot apare în perioada dezvoltării embrionare.

2. *Teoria de proliferare neoblastică.* Chistul apare ca urmare a proliferării excesive a epitelului renal (uroteliului) cu transformări neoplazice.

3. *Teoria embrionară.* Chistul se dezvoltă în urma conexiunilor defectuoase dintre componentele de filtrare și secretorii ale metanefronilor și ale țesutului excretor al ducturilor mezo-nefrale (ductul Wolf). În astfel de cazuri chistul apare din:

- a) transformarea nefronilor primitivi;
- b) canaliculele primitive, care au rămas la nivelul etapei chistice de dezvoltare;
- c) resturi embrionare din țesut ureteral și din bazinet, incluse în parenchim.

O astfel de clasificare a teoriilor patogenezei CRS pare să fie cea mai reușită. Este necesar de menționat faptul că, în fiecare grup, au loc fenomene asemănătoare, de exemplu, retenția. O importanță deosebită o are teoria a 2-a, în baza căreia poate fi explicat procesul de malignizare a chistului.

În opinia lui N.A. Lopatkin și E.B. Mazo (1982) patogeneza CRS include procese esențiale:

- 1) Ocluzia canaliculară (înnăscută sau dobândită) cu retenție ulterioară;
- 2) Ischemia țesutului renal.

Asocierea ocluziei în căile urinare cu ischemie în parenchimul renal duce la o creștere mai rapidă a chistului, pe când prezența numai a retenției (adică a obstrucției la nivelul canaliculelor) duce la o evoluție mai lentă. Acest punct de vedere a fost înaintat de A. Heler, încă din 1930, după efectuarea experiențelor pe iepuri: ligaturarea numai a papilei renale a fost urmată de dilatări vermiforme ale canaliculelor, dar blocarea combinată a papilei și a vaselor a contribuit la dezvoltarea rapidă a chistului renal voluminos.

Evoluție

CRS nu are caracter familial și nu este însoțit de altă anomalie cromozomială. Nu există încă dovezi sigure în favoarea teoriei referitoare la originea congenitală sau dobândită a acestei afecțiuni. Embriologic se dezvoltă după formarea nefronului, probabil prin aceleași defecte de unire a tubului contort distal cu tubul colector. Faptul că poate fi reprodus experimental dovedește însă, că poate fi și dobândit [11].

CRS poate fi descoperit prin ecografia fătului, începând cu săptămâna a 14-a de gestație, dar urmărirea evoluției lor în timpul sarcinii constată absorbția lor. Din doi nou-născuți cu chisturi renale, unul are rinichi multichistic [5].

CRS este specific vârstei adulte. Are o incidență redusă la copii, de 0,1- 0,45% până la vârsta de 18 ani [23], observându-se o creștere la vârsta adultă: 20% la 40 de ani și 33% la 60 de ani. Conform datelor la necropsie, chisturile renale sunt prezente în 50% dintre cazuri, fiind mai frecvente la bărbați [11].

Diametrul chisturilor variază între 1 și 10 cm. Peretele chistului este fibros, subțire, tapetat cu epiteliu neted sau cuboidal și nu conține elemente renale. Efectul asupra parenchimului renal este de compresiune a elementelor pe care le conține, determinând, prin dimensiunile sale, ischemie și sacrificiu de nefroni, iar prin poziție, comprimarea căilor excretorii sau a vaselor renale [7]. CRS poate să se rupă, golindu-și conținutul în căile excretorii, după care orificiul de comunicare se închide cu refacerea chistului. Dacă acesta nu se închide, poate lua naștere un pseudodiverticul caliceal. Deosebirea față de un diverticul caliceal adevărat este că acesta este tapetat cu uroteliu.

CRS poate să fie complicat prin modificarea hemoragică sau purulentă a conținutului sau prin calcificarea peretelui și, mai rar, transformarea sa neoplazică. În aceste situații, peretele chistului se îngroașă, iar interiorul său poate deveni septat [7].

Tabloul clinic

CRS este, de obicei, asimptomatic, atât la copil, cât și la adult. De cele mai multe ori, este descoperit întâmplător, pentru probleme care țin sau nu de aparatul urinar, la examenul ecografic, urografic sau CT. Este recunoscut faptul că pe baza examenului clinic practic nu este posibilă stabilirea diagnosticului de CRS, deoarece acesta nu este asociat cu simptome specifice și, deseori, se descoperă ocazional prin examinarea pacientului pentru altă patologie. A. Steg (1975) considera că CRS rareori poate duce la dereglarea pasajului urinar superior. Acesta este descoperit cu ocazia efectuării unor investigații care nu au nimic în comun cu el și decurge asimptomatic la 70% din pacienți. M.D. Djavad-Zade (1977) a observat, că simptomatologia decurge diferit, dar cel mai frecvent asimptomatic (23,4%). Pacienții uneori acuză dureri lombare pe partea afectată. Uneori se apreciază o tumoare palpabilă, hipertensiune arterială. În analiza de urină e posibilă micro- sau macrohematurie, leucociturie. La dimensiuni mari poate determina dureri abdominale surde, suportabile, care pot deveni acute și intense în cazul în care chistul se rupe spontan sau prin traumatism minor. Evacuarea conținutului în calea excretorie poate determina apariția hematuriei [7].

CRS poate fi implicat în generarea hipertensiunii arteriale prin compresiunile vasculare pe care le produce. Desigur, această afirmație trebuie aprobată de normalizarea hipertensiunii după lichidarea chistului. J.I. Farrel și al. (1941) pentru prima dată au înaintat teoria despre relația *chist renal și hipertensiune arterială*. În anul 1944, A.E. Pears a comunicat despre un caz de normalizare a tensiunii arteriale la un pacient cu chist renal, după nefrectomie. A. Steg (1975) observă asocierea dintre CRS și hipertensiunea arterială în 20% de cazuri. În literatura de specialitate sunt aduse date despre scăderea tensiunii arteriale și diminuarea activității reninei plasmatice după aspirarea conținutului chistului [8,11,14,22]. N.S. Ignashin (1989), analizând 19 cazuri de asociere a CRS cu hipertensiunea arterială, pe baza datelor dopplerografiei și rezultatelor obținute prin puncția percutanată, a ajuns la concluzia, că numai la 5 pacienți creșterea valorilor tensiunii arteriale a fost provocată de prezența chistului renal solitar. Observațiile lui N.A. Lopatkin și E.B.

Mazo (1982) au permis de a afirma, că apariția hipertensiunii arteriale la pacienții cu CRS este cauzată de:

1) presiunea exercitată de către chist asupra vaselor renale majestrale;

2) presiunea exercitată de către chist asupra vaselor intrarenale cu atrofia ulterioară a parenchimului;

3) presiunea exercitată de către chist asupra bazinetului și asupra ureterului în 1/3 superioară cu dereglarea urodinamicii.

Aprecierea corectă a acestor aspecte vor duce la alegerea ulterioară a tacticii de tratament și vor crește indicațiile pentru evacuarea conținutului, indiferent de localizarea chistului. Astfel, CRS care progresează, va duce la modificări atrofice prin compresia parenchimului și prin încetinirea pasajul urinar, din cauza compresiei bazinetului, calicelor sau a ureterului în 1/3 superioară, ceea ce va contribui la dereglări funcționale în rinichi și căile urinare superioare. Lichidarea modernă a chistului sau evacuarea conținutului permit salvarea rinichiului datorită capacităților înalte de remodelare a parenchimului [15].

Tabloul clinic este reprezentat de cele mai multe ori prin sindromul dolo, tumoare palpabilă și prezența tensiunii arteriale. Deseori chisturile pot duce la perturbarea urodinamicii și formarea de calculi renali. Multe studii confirmă o scădere a funcției renale datorită prezenței chistului [14,19]. Sunt cunoscute și descrise cazuri de inflamație și supurare a chistului renal, precum și apariția cancerului în interiorul lui [18]. Este bine cunoscută instalarea IRC din cauza polichistozei renale [23,15].

Diagnosticul

În pofida faptului că majoritatea metodelor de diagnostic al CRS au fost elaborate în secolul trecut, o parte dintre ele sunt utilizate până în prezent și au o sensibilitate destul de înaltă. În lipsa simptomelor patognomice, până nu demult diagnosticul definitiv de CRS era stabilit numai intraoperator. Implementarea pe larg în medicină a inovațiilor științifice și tehnice au permis diagnosticarea corectă în majoritatea cazurilor. În ultimul timp, pentru diagnosticarea formațiunilor renale de volum se utilizează pe larg metoda scanării *ultrasonografice* (USG). Această metodă s-a dovedit a fi destul de informativă în cazul efectuării diagnosticului diferențiat între formațiuni renale solide și lichide [2,5,11,19].

Imaginea ecografică a CRS este reprezentată ca o formațiune hipocogenă de formă rotundă sau ovală, cu contur regulat, limite precise și cu perete subțire. Dimensiunile chisturilor diagnosticate oscilează de la 8 mm, care este considerată di-

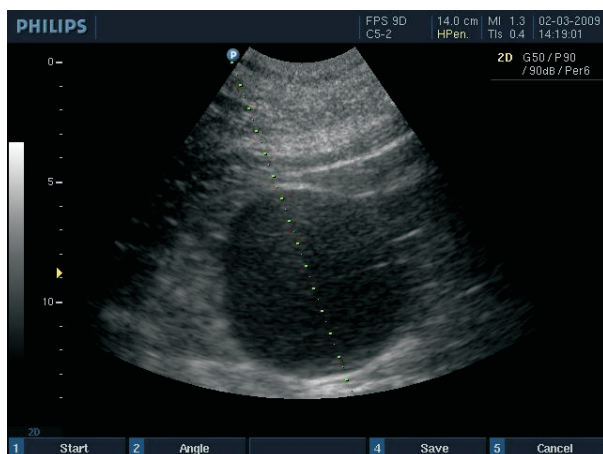


Figura 1. Tabloul ecografic al chistului renal

mensiunea minimă a chistului evidențiată ultrasonografic și până la 15 cm și mai mult (Figura 1).

USG este o metodă neinvazivă, este bine suportată de către pacienți, ușor de realizat, nu necesită pregătire prealabilă a pacientului, nu depinde de starea funcțională a rinichiului, nu expune nici examinatorul și nici pacientul razelor „X”, permite efectuarea examinărilor repetate în dinamică și poate fi efectuată ca test screening [8,11]. Sensibilitatea USG în aprecierea și diferențierea formațiunilor chistice și altor formațiuni de volum reprezintă până la 100% [19,21]. Posibilitățile de diagnostic al USG scad în cazul chisturilor parapelveale, unde rata de eroare poate ajunge până la 11%, precum și în cazul chisturilor cu localizare atipică sau mai mici de 2 cm în diametru [5]. În 1992 G. Holmberg apreciază că un rol important îi revine calificării și experienței medicului, care efectuează investigația ultrasonografică. El considera că în „mâini bune” sensibilitatea poate ajunge până la 100%. În cazul scanării USG chistul renal se vizualizează ca o formațiune hipocogenă, cu perete subțire, de formă rotundă sau ovală, cu limite precise și clare, cu efect de mărire dorsală proporțională cu dimensiunea chistului [9,12].

În ultimii ani, concomitent cu apariția scannerilor USG cu regim dopplerografic, a apărut posibilitatea studierii hemodinamicii rinichiului cu CRS. Aplicarea acestei metode de diagnostic este foarte importantă în caz de prezență a hipertensiunii arteriale, deoarece rolul formațiunilor chistice în geneza tensiunii arteriale este recunoscută de mulți autori [7,14,22,23]. La momentul actual cea mai răspândită este analiza „calitativă” a dopplerogramelor, rezultatele căreia nu depind de unghiul de scanare sau de diametrul vaselor examinate [5,19].

Metode radiologice

Radiografia renovezicală simplă nu permite stabilirea diagnosticului precis de CRS, dar cu ajutorul ei se poate stabili prezența simptomului de „mărire a masei renale”, datorate unei formațiuni radiotransparente circulare, situate, de obicei, la un pol și care deseori depășește conturul renal [12,15].

Nici stabilirea diagnosticului exact de CRS doar pe baza



Figura 2. CT regim angiografic. CRS mediorenal pe stânga (defect de umplere)

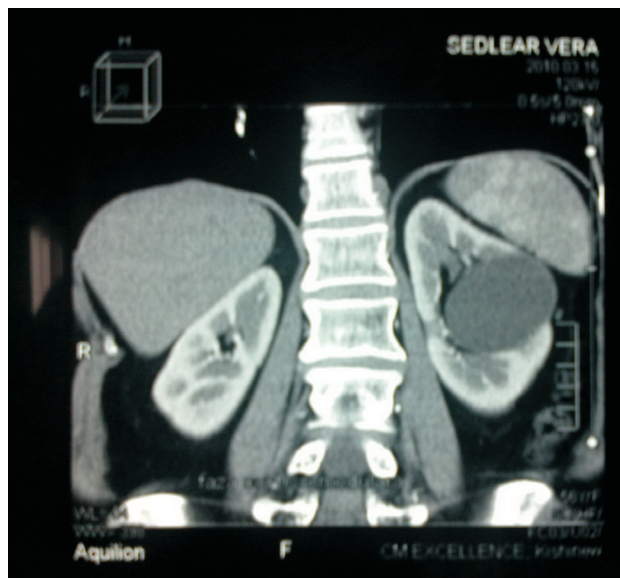


Figura 3. Tomografie computerizată. Chist renal pe stânga

urografiei intravenoase nu este posibilă [10-12]. Urografia intravenoasă, efectuată în regim excretor, permite diagnosticarea CRS până la 70% dintre cazuri [2,5,10,21].

E. Wittten a constatat, încă în anul 1971, că deformările căilor urinare diagnosticate prin urografii intravenoase depind de localizarea chistului. Când chistul este situat la periferia rinichiului, atunci pelvisul și calicele renale pot să nu fie deformate. Când formațiunea e localizată în apropierea căilor excretorii sau intraparenchimal, calicele și pelvisul pot fi deformate.

În opinia lui N.A. Lopatkin urografia intravenoasă, deși nu este investigația de bază în diagnosticarea CRS, prezintă un șir de caracteristici radiologice importante specifice chisturilor renale, cum ar fi: aplatizarea și deformarea calicelor fără distrugerea sau amputarea lor, semnul „semilunii” sau a „secerii”, împingerea și deformarea calicelor, mișcarea ureterului spre median, prezența umbrei rotunjite, care are contact cu rinichiul, mărirea în volum a conturului renal, creșterea diametrelor renale.

Implementarea în 1972 în practica medicală a Tomografiei Computerizate (CT) a perfecționat extrem de mult diagnosticul formațiunilor renale de volum și raportul lor cu organele adiacente. Însă, nu în toate cazurile, rata de exactitate ajunge la 100%, mai ales în cazul chisturilor parapelvicae sau a tumorilor renale, când valoarea ei diagnostică scade până la 94% [13,14,19,21]. Totuși, CT reprezintă metoda cea mai sensibilă de diferențiere a chistului renal de altă formațiune renală de volum [15,23] (Figura 3,4).

Concomitent cu implementarea *angiografiei selective*, sensibilitatea diagnosticului a crescut la 93,6-96% [15]. În pofida tuturor avantajelor, această metodă este complicată, cu nivel de radieră ridicat și este utilizată atunci când au fost epuizate metode mai simple și mai puțin invazive de investigații [1,2,8,10]. Majoritatea greutăților de diagnostic apar în cazul unor tumori avasculare sau hipovasculare, cu o rată de eroare mai mare [21] (Figura 2).

Contrastarea cavității chistului cu ajutorul puncției ecoghidate, sau *chistografia*, a fost efectuată pentru prima dată de G. Fish în anul 1939, iar în fosta Uniune Sovietică de N.A. Lopatkin în anul 1954. În prezent, această metodă poate fi aplicată și ca metodă de diagnostic. De asemenea, chistografia

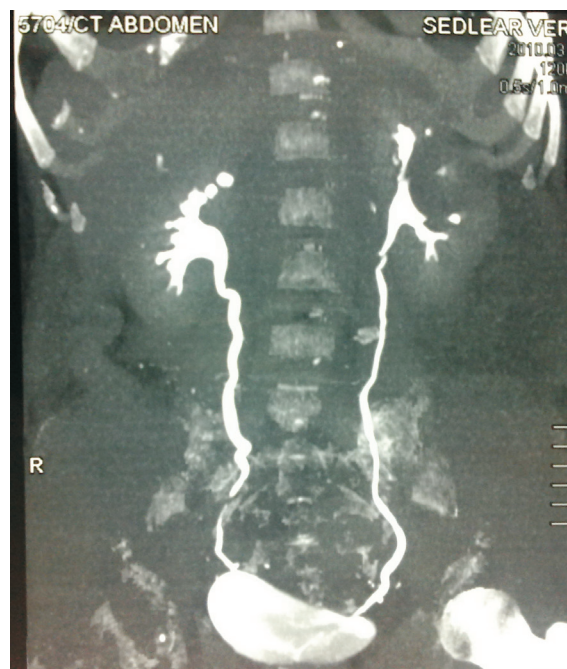


Figura 4. CT regim urografic. CRS pe stânga (semnul semilunii)

poate fi utilizată în cadrul tratamentului percutanat ecoghidat, ca etapă a evaluării cavității chistului și prezentării raportului cu sistemul pielocaliceal.

Diagnosticul diferențiat

Cea mai importantă problemă abordată de către toți urologii contemporani este și rămâne *diferențierea chistului renal de cancer* [23]. Pentru cancerul renal este caracteristică o deformare mai accentuată a calicelor, deoarece tumoarea este situată, de obicei, în grosimea parenchimului renal. De asemenea, în cancerul renal deseori se observă prezența hematuriei, ceea ce nu este caracteristic pentru chistul renal solitar. La examenul radiologic de ansamblu al abdomenului, umbra mușchiului psoas nu se vizualizează din cauza tumorii, în timp ce prezența chistului nu va șterge umbra acestui mușchi. Prezența unor simptome cum sunt: scăderea în greutate, slăbiciuni generale, mărirea în volum a ganglionilor limfatici supraclaviculari, apariția unor umbre în aria pulmonară, eritrocitoza, hipercalcemia. În cazul trombozelor tumorale în vena renală rinichiul poate fi mut urografic. După cum s-a menționat anterior, principalele metode utilizate în diagnosticul diferențiat al CRS față de cancerul renal sunt CT și ultrasonografia. Angiografia și tomografia renală pun în evidență concentrarea substanței de contrast în regiunea tumorii bine vascularizate. În CRS situația e diferită, nu se contrastează nimic din cauza absenței oricărei vascularizații în aria chistului [23]. Din cauza riscului malignizării chistului renal solitar, în orice formațiune de volum renală trebuie de exclus cancerul [18,23].

Polichistoza renală este, de obicei, bilaterală. Pentru polichistoza este caracteristică deformarea calicelor și a bazinetelor. Chistul renal solitar este, cel mai frecvent, unilateral. De asemenea, caracteristică pentru polichistoza renală este prezența insuficienței renale cronice și a hipertensiunii arteriale, ceea ce nu observăm în chistul renal solitar. CRS necesită a fi diferențiat față de toate *Bolile chistice renale*, care sunt clasificate în două grupuri, în dependență de prezența sau absența determinismului genetic [3,7,10].

Abcesul renal – o patologie întâlnită destul de rar. Anamneza pacientului poate sugera o simptomatologie specifică, cu câteva săptămâni înainte de apariția frisoanelor și a durerilor lombare. Urogramele excretorii sunt asemănătoare cu cele ale CRS și ale diverselor tumori renale. În abcesul renal conturul rinichiului și umbra psoasului sunt puțin șterse, din cauza paranefritei concomitente, iar rinichiul pierde din mobilitate, ceea ce se observă la efectuarea clișeele radiologice în ortostatism și orizontal. Scintigrafia cu ⁶⁷Ga confirmă natura inflamatorie a formațiunii, însă nu poate diferenția abcesul de chistul renal infectat [23].

Printre alte maladii urologice față de care este necesar de diferențiat CRS, sunt așa patologii ca *Hidronefroza*, *Nefroptoza*, *Rinichiul Ectopic*. O investigație urografică și CT poate exclude cu certitudine patologii enumerate anterior.

La momentul actual există mai multe metode de tratament utilizate în CRS: puncția ecoghidată a chistului, cu sau fără introducerea diverselor substanțe sclerozante [1], chistectomia deschisă prin lombotomie, chistectomia laparoscopică cu abord transperitoneal și retroperitoneal [10]. În pofida faptului că sunt descrise mai multe metode de tratament în CRS, rata recidivelor este destul de înaltă în dependență de metoda aplicată, inclusiv și după intervenții deschise sau laparoscopice. Nu este elaborată o rețetă unică în selectarea metodei de tratament în dependență de localizarea și mărimea chistului, volumul și gradul dereglării urodinamicii. Este necesar de elaborat un algoritm de diagnostic și tratament în dependență de factorii descriși în scopul minimalizării recidivelor și a complicațiilor posibile.

Bibliografie

1. BOJA R. Tratatamentul percutanat al chistului renal solitar. În: Chirurgia percutanată reno-ureterală, Oradea, România, 2000, pp. 53-59, 347-375.
2. NICOLESCU D. Bazele chirurgiei endourologice, 1997, Timișoara, România.
3. TĂNASE A. Anomaliile de structura ale rinichilor. În: Urologie și nefrologie chirurgicală, 2005, Chișinău, p. 33-38.
4. SINESCU I. Malformațiile chistice ale rinichiului În: Urologie clinică, 1998, București, România, p.165-184.
5. BADEA R., DUDA S., MIRCEA P. et al. Boli renale chistice. În: Tratat de ultrasonografie clinică, Vol.II., 2008, București, România, p.451-456.
6. GEAVLETE P. Atlas of endourology, 2006, București, România.
7. SINESCU I., GLUCK G. Anomaliile de volum și structura. În: Tratat de urologie, București, România, 2008, pp. 582-616, 3398-3403.
8. SIROKY B. M., OATES D. R., BABAYAN D. R. Cystic renal masses. În Handbook of Urology, Philadelphia, USA, 2004, p. 59-61.
9. GRAHAM S.D. Laparoscopic renal procedures: Renal cystectomy. În: Glenn's urologic surgery, 2004, Virginia, USA, p. 928-934.
10. COMAN I., DUCA S. Rezeecția laparoscopică a chisturilor renale laparoscopice. În: Chirurgia urologică laparoscopică, 2002, Cluj-Napoca, România, p. 85-93.
11. URSEA N. Bolile renale chistice. În: Tratat de nefrologie, București, România, p.1329-1333.
12. EMMET J., WITTEN D. Renal cysts. In: Clinical urography, Vol II, 1971, USA, p.931-1046.
13. POPESCU E. I., GEAVLETE P. Malformațiile aparatului urinar. În: Urologie clinica, 1997, București, România, p.8-22.
14. NEYNARD J., MARK S., TURNER K. Laparoscopic excision of renal cysts. In: Urological surgery, 2006, Oxford, Anglia, p.336-338.
15. ЛОПАТКИН Н.А. Простая киста почки. В: Руководство по урологии, 1998, Москва, Россия, p.183-188.
16. BOSNIAK M.A. The current radiological approach to renal cysts. In: Radiology, 1986, 158:1-10.
17. BOSNIAK M.A. The small (<3.0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis and controversies. In: Radiology, 1991, 179: 307-317.
18. BOSNIAK M. A. The use of Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. In: J. Urol., 1997, Vol. 157, p.1852.
19. YOUNG KANG, MANLU GUPTA. The benefits of endoscopic management of symptomatic renal cysts. In: Contemporary urology, 2001.
20. PAANANEN I., HELLSTROM P., LEINONEN S. Treatment of renal cystics with single-session percutaneous drainage and ethanol sclerotherapy, long term outcome. In: Urology, 2001, vol. 57, 30-33.
21. NAOKI TERADA, KENTARO ICHIOKA, YOSUKE MATSUTA et al. The natural history of simple renal cysts. In: Urology, 2002, Vol. 16, 21-23.
22. MITCHELMORE A.E., TIMONEY A.G. Comparison of single and multiple sessions percutaneous sclerotherapy of simple renal cysts. In: BJU Int., 2001, Vol. 87, 280.
23. TAGANO EMIL A., MCANINCH JACK W. Simple renal cysts. In: Smith's General Urology, 2004, p. 563-568.

STUDII CLINICE

ABORDARE NOUĂ ÎN TRATAMENTUL STEATOHEPATITEI NON-ALCOOLICE

RESULTS OF ADEMATIONINE USE IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Ivan BUTOROV¹, Ludmila DAVID², Victor GHICAVÎI³,
Gheorghe NECULA⁴, Vasile PARASCA⁵, Maia ȚÎBERNEAC⁶

¹ dr. hab. în med., profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

² doctorand, catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

³ dr. hab. în med., profesor universitar, Om Emerit, USMF „Nicolae Testemițanu”

⁴ rezident, specialitatea Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

⁵ IMSP Spitalul Clinic al MS RM

⁶ IMSP Spitalul Clinic al MS RM

Rezumat

Introducere: Steatohepatita non-alcoolică (SHNA) este o entitate nosologică independentă, care se caracterizează prin creșterea activității enzimelor hepatice în sânge și modificări morfologice în biopsatul hepatic, cât și modificări similare hepatitei alcoolice – degenerare grăsoasă și reacție inflamatorie, însă pacienții cu SHNA nu consumă alcool în cantități care pot provoca prejudiciu ficatului. Boala respectivă a devenit cea mai comună formă în rândul afecțiunilor hepatice cronice, ajungând la 60-95%. Scopul studiului: de a examina eficiența clinică a ademetioninei (Heptral) și de a evalua efectele acesteia asupra activității enzimelor-marcheri de citoliză și a profilului lipidic la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică. Materiale și metode: Studiul a inclus 30 de pacienți cu vârsta medie de $56,5 \pm 4,5$ ani), care au fost examinați prin metode standard clinice, instrumentale și de laborator. Prin metoda de randomizare simplă pacienții au fost împărțiți în 2 loturi: I lot – 15 pacienți care au primit tratamentul standard, precum și Heptral câte 800 mg timp de 10 zile, apoi câte 400 mg de 2 ori până la 2 luni; II lot – 15 pacienți care au primit doar tratament de bază. Concluzii: Heptral-ul este un preparat farmacologic care influențează favorabil principalele verigi patogenice ale steatohepatitei non-alcoolice, fapt care este un argument în favoarea utilizării preparatului respectiv în patologia dată. Includerea suplimentară a preparatului Heptral în terapia complexă a pacienților cu SHNA determină ameliorarea mai rapidă a sindroamelor dispeptic, dureros și asteno-vegetativ; ameliorează metabolismul lipidic, glucidic și proteic, favorizează funcția detoxifiantă a ficatului, ameliorează evident indicii biochimici care caracterizează sindroamele citolitice și colestatice. Heptral-ul este lipsit de efecte adverse, fapt care este important pentru administrarea lui, atât cu scop terapeutic, cât și profilactic.

Summary

Introduction: non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is an independent nosological entity, characterized by increased activity of liver enzymes in the blood and morphological changes in liver biopsy and similar changes as in alcoholic hepatitis – inflammation and fatty degeneration, not involving alcohol consumption by patients in quantities that cause liver damage. This disease has become the most common form among chronic liver diseases, reaching 60-95%. Aim of the study: to examine the clinical effectiveness of ademetionine (Heptral) and to assess its effect on the activity of enzymes, markers of cytolysis and lipid profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Materials and methods: The study included 30 patients with an average age of 56.5 ± 4.5 years) examined by standard clinical, instrumental and laboratory methods. By simple randomization patients were divided into two groups: 1st group – 15 patients who received standard treatment and 800 mg of Heptral once a day for 10 days, then 400 mg 2 times up to 2 months; 2nd group – 15 patients who received only basic treatment. Conclusions: Heptral is a pharmacological preparation with major positive influence on the main pathogenic links of non-alcoholic steatohepatitis which justifies its use in this pathology. Additional inclusion of Heptral in the complex therapy of patients with NASH causes a more rapid elimination of the dyspeptic, pain and astheno-vegetative syndromes, improves lipid, carbohydrate and protein metabolisms, and eases liver detoxification function and improves the biochemical indices that characterize cytolytic and cholestatic syndromes. Heptral lacks adverse effects, which is important for its administration for both therapeutic and prophylactic purpose.

Introducere

La începutul secolului al XXI aproximativ 400 de milioane de adulți sufereau de supraponderabilitate, care a obținut caracter epidemic și, în 30-90% dintre cazuri, este asociată cu boala grăsoasă non-alcoolică a ficatului [1]. Din această cauză, boala respectivă a devenit cea mai comună formă în rândul afecțiunilor hepatice cronice, ajungând la 60-95% [2]. Steatohepatita non-alcoolică (SHNA) este o entitate nosologică independentă, care se caracterizează prin creșterea activității enzimelor hepatice în sânge și modificări morfologice în biopsatul hepatic, cât și modificări similare hepatitei alcoolice – degenerare grăsoasă și reacție inflamatorie, însă pacienții cu SHNA nu consumă alcool în cantități care pot provoca prejudiciu ficatului. Termenul „non-alcoolică” accentuează separarea acestei unități nosologice de alcoolism [3].

Patogeneza SHNA nu este elucidată complet. Componentele principale ale lipidelor hepatocelulare sunt trigliceridele, pentru care acizii grași și fosfatul de glicerol sunt substratul sintetic. Acumularea lipidelor în ficat poate apărea în cazul transportării excesive către acesta a acizilor grași liberi sau al sintezei sporite a acizilor grași de către ficat din acetilcoenzima A, în special în cazul excesului ultimei. Sursele de fosfat de glicerol sunt: glicerolul (care se formează la hidroliza lipidelor) și glucoza (care în urma procesului de glicoliză se transformă în acid fosfatidic, care, la rândul său, declanșează reacția de sinteză a trigliceridelor). Astfel, producerea trigliceridelor în hepatocite este direct dependentă de cantitatea de acizi grași, acetilcoenzimă A și glucoză în acestea [4]. Dacă formarea trigliceridelor prevalează asupra sintezei lipoproteinelor și a eliminării acestora din hepatocit sub forma lipoproteinelor de densitate foarte mică (VLDL), atunci are loc acumularea grăsimilor în hepatocit [5], fapt care duce la intensificarea proceselor de oxidare a lipidelor de către radicalii liberi, cu acumularea ulterioară a produselor peroxidării lipidice și dezvoltarea necrozei celulelor hepatice [6].

Terapia steatohepatitei non-alcoolice are ca obiectiv reducerea semnelor de citoliză, scăderea conținutului de lipide în ficat și îmbunătățirea tabloului histologic [4,6].

Până în prezent, nu au fost elaborate scheme optime de management al pacienților cu SHNA. Având în vedere că mecanismele etiopatogenetice ale SHNA nu sunt pe deplin cunoscute, de bază rămâne tratamentul empiric, care este direcționat preponderent asupra stărilor patologice asociate cu evoluția SHNA. Majoritatea recomandărilor pentru tratamentul steatohepatitei non-alcoolice se reduc la excluderea consumului de alcool, pierderea lentă a masei ponderale, dieta hipocalorică, normalizarea medicamentoasă și dietetică a metabolismului glucidic și lipidic [7].

Reieșind din patogeneza steatohepatitei non-alcoolice, mecanismul de dezvoltare al căreia include acumularea de trigliceride și activarea peroxidării lipidelor, este actuală utilizarea preparatelor în bază de fosfolipide esențiale [1,5,6], a preparatelor care diminuează nivelul insulino-rezistenței – biguanidele [8] și a preparatelor hipolipemice [1,5]. Gama largă de medicamente cu impact asupra diferitelor verigi patogenice ale steatohepatitei non-alcoolice și lipsa unei abordări unice a tratamentului bolii date determina necesitatea continuării cercetărilor pentru studierea eficienței diverselor preparate farmacologice și optimizarea regimurilor terapeutice existente.

Scopul studiului – de a examina eficiența clinică a ademetioninei (Heptral) și de a evalua efectele acesteia asupra activității enzimelor-marcheri de citoliză și a profilului lipidic la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică.

Materiale și metode

Studiul a inclus 30 de pacienți (20 de femei și 10 bărbați), în vârstă de 40-65 de ani (vârsta medie fiind $56,5 \pm 4,5$ ani), care au fost examinați prin metode standard clinice, instrumentale și de laborator.

Criteriile de includere: 1) vârsta pacienților peste 40 de ani; 2) prezența criteriilor de diagnostic al steatohepatitei non-alcoolice; 3) acord scris informat de participare în studiu al pacienților. Criterii de excludere: 1) semne de laborator de infectare cu virusurile hepatitei B, C, G; 2) boli autoimune și metabolice; 3) boli concomitente severe (insuficiență cardiacă, patologii pulmonare, neoplasm malign); 4) nivelul înalt al ALT sau AST, bilirubinei sau fosfatazei alcaline, care depășește norma de 3 sau mai multe ori.

Înainte și după tratamentul cu Heptral, la toți pacienții s-a evaluat intensitatea durerii și a sindromului asteno-vegetativ, conform sistemului de 3 puncte, indicatorii ce caracterizează sindroamele citolitice (ALT, AST) și colestatic (colesterolul, fosfataza alcalină, GGT).

Concentrația în serul sanguin a colesterolului total (CT), a trigliceridelor (TG) și a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) a fost măsurată cu ajutorul analizorului de sânge Vitros 250 Iahnoson and Iason Clinical Diagnostics și DTGO System Kodak Ektachem, cu folosirea diapozitivelor standard și a metodei chimice uscate. Nivelul citokinelor proinflamatorii – interleukina-1 (IL-1), factorul necrozei tumorale alfa (TNF- α), interleukina-8 (IL-8) și dinamica lor pe parcursul tratamentului au fost studiate prin metoda imunoenzimatică, cu ajutorul sistemului enzimatic de testare «Цитокин» SRL (Sankt Petersburg), prin metoda descrisă de către producător.

Examenul ecografic al cavității abdominale a fost efectuat cu ajutorul scanner-ului «Алока SSD-630».

Prin metoda de randomizare simplă pacienții au fost împărțiți în 2 loturi: I lot – 15 pacienți (lotul de bază) au primit tratamentul standard, precum și Heptral parenteral câte 800 mg timp de 10 zile, apoi câte 400 mg de 2 ori până la 2 luni; II lot – 15 pacienți (lotul martor) au primit doar tratament de bază. Durata tratamentului a fost de 2 luni. Pe lângă documentația primară pentru toți pacienții, au fost completate cartele individuale, în care s-au înregistrat rezultatele monitorizării clinice, de laborator și ecografice a pacienților studiați, cu accent pe punctele de control ale studiului: examenul inițial; peste 3 zile s-au evaluat criteriile de includere/excludere; la o lună – când s-a investigat eficiența și toleranța Heptral-ului; la 2 luni – când s-au evaluat rezultatele finale ale tratamentului. Eficiența tratamentului a fost apreciată conform dinamicii indicatorilor de bază ai sindromului metabolic (rezistența la insulină, greutatea corporală și IMC, nivelul lipidelor) și severitatea sindromului de citoliză. S-a luat în considerație toleranța la medicamente.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat la computerul IBM PC/Pentium, prin intermediul programului MED-STAT. S-a calculat media aritmetică (M) și eroarea standard a acesteia (t). Pentru aprecierea veridicității critice a diferențelor dintre datele obținute s-a utilizat criteriul t-Student și χ^2 . Diferențele s-au considerat veridice în cazul când $p < 0,05$.

Tabelul 1

Dinamica simptomelor clinice la bolnavii studiați pe parcursul tratamentului (în puncte)

Simptomul clinic	Lotul de bază (n = 15)			Lotul martor (n = 15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Dureri sub rebordul costal drept	2,1±0,2	1,4±0,11*	0,1±0,01***	2,2±0,3	1,8±0,1	0,8±0,14***
Greutate sub rebordul costal drept	2,0±0,2	1,3±0,12***	0,2±0,03***	2,1±0,1	1,5±0,2*	0,5±0,13***
Slăbiciune generală	2,3±0,1	1,2±0,09***	0,1±0,02***	2,2±0,2	1,7±0,1*	0,7±0,12***
Meteorism	1,8±0,1	0,5±0,03***	-	1,7±0,1	0,9±0,12***	0,3±0,11***
Eritem palmar	1,2±0,2	0,3±0,01***	-	1,1±0,1	0,8±0,15	0,2±0,14***

Notă: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$ - diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Rezultate și discuții

Până la inițierea tratamentului, la pacienții din loturile martor și de bază s-a evaluat severitatea indicatorilor de bază ai SHNA, care era similară în ambele loturi ($p > 0,1$). Durata manifestării simptomelor pe parcursul tratamentului a fost diferită la pacienții din loturile studiate. Cel mai evident aceste diferențe s-au depistat la analiza simptomelor clinice, după o lună de tratament. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 1.

Din tabelul 1 se vede că, includerea Heptral-ului în tratamentul complex al pacienților cu steatohepatită non-alcoolică a favorizat diminuarea durerilor în hipocondrul drept de la 2,1±0,2 până la 1,4±0,11 puncte (de 1,5 ori; $p < 0,05$), iar în lotul martor - de la 2,2±0,3 până la 1,8±0,1 puncte (de 1,2 ori; $p > 0,1$). La bolnavii din lotul de bază, slăbiciunile generale au scăzut de la 2,3±0,1 până la 1,2±0,09 puncte (de 1,9 ori; $p < 0,001$), pe când în lotul martor - de la 2,2±0,2 până la 1,7±0,1 puncte (de 1,3 ori; $p < 0,05$)

După finalizarea tratamentului de 2 luni au scăzut semnificativ simptomele subiective ale afecțiunii hepatice la pacienții din ambele loturi, dar schimbări statistic veridice au fost detectate doar în cazul pacienților din lotul de bază.

După cum se vede în tabelul 1, la acești pacienți, care au luat Heptral până la sfârșitul cursului de tratament, simptomele clinice au regresat, în general, semnificativ mai rapid în comparație cu pacienții care nu au luat acest medicament. Simptomele, cum sunt durerea în hipocondrul drept, meteorismul și slăbiciunea generală au scăzut de 13, 18, și 12,5 ori, respectiv. La pacienții din lotul martor, de asemenea, s-a observat dinamica pozitivă a parametrilor analizați, însă aceasta a fost mai puțin evidentă decât în lotul de bază (au scăzut în intensitate de 3, 6 și 4,3 ori, respectiv). După 2 luni de tratament la pacienții tratați cu Heptral s-a obținut regresia completă a simptomelor, cum sunt meteorismul și eritemul palmar, pe când la pacienții din lotul martor aceste simptome au persistat, deși au fost mai puțin pronunțate decât în prima lună de studiu.

În tabelul 2 este prezentată dinamica concentrației ALT, AST și a bilirubinei generale la bolnavii studiați pe parcursul tratamentului.

După cum se vede în tabelul 2, pe parcursul tratamentului la pacienții din ambele loturi, s-a înregistrat o dinamică pozitivă de reducere a ALT, AST și bilirubinei la sfârșitul primei luni de tratament care, însă, a fost mai pronunțată la pacienții tratați cu Heptral. Monitorizarea în dinamică a indicilor de laborator ai activității sindromului citolitic a arătat o scădere mai semnificativă și statistic veridică a activității AST și ALT sub influența tratamentului cu Heptral timp de 2 luni.

Tabelul 2

Dinamica concentrației ALT, AST și a bilirubinei generale la bolnavii studiați pe parcursul tratamentului

Indicele	Lotul de bază (n = 15)	Lotul martor (n = 15)
ALT (U/l): Inițial	56,6 ± 5,4	57,8 ± 5,6
După 1 lună	46,8 ± 4,9**	45,3 ± 4,9
După 2 luni	24,8 ± 3,1***	40,9 ± 3,8**
AST (U/l): Inițial	75,5 ± 8,2	76,3 ± 8,7
După 1 lună	41,2 ± 4,8***	62,4 ± 7,8
După 2 luni	30,1 ± 3,8***	49,3 ± 5,1**
Bilirubina generală (mcmol/l): Inițial	31,1 ± 4,8	32,4 ± 3,9
După 1 lună	18,2 ± 5,2**	27,6 ± 3,8
După 2 luni	14,8 ± 4,8***	23,5 ± 4,1*

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

În tabelul 3 sunt prezentate datele examenului ecografic, care arată o schimbare pozitivă a structurii hepatice, pe parcursul tratamentului care includea Heptral-ul. La majoritatea pacienților din acest lot s-a înregistrat o scădere în dimensiuni a lobului hepatic drept, predominant a dimensiunii anterio-posterioare. Parametrii care reflectă densitatea ficatului (ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța) s-au micșorat de 2,1, 2,3 și 2,6 ori, respectiv. În lotul martor ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța s-au modificat ușor, iar diferențele față de datele inițiale nu au fost statistic veridice ($p > 0,1$).

Tratamentul cu includerea Heptral-ului a dus la o îmbunătățire a indicilor spectrului lipidic din sânge (tabelul 4). Datele prezentate în tabelul 4 arată că, la pacienții care au administrat Heptral în componența tratamentului complex al SHNA, colesterolul total a scăzut în medie cu 19,2%, lipoproteinele cu densitate mică (LDL) - cu 21,4%, trigliceridele - cu 48,9%, indicele aterogenității - cu 29,8%. Pe parcursul tratamentului, s-a înregistrat o tendință de creștere cu 20,4% a lipoproteinelor cu densitate mare (de la 0,93 ± 0,10 până la 1,12 ± 0,12 mmol / l, $p > 0,1$). În lotul martor au fost remarcate, de asemenea, schimbări pozitive ale spectrului lipidic, însă diferențele nu au fost statistic semnificative ($p > 0,1$).

În tabelul 5 este prezentată dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului, în dependență de schema terapeutică aplicată.

Din datele prezentate în tabelul 5 conchidem că, până la inițierea tratamentului, atât pacienții din lotul de bază, cât și

Tabelul 3

Dinamica indicilor ultrasonografici ai SHNA la pacienții studiați

Indicii ultrasonografici	Lotul de bază (n = 15)			Lotul martor (n = 15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Dimensiunile lobului stâng, mm:						
a/p	103,3 ± 7,9	82,6 ± 9,2	65,4 ± 12,9*	101,4 ± 13,2	81,4 ± 13,2	70,2 ± 9,4
s/i	77,3 ± 9,0	68,7 ± 7,1	58,1 ± 4,1*	78,7 ± 11,7	68,3 ± 12,4	69,8 ± 16,2
Dimensiunile lobului drept, mm:						
a/p	137,5 ± 7,1	117,2 ± 16,1	92,2 ± 6,1*	129,1 ± 16,4	119,1 ± 13,7	116,3 ± 10,8
s/i	107,9 ± 8,1	105,2 ± 6,2	82,4 ± 7,4*	100,6 ± 14,1	107,7 ± 17,3	105,1 ± 7,7
Ecogenitatea parenchimului, puncte	1,49 ± 0,07	1,13 ± 0,14	0,69 ± 0,02*	1,56 ± 0,31	1,29 ± 0,53	0,98 ± 0,22
Omogenitatea parenchimului, puncte	0,95 ± 0,03	0,68 ± 0,09	0,4 ± 0,06*	0,7 ± 0,14	0,5 ± 0,12	0,5 ± 0,23
Impedanța, u.c.	0,8 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,04*	0,76 ± 0,3	0,56 ± 0,22	0,64 ± 0,37

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele de datele inițiale sunt statistic veridice; a/p – dimensiunea antero-posterioară; s/i – dimensiunea supero-inferioară.

Tabelul 4

Dinamica indicilor spectrului lipidic sanguin

Indicii	Lotul de bază (n=15)			Lotul martor (n=15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Colesterolul general (mmol/l)	7,93 ± 0,31	6,81 ± 0,35	6,41 ± 0,29*	7,41 ± 0,29	7,02 ± 0,30	6,89 ± 0,41
Trigliceridele (mmol/l)	2,98 ± 0,27	2,54 ± 0,31	1,52 ± 0,28*	2,88 ± 0,26	2,70 ± 0,27	2,57 ± 0,28
HDL (mmol/l)	0,93 ± 0,10	1,03 ± 0,12	1,12 ± 0,12	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,15	0,94 ± 0,19
LDL (mmol/l)	6,12 ± 0,21	5,29 ± 0,34	4,81 ± 0,14*	5,71 ± 0,24	5,63 ± 0,21	4,88 ± 0,15
VLDL (mmol/l)	1,31 ± 0,09	1,28 ± 0,07	1,12 ± 0,08*	1,39 ± 0,08	1,35 ± 0,07	1,20 ± 0,09
Indicele aterogenității (u.c.)	6,24 ± 0,16	5,19 ± 0,17	4,38 ± 0,15*	6,31 ± 0,21	4,93 ± 0,24	5,38 ± 0,23

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Tabelul 5

Dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului

Indicele	Lotul de bază (n=15)			Lotul martor (n=15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
IL-1α, pg/ml	248,7 ± 8,4	164,2 ± 6,2*	96,4 ± 5,2**	253,6 ± 7,9	189,7 ± 6,1*	136,8 ± 5,8**
IL-8, pg/ml	91,6 ± 5,3	71,8 ± 4,2*	57,4 ± 4,3**	92,7 ± 4,8	83,4 ± 5,1*	76,3 ± 5,6**
TNF-α, pg/ml	48,4 ± 2,2	31,6 ± 2,7*	20,7 ± 2,5**	50,3 ± 2,5	46,8 ± 2,7*	39,5 ± 2,8**

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Tabelul 6

Dinamica indicilor metabolismului glucidic

Indicele	Lotul de bază (n=15)	Lotul martor (n=15)
Nivelul insulinei, mcun/ml		
Inițial	14,50 ± 2,5	14,52 ± 2,6
După 1 lună	14,48 ± 2,6	14,51 ± 2,6
După 2 luni	14,35 ± 4,2	14,47 ± 3,0
Glicemia, mmol/l		
Inițial	5,62 ± 0,21	5,65 ± 0,23
După 1 lună	5,24 ± 0,16***	5,33 ± 0,22
După 2 luni	4,88 ± 0,10***	5,16 ± 0,24*
HOMA-IR		
Inițial	3,58 ± 0,23	3,57 ± 0,21
După 1 lună	3,02 ± 0,21*	3,29 ± 0,24
După 2 luni	2,16 ± 0,24***	3,04 ± 0,23*

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

cei din lotul martor prezentau niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii în serul sanguin. Pentru toate citokinele studiate s-a observat o corelație directă între creșterea nivelului lor și severitatea activității markerilor sindromului citolitic (IL-1β-h = 0.531, IL-8-h = 0.578, TNF- h = 0.568). Trebuie remarcat faptul că declinul citokinelor proinflamatorii s-a manifestat sub influența ambelor variante de tratament, însă schimbări veridice mai semnificative ale nivelului de IL-1β, IL-8 și TNF-s-au înregistrat la pacienții tratați cu Heptral.

La analiza parametrilor metabolismului glucidic înainte și după tratamentul cu Heptral și la pacienții din lotul martor s-a observat o scădere semnificativă a nivelului de glucoza pe nemâncate și a indicelui de rezistență la insulină, care a fost calculat prin formula HOMA-IR, în timp ce nivelurile de insulină în serul sanguin nu au suferit modificări semnificative (tabelul 6).

Analiza rezultatelor examinării statutului hormonal la pacienții din loturile martor și de bază a arătat că includerea

Tabelul 7

Dinamica indicilor POL-SAO la bolnavii cu SHNA

Indicii	Lotul de bază (n=15)	Lotul martor (n=15)
DAM, nmol/l		
Inițial	7,72±0,23	7,75±0,26
După 1 lună	7,51±0,21	7,62±0,24
După 2 luni	5,21±0,19***	6,58±0,21
CD, u.c./ml		
Inițial	1,68±0,09	1,70±0,09
După 1 lună	1,64±0,06	1,68±0,07
După 2 luni	1,27±0,08***	1,49±0,09
Catalaza, mcmol/ml/min		
Inițial	12,01±0,50	11,99±0,57
După 1 lună	11,28±0,46	11,34±0,51
După 2 luni	14,81±0,52***	12,51±0,43
SOD, u.c./ml		
Inițial	3,21±0,17	3,23±0,18
După 1 lună	3,04±0,18	3,09±0,21
După 2 luni	4,12±0,17***	3,76±0,24

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

suplimentară a Heptral-ului în terapia complexă a determinat reducerea semnificativă a nivelului de cortizol în serul sanguin de la 512,5 12,5 până la 435,7 16,2 ng / ml, ($p < 0,05$), care este un marker al nivelului de stres al pacientului. La pacienții din lotul martor s-a observat doar o ușoară tendință de scădere a nivelului de cortizol (de la 522,5 19,9 până la 512,9 19,7 ng / ml $p > 0,1$), diferențele fiind statistic nesemnificative. Trebuie de atras atenție la faptul că s-a observat o tendință de creștere a nivelului de testosteron la bărbații din lotul de bază (de la 11,9 2,1 până la 13,6 1,4 nmol / l), pe fundalul scăderii concentrației de estradiol (de la 20,2 2,9 până la 19,2 2,6 nmol / l), în timp ce în lotul martor nu s-au observat modificări semnificative ale acestor indicatori.

Aceste modificări pot fi considerate ca fiind pozitive, dat fiind faptul că hiperestrogenemia relativă la bărbați poate apă-

rea ca urmare a dereglării proceselor microzomale de oxidare efectivă a testosteronului și aromatizarea sporită a acestuia, până la estradiol, pe fundalul activității metabolice diminuate a ficatului. De asemenea, prezintă un interes deosebit modificarea nivelurilor hormonilor tiroidieni și a hormonului tireotrop (TTH). Astfel, la pacienții care au administrat Heptral pe lângă tratamentul de bază a existat o tendință evidentă de diminuare a nivelului TTH (de la 1,9 0,2 până la 1,8 0,3 mUI / ml), în timp ce nivelul triiodotironinei (T3) a crescut ușor (de la 2,01 0,21 până la 2,25 0,12 nM / L), iar nivelul tiroxinei (T4) a rămas practic neschimbat (de la 84,5 5,1 până la 84,1 3,7 nM / l). În lotul martor, nivelurile de T3 și T4 nu au suferit modificări semnificative, în timp ce numai TSH a crescut ușor. Aceste modificări se datorează, probabil, optimizării metabolismului hormonilor tiroidieni în țesuturile periferice.

Includerea preparatului Heptral în tratamentul complex al SHNA a avut efect pozitiv asupra peroxidării lipidelor și asupra activității antioxidante totale, în timp ce în lotul martor nu s-au înregistrat modificări semnificative ale parametrilor analizați (tabelul 7).

Astfel, rezultatele obținute în cadrul studiului nostru argumentează aspectul patogenetic și demonstrează eficiența clinică a preparatului Heptral (ademetionina) în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice.

Concluzii

1. Includerea suplimentară a preparatului Heptral în terapia complexă a pacienților cu steatohepatită non-alcoolică determină ameliorarea mai rapidă a sindroamelor dispeptic, dureros și asteno-vegetativ.

2. Aminoacizii, care intră în componența Heptral-ului, ameliorează metabolismul lipidic, glucidic și proteic, favorizează funcția detoxifiantă a ficatului, ameliorează evident indicii biochimici care caracterizează sindroamele citolitice și colestatic. Nu are efecte adverse, fapt care este important pentru administrarea Heptral-ului, atât cu scop terapeutic, cât și profilactic.

3. Heptral-ul este un preparat farmacologic care influențează favorabil principalele verigi patogenice ale steatohepatitei non-alcoolice, fapt care argumentează utilizarea preparatului respectiv în patologia dată.

Bibliografie

1. БОГОМОЛОВ П.О., ПАВЛОВА Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. Фарматека. – 2003. – №10. – С. 31-39.
2. БУЕВЕРОВ А.О., МАЕВСКАЯ М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатол. – 2003. – №3. – С. 2-7.
3. ДАПКИНА О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Справочник поликлинического врача. – 2008. – №3. – С. 71-75.
4. ЕЛИСЕЕВА Л. Н., БУДАЛОВА Т. М., ДОЛГАНОВА Ж. Ю., БОЧАРНИКОВА М. И. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике. Рос. мед. вести. – 2009. – №1. – С. 31-36.
5. ВИЛОВ А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. Клин. персп. гастроэнт., гепатол. – 2005. – №5. – 14-19.
6. ИЛЬЧЕНКО Л.Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. Фарматека. – 2005. – №14. – 21-24.
7. ЯКОВЕНКО Э.П., ГРИГОРЬЕВ П.Я., АГАФОНОВ Н.А. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии Фарматека. – 2003. – №10. – 47-52.
8. ЯКОВЕНКО Э.П. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. Российский журнал гастрологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. – №6. – 58-62.

STUDIUL COMPARATIV RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN – IMPACTUL ASUPRA INDICILOR ELASTICITĂȚII VASCULARE LA PACIENȚII CU NEFROPATIE HIPERTENSIVĂ

COMPARATIVE STUDY RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN - IMPACT VASCULAR ELASTICITY INDEXES ON PATIENTS WITH HYPERTENSIVE NEPHROPATHY

Aliona DURNEA

Institutul de Cardiologie, Departamentul de Hipertensiuni Arteriale

Rezumat

Studiul prezintă experiența Departamentului de Hipertensiuni arteriale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială esențială și microalbuminurie. Studiul s-a axat pe analiza materialelor de observație clinică, conform protocolului întocmit, la un lot de 100 pacienți. Dintre aceștia, 50 pacienți au fost tratați cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril și 50 pacienți - cu antagonistul receptorilor de angiotensină II Eprosartan. Ambele remedii au demonstrat acțiune benefică asupra indicilor elasticității vasculare la toate etapele de control, înregistrând un apogeu spre finele a 12 luni de medicație corespunzătoare. Oricum, antagonistul receptorilor AT1 Eprosartan s-a dovedit a fi superior față de inhibitorul enzimei de conversie de angiotensină II Ramipril.

Cuvintele cheie: hipertensiune arterială, microalbuminurie, indicii elasticității vasculare, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II, antagonist al receptorilor de angiotensină II.

Summary

The study presents the experience of Arterial Hypertension Department in the treatment of the patients with essential hypertension and the presence of microalbuminuria. The study focused on the analysis of clinical observation materials, according to the protocol established, in a group of 100 patients. 50 patients have been treated with angiotensin II converting enzyme inhibitor Ramipril and 50 patients with angiotensin II receptor antagonist Eprosartan. Both drugs have proven beneficial action on vascular elasticity indexes at all stages of examination with a peak at the end of follow-up period. However, the treatment with AT1- receptor antagonist Eprosartan has proven to be superior to angiotensin II converting enzyme inhibitor Ramipril.

Key words: hypertension, vascular elasticity indexes, microalbuminuria, angiotensin II converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist

Actualitatea temei

Hipertensiunea arterială (HTA) afectează circa 1–4 din populația globală (50 mln. în SUA și 1 mlrd. pe glob). A fost estimată o prevalență de circa 1.5 mlrd. de hipertensivi în anul 2025, iar afirmația că HTA este „necontrolată și cucerește lumea” nu este o hiperbolă [1,2]. În Republica Moldova circa 30% din populație suferă de HTA [3].

Studiul populațional uman au constatat, în ultimii ani, rate scăzute de control al HTA în rândurile populației generale. Conform datelor NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) IV, cele mai bune rezultate s-au înregistrat în SUA, unde s-a atins o rată de control de 37% [4]. În Europa, nivele de control asemănătoare celor din SUA se regăsesc în țări precum Spania - 35,7%, Franța - 33%, Grecia - 33,3%, Germania - 30% [5]. Conform datelor obținute în urma studiului Framingham, vârsta avansată a fost considerată cel mai important factor predictiv al controlului insuficient asupra valorilor tensionale. La persoanele cu vârsta ≥ 75 ani, controlul TA s-a atins doar la 40% din cei tratați față de 60% din cei sub limita de 60 ani. Per-ansamblu, TA diastolică a ajuns la valorile țintă într-o proporție de 90%, în timp ce cea sistolică numai în 49% din cazurile tratate [6]. În România, studiul SEPHAR a reliefat o rată de medicație eficientă până la ținte terapeutice 140/90

mm Hg de doar 20% [5]. Proporția hipertensivilor în populația umană variază în dependență de: statut socioeconomic, rasă, vârstă, sex și determinare genetică.

Prin prisma cunoștințelor actuale, endoteliul vascular nu mai poate fi privit ca un container sanguin inert, dovedindu-se a fi o structură extrem de complexă, din punct de vedere funcțional, modulând tonusul și reactivitatea vasculară, respectiv valorile tensiunii arteriale.

Endoteliul vascular, expus constant acțiunii factorilor de risc cardiovascular, este veriga cheie în homeostaza vasculară având și un rol important antiinflamator și anticoagulant. Numeroase funcții ale endoteliului vascular permit stabilirea unui echilibru între vasoconstricție și vasodilatație, între migrarea și proliferarea celulelor ce compun endoteliul vascular, între funcția de coagulare și cea de fibrinoliză.

Creșterea stresului oxidative, asociat factorilor de risc cardiovasculari, duce la apariția leziunilor vasculare și creșterea permeabilității celulelor endoteliale, urmate de oxidarea acestora în intima arterială. Acest fenomen determină remodelare arterială, cu creșterea grosimii intimă-medie, urmată de diminuarea distensibilității arteriale, așa numita rigidizare arterială precoce [7, 8].

Funcția capacitivă a arterelor de calibru mare este cuantificată în termeni de complianță. Capacitatea de distensibilitate volumică a arterelor se exprimă prin complianță, care constituie un raport între variația volumului arterial și variația presiunii. Alterarea distensibilității sistemului arterelor modifică esențial presiunea arterială sistolică și presiunea arterială pulsatilă care este diferențială între presiunea sistolică și cea diastolică. Dacă opoziția arterelor curentului circulator se exprimă prin rezistența periferică totală, atunci regimul circulator pulsatil face să se folosească ca parametru impedanța. Impedanța aortei exprimă distensibilitatea arterială reală, independentă de reflexia unei pulsatile, asupra bifurcațiilor arteriale și nivelul diviziunilor arteriolare.

Reducerea distensibilității arterelor de calibru mare este determinată de mai mulți factori: creșterea rigidității peretelui vascular, hipertonusul muscular legat de factori neurohormonali, modificări structurale. Reducerea distensibilității arteriale și, în special, a aortei toracice duce la o amortizare diminuată a unei sistolice și o creștere a presiunii arteriale sistolice și a presiunii intraventriculare. Ulterior, urmează o creștere a pulsilității arteriale care are multiple efecte: crește travaliul inimii, induce la hipertrofia vaselor, reduce rezerva coronariană și funcția diastolică a ventriculului, hiperexcitabilitatea, alterarea contractilității [9].

În geneza rigidității intervin mai mulți factori - fibrele musculare netede, țesuturile de susținere (elastina și colagenul) a endoteliului, care sunt interesate după regimul de presiune. Astfel, atunci când presiunea este scăzută este solicitată elastina, când presiunea este mărită este solicitat colagenul. Cu cât artera este mai dilatată, cu atât este mai rigidă, deoarece creșterea diametrului duce la o transmisie progresivă a tensiunii de la elastină la colagen. Fibrele musculare netede se găsesc în serii de colagen și în paralel cu elastina, iar, în timpul unei contracții a fibrelor musculare netede, transferul tensiunii se face mai mult către colagen. Creșterea presiunii diastolice și a presiunii medii se face în relație cu creșterea rezistenței periferice, iar creșterea presiunii arteriale sistolice, în relație cu creșterea vârfului ejecției ventriculare, în prima treime a sistolei. Aceste modificări sunt legate de impedanța caracteristică aortică pentru o presiune de ejecție dată și, de altă parte, este un vârf sistolic tardiv

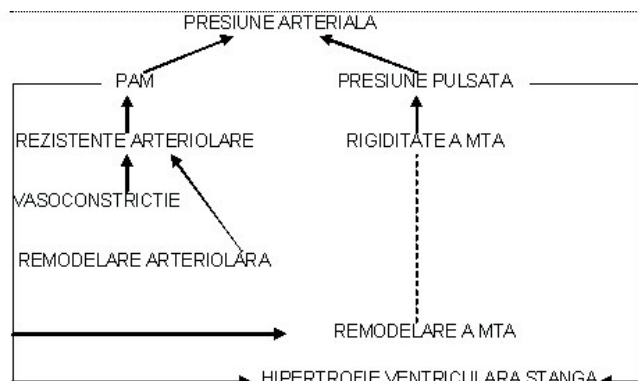


Figura 1. Modificările funcționale și structurale ale arterelor de complianță și ale arterelor de rezistență în cursul hipertensiunii arteriale (după St. Laurent). PAM (presiune arterială medie) și presiunea pulsatilă sunt factorii remodelării arteriolare, MTA (marile trunchiuri arteriale).

cu o diminuare a unei diastolice, legată de returnul precoce al unei de reflexie. Aceste modificări duc la creșterea paralelă a travaliului miocardic și a fracției de ejecție ventriculară [10].

Alterarea proprietăților elastice ale marilor trunchiuri arteriale perturbă activitatea inimii și vaselor și condiționează interesarea organelor vitale: cord, creier, vase, rinichi. Creșterea rigidității marilor vase antrenează creșterea presiunii pulsatile, factor important în dezvoltarea HVS și hipertrofiei vasculare (Fig.1) [11].

Existența unei disfuncții endoteliale are implicații multiple în HTA, având în vedere rolul endoteliului în producerea substanțelor vasoactive, în homeostază și, mai ales, în modularea creșterii și apoptoză. Principalele consecințe ale disfuncției endoteliale sunt cele care vizează modificările tonusului vascular, în special scăderea vasodilatației dependente de endoteliu.

Gradul de rigiditate arterială crește odată cu înaintarea în vârstă, precum și cu o serie de afecțiuni, la rândul lor, asociate cu creșterea riscului cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia și insuficiența renală cronică [12].

Modificările funcționale și structurale în peretele arterial preced și însoțesc evenimentele cardiovasculare majore. În

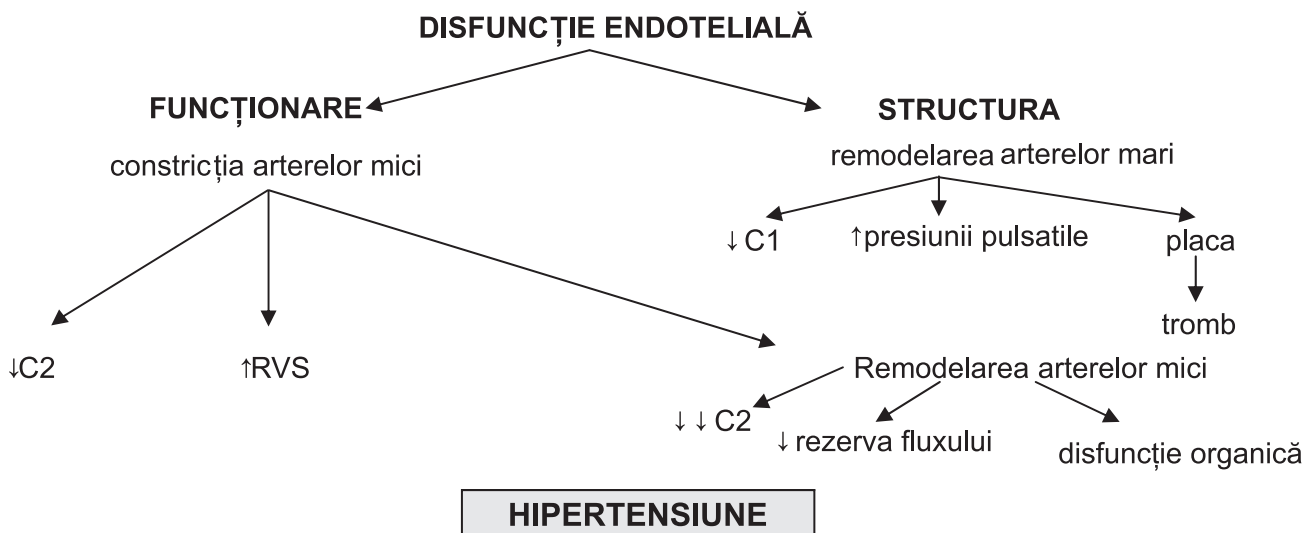


Figura 2. Rolul disfuncției endoteliale asupra arterelor de calibru mare și mic.

Legenda: C1- elasticitatea arterelor de calibru mare; C2 - elasticitatea arterelor rezistive; RVS - rezistența vasculară sistemică.

evaluarea metodelor actuale este important de a ține cont de deosebirile dintre artere de calibrul mare și artere de calibrul mic, locurile de bifurcare care reflectă unda pulsatilă și arteriolele care opun rezistență fluxului vascular. Rigiditatea aortei și vaselor mari cresc viteza undei pulsatile și mărește presiunea (sistolică, diastolică) [13]. Rigidizarea vasculară la nivelul bifurcației va altera sincronismul, reflecția și conturul undei pulsatile. Rigiditatea arterelor mici cauzează creșterea presiunii arteriale medii.

Indicii elasticității arterelor mari și mici diferă substanțial. Peretele aortei și arterelor mari constă din variate cantități de elastină și colagen care le determină comportamentul. Colagenul asigură complianța și distensibilitate dependentă de presiune (ele devin mai rigide când presiunea transmurală crește din cauza alungirii maxime a fibrelor de colagen) [14].

În microcirculația inversă, calibrul și complianța arterelor rezistente este strâns dependentă de tonusul muscular. NO eliberat din endoteliu penetrează toate straturile acestor artere subțiri și joacă un rol important în menținerea tonusului și rezistenței lor [15]. În cazul dat schimbările structurale (remodelarea concentrică a mușchilor netezi, infiltrarea celulară și colagenică) preced cele funcționale, însă micșorarea efectelor substanțelor vasoactive endoteliale servește ca marker precoce al aterosclerozei (Fig. 2). Procesul se manifestă prin creșterea TA și micșorarea complianței arteriolelor [16].

Rigiditatea vaselor de calibrul mare (C1) apare mai târziu, concomitent se reduce elasticitatea și crește viteza pulsului, în aortă și extremitățile inferioare [17]. De asemenea, crește viteza undei reflectate. Interdependența dintre rigiditatea arteriolelor și evenimente cardiovasculare s-a explorat prin determinarea presiunii pulsatile, vitezei undei, vitezei undei pulsatile. Rigiditatea C1 a fost numită un marker al riscului cardiovascular, dar nu factor de risc [18].

Rigiditatea vaselor de rezistență (C2) trebuie evaluată ca marker precoce al afecțiunii, din cauza sensibilității unice la acțiunea NO [19]. Într-un studiu pe 419 pacienți, reducerea elasticității C2 și conturul pulsului au fost predictorii semnificativi pentru evenimente cardiovasculare independente de vârstă. Aceste observații preliminare trebuie dovedite în studii populaționale largi [20]. Pe baza evidenței că leziunile vasculare preced complicațiile aterosclerozei, ar fi rațional de a institui un control mai agresiv al lipidelor și TA, la persoane cu stabilirea precoce a modificărilor înregistrate în patul vascular.

Aportul pe care rigidizarea vaselor mari îl are în hipertensiunea arterială și posibilitatea tehnică de a evalua acest fenomen constituie premisele unui demers deosebit de important de a găsi soluții terapeutice individualizate pentru pacienții cu HTA. În ultimii ani, preparatele antihipertensive au fost evaluate în raport cu aptitudinea lor de a influența indicii rigidității vasculare, în special, viteza undei pulsatile sau indexul de augmentare, dar studiile efectuate în acest scop s-au realizat pe un număr restrâns de pacienți și pe o durată scurtă de urmărire. De asemenea, foarte puține studii au evaluat măsura în care diferite clase de preparate antihipertensive afectează presiunea sistolică din artera brahială, în comparație cu cea din aortă. Morgan și colaboratorii au publicat în anul 2004 rezultatele unui studiu în care au fost analizate efectele IECA II, beta-blocantelor, blocantelor canalelor de calciu și diureticelor asupra tensiunii arteriale sistolice la artera brahială, comparativ cu efectele lor asupra indicilor de rigidizare a aortei [21]. S-a constatat că

reducerea cea mai importantă de presiunea aortică centrală a fost obținută de blocantele de calciu și diuretice.

Astfel, luând în considerare importanța problemei, datele limitate din literatura de specialitate, ce ar oglindi efectul vasculoprotector ale unui nou antagonist al receptorilor de angiotensină II - Eprosartan ne-am propus inițierea unui studiu prospectiv, randomizat ce ar compara acest remediu cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II bine studiat - Ramipril.

Scopul lucrării

Aprecieră influenței medicației antihipertensive de durată Ramipril versus Eprosartan, asupra indicilor elasticității vasculare la pacienții cu nefropatie hipertensivă.

Material și metode

În studiu a fost incluși 100 de subiecți (48 bărbați, 52 femei), cu vârsta medie $51,1 \pm 0,86$ ani cu hipertensiune arterială esențială, gr. II-III și microalbuminurie, fără condiții clinice asociate. După înscriere și vizita primară, pacienții au semnat un acord informativ pentru participarea în studiu. Preparatele antihipertensive au fost suspendate pentru trei săptămâni. În această perioadă, pacienții au fost la a doua vizită, cu măsurarea TA pentru confirmarea prezenței cifrelor mai mari ale TA $\geq 160/90$ mm Hg.

Conform protocolului de studiu, pacienții au fost divizați în mod aleatoriu în două loturi:

I lot (50 pacienți) ce au administrat inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II - ramipril, cu doza medie ($15,3 \pm 1,2$ mg/zi) + indapamid 2,5 mg/zi;

II lot (50 pacienți) ce au administrat antagonistul receptorilor de angiotensină II - eprosartan, cu doza medie ($850 \pm 12,4$ mg/zi) + indapamid 2,5 mg/zi.

Metoda de studiu aplicată pentru aprecierea indicilor elasticității vasculare s-a bazat pe analiza de contur diastolic al pulsului (Modelul Windkessel) și a fost efectuată în Institutul de Cardiologie.

Pacienții au fost examinați și tratați în clinica Institutului de Cardiologie, în perioada anilor 2007-2010. Durata de supraveghere a constituit 12 luni, cu evaluări dinamice la 3, 6, 9 și 12 luni.

Rezultate obținute

Aprecieră indicilor elasticității vasculare ne-a permis să evaluăm gradul de rigiditate arterială ce crește odată cu înaintarea în vârstă, precum și în prezența hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, hipercolesterolemiei și insuficienței renale terminale.

Indicii elasticității vaselor mari (C1) au variat în limitele - 4,2-19 mm Hg 100 (medie $11,3 \pm 0,51$) și 4,0-17,4 mm Hg 100 (medie $10,7 \pm 0,43$) în loturile I și II, respectiv. Indicii elasticității vaselor mici (C2) au variat în limitele 1,3-12 mm

Tabelul 1

Parametrii indicilor elasticității vasculare la etapa inițială, ($M \pm m$)

Loturile	C1 (mm Hg 100)	C2 (mm Hg 10)	P
I - Ramipril	$10,7 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,3$	0,05
II - Eprosartan	$10,4 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,3$	0,05

Legendă: C1 - indicii elasticității vaselor de calibrul mare; C2 - indicii elasticității vaselor de calibrul mic

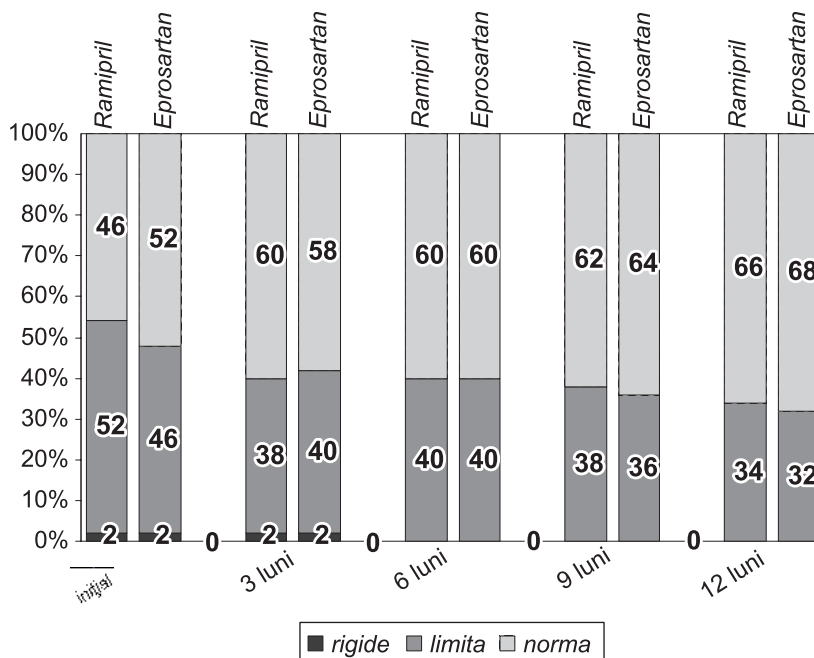


Figura 3. Prevalența pacienților cu diverse categorii ale indicilor elasticității vasculare, pe parcursul supravegherii, C1

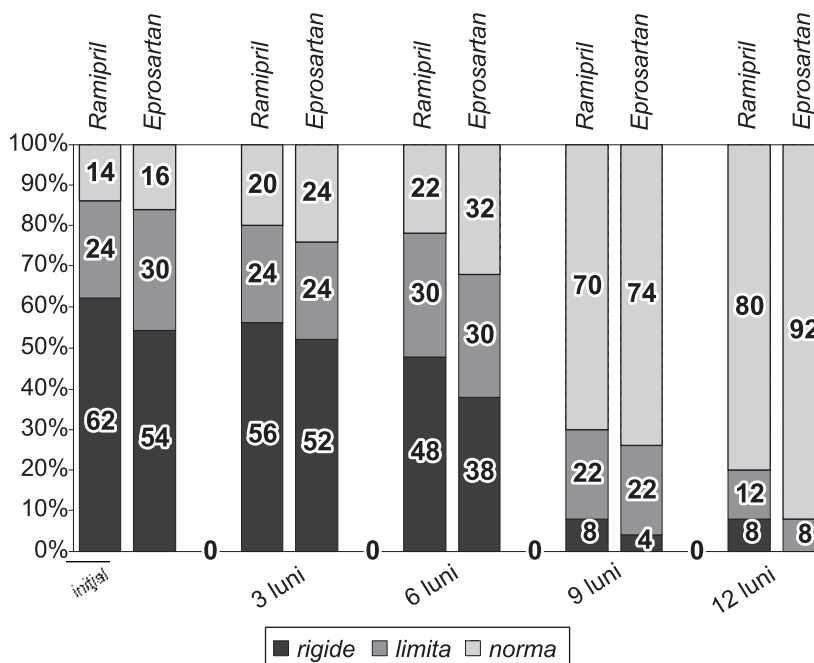


Figura 4. Prevalența pacienților cu diverse categorii ale indicilor elasticității vasculare, pe parcursul supravegherii, C2

Hg 10 (medie 4,5±0,31) în lotul I și respectiv 1,3-9,1 mm Hg 10 (medie 4,6±0,3) în lotul II.

Astfel, la inițierea studiului, loturile au fost comparabile în baza acestor parametri (Tabelul 1).

Rezultatele obținute, cu referire la vasele de calibru mare, denotă următoarele: la inițierea studiului în ambele loturi, preponderent s-au depistat pacienți cu categoriile de limită 26 (52%) și 23 (46%) pacienți, respectiv și de normă 23 (46%) și 26 (52%) în loturile I și II, respectiv. Odată cu administrarea medicației, numărul pacienților care au atins criteriile caracteristice pentru categoria de normă, a sporit la 6 luni, în egală măsură a câte 60%, în ambele loturi. La continuarea tratamentului, pacienții atestați cu categoria norma pentru vasele de calibru mare a sporit neesențial – cu 2% și 6% la 9 și 12 luni respectiv, la utilizarea Ramiprilului 4% și 8% la administrarea Eprosar-

tanului, fapt care sugerează necesitatea continuării medicației pentru o perioadă indefinită (Figura 3).

Un alt tablou a fost elucidat în cazul vaselor de calibru mic (de rezistență) C2. Inițial, majoritatea pacienților s-au încadrat în categoria „vase rigide” - 62% în lotul I și 54% în lotul II. Categoria „de limită” a fost semnalată la 24% și 30% subiecți, respectiv. Odată cu administrarea remediilor la 3 luni de medicații, prevalența subiecților cu „vase rigide” a fost de 56% în lotul I versus 52% în lotul II, la 6 luni numărul pacienților cu „vase rigide” a avut o tendință de descreștere de la 62% la 48% în I lot, versus de la 54% la 38% în lotul II. Spre finele perioadei de supraveghere cu „vase rigide”, 8% pacienți în lotul I, iar în lotul II categoria de „vase rigide” nu a mai fost documentată, categoria de „normă” constituind 92% (Figura 4).

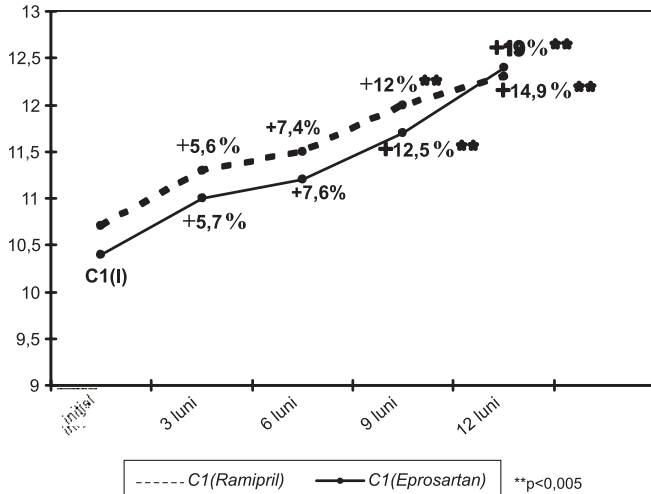


Figura 5. Dinamica valorilor indicilor elasticității vasculare C1 pe fondalul medicației

Dacă analizăm dinamica valorilor absolute ale indicatorilor elasticității vasculare pe ambele categorii de vase (mari și mici), de la inițierea studiului, constatăm o micșorare nesemnificativă, comparabilă pe vase mari (C1) și considerabilă pe vase mici (C2) (Figura 5, 6).

Pe parcursul aplicării formulelor terapeutice s-a urmărit o redresare comparabilă a valorilor indicilor elasticității vasculare a vaselor de calibrul mare: la 3 luni 5,6% versus 5,7% ($p>0,05$), la 6 luni 7,4%, versus 7,6% ($p>0,05$), la 9 luni 12% versus 12,5% ($p<0,005$) și la finele supravegherii 14,9% versus 19% ($p<0,005$) în loturile I și II respectiv (Figura 5).

Vasele de calibrul mic au reacționat mai convingător, având o sensibilitate mai mare la remediile administrate. Deja peste 3 luni de administrare a medicației, indicele elasticității vaselor de rezistență au crescut cu 6,6% în lotul I versus 8,6% în lotul II ($p<0,005$). Totodată, 6 luni de administrare continuă a medicației antihipertensive, s-a soldat cu o creștere concludentă a elasticității în cazul administrării Ramiprilului 9% ($p<0,005$), în timp ce la utilizarea Eprosartanului, acest indicator s-a ameliorat cu 15% ($p<0,005$), deci, practic dublu, comparativ cu IEC AII (Figura 6).

Această ameliorare progresivă a parametrilor indicilor de elasticitate a vaselor de rezistență s-a confirmat și mai mult la finele studiului: cu 80% în lotul tratat cu Ramipril și cu 84,7% în lotul tratat cu Eprosartan ($p<0,005$).

În acest context, rezistența vasculară periferică a descrescut constant pe parcursul supravegherii, spre finele perioadei fiind constatată o reducere cu 37% în lotul I și 39% în lotul II ($p<0,005$) (Figura 7).

Așadar, ameliorarea complianței arterelor mari și mici, tradusă prin normalizarea statistic semnificativă a indicilor elasticității acestora este asociată de reducerea valorilor tensiunii arteriale, ameliorarea profilului diurn (MAATA), a funcției renale și diminuarea proteinuriei. Acest fenomen demonstrează cu certitudine rolul stiffness-ului arterial în geneza și evoluția hipertensiunii arteriale.

Normalizarea cifrelor TAS poate fi patogenetic raportată la dinamica de creștere a indicelui elasticității arterelor de calibrul mare, iar diminuarea valorilor TAD ar fi preponderent dependent de majorarea indicelui elasticității arterelor de rezistență. Poate fi remarcată și corelarea cu dinamica rezistenței vasculare

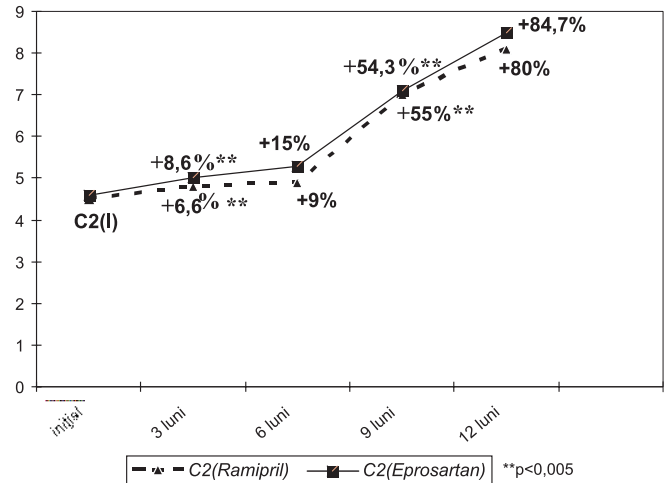


Figura 6. Dinamica valorilor indicilor elasticității vasculare C2 pe fondalul medicației

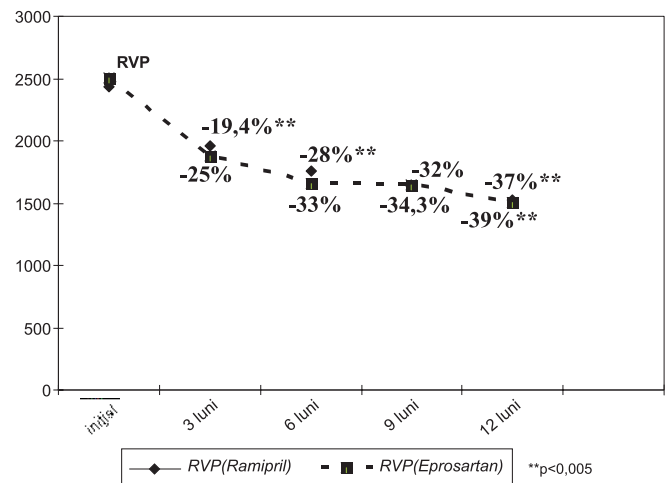


Figura 7. Dinamica valorilor rezistenței vasculare periferice (RVP), pe fondalul medicației

periferice, valoarea căreia este în strictă concordanță cu nivelul tonusului bazal al arterelor de rezistență.

Discuții

Vacarinu și coautorii au depistat că creșterea presiunii arteriale cu 10 mmHg, care a servit ca unitate de măsură a rigidității arteriale (rezistența la deformarea arterei), a fost asociată cu o creștere de 12% a riscului pentru cardiopatia ischemică și cu un risc crescut cu 14% pentru insuficiența cardiacă congestivă. Creșterea componentului pulsatil de încărcare hemodinamică poate influența negativ performanța ventriculară și ar putea limita perfuzia coronarelor [22].

În studiul nostru, categoria rigidizarea vaselor de calibrul mare în ambele loturi, a fost catalogată preponderent cu calificativul „de limită” - 52% tratați cu Ramipril și 46% cu Eprosartan. Medicația de 12 luni a rezultat cu reducerea numărului de pacienți cu această categorie, până la 34% în lotul tratat cu Ramipril și 32% cu Eprosartan.

Rigiditatea arterelor mari C1 apare mai târziu, concomitent se reduce elasticitatea și crește viteza pulsului, particular în aortă și ramurile sale [23]. De asemenea, crește viteza undei reflectate. Interdependența dintre rigiditatea vaselor rezistive

C2 și evenimentele cardiovasculare s-a explorat prin determinarea presiunii pulsatile, vitezei unde, formei pulsului. Rigiditatea vaselor mari C1 a fost definită factor de risc pentru evenimente cardiovasculare [24].

Rigiditatea vaselor de rezistență C2 trebuie evaluată ca marker precoce al afecțiunii, din cauza sensibilității la acțiunea NO [25]. Pe baza evidenței ca leziunile vasculare preced complicațiile aterosclerozei cu mulți ani, ar fi rațional de a institui un control mai agresiv al colesterolului și TA la persoane cu stabilirea precoce a modificărilor în patul vascular. În studiul nostru, vasele de calibru mic (rezistive) au fost calificate inițial drept „rigide” în 62% și 54% cazuri. La finele supravegherii la tipul de vase rezistive categoria de „rigide” a fost înregistrat în 8% cazuri tratate cu Ramipril și nici un caz tratat cu Eprosartan, iar cu vase „normale” 80% și 92% pacienți, respectiv.

Modificările structurale în peretele arterial și plăcile aterosclerotice reduc complianța peretelui arterial, afectează abilitatea arterei de a menține fluxul sanguin normal și de a se ajusta flexibil la modificările de presiune. Factorii de risc pentru patologia cardiovasculară își mediază efectele, alterând structura, proprietățile și funcția pereților vaselor arteriale, proces care se dezvoltă cu mult înaintea apariției patologiei cardiovasculare simptomatice. Determinarea complianței arteriale permite a diagnostica gradul lezării și probabilitatea apariției unui eveniment cardiovascular major, dar poate estima și eșecul sau succesul intervenției terapeutice.

Angiotensina II are efecte imediate asupra contracției mușchiului neted vascular, ducând la vasoconstricție, stimularea secreției de aldosteron, activarea simpatică prin eliberarea epinefrinei. Efectele sale de durată sunt în mare parte umorale, inducând remodelare vasculară și cardiacă, efect care este responsabil, cel puțin parțial, pentru reducerea complianței arteriale.

În studiul nostru, reducerea rezistenței vasculare periferice (RVP) a fost evidentă deja în 3 luni, după inițierea tratamentului cu Ramipril - 19,4% și - 25% cu Eprosartan (p 0,005). Ameliorarea proprietăților peretelui arterial s-a produs treptat, atingând o valoare statistic semnificativă, după 6 luni de supraveghere și, ulterior, spre finele perioadei a fost constatată o reducere cu 37% în lotul tratat cu Ramipril și 39% în lotul cu Eprosartan (p 0,005) Acest efect este mediat prin blocada aspectului umoral al acțiunilor angiotensinei II, inducând remodelarea pereților vasculari cu reversia leziunilor tisulare – un proces mai îndelungat.

Datorită faptului că arterele devin mai rigide la presiuni înalte, este important de a accentua că rezultatele noastre reflectă ameliorarea proprietăților arteriale și nu sunt doar rezultatul reducerii TA, în general.

Majoritatea studiilor indică că IEC AII, diureticele în doze mici, ARA II și nitrații ameliorează caracteristicile de complianță a arterelor. Acest lucru se referă și la antagoniștii de calciu, pe când β blocantele, în special, nonselective, prezintă puține beneficii asupra proprietățile mecanice ale pereților arteriali în HTA.

În studiul nostru valorile absolute ale indicilor elasticității vasculare au revenit autentic la categoria „de normă” cu superioritate la utilizarea Eprosartanului 84,7% versus 80% (p 0,005), confirmate de reducerea rezistenței vasculare periferice cu 39% și 37%, respectiv (p 0,005). Astfel, ameliorarea complianței arteriale a evoluat în trepte și a fost evidentă peste 12 luni de tratament, pe când TA sistolică și diastolică au scăzut semnificativ mai precoce, deja după 6 luni de tratament. Drept recapitulare, rezultatele studiului nostru demonstrează că, blocada receptorilor AT1 este o metodă eficientă nu doar de reducere a TA, dar și de reversiune a leziunilor peretelui vascular, fapt care presupune îndepărtarea evenimentelor cardiovasculare.

Oricum, multitudinea metodelor pentru aprecierea rigidității vasculare a dat naștere la controverse în literatura de specialitate, continuă să rămână incert care este cea mai sensibilă metodă. Acum este clar că modificările funcționale se instalează rapid, pe când cele structurale necesită timp. Din aceste considerente, este nevoie de studii de durată, cu un număr mare de pacienți, cu evaluarea comparativă a unor metode de apreciere a rigidității arteriale.

Concluzii

1) Rigidizarea vaselor de calibru mare, cu calificativul „de limită”, este prezentă la 49% pacienți cu nefropatie hipertensivă. Medicația de 12 luni a rezultat cu reducerea numărului de pacienți cu această categorie, până la 34% la tratamentul cu Ramipril și 32% cu Eprosartan.

2) Vasele de calibru mic (rezistive) sunt calificate inițial drept „rigide” la 58% pacienți. 12 luni de medicație rezultă cu eliminarea acestei categorii la tratamentul cu Eprosartan și păstrarea la doar 8% pacienți, în cazul utilizării Ramiprilului. Valorile absolute ale indicilor elasticității vasculare au revenit la categoria „de normă”, autentic independent de medicație, însă cu superioritate, la utilizarea Eprosartanului 84,7% versus 80%, ca și rezistența vasculară periferică 39% și 37% respectiv.

3) Ameliorarea elasticității vasculare crește odată cu durata tratamentului, fapt care consolidează presupunerea că tratamentul cu utilizarea ARA II Eprosartan sau în prezența contraindicațiilor, IEC AII Ramipril trebuie continuat pe un termen indefinit.

Bibliografie

1. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J - Global burden of hypertension: analysis of worldwide data, *Lancet*, 2005; 365 (9455): 217-231
2. ALISTOR E. Rolul monitorizării continue a TA și identificarea patern-ului la pacienții vârstnici. *Medicina internă* 2008; 4: 43-55.
3. POPOVICI M, IVANOV V, RUDI V și colab. Prevalența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul Medical* 2005 vol. 4 p.5-10
4. CHEUNG BMY, ONG KL, MAN YB și colab. – Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002, *J. Clin. Hypertens.*, 2006; 8:93-98.

5. DOROBANȚU M, DARABONT R, BADILA E și colab. - Studiul SEPHAR – Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. Partea a II-a: Rezultate; Revista Română de Cardiologie, 2006; vol. XXI, Nr.3: 179-189.
 6. LLOYD-JONES DM, EVANS JC, LARSON MG și colab. – Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community, *Hypertension*, 2000; 36: 594-599.
 7. HANSSON GK. Inflammation, Atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
 8. WILLKINSON IB, FRANKLIN SS, COCKROFT JR. Nitric Oxide and the regulation of large artery stiffness. *Hypertension* 2004;44:112-116.
 9. SCHILLACI G, PARATI G. Ambulatory arterial stiffness index: Merits and limitations of a simple surrogate measure of arterial compliance. *J Hypertens* 2008;26:182-185.
 10. GOSSE P, PAPAIOANOU G, COULON P și colab. Can ambulatory blood-pressure monitoring provide reliable indices of arterial stiffness? *Am J Hypertens* 2007;20:831-838.
 11. DECHERING DG, VAN DER STEEN MS, Adiyaman A și colab. Reproducibility of the ambulatory arterial stiffness index in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26:1993-2000.
 12. GLASSER SP, ARNETT DK și colab. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertension* 1997, 10:1175-1189
 13. BELTRAN A, MC VEIGH G, MORGAN D și colab. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:1007-1011.
 14. BANK AJ, WANG H, HOLTE J și colab. Contribution of collagen, elastin and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996;94:3263-3270.
 15. VAUGHN MW, KUO L, LIAO JC și colab. Effective diffusion distance of nitric oxide in the microcirculation. *Am J Physiol* 1998;274:H1705-H1714.
 16. ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
 17. AVOLIO AP, DENG PQ, LI WQ și colab. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71:405-407.
 18. FRANKLIN SS, KHAN SA, WONG ND și colab. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-360.
 19. GILANI M, ALINDER C, JUDD D și colab. Neurohormonal response to L-NAME infusion in normal subjects [abstract]. *Am J Hypertens* 2000;13(Part 2):240A.
 20. GREY E, BRATTELI C, GLASSER SP. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2003;16:265-269.
 21. MORGAN T, LAURI J, BERTRAM D, și colab.- Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure, *Am. J. Hypertens*, 2004;17:118-23.
 22. VACCARINO V, HOLFORD TR, KRUMHOLZ HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:130-138.
 23. AVOLIO AP, DENG FQ, LI WQ și colab. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71:202-210.
 24. BLAK HR, KULLER LH, O'ROURKE MF și colab. The first Report of the Systolic and Pulse Presuure (SYPP) Working Group. *J Hypertens* 1999;17(suppl 5):S3-S14.
 25. GILANI M, ALINDER C, JUDD D și colab. Neurohormonal response to L-NAME infusion in normal subjects [abstract]. *Am J Hypertens* 2000;13(part 2):240.
-

EFICIENȚA TERAPIEI CU REPRETINĂ® LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ, TRATAȚI PRIN HEMODIALIZĂ PROGRAMATĂ

TREATMENT EFFICIENCY OF REPRETINE® IN PATIENTS WITH TERMINAL CHRONIC KIDNEY FAILURE ON HEMODIALYSIS

A. TĂNASE, P. CEPOIDA, S. GAIBU, Lilia POSTOLACHE, Larisa EVDOCHIMOV, Natalia CORNEA, Vera SALI

USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Dializă și Transplant Renal, IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

A fost analizată eficiența tratamentului cu Repretină® în decurs de 12 săptămâni la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală, tratați prin hemodializă cronică. Design-ul planificat al trialului a presupus un studiu deschis prospectiv. Lotul de studiu a cuprins 20 de pacienți, tratați cu Repretină® în doză de 6000 UI pe săptămână, în decurs de 3 luni. Lotul de control, compus din 10 pacienți, a fost omogen cu cel de studiu, dar fără administrarea de eritropoietină pe parcursul trialului. Administrarea Repretinei® a fost eficientă la majoritatea pacienților tratați, cu o înregistrare redusă a efectelor adverse. Cu toate că s-a observat o ameliorare statistic veridică a sindromului anemic, valorile-țintă au fost atinse numai la 10 (50%) pacienți la finalizarea studiului. Carențele asociate cu alți factori ai hematopoezei, procesele inflamatorii concomitente, precum și doza insuficientă de eritropoietină pot fi considerate responsabile pentru eficiența redusă a tratamentului administrat.

Summary

We have studied the efficiency of 12 weeks Repretine® therapy in patients with end-stage renal disease treated by chronic haemodialysis. The trial was intended as a prospective open-labeled study. The studied group included 20 patients treated with 6000 IU of Repretine® per week during 12 weeks. The control group (10 patients) was homogenous versus the treated group, but did not receive any erythropoietin medication during the same period. Repretine® administration was efficient in the large majority of treated patients, in the same time provoking few adverse events. Although a statistically significant improvement in both erythrocyte count and hemoglobin concentration was achieved, the intended values of hemoglobin and erythropoietin were determined only in 10 (50%) patients by the end of the treatment. Deficiencies associated with other hematopoietic factors, associated inflammatory processes as well as insufficient dose of epoietin might have hindered the efficiency of the treatment.

Actualitatea

Anemia reprezintă o complicație majoră a insuficienței renale terminale, care afectează semnificativ calitatea vieții și este asociată cu o incidență sporită a complicațiilor cardiovasculare. Primele eritropoietine au fost comercializate începând cu anul 1986, iar concomitent cu implementarea în practica medicală a terapiei antianemice, s-a modificat semnificativ managementul pacienților dializați [1]. Pe parcursul ultimilor ani, după expirarea patentelor respective, pe piață este comercializat un număr impunător de preparate biosimilare [6]. Dificultățile reale în determinarea bioechivalenței lor, în comparația cu medicamentele generice clasice determină specificul de abordare clinică și de cercetare la etapa de înregistrare și post-marketing. Efectuarea studiilor clinice de durată, care ar confirma eficiența medicamentelor biosimilare este considerată preferabilă în comparație cu alte metode de determinare a bioechivalenței în aceste grupuri de preparate medicamentoase [5,7].

Obiective

Cercetarea eficienței terapiei cu preparatul Repretină® timp de 3 luni la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală, tratați prin hemodializă cronică programată.

Material și metode

A fost efectuat un studiu prospectiv deschis al eficienței tratamentului cu Repretina® în doză de 6000 UI pe săptămână, timp de 3 luni la pacienții tratați prin hemodializa cronică. Studiul a cuprins 20 de pacienți din Centrul de Dializă și Transplant Renal al IMSP Spitalul Clinic Republican: 11 (55%) bărbați și 9 (45%) femei. Vârsta medie a pacienților - 46,35±2,7 (M±m) ani, durata medie a tratamentului prin dializă programată - 5,40±0,66 (M±m) ani. La 14 din 20 de pacienți incluși în studiu au fost depistați anticorpii anti-HCV. Lotul de control, compus din 10 pacienți, a fost omogen cu cel supus tratamentului din punct de vedere al componenței gender (6 bărbați și 4 femei) ($p > 0,05$ în testul χ^2), prezenței anti HCV (7 din 10) ($p > 0,05$ în testul χ^2), vârstei medii (51,8±2,94 ani în testul ANOVA), duratei aflării la dializă (4,3±0,67 ani) ($p > 0,05$ în testul ANOVA), însă fără administrarea eritropoietinei pe parcursul trialului. De asemenea, aceste loturi au fost omogene din punct de vedere al concentrației de hemoglobină (88,95±2,03 vs. 86,3±1,48 g/l) ($p > 0,05$ în testul ANOVA), numărului de eritrocite (3,04±0,1 vs. 2,86±0,09 x 10¹²/l) ($p > 0,05$ în testul ANOVA) și hematocritul (29,35±0,66 vs. 29,97±0,52 %) ($p > 0,05$ în testul ANOVA).

În revista literaturii de specialitate ne-am bazat pe ghidurile actuale în domeniu. Suplimentar, am studiat problema utilizării eritropoietinelor biosimilare în practica medicală modernă. Suportul informațional a fost furnizat prin căutarea bazei de date Medline, efectuată prin intermediul motorului de căutare PubMed. Utilizând formula de căutare “erythropoietine” AND (“generics” OR “biosimilars”) (cu toate sinonimele cuvintelor indicate) am depistat 22 de abstracte. De asemenea, am examinat documentele relevante ale Uniunii Europene și EMEA.

Studiul statistic a fost completat cu suportul programului specializat Statistica 7.0, rezultatele fiind prezentate sub formă de $M \pm m$, unde m – eroarea standard. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic veridice.

Rezultate

Elementele importante ale succesului unui preparat medicamentos în practica medicală zilnică includ eficiența terapeutică, comoditatea administrării și numărul redus de efecte adverse. Dacă sunt prezente caracteristicile anterior menționate, atunci putem vorbi de un medicament de excelență. De asemenea, în caz de eficiență incompletă a tratamentului administrat este important de analizat factorii, care ar fi putut împiedica realizarea efectului maxim al preparatului administrat.

Eficiența tratamentului cu eritropoietine se apreciază atât prin dinamica nivelului hematocritului și concentrației de hemoglobină în funcție de timp, cât și prin valorile absolute realizate în rezultatul tratamentului. Valorile-țintă pentru hemoglobină la pacienții dializați sunt peste 110 g/l. Astfel de valori au fost realizate la 10 din 20 (50%) pacienți supuși tratamentului cu eritropoietină și nici la un pacient fără astfel de tratament ($p < 0,01$). Majorarea valorilor de hemoglobină la distanță de 3 luni a fost determinată la 13 din 20 pacienți (65%) vs. 1 din 10 în lotul de control (10%) ($p < 0,01$), nivelul constant sau redus – la 7 din 20 pacienți (35%) vs. 9 din 10 (90%) ($p < 0,01$) în grupul pacienților tratați cu eritropoietina și nesupuși tratamentului corespunzător (Figura 1B).

Administrarea preparatului Repretină[®] a fost asociată cu o creștere statistic veridică a nivelului de hemoglobină, în comparație cu lotul de control, începând cu prima lună de tratament (Figura 1A): $98,05 \pm 2,03$ vs. $83,6 \pm 1,99$ g/l ($p < 0,01$), iar această diferență continuă să se mărească: $100,8 \pm 2,67$ vs. $84,3 \pm 1,49$ g/l ($p < 0,001$) și $98,95 \pm 2,52$ vs. $79,8 \pm 1,46$ g/l ($p < 0,0001$). În

aspect evolutiv este necesar de menționat că nivelul mediu de hemoglobină, realizat la distanță de o lună după inițierea tratamentului cu eritropoietină ($88,95 \pm 2,03$ vs. $98,05 \pm 2,03$ g/l) ($p < 0,05$) nu s-a modificat statistic veridic în continuare la 2 luni ($100,8 \pm 2,67$ vs. $84,3 \pm 1,49$ g/l) ($p > 0,05$) și 3 luni ($98,95 \pm 2,52$ vs. $100,8 \pm 2,67$ g/l) ($p > 0,05$). Ca un rezultat pozitiv, merită de menționat stabilizarea nivelului de hemoglobină la valorile medii circa 100 g/l, la distanță de 2 și 3 luni după inițierea tratamentului ($98,05 \pm 2,03$ g/l vs. $100,8 \pm 2,67$ vs. $98,95 \pm 2,52$ g/l) ($p > 0,05$). În schimb la pacienții fără tratament cu eritropoietină a fost înregistrată o reducere a nivelului de hemoglobină în dinamică, care a devenit statistic veridic la distanță de 3 luni: $86,3 \pm 1,48$ vs. $79,8 \pm 1,46$ g/l ($p < 0,05$).

Modificări similare cu majorarea concentrației de hemoglobină au fost înregistrate și pentru numărul de eritrocite: numărul lor absolut a crescut în mediu cu $0,65 \pm 0,11 \times 10^{12}/l$ la pacienți tratați cu eritropoietină și s-a diminuat cu $0,17 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$ la bolnavii din lotul de control ($p < 0,001$) (Figura 2B). Referitor la valorile relative, diferența a fost și mai semnificativă: creșterea numărului de eritrocite a fost depistată la 19 din 20 (95%) pacienți tratați cu eritropoietină și numai la 2 din 10 (20%) pacienți din lotul de control ($p < 0,001$).

Tratamentul cu Repretină[®] a permis majorarea statistic veridică a numărului de eritrocite, în comparație cu grupul de control, începând cu prima lună de tratament (Figura 2A): $3,22 \pm 0,09$ vs. $2,87 \pm 0,11 \times 10^{12}/l$ ($p < 0,05$), cu majorarea consecutivă a acestei diferențe: $3,74 \pm 0,12$ vs. $2,79 \pm 0,12$ g/l ($p < 0,01$) și $3,69 \pm 0,09$ vs. $2,67 \pm 0,1 \times 10^{12}/l$ ($p < 0,01$). Nivelul maxim al numărului de eritrocite a fost realizat la sfârșitul celei de a doua luni de tratament cu eritropoietina, iar diferența a fost statistic veridică, în comparație cu rezultatele de după prima lună de tratament ($3,74 \pm 0,12$ vs. $3,22 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$) ($p < 0,05$). La distanță de 3 luni după inițierea tratamentului cu eritropoietină s-a observat stabilizarea numărului de hematii ($3,74 \pm 0,12$ vs. $3,69 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$) ($p > 0,05$). La pacienții fără tratament cu eritropoietină a fost determinată o reducere continuă a numărului de eritrocite de la $2,86 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$ până la $2,67 \pm 0,1 \times 10^{12}/l$ ($p < 0,05$) pe parcursul întregii perioade de studiu. Din rezultatele prezentate, observăm că majorarea numărului de eritrocite a fost mai semnificativă și s-a înregistrat la un număr sporit de pacienți sub tratament cu eritropoietină, în comparație cu nivelul hemoglobinei. Modificările depistate au devenit maxime și au persistat începând cu cea de a doua lună de tratament.

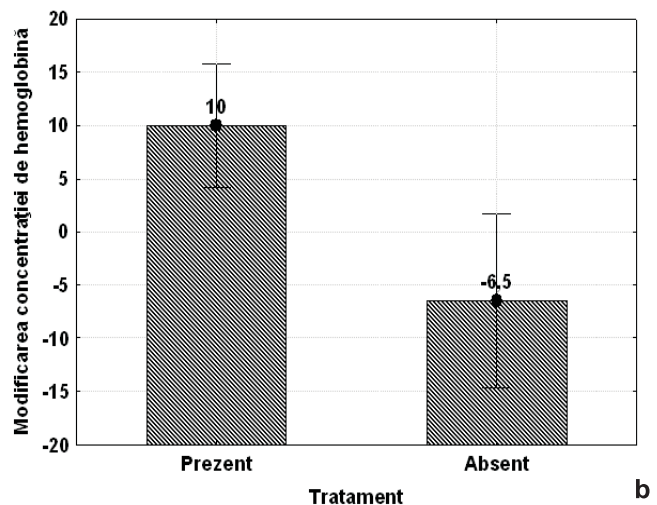
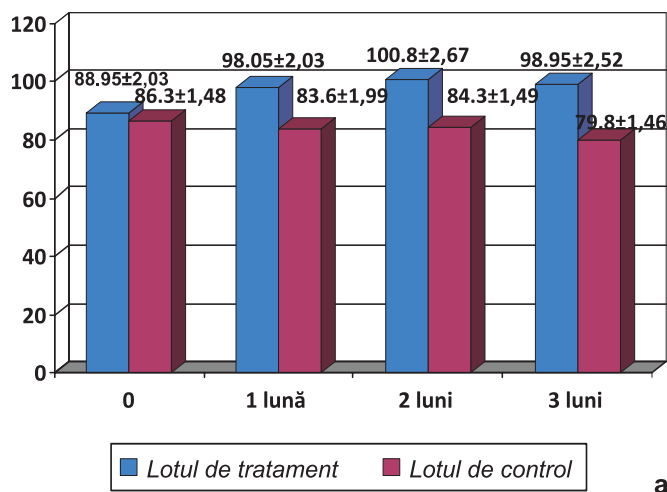


Figura 1. Dinamica nivelului de hemoglobină în loturile examinate

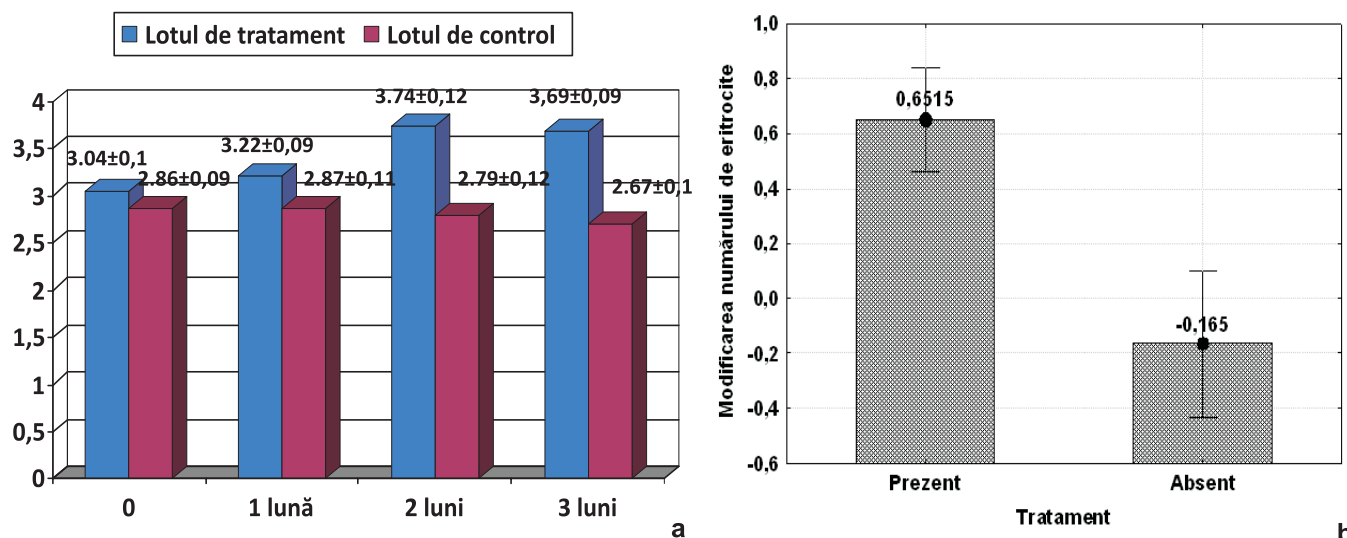


Figura 2. Dinamica numărului de eritrocite în loturile examinate

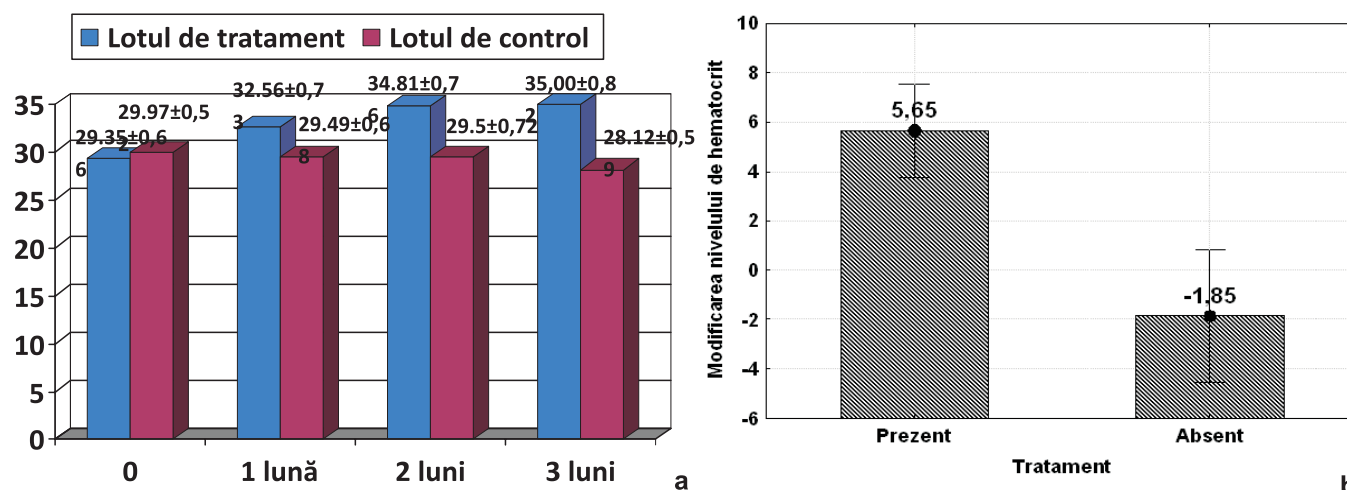


Figura 3. Dinamica hematocritului în loturile examinate

Hematocritul a repetat, practic, evoluția numărului de eritrocite, crescând în mediu cu 5,65±1,1% la pacienții tratați cu eritropoietină și micșorându-se cu 1,85±0,44% la bolnavii din lotul de control ($p < 0,001$) (Figura 3B). Ponderele pacienților cu dinamică pozitivă a fost extrem de înaltă la pacienții din lotul de tratament, 18 din 20 (90%), versus numai o persoană din 10 (10%) la pacienții din lotul de control ($p < 0,001$).

În lotul de tratament a fost observată o majorare statistic semnificativă a hematocritului, începând cu luna a doua de tratament (Figura 3A): 34,81±0,76 vs. 29,49±0,68% ($p < 0,05$), cu majorarea acestei diferențe în dinamică: 35,00±0,82 vs. 28,12±0,59% ($p < 0,01$) (după 3 luni de tratament) ($p < 0,01$). Nivelul maxim al numărului de eritrocite a fost atins la sfârșitul celei de a 3-a luni de tratament cu eritropoietină, cu toate că această diferență nu a fost statistic veridică, în comparație cu rezultatele de după prima lună de tratament (35,00±0,82 vs. 32,56±0,73 %) ($p > 0,05$). La pacienții fără tratament cu eritropoietină a fost determinată o reducere statistic nesemnificativă a hematocritului de la 29,35±0,66% inițial, până la 28,12±0,59% ($p > 0,05$) la sfârșitul perioadei de observare. Similar cu modificările numărului de eritrocite, dinamica hematocritului a fost mai semnificativă și a fost depistată la un număr sporit de pacienți sub tratament

cu eritropoietină, în comparație cu nivelul hemoglobinei. Modificările depistate au devenit maxime la finalizarea tratamentului administrat.

Inflamația este unul dintre factorii cu efect negativ cunoscut asupra eritropoezei. În studiul actual, prezența inflamației generalizate a fost apreciată prin intermediul testării nivelului de proteină C-reactivă. Valori crescute ale acestui marker inflamator au fost depistate la 9 din 11 pacienți din lotul de tratament. Studiul statistic ulterior a demonstrat efectul negativ evident al sindromului asociat cu inflamație sistemică asupra eficienței tratamentului cu eritropoietină. Testul U Mann-Whitney, confirmat prin ANOVA a depistat o diferență statistic veridică între 2 subgrupe de pacienți din lotul de tratament, cu și fără sindromul inflamator sistemic: concentrația hemoglobinei la 3 luni după inițierea tratamentului - 103,82±3,34 vs. 93,00±2,92 g/l ($p < 0,05$), creșterea hemoglobinei la distanță de 3 luni în raport cu valorile inițiale - 16,91±4,68 vs. 1,56±3,01 g/l ($p < 0,01$), nivelul hematocritului la distanță de 3 luni după inițierea tratamentului - 36,62±1,06% vs. 33,01±0,98% vs. 7,88±1,54% vs. 2,92±1,05% ($p < 0,05$) și creșterea concentrației hematocritului timp de 3 luni în raport cu valorile inițiale ($p < 0,05$). Numai 2 din 9 (22,2%) pacienți cu sindromul inflamator sistemic din lotul de tratament au realizat valorile-țintă

a hemoglobinei, versus 8 din 11 (72,72%) pacienți fără semne de inflamație sistemică ($p < 0,01$).

Efectele adverse înregistrate în timpul tratamentului au inclus sindromul citolitic (3 cazuri de majorare a activității de alaninaminotransferază), apariția sau agravarea deficitului de fier și apariția hipertensiunii arteriale (2 cazuri). Nici unul dintre pacienți nu a suspendat tratamentul administrat (Repretina[®], 6000 UI/ săptămână), astfel calificând aceste efecte adverse ca ușoare sau moderate. În privința sindromului citolitic, înregistrat la 3 (15%) pacienți pe parcursul tratamentului cu eritropoietină, acesta a fost depistat la pacienții care l-au avut deja la momentul inițierii studiului. Încă la 2 pacienți, incluși în studiu, sindromul citolitic a fost determinat la începutul studiului și a dispărut pe parcursul lui. Nici la un pacient sindromul citolitic nu a apărut *de novo*. La toți 5 pacienți cu sindromul citolitic înregistrat la începutul studiului (la 3 din ei sindromul citolitic a persistat pe parcursul studiului) au fost determinați anticorpi antiHCV. fiind Dată fiind lipsa cazurilor *de novo* a sindromului citolitic, considerăm că acele cazuri de sindrom citolitic înregistrate au constituit o complicație a infecției virale cronice hepatice C. Suplimentar, în lotul de control s-a înregistrat sindromul citolitic la 2 din 10 persoane (20%), ambii fiind antiHCV pozitivi. Incidența similară a sindromului citolitic în lotul de tratament și cel de control, dezvoltarea lui exclusivă la pacienții cu infecție cronică hepatică C (pacienții anti-HCV pozitivi), practic exclude rolul cauzal al preparatului administrat în dezvoltarea lui.

Creșterea valorilor tensiunii arteriale (TA) a fost depistată la 2 pacienți (10%), TA sistolică s-a majorat în mediu cu 20 mm Hg, în raport cu valorile inițiale, cea diastolică – cu 10 mm Hg în mediu. În ambele cazuri valorile tensionale au putut fi normalizate prin ajustarea tratamentului antihipertensiv. În lotul de control, valorile TA s-au ridicat la 1 pacient și la fel au fost normalizate după o optimizare dietetică și de regim, precum și majorarea medicației antihipertensive.

Apariția și/sau agravarea deficitului de fier a fost legată de consumul sporit de fier în cadrul unei hematopoeze activate sub tratament cu eritropoietină. La acești pacienți preparatele perorale de fier nu au putut compensa consumul lui sporit, din cauza unei absorbții reduse la nivelul tractului gastro-intestinal. Nici la unul dintre pacienții înrolați în studiu nu au fost administrate preparate parenterale de fier, care ar putea asigura aportul suficient al acestui element esențial pentru hematopoeză. Persistența sau apariția *de novo* a anizocitozei la 10 din 20 din pacienți și hipocromiei – la 6 din 20 de pacienți supuși tratamentului cu eritropoietină, poate fi explicată inclusiv și prin carența acidului folic și a cianocobalaminei – aceste vitamine nefiind evaluate și administrate pe parcursul studiului.

Discuții

Produsele generice sunt bine cunoscute și acceptate de societatea medicală timp de mai multe decenii. Avantajul lor principal este costul redus pe fondalul unei eficiențe egale sau cel puțin comparabile cu preparatele medicamentoase originale [2,3]. Cu toate că metoda de producere diferă, studii speciale de echivalență oferă posibilitatea de comparație cu preparatele originale, excluzând de pe piață medicamentele generice ineficiente. Pentru preparatele biofarmaceutice situația diferă. Problema determinării bioechivalenței lor este mult mai complicată, în comparație cu cele generice, care reprezintă substanțe

chimice relativ simple: biofarmaceuticele pot fi de mii de ori mai mari ca masă moleculară, generând astfel existența diferențelor minore în structura finală a moleculei, care, eventual, pot fi asociate cu modificările activității și imunogenității preparatului medicamentos [8]. Specialiștii în domeniu determină următoarele probleme în confirmarea biosimilarității produselor biofarmaceutice: diferențe minore în formula chimică, diferențe în orientare spațială (izomerii optici), diferențe în structura terțiară, diferențe în substanțe adjuvante, în impurități [3,4]. Acești factori sunt responsabili pentru imunogenitatea și eficiența diferită a preparatelor, iar uneori pot contribui la modificarea parametrilor farmacocinetici. Deoarece efectul acestor diferențe, atât negativ, cât și pozitiv, este imposibil de prezis în baza metodei de producere, componentelor chimice utilizate și formulei chimice a medicamentului, se recomandă testarea produselor eventual biosimilare în fiecare populație specifică [4,5].

Astfel, în Uniunea Europeană este acceptată următoarea abordare a evaluării produselor medicamentoase biosimilare (Dir.2004/27 Dir. 2004/27 art. 10(4)) art. 10(4)), care guvernează activitatea EMEA în acest domeniu: luând în considerație faptul că medicamentul/ produsul biologic testat nu poate îndeplini cerințele caracteristice pentru medicamentul generic, din motive evidente (diferență de materia primă, metoda de producere, structură terțiară), decizia de biosimilaritate este determinată în baza rezultatelor studiilor preclinice și clinice [3].

Repretina[®] reprezintă α -epoietina umană recombinantă, livrată sub formă injectabilă de 1 ml, care poate conține 2000 sau 4000 UI de substanță activă. Substanțele adjuvante conțin soluție de albumină (limitează administrarea preparatului la persoane cu alergii la albumina), citrat de sodiu, clorură de sodiu, acid citric și apă pentru injecții. Repretina[®] este produsă de compania Rotapharm, cu oficiul central în Marea Britanie. Această companie se specializează în producerea preparatelor generice și biosimilare. Conform informației producătorului, Repretina[®] reprezintă un preparat antianemic, fiind un produs genoinjeneric, glicoproteina din 165 de aminoacizi, care stimulează eritropoeza, prin accelerarea proliferării și diferențierii celulelor eritroide, inclusiv prevenirea apoptozei lor la etapele inițiale de hematopoeză. Administrarea Repretinei[®] condiționează majorarea nivelului de hemoglobină, hematocritului, precum și numărului de eritrocite. Conform informației producătorului, Repretina[®] este identică cu eritropoietina umană nativă atât din punct de vedere biologic, cât și imunologic. Preparatul medicamentos nu se cumulează la administrare repetată, $T_{1/2}$ în caz de administrare intravenoasă constituie 5-6 ore (tipic pentru α -eritropoietine, $T_{1/2}$ pentru β -eritropoietine este puțin mai lungă, circa 7-8 ore). După o administrare subcutană, concentrațiile maxime se realizează la distanță de 12-18 ore. În studiul actual am utilizat intervalul și modul de administrare, caracteristic pentru α -eritropoietina originală (Eprex[®]), conform recomandărilor firmei-producătorului.

Anemia renoprivă reprezintă una din indicațiile de bază pentru administrarea acestui preparat, independent de metoda de substituție a funcției renale (hemodializă). De asemenea, poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală cronică predialitică. Reacțiile alergice la preparat și substanțele adjuvante servesc drept contraindicație absolută. Contraindicațiile relative cuprind: hipertensiunea arterială malignă, rezistență la tratament antihipertensiv administrat și anemiile mieloge-

nice. Efectele adverse cuprind majorarea tensiunii arteriale (solicită, fie ajustarea tratamentului antihipertensiv, fie diminuarea dozei de eritropoietină), dezvoltarea hiperfosfatemiei, hiperkaliemiei (corijabile prin modificările dietetice), creșterea viscozității sanguine, sindromul asemănător cu gripa, majorarea nivelului creatininei și ureei în sânge (pot fi corectate prin sporirea intensității dializei). Analiza efectuată a demonstrat că incidența efectelor adverse în lotul de tratament nu a fost mai mare, în comparație cu lotul de control. Cele înregistrate au fost de un grad ușor sau mediu și nu au dus la suspendarea preparatului testat, fiind necesară numai ajustarea regimului dietetic și medicamentos. De asemenea, este important de menționat că unele efecte adverse înregistrate ar fi putut fi condiționate de maladiile asociate (hipertensiunea arterială nefrogenă, infecția hepatică virală cronică C) Recomandările *Rotapharm pharmaceuticals* citează că dozele obișnuite la pacienții dializați constituie circa 200 UI/kg corp pe săptămână, sunt divizate în trei administrări și indicate după ședința de hemodializă. Administrarea subcutanată este mai eficientă, comparativ cu cea intravenoasă. Doza inițială la pacienții cu insuficiență renală cronică predialitică (anemia renoprivă este relativ frecventă la pacienți cu filtrație glomerulară sub 30 ml/min) este de 30-75 UI/kg x 3 ori pe săptămână. Aceași doză poate fi administrată pacienților tratați prin dializă peritoneală sau celor aflați la hemodializă, care suferă de o anemie ușoară (hemoglobina 90-110 g/l). Perioada de corecție durează până la atingerea valorilor normale a hemoglobinei (110-120 g/l) și hematocritului (30-35%). Doza administrată nu se schimbă în cazul majorării hematocritului cu 0,5-2% timp de 2 săptămâni. În cazul majorării hematocritului cu mai puțin de 0,5% timp de 2 săptămâni, doza administrată este majorată cu 25 UI/kg, doza maximă recomandată fiind de 300 UI/kg. Dacă hematocritul crește cu peste 2% timp de 2 săptămâni, atunci doza administrată se micșorează de 1,5 ori. În caz de ineficiență a dozelor maxime (300 UI/kg/săptămână) trebuie să fie analizate cauzele rezistenței la eritropoietină (ex. deficitul de fier, de acid folic sau de ciancobalamină, prezența proceselor infecțioase și inflamatorii asociate, etc.). Doza de susținere de obicei este cu 25-30% mai redusă, în comparație cu cea din perioada de tratament intensiv, fiind la nivel de 50-60 UI/kg corp de 3 ori pe

săptămână. În perioada de menținere se preferă administrarea subcutanată a preparatului. În studiul actual, am utilizat practic dozele de susținere (100 mg/kg/săptămână), care au demonstrat o eficiență limitată, ceea ce se poate presupune în baza datelor studiilor precedente privind eficiența eritropoietinelor. Dar, luând în considerație atingerea valorilor ținta la 50% din pacienți, considerăm că eficiența a corespuns dozei administrate. Eficiența preparatului investigat ar putea fi limitată și de carența altor factori de eritropoeză și, în special, de sinteză a hemoglobinei (fierul, acidul folic, ciancobalamină), ceea ce se confirmă prin prevalarea creșterii hematocritului (cu 17%) și numărului de eritrocite (cu 25%), versus majorarea limitată a concentrației de hemoglobină (numai cu 11%).

Conform informației prezentate de către producător la momentul actual nu au fost înregistrate cazuri de supradozare. Repretina® nu poate fi amestecată cu soluțiile altor preparate, administrate parenteral. Este contraindicată administrarea preparatului prin perfuzie intravenoasă. Pentru realizarea valorilor-țintă, ca și în caz de alte eritropoietine, este necesar de lichidat carența de fier, vitamina B12 și acidul folic.

Concluzii

În baza studiului efectuat, putem conchide că tratamentul cu α -epoetina biosimilară, Repretina®, a demonstrat eficiența antianemică la majoritatea pacienților tratați. În același timp, a fost înregistrat un număr redus de efecte adverse. Valorile-țintă recomandate în ghidurile actuale din domeniu, au fost atinse numai la 10 (50%) pacienți tratați după finalizarea studiului. Cauzele principale ale reușitei incomplete a tratamentului în opinia noastră sunt: lipsa suplimentării adecvate cu fier (administrarea numai a preparatelor perorale de fier), care a fost confirmată și prin tabloul biochimic respectiv, precum și alte carențe de factori hematopoietici, doză, probabil, insuficiență de eritropoietină (în studiu a fost utilizată doza de susținere a preparatului testat), prezența proceselor inflamatorii intercurrente la pacienții studiați.

Mulțumiri

Acest studiul clinic a fost realizat grație grantului oferit de firma Rotapharm Pharmaceutical company.

Bibliografie

- ELLIOTT S., FOOTE M-A., MOLINEUX G., Erythropoietins, Erythropoietic Factors, and Erythropoiesis Molecular, Cellular, Preclinical, and Clinical Biology, 2nd Revised and Extended Edition // Birkhäuser Verlag, 2009, Berlin, pp. 105-114.
- FLISER D., GALLE J., Das rekombinante humane Erythropoetin als Beispiel eines Biotechnologieprodukts aus I. Krämer W. Jelkmann „Rekombinante Arzneimittel – medizinischer Fortschritt durch Biotechnologie“ // Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2008, ss. 38-43.
- LOCATELLI F., BECKER H., Update on Anemia Management in Nephrology, Including Current Guidelines on the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Implications of the Introduction of “Biosimilars” // The Oncologist 2009; 14 (suppl. 1):16-21.
- RONCO C., Is the advent of biosimilars affecting the practice of nephrology and the safety of patients? // Contrib. Nephrol., 2008; 161:261-70.
- ROGER S.D., GOLDSMITH D., Biosimilars: it's not as simple as cost alone // J. Clin. Pharm. Ther. 2008 Oct; 33(5):459-64.
- SHELLEKENS H., Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity // J. Nephrol. 2008 Jul-Aug; 21(4):497-502.
- SHELLEKENS H., Follow-on biologics: challenges of the „next generation“ // Nephrol. Dial. Transplant (2005) 20 [Suppl 4]: iv31-iv36.
- SCHMID H., SCHIFFL H., Erythropoiesis stimulating agents and anemia of end-stage renal disease // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2010 Jul; 8(3):164-72.

ОБ АНАЛИЗЕ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЮНОШЕЙ-СПОРТСМЕНОВ И НЕ СПОРТСМЕНОВ

AN ANALYSIS OF THE ADAPTIVE CAPACITY OF YOUNG ATHLETES AND YOUNG PEOPLE UNENGAGED IN SPORTS

СЛИВКИНА Наталья Владимировна

Исполняющая обязанности профессора кафедры Питания и профилактической медицины
АО «Медицинский университет Астана»
Астана, Республика Казахстан

Резюме

У юношей спортсменов нами выявлено более экономное функционирование сердечнососудистой системы, как в покое, так и при нагрузке (орто - пробе) и более высокий адаптационный потенциал, чем у не спортсменов. Однако при перетренировке чаще наблюдается напряжения систем регуляции. В этом плане систематический мониторинг адаптационного потенциала организма с использованием комплекса ORTO EXPERT позволит улучшить функциональные возможности организма спортсменов и повысить их спортивные достижения.

Summary

It was found that young men athletes have a more efficient functioning of the cardiovascular system during both rest and exercise (orthostatic test) and a greater adaptive capacity than at the young people unengaged in sports. However, at overtraining voltage regulation systems is more common. For this purpose, systematic monitoring of the adaptive capacity of the organism with a complex ORTO EXPERT will improve the functionality of sportsmen and improve their sport achievements.

Введение

Здоровье подрастающего поколения формируется под влиянием комплекса биологических, экологических и социальных факторов среды и во многом определяется способностью молодого организма сохранять устойчивость к эндо - и экзо - генным факторам и адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды.

Состояние здоровья человека определяется количеством и мощностью его адаптационных резервов. Поэтому для объективной оценки здоровья и повышения эффективности оздоровительных мероприятий среди подростков должны определяться показатели адаптивности и саморегуляции организма [1, 2, 3, 4].

Одним из наиболее естественных, доступных и эффективных средств повышения адаптационного потенциала являются занятия физической культурой и спортом. Целью нашего исследования, было изучение адаптационных возможностей и сравнительный анализ адаптационного потенциала спортсменов и не спортсменов 17-22 лет.

В исследовании участвовали 12 спортсменов и 40 не спортсменов в возрасте 17-22 лет. Оценка адаптационного потенциала спортсменов и не спортсменов проводилась по методике кардиоитнервалографии Р. М. Баевского с использованием комплекса ORTO EXPERT в состоянии покоя и после ортостатической пробы.

Исходный вегетативный тонус спортсменов и не спортсменов оценивался по показателям частоты сердечных сокращений, стандартному отклонению (SDNN), амплитуды моды (AM0), вариационного размаха (X) (Таблица 1).

Средние значения частоты сердечных сокращений у спортсменов были достоверно ниже, чем у не спортсменов, что свидетельствует об экономной сердечной регуляции у первых. У 50% обследованных спортсменов преобладала симпатическая регуляция, тогда как у не спортсменов преобладание симпатической регуляции выявлялось в 59% случаев. Парасимпатический отдел ВНС у спортсменов преобладал в 33% случаев, у не спортсменов только в 14%. И смешанный тонус ВНС был выявлен среди 17% спортсменов и 27% не спортсменов.

Таблица 1

Оценка исходного вегетативного тонуса спортсменов и не спортсменов

Показатели	Спортсмены	Не спортсмены
ЧСС	65,2±5,27*	75,16±8,97*
SDNN	0,05±0,015	0,066±0,035
AM0	43,0±11,66	41,85±12,9
X	0,23±0,06	0,3±0,15

Примечание: * - $p < 0,05$

Оценка степени напряжения регуляторных систем у спортсменов и не спортсменов 17-22 лет проводилась по показателям индекса напряжения (ИН), мощности сверхнизкочастотных колебаний сердечного ритма (VLF), мощности низкочастотной компоненты (LF), и мощности высокочастотной компоненты (HF) (Таблица 2).

Таблица 2

Оценка напряжения степени регуляции

Показатели	Спортсмены	Не спортсмены
ИИ	121,8±65,9*	171,55±136,4*
VLF	3386,0±2844*	5347,1±5287,1*
LF	1602,0±742*	3515,8±3138,6*
HF	321,8±207*	1439,57±1331,0*

Примечание: * - $p < 0,05$

По мнению многих зарубежных авторов VLF характеризует активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Баевский Р. М. указывает на более сложное влияние со стороны надсегментарного уровня регуляции, поскольку амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением [5]. По нашим данным такая зависимость составляла $r=0,61$. По данным Флейшмана А. Н. (1999) VLF является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами и хорошо отражает энергодефицитные состояния [6]. Нами выявлена значимая корреляционная зависимость между значениями VLF и физической работоспособностью по результатам теста PWC170 ($r=0,41$) и абсолютными значениями МПК ($r=0,42$). В ходе исследований обнаружено, что VLF достоверно выше у юношей - не спортсменов, что может быть обусловлено более низкими показателями физической работоспособности у них.

Хотя западные исследователи считают показатель LF маркером симпатической модуляции сердечного ритма, в настоящее время имеется множество аргументов в пользу того, что медленные волны 1-го порядка с периодом 10-20 секунд характеризуют состояние системы регуляции сосудистого тонуса. У юношей - спортсменов значения LF были достоверно ниже, чем у не спортсменов, что может свидетельствовать о большей активности вазомоторного центра у последних.

Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, как одного из компонентов вегетативного баланса, можно оценить по степени торможения активности автономного контура регуляции, за который ответственен парасимпатический отдел. Вагусная активность является основной составляющей высокочастотного компонента спектра - HF. Достоверное снижение параметра HF, свидетельствующее об усилении симпатических влияний, мы наблюдали у юношей-спортсменов.

Напряжение систем регуляции за счет рассогласования влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС было выявлено среди 58% спортсменов и 42,5% не спортсменов. Регуляция с увеличенным влиянием симпатического отдела ВНС наблюдалась среди 34% спортсменов и 27,5% не спортсменов. Очень высокое напряжение систем регуляции было выявлено среди 8% спортсменов и 17,5% не спортсменов. Что касается нормального состояния систем регуляции, то среди не спортсменов оно было обнаружено в 15% случаев. В то время, как ни у одного спортсмена этот тип регуляции не был выявлен.

При проведении орто - пробы регистрировались показатели среднего значения RR - интервалов (M), стандартного отклонения (SDNN), амплитуды моды (AM0), вариационного размаха (X), моды (Таблица 3).

Таблица 3

Оценка результатов ортостатической пробы

Показатели	Спортсмены	Не спортсмены
M	0,8±0,054*	0,62±0,07*
SDNN	0,059±0,012	0,07±0,033
Мода	0,82±0,06*	0,607±0,09*
AM0	36,25±9,67	40,71±13,78
X	0,29±0,07	0,34±0,13
ИИ	97,97±53,5*	205,94±191,6*
ЧСС	75,46±4,97*	99,2±11,5*

Примечание: * - $p < 0,05$

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о более экономном функционировании сердечно-сосудистой системы, как в покое, так и при нагрузке (ортопробе) у спортсменов, у них же наблюдается и более высокий по большинству показателей адаптационный потенциал, чем у не спортсменов. Однако высокий процент напряжения систем регуляции за счет рассогласования функций симпатического и парасимпатического отделов ВНС, а также преобладания симпатического тонуса у спортсменов в большинстве случаев связан с чрезмерными физическими нагрузками, неадекватными функциональным возможностям организма. В этом плане систематический мониторинг адаптационного потенциала организма с использованием комплекса ORTO EXPERT позволит улучшить функциональные возможности организма спортсменов и повысить их спортивные достижения.

Список литературы

1. АГАДЖАНЫН Н. А., ДЕГТЯРЕВ В. П., РУСАНОВА Е. И., ЕРМАКОВА Н. В. и др. Здоровье студентов. – М.: Изд-во РУДН. 1997. – 199 с.
2. ЕРМАКОВА Н. В., БЕРСЕНЬЕВА А. П. Оценка функциональных возможностей системы кровообращения при динамическом контроле за состоянием здоровья студентов. Методические рекомендации. – М.: Изд-во РУДН, 1994. – 15 с.
3. ЗАХАРЧЕНКО М. П., ЗАХАРЧЕНКО В. М., ЗАХАРЧЕНКО М. М., АЛФИМОВ В. Н., БАРКЕВИЧ В. А. Проблема гигиенической диагностики здоровья в медицине // Гигиена и санитария. – 2005. – № 6. – С. 64-70.
4. МЕЕРСОН Ф. З., ПШЕННИКОВА М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М., 1988. – С. 53-64.
5. БАЕВСКИЙ Р. М., ИВАНОВ Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М., 2003. – С. 14-54.
6. ФЛЕЙШМАН А. Н. Энерго-дефицитные состояния, нейровегетативная регуляция физиологических функций и вариабельность ритма сердца / А. Н. Флейшман // Сборник научных трудов II симпозиума «Медленные колебательные процессы в организме человека: теория, практика, применение в клинической медицине и профилактике». – Новокузнецк, 1999. С. 10-19.

CAZURI CLINICE

SINDROM DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ LA LĂUZĂ CU MULTIPLE COMPLICAȚII PULMONARE ȘI EXTRAPULMONARE (caz clinic)

ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH MULTIPLE PULMONARY AND EXTRAPULMONARY COMPLICATIONS IN THE POSTPARTUM PERIOD: *a case report*

**Victor COJOCARU¹, Ludmila EȚCO², Violeta STASIUC³, Sergiu BEJINARU⁴, Tatiana IAROȘEVICI⁵,
Tatiana CURAJOS⁵, Natalia GAIDĂI⁵, Liliana MOȘNEAGA⁵, Petru RADULOV⁵, Iurie MARCENCO⁶,
Victor OSMAN⁷, Petru LEVCENCO⁸**

¹ - dr. hab. în med., prof. univ., șef catedră Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2

² - dr. hab. în med., prof. cercet., cercetător științific principal IMSP ICȘOSM și C

³ - dr. în med., medic reanimatolog IMSP ICȘOSM și C

⁴ - șef secție Anestezie și Reanimare obstetrical-ginecologică IMSP ICȘOSM și C

⁵ - medic reanimatolog IMSP ICȘOSM și C

⁶ - șef secție Ftiziopneumologie nr. 3, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

⁷ - dr. în med., clinica Otorinolaringologie, Spitalul Clinic Republican

⁸ - medic-endoscopist, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Este prezentat un caz clinic la o pacientă de 36 de ani cu sindromul de detresă respiratorie acută, complicat cu pneumomediastinum și șoc cardiogen cauzat de tamponada extrapericardică aeriană a cordului. Pneumomediastinumul s-a rezolvat în 4 zile. Șocul cardiogen a cauzat insuficiența renală acută și sindromul de CID, care la rândul lor au provocat apariția tromboemboliei arterei pulmonare (în a 11-a zi de tratament) și stare de coma I. Tromboembolia arterei pulmonare a agravat enorm insuficiența respiratorie acută, necesitățile de oxigen au crescut până la maximum. Introducerea surfactantului exogen (în a 16-a zi de tratament) a fost un moment crucial în tratamentul insuficienței respiratorii acute la pacienta discutată, după care necesitățile de oxigen au scăzut esențial. În a 20-a zi de tratament faza oligurică a insuficienței renale acute a trecut în faza poliurică, care a durat 9 zile. În a 7-a zi după restabilirea diurezei adecvate a fost înregistrat un paroxism de tahicardie sinusală până la 200 b/min, care a fost stopat cu succes. Statutul neurologic s-a normalizat aproape complet, însă dereglările de deglutiție au durat până în a 42-a zi de tratament. După 58 de zile de tratament pacienta a fost externată la domiciliu.

Summary

We present a clinical case of a 36-year old woman with Adult respiratory Distress Syndrome, which was complicated with pneumomediastinum and cardiogenic shock because of the extrapericardiac air tamponation of the heart. The pneumomediastinum was resolved in 4 days. Cardiogenic shock provoked acute renal failure with oliguria and DIC syndrome, which caused acute pulmonary embolism (at the 11-th day of the treatment) and neurological aggravation up to coma I. Acute pulmonary embolism changed for the worse pre-existent acute respiratory failure, and the oxygen requirement increased to maximum. An exogenous pulmonary surfactant administration (at the 16-th day of the treatment) was the crucial decision in the management of acute respiratory failure at the discussed patient, because after that the oxygen requirement have considerably decreased. At the 20-th day of treatment oliguria has passed in poliuria, which lasted 9 days. In 7 days after the diuresis normalisation, a paroxysmal sinus tachycardia with heart rate 200 was observed and successfully stopped. Neurological status was nearly completely normalised, but swallowing infringement was observed till 42 day of treatment. After 58 days of treatment the patient was sent home.

Actualitatea

Patologia respiratorie în sarcină și la naștere implică un risc dublu, atât pentru viața mamei cât și a copilului. Insuficiența pulmonară acută crește rata mortalității materne în sarcină

până la 90% comparativ cu 50-60% în afara sarcinii. Incidența insuficienței pulmonare primare este destul de mică comparativ cu alte patologii ce se asociază sarcinii, constituind în mediu 5%. Fiziologia pulmonară este considerabil modificată în

sarcină, ridicând problema conduitei particulare în perioada peripartum [1, 3]. Tratamentul contemporan al insuficienței respiratorii este destul de costisitor, necesitând monitoring sofisticat și individualizat.

Caz clinic

Pacienta C. (nr. fișei 5) în vârsta de 36 de ani a fost admisă în secția de terapie intensivă obstetrical-ginecologică a IMSP ICȘOSM și C pe data 01.01.2010 cu diagnosticul: suspecție de gripa pandemică, pneumonie bilaterală, sindrom de detresă respiratorie faza II-III, insuficiența respiratorie gradul I-II, sarcina 36-37 săptămâni, graviditatea IV generală, nașterea IV, suspecție de HELLP-sindrom, anemie gradul III, boala varicelilor.

Boala a debutat brusc cu 9 zile în urmă, manifestată prin febră (hipertermie până la 38 °C), dureri în gât și semne de intoxicație. După 2 zile de autotratament pacienta a fost spitalizată în spitalul rațional unde s-a stabilit diagnosticul de laringo-faringită acută. Tratamentul administrat (antibiotice, antipiretice, spasmolitice) nu a ameliorat starea pacientei. Bolnavă în continuare cu agravare prin apariția grețurilor, dispneei în repaos, asteniei marcate, tusei uscate și palpitațiilor cardiace. Pacienta a fost transferată în IMSP ICȘOSM și C.

La spitalizare: astenie pronunțată, subnutriție, tegumentele palide, calde, cu acrocianoză. Pastozitatea membrelor inferioare. Respirația – forțată cu includerea mușchilor intercostali și aripilor nasului în actul respirației, auscultativ diminuată bazal bilateral, din dreapta subscapular, raluri crepitante umede pe toată suprafața preponderent din stânga inferior. SpO_2 – 84-86% la FiO_2 – 0,21, FR – 32 min. Zgomotele cardiace ritmice, tahicardie, accentul zg. II la a. pulmonară, suflu sistolic la apex. PA-105/65 mmHg, Ps-99 b/min, ritmic. Abdomenul – mărit în volum din cauza uterului gravid, indolor la palpare. Simptomul Giordano – negativ bilateral. Oligurie. În analiza generală a sângelui: Hb-70 g/l, eritrocite- $2,1 \times 10^{12}/l$, Ht-0,22, trombocite- $92 \times 10^9/l$, leucopenie ($5,0 \times 10^9/l$) cu deviere spre stânga, limfopenie (3%), VSH - 40 mm/oră, timpul de coagulare – 5²⁰-6⁰⁰ minute. În analiza biochimică a sângelui proteina generală – 46,3 g/l, ureea, glicemia, bilirubina, transaminazele, amilaza în limitele valorilor normale. Coagulograma: indexul protrombinic = 115%, fibrinogen = 5,11 g/l. În analiza generală a urinei: proteina în urină = 0,12 g/l. În EAB: pH=7,38, pCO₂=20,8 mmHg, pO₂=43,8 mmHg, AB=11,9 mmol/l, SB=15,8 mmol/l, BE=-13,3 mmol/l, SaO₂=80%.

A fost inițiat tratamentul intensiv (antibacterial, antiviral, antianemic, detoxicant, simptomatic) în conformitate cu Ghidul practic de management al complicațiilor severe a gripei pandemice [4] și conform stării generale a pacientei. În regim de urgență a fost luată decizia de a rezolva sarcina prin operație cezariană, care a fost efectuată sub anestezia epidurală cu suport volemic adecvat și a decurs fără particularități. Au fost extrași doi feți vii prematuri gr. I cu scor Apgar 8/8 la ambii. Postoperator pacienta a fost transferată în secția de terapie intensivă. Monitoringul a inclus PAS, PAD, PAM, PS, PVC, SpO₂, ECG, diureza orară, SpO₂, ECG, diureza orară, metabolismul gazos și acido-bazic, hemoleucograma, coagulograma, analiza biochimică a sângelui, electroliții.

Pe fondalul tratamentului intensiv în perioada postoperatorie precoce insuficiența respiratorie acută se agravează: tahipnea atinge 36 respirații pe min, SpO₂ scade sub 74-76%

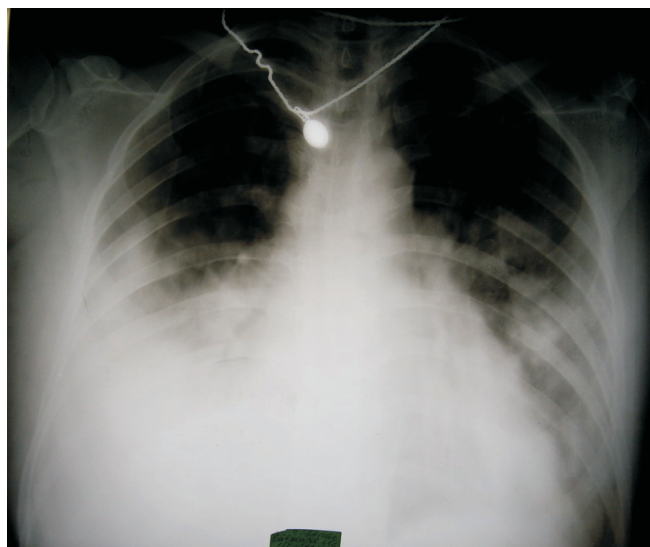


Figura 1. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (1 zi de tratament).

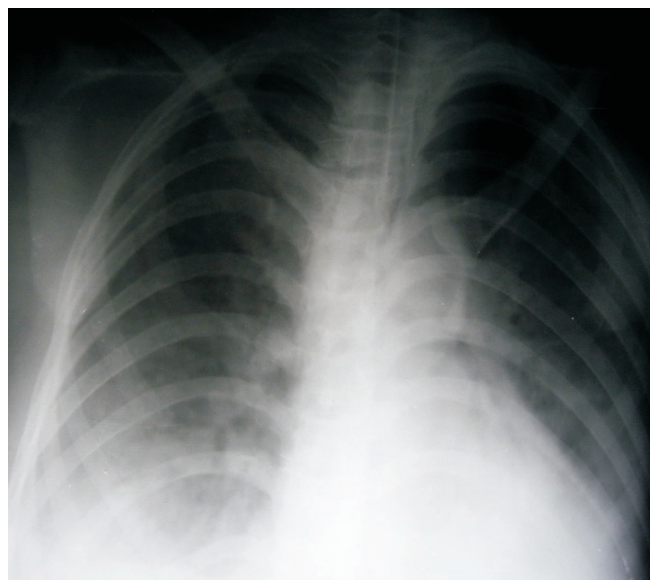


Figura 2. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (5 zile de tratament).

la FiO_2 – 0,21. Pacienta a fost trecută la ventilarea artificială a plămânilor în regim controlat, în care la FiO_2 – 0,7 menține SpO_2 – 93-95%. Coraportul $PaO_2/FiO_2=100-150$, EAB arterial indică alcaloză respiratorie. R-grafia cutiei toracice (Figura 1) a demonstrat: bazal bilateral multiple opacități nodulare, slab intensive, neomogene, cu tendință spre confluență; hili largiți cu structura redusă; conturul diafragmei și mediastinului nu se detreminează. Bronhopneumonie bilaterală cu accent pe dreapta, edem alveolar bilateral.

În următoarele zile pacienta se ventilează în regim SIMV cu suport de presiune, la FiO_2 – 0,45-0,55 menține SpO_2 – 88-94%, FR=24-28 pe minut. Tabloul R-logic cu dinamică pozitivă: cantitatea opacităților s-a redus, pneumatizarea țesutului pulmonar în creștere bilateral, apare conturul mediastinului și hemidiafragmului drept (Figura 2). Însă indexul de oxigenare rămâne în limitele 100-150, se menține alcaloza respiratorie. PA = 100/60 – 115/75 mmHg, PS=65 b/min. În analizele de laborator se menține devierea spre stânga a leucoformulei, limfopenia, proteinuria. Analiza la ARN viral A (H1N1) colectată la internare este infirmată.

Intențiile de a iniția sevrăjul ventilator nu au fost reușite

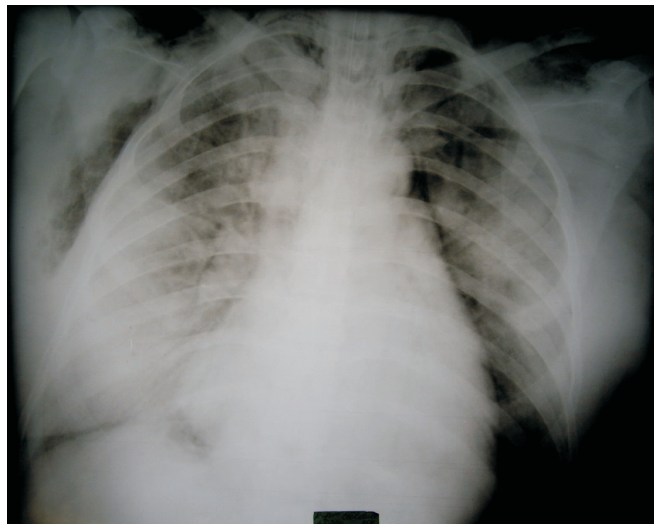


Figura 3. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (a 6-a zi după internare).

(trecerea la regim CPAP se asociază cu creșterea tahipneei până la 40 respirații pe min., scăderea SpO_2 sub 88% și necesitatea majorării FiO_2 peste 0,75). A fost luată decizia de a trece pacienta în regim de ventilare controlată pe fondal de miorelaxare. Acest regim a necesitat majorarea FiO_2 până la 0,85- 0,95 pentru a menține SpO_2 în limitele 86-90%, majorarea Vt până la 500-550 ml, $PEEP=+8$ cmH_2O cu creșterea presiunii în căile aeriene peste 35-40 cmH_2O . Pentru evitarea barotraumei posibile, după restabilirea tonusului muscular pacienta a fost din nou trecută la regim de ventilare SIMV cu suport de presiune cu $FiO_2 - 0,45-0,55$, $Vt - 400-440$ ml (7-7,5 ml/kg). În acest regim Paw constituie 22-30 cmH_2O .

În a 6-a zi de tratament, imediat după efectuarea măsurilor de îngrijire, starea generală a pacientei se agravează brusc. Apare excitația psihomotorie, emfizem subcutan în regiunea toracală și cervicală. TA scade la 80/40-70/35 mmHg, apare tahicardia până la 130 b/min, SpO_2 scade la 74-76%, respirația devine brusc atenuată bilateral. A fost majorat FiO_2 până la 0,75, conectată dofamina în dozele cardiace. Valorile EAB reflectă acidoza respiratorie severă: $pH=7,16$, $pCO_2=91,1$ mmHg, $pO_2=60,9$ mmHg, $AB=23,1$ mmol/l, $SB=24,4$ mmol/l, $BE=+3,5$ mmol/l, $SaO_2=82,9\%$. R-grafia cutiei toracice demonstrează: emfizem subcutan pronunțat lateral și apical bilateral, mediastinul se prezintă clar conturat datorită aerului liber în mediastin. Rg-concluzie - pneumomediastinum (Figura 3).

A fost solicitat chirurgul toracal, care a efectuat inciziile de decompresie subcutană și drenarea spațiului mediastinului superior. La analizele de laborator apare leucocitoza ($13,9 \times 10^9/l$), se menține devierea spre stânga a leucoformulei, progresează limfopenia (8%), scade protrombina (75%) și fibrinogenul (1,78 g/l), crește ureea, apare hiperpotasiemia. Dereglările metabolice sunt cauzate de oligoanurie (diureza constituie 30 ml/oră pe fondal de stimulare intensivă inclusiv cu osmodiuretice). A fost convocat consiliul medical, se concretizează diagnosticul: Perioada de lăuzie - a 7-a zi, stare după operație cezariană, pneumonie bilaterală în segmentele medio-bazale, SDRA faza II-III, pneumomediastinum spontan, tamponada parțială extrapericardică aeriană a cordului, sindrom MODS cu prevalența insuficienței renale, edem cerebral, sindrom CID.

În următoarele 24 de ore s-a reușit de a atinge SpO_2 88-93% pe fondal de $FiO_2 - 0,55-0,65$ cu ventilare în regimuri



Figura 4. R-grafia pacientei C. (peste 4 zile de la pneumomediastinum spontan)

alternante (controlat SIMV), $Vt - 380-420$ ml., $Paw = 20-25$ cmH_2O . Neurologic, cu agravare până la sopor, apare tetraparteza ușoară. Ultrasonografic dimensiunile organelor interne cu creștere în dinamică din cauza stazei, apare ascita, lichid în cavitatea pleurală. PVC crește până la 18-20 cmH_2O . În datele de laborator, deși s-au făcut transfuziile repetate de crioplasmă și crioprecipitat pe fondal de tratament anticoagulant, protrombina constituie 74%, fibrinogen - 1,55 g/l. În analiza biochimică a sângelui crește ureea - 19,4 mmol/l, creatinina - 0,189 mmol/l, $K^+=5,38$ mmol/l, $Na^+=153$ mmol/l, încep să crească aminotransferazele. TA = 120/80 - 110/70 mmHg, însă se menține tahicardia 96-102 b/min. Diureza pe fondal de stimulare (mannitol, furosemid, dofamina în dozele diuretice) atinge 60-100 ml/oră. Efectuate ședințele repetate de plasmofereză izovolemică izooncotică.

Peste 4 zile după apariția pneumomediastinului spontan emfizemul subcutanant s-a rezolvat complet, însă tabloul R-logic cu agravare: bilateral au apărut opacități noi multiple cu confluere, sinusurile costo-diafragmale nu se vizualizează, se înregistrează dilatarea marginilor inimii, apare din nou și progresează edemul pulmonar (Figura 4). În analiza generală a sângelui ureea atinge valorile maxime - 26,0 mmol/l, creatinina - 0,205 mmol/l, aminotransferazele - $ALAT=0,80$, $AsAT=2,34$, ionograma în limitele normei. EAB cu tendință spre alcaloză mixtă. Se menține subfebrilitatea. În următoarele zile diureza cu stimulare intensivă crește până la 100-150 ml/oră. Edemele periferice cu descreștere ușoară.

În a 5-a zi după apariția pneumomediastinului spontan, la un moment dat starea generală s-a agravat brusc. S-a înregistrat concomitent tahipnea, desincronizarea cu aparat de ventilare, creșterea presiunii de vârf până la 50-60 cmH_2O , scăderea SpO_2 până la 69-70% necătând la majorarea FiO_2 până la 0,1, creșterea intensității ralurilor pe toată suprafața plămânilor, tahicardia până la 130 b/min., creșterea PVC până la +20-+25 cmH_2O , creșterea PA până la 145/85 mmHg. Peste 3 minute față și umerii au devenit treptat cianotici. A fost suspectată tromboembolia arterei pulmonare. A fost aplicat tratamentul corespunzător. În mod urgent a fost efectuată ECG, care a înregistrat supraîncărcarea ventricolului drept.



Figura 5. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (peste 2 zile după introducerea surfactantului).

În orele următoare, pe fondalul heparinoterapiei, cianoza feței și a umerilor dispare treptat, însă se menține o acrocianoză moderată. Pacienta se află la ventilare dirijată, presiunea de vârf s-a micșorat până la 25-28 mmHg, însă necesitățile de oxigen s-au mărit la maximum – la $FiO_2 = 0,1$, $SpO_2 = 84-88\%$. PA s-a restabilit la 110-118/65-70 mmHg, Ps-92 b/min, PVC a coborât până la +14-16 cmH₂O. În analiza generală a sângelui timpul de coagulare – $9^{35}-10^{00}$ minute, în coagulogramă protrombina 60%, fibrinogen 2,22 g/l, în EAB: pH=7,31, $pCO_2=80,3$ mmHg, $pO_2=56,0$ mmHg, AB=39,3 mmol/l, SB=32,7 mmol/l, BE=+13,0 mmol/l, $SaO_2=84,7\%$.

În următoarele zile neurologic se înregistrează somn, progresează tetrapareză preponderent din dreapta, pacienta este ventilată practic permanent în regim dirijat, la $FiO_2=0,85-0,1$, $SpO_2=84-86\%$. Din tubul orotraheal se aspiră sputa mucopurulentă în cantități moderate cu conținut hemoragic. Apare tendința spre hipertensiune până la 150/90-175/100 mmHg maximal, corijată în limitele 135/85 – 145/90 mmHg, tendința spre bradicardie 54-60 b/min. PVC= +8-10 cmH₂O. Se mențin edemele periferice generalizate, se menține ascita. Diureza necesită stimulare permanentă. În analiza generală a sângelui leucocitele sunt în descreștere, dispare limfopenia. În analiza biochimică a sângelui urea, creatinina și aminotransferazele cu descreștere treptată în dinamică, coagulograma se normalizează. EAB cu tendință spre alcaloză metabolică. Se înregistrează perioade de hipertermie până la 38,7°C maximal. Tratamentul antibacterian a fost corijat în conformitate cu rezultatele investigației microbiologice și determinarea sensibilității culturilor evidențiate față de preparatele chimoterapeutice. Sunt efectuate fibrobronhoscopiile curative repetate.

Peste 5 zile după tromboembolia arterei pulmonare, timp în care necesitățile de oxigen a pacientei au fost maximale ($FiO_2 - 0,85-0,1$ cu $SpO_2 - 80-86\%$), după efectuarea fibrobronhoscopiei curative, prin intermediul fibrobronhoscopului a fost introdus surfactantul exogen cu insuflare în fiecare bronh segmentar. Introducerea surfactantului a redus vădit necesitățile de oxigen a pacientei (în 48 de ore FiO_2 a fost micșorată de la

0,1 până la 0,55-0,65 cu creșterea SpO_2 de la 80-86% până la 88-93%). Peste 2 zile fost repetată introducerea surfactantului în cadrul fibrobronhoscopiei cu insuflare în fiecare bronh segmentar, ceea ce a permis reducerea FiO_2 până la 0,45-0,35 cu asigurarea $SpO_2=88-94\%$. EAB s-a normalizat treptat. Tabloul R-logic cu ameliorare: pneumatizarea țesutului pulmonar crește bilateral bazal, apare conturul mediastinului, hilii spre structurare, sinusurile libere (Figura 5).

În zilele următoare edemele periferice sunt în descreștere. Totodată, statutul neurologic se agravează. Se constată encefalopatia de origine mixtă (hipoxico-dismetabolică), cu edem cerebral malign, risc de angajare a trunchiului cerebral în foramenul occipital mare. GCS = 6 puncte. Coma I. Tetrapareză severă cu ușoară reducere în mâna stângă.

Pacienta continuă VAP în regimuri alternante (SIMV CPAP, preponderant CPAP cu $FiO_2=0,35-0,45$, $SpO_2=89-94\%$), dar se menține tahipnea 26-28 pe minut, participarea musculaturii auxiliare în actul de respirație. Auscultativ în plămâni murmur aspru, atenuat din dreapta infero-posterior, raluri mixte crepitante bazal bilateral preponderent din dreapta. Continuă fibrobronhoscopia curative. Valorile a mai multor indici de laborator se normalizează. Coagulograma se menține la limita de jos a normei (protrombina = 80%, fibrinogen = 2,7 g/l), cu normalizarea definitivă în continuare. În analiza generală a urinei urme de proteină. EAB cu tendință spre alcaloză respiratorie ușoară cu $pCO_2=27,6-33,7$ mmHg.

În a 20-a zi de terapie intensivă (a 13-a zi după pneumo-mediastinum spontan) intensitatea diurezei crește brusc, se constată poliuria (izohiperstenuria cu densitatea 1020, urină preponderent alcalină), care atinge 7-11 litri de urină pe zi (300-500 ml/oră). În perioada aceasta tratamentul infuzional a fost efectuat și corijat în strictă conformitate cu datele ionogramei, a valorilor PVC care s-au menținut în limitele +2+4 cm H₂O. Volumul soluțiilor administrate a fost majorat preponderent din contul lichidelor introduse în sonda nazogastrală. Edemele periferice s-au redus complet. Peste 9 zile densitatea urinei începe să scadă, diureza devine dependentă de cantitatea lichidelor administrate, reacția urinei devine neutră și apoi acidă.

Se înregistrează ameliorarea progresivă a statusului neurologic. Pacienta își recapătă cunoștința clară, se restabilesc treptat mișcările voluntare în extremități, dar cu întârziere din dreapta. După consultația cu medicul kinetoterapeut pacienta a primit o cură de masaj curativ.

Luând în considerație intubarea îndelungată și apariția dificultăților în timpul ultimei reintubări fibrobronhoscopice din cauza edemului epiglotei și a rădăcinii limbii, în a 26-a zi de intubare, a fost efectuată traheostomia. În următoarele zile

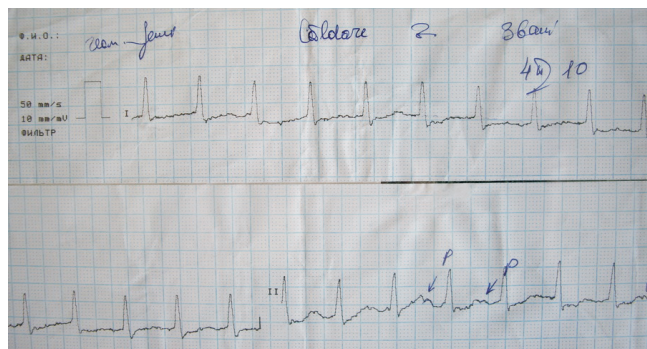


Figura 6. ECG a pacientei C. efectuată în timpul paroxismului de tahicardie sinusală

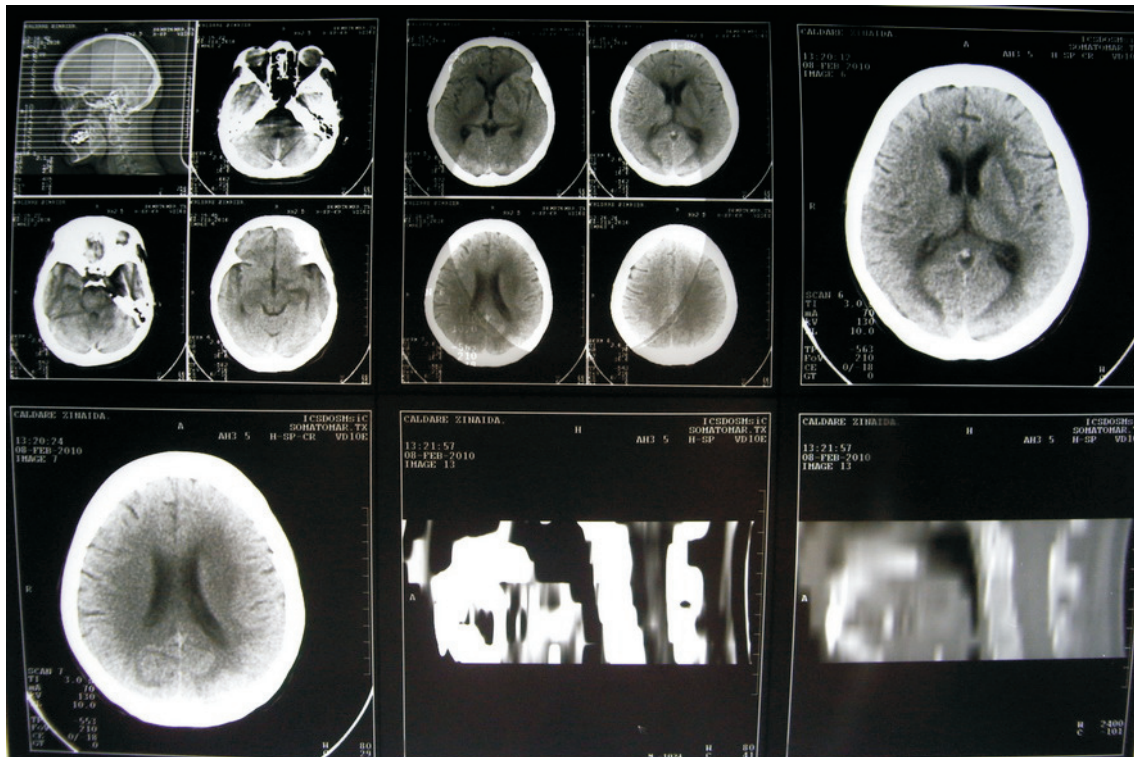


Figura 7. Tomografia computerizată cerebrală a pacienti C. (peste 37 zile de tratament).

pacienta continuă CPAP prin canula traheostomică, dar cu creșterea treptată progresantă a perioadelor de respirație spontană cu aer umezit și încălzit. La $FiO_2=0,35$ $SpO_2=92-96\%$. Se menține tahipnea până la 24-26 pe minut, însă fără participarea musculaturii auxiliare în actul respirator. Din trahee se aspiră sputa mucopurulentă vâscoasă în cantități mici. Se menține subfebrilitatea periodică.

Manjeta tubului traheostomic practic permanent este umflată din cauza actului de deglutiție neefectiv, aspirării salivei. Saliva se elimină permanent din stoma traheală, dar mai abundent în actul de deglutiție. Fiind decanulată pacienta vorbește, însă peste 30 de minute apare tusea chinuitoare, care este provocată de pătrunderea salivei în laringe și în trahee. Pacienta continuă alimentarea prin sonda nazogastrală.

Presiunea arterială se restabilește treptat în limitele 100-110/70 mmHg, PS=98 b/min. În a 34-a zi de tratament după schimbarea canulei traheostomice și aspirarea din trahee a fost înregistrat un paroxism de tahicardie sinusală până la 200 b/min, care nu a fost asociat cu agravarea stării generale (Figura 6). Paroxismul a fost cupat cu succes cu verapamil.

Peste 36 zile de tratament pacienta se mișcă activ în pat. Respiră preponderant spontan prin canula traheostomică, la $FiO_2=0,21$ menține $SpO_2=90-93\%$. Se păstrează tahipnea până la 26-28 pe minut. Auscultativ respirația rămâne diminuată în lobii inferiori, se mențin raluri buloase mici subcrepitante pe dreapta inferioară. Se înregistrează tusea productivă cu expectorația sputei sero-mucoase în cantități mici. Este afebrilă.

Ecocardiografia efectuată peste 37 de zile de tratament a demonstrat: tahicardie, cavitățile cordului nu sunt dilatate, funcția de pompă a miocardului ventricolului stâng în normă. PVM gr. I, insuficiența mitrală gradul I.

Tomografia computerizată cerebrală efectuată peste 37 de zile de tratament a determinat un focar ischemic în regiunea capsulei externe a emisferei stângi (Figura 7).

Luând în considerație faptul că saliva continuă să se elimine prin stoma traheală, peste 14 zile după traheostomie a fost efectuată laringoscopia indirectă care a înregistrat patologie. La fibroesofagogastroscoapie s-a constatat spasmul sfincterului esofagian superior (constrictorului inferior al faringelui) rezistența căruia a fost înfrântă cu greu după mai multe încercări. La fel a fost determinată lipsa peristaltismului esofagian. Fibrofaringolaringotraheoscopia cu insuflare în esofag nu a înregistrat prezența fistulei traheoesofagiene. A fost exclusă stenoza laringeană. Laringoscopia inferioară în timpul probei de deglutiție cu pâine a evidențiat pătrunderea fragmentelor în spațiul sub corzile vocale. A fost recomandată antrenarea actului de deglutiție cu condiția că



Figura 8. R-grafia cutiei toracice a pacienti C. (peste 41 de zile de tratament).

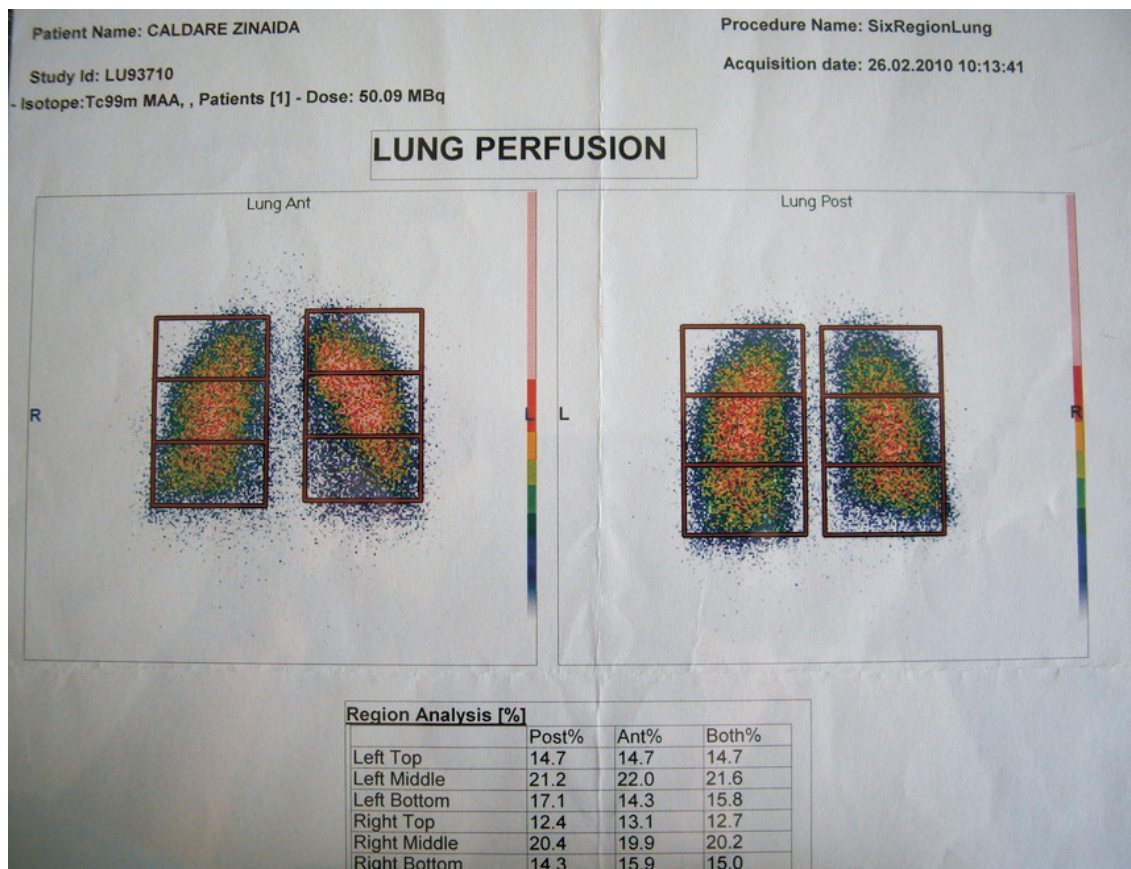


Figura 9. Scintigrafia pulmonară efectuată peste 57 de zile de tratament

manjeta canulei taheostomice este umflată. La finele procedurii pacienta a fost îndemnată să beie de sine stătător apă din cană pentru a antrena relaxarea constrictorului inferior al faringelui în cursul actului de deglutiție. Alimentarea a continuat prin sonda nazogastrală. În următoarele zile pacienta continuă antrenamentul. Treptat deglutiția a devenit mai efektivă, a fost înlăturată sonda nasogastrală, iar peste 3 zile a fost înlăturată definitiv și canula traheostomică.

Tabloul R-logic cu ameliorare progresivă: s-a mărit pneumatizarea țesutului pulmonar, bazal bilateral câmpurile pulmonare devin mai transparente, sinusurile libere, contururile mediastinului și diafragmului se vizualizează mai bine (Figura 8).

Scintigrafia plămânilor efectuată după 57 zile de la internare a demonstrat scăderea relativă a fluxului pulmonar în regiunea superioară a pulmonului stâng, distribuția neuniformă a substanței radiologice în ambii plămâni (Figura 9).

Dinamica neurologică pozitivă continuă. După 46 zile de tratament pacienta desinestător se scoală din pat, umblă fără sprijin. După 50 de zile este transferată în IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie secția neurorecuperare unde s-a aflat 8 zile și a fost externată la domiciliu.

Discuții

Infecțiile pulmonare acute, inclusiv cele de origine virală, la gravide pot avea evoluția severă cu dezvoltarea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare, deseori cu final dramatic. Adresarea tardivă însoțită de inițierea tratamentului intensiv cu mare întârziere a declanșat la gravida prezentată în acest caz perturbări severe în multiple organe și sisteme, declanșând sindromul MODS.

Evoluția critică a stării generale a pacientei în perioada postoperatorie precoce *probabil a fost determinată de sindromul de detresă respiratorie acută, sindromul de CID, dereglările severe a metabolismului acidobazic și gazos, agresia anestezică și chirurgicală.*

Ventilarea artificială în regim asistat a fost ținută spre micșorarea hipoxemiei utilizând presiuni în contur. Această metodă a fost sistată, deoarece la ridicarea PaO₂ la nivel quasinormal se asocia cu scăderea relevantă a PaCO₂ până la nivele critice. Ventilarea artificială la pacienții cu ARDS este periculoasă din punct de vedere a riscului major de barotraumă în urma scăderii elasticității plămânilor, care după datele statistice se produce cel mai frecvent la a 6-a zi de ventilare. Aceasta a avut loc și la pacienta discutată în caz. Cu toate că volumurile de ventilare s-au respectat (7-7,5 ml/kg), barotrauma la pacienta aceasta s-a produs, probabil, din cauza procesului inflamator avansat care a micșorat esențial capacitățile pulmonare. Tamponada aeriană extrapericardică a inimii a provocat șocul cardiac. Ulterior s-a creat un cerc vicios care a inclus pe fondalul patologiei pulmonare și cardiace severe insuficiența renală și sindromului CID. Valorile joase a protrombinei și fibrinogenului în următoarele 4 zile după barotraumă, pe fondalul transfuziilor repetate de crioplasmă, crioprecipitat și heparinoterapie au fost determinate de consumarea factorilor de coagulare în exces, ceea ce a cauzat la urmă tromboembolia arterei pulmonare.

După instalarea tromboemboliei arterei pulmonare necesitățile de oxigen a pacientei au crescut la maximum, și în următoarele 5 zile pacienta era supusă ventilării cu oxigen 100%, cu intervale mici de reducere a FiO₂ până la 0,8, menținând SpO₂ în limitele 80-88%. Insuficiența respiratorie acută în condițiile

respective se agrava posibil din cauza efectului toxic al oxigenului asupra surfactantului și din cauza atelectaziilor provocate de necesitatea micșorării V_t și presiunilor în contur din cauza pneumomediastinului și tamponadei extrapericardice aeriene. În condițiile acestea introducerea surfactantului a fost foarte binevenită și a avut efect benefic vădit.

Ictusul cerebral s-a produs probabil în perioada șocului cardiogen cauzat de tamponada extrapericardiacă aeriană a cordului. În zilele următoare encefalopatia s-a agravat din cauza edemului cerebral condiționat de insuficiență renală și dereglările severe în regimul acidobazic și gazos. După introducerea surfactantului insuficiența respiratorie a început să se rezolve, a crescut SpO_2 , însă din cauza alcalozei care iarăși a început să predomine în EAB, curba de disociere a oxihemoglobinei s-a mutat la stânga, ceea ce a cauzat hipoxia tisulară și agravarea statutului neurologic. Utilizarea adecvată a diureticelor de ansă și a osmodiureticelor a permis trecerea insuficienței renale acute din faza oligurică în faza poliurică.

Paroxismul de tahicardie sinusală care s-a înregistrat ulterior în perioada de reconvalescență a pacientei a fost

condiționat patofiziologic de mai mulți factori: dereglările electrolitice posibile care au apărut în perioada de poliurie cu toate că tratamentul infuzional a fost efectuat în conformitate cu ionogramă, alcaloza respiratorie care a dereglat intrarea în celulă a magneziului necătând la valorile serice normale.

Concluzie

Infecțiile pulmonare la gravide mai ales în trimestru II și III de sarcină au o evoluție neprevăzută cu apariția frecventă a complicațiilor pulmonare și extrapulmonare, la dezvoltarea cărora pe fondalul terapiei intensive este necesar de a ridica problema rezolvării sarcinii. Terapia respiratorie este necesar de a fi efectuată cu menținerea parametrilor metabolismului acidobazic la nivel quasinormal pentru a nu permite hipoxemie, hipocapnie sau hipercapnie cu valori critice. Dereglările pulmonare severe sunt însoțite de disfuncții și dezordini în multiple organe și sisteme. O atenție deosebită necesită îngrijirea sistemului hemostazic pentru profilaxia eventualelor complicații severe (sindrom de CID) în perioada de naștere și lăuzie.

Bibliografie

1. BOȚIANU A., BOȚIANU P. – Sindromul de detresă respiratorie acută. Târgu-Mureș, 2001.
 2. BREAM-ROUWENHORST H., BELTZ E., ROSS M., MOORES K., - Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(1): p. 29-36.
 3. CERNEA D., CERNEA N. Principii de anestezie și terapie intensivă în obstetrică. Craiova, 2003
 4. COJOCARU V., BORȘ M., COJOCARU D. - Ghid practic de management al complicațiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1). Chișinău, 2009.
 5. DAVIDSON W., DORSCHIED D., SPRAGG R., SCHULZER M. - Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit Care* 2006;10(2): p. 41-45
 6. GAMMON R., SHIN M., BUCHALTER S. - Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest* 1992 Aug ; 102 (2): p. 568-572.
 7. JACOBSON W., PARK G. - Surfactant and adult respiratory distress syndrome. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70(5): p. 522-526.
 8. MACLAREN R., STRINGER K. A. - Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy* 2007; 27(6): p. 860-873.
 9. ZAMBON M., VINCENT J. - Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008; 133(5): p. 1120-1127.
-

ENDOMETRIOZA APENDICELUI VERMICULAR CE A SIMULAT APENDICITA ACUTĂ

V. HOTINEANU¹, A. ILIADI², A. FERDOHLEB², C. ILIADI-TULBURE³, N. UNGUREANU⁴, V. SÎRGHI⁵

Catedra 2 Chirurgie USMF „Nicolae Testemițanu”

1 – profesor universitar, dr.hab.șt.med;

2 – conferențiar universitar, dr.șt.med;

3 – asistent universitar, dr.șt.med;

4 – medic morfopatolog;

5 – medic rezident.

Rezumat

Autorii relatează un caz clinic de endometrioza apendicelui vermicular. Pacienta în vârstă de 22 ani s-a internat cu acuze clasice de apendicită acută. Examenul paraclinic efectuat a stabilit modificări caracteristice. A fost efectuată laparotomia Mc-Burney pe dreapta, intraoperator fiind depistate congestia apendicelui și o formațiune de volum mobilă, de 1,5 cm. Examenul histomorfologic a confirmat diagnosticul anterior. Este necesar consultația medicului ginecolog pentru un tratament hormonal complex.

Summary

The authors report a clinical case of endometriosis of the appendix. 22 year old patient was admitted with acute appendicitis classic blame. Paraclinical examination established characteristic changes. A laparotomy was performed on the right Mc-Burney. Appendix congestion and mobile formation volume of 1,5 cm were detected intraoperatively. Histomorfologic examination confirmed the previous diagnosis. Gynecologist consultation is necessary for complex hormonal treatment.

Actualitatea problemei

Endometrioza tractului gastro-intestinal are o frecvență redusă și este asimptomatică. Cauza manifestărilor clinice poate fi ocazională: apendicita acută (1,2,3), perforația unui organ cavităar (4,5), invaginația (6,7) sau hemoragia gastro-intestinală (8). Endometrioza apendicelui vermicular este o patologie extrem de rară, definită ca prezența țesutului endometrial situat ectopic în pereții apendicelui, fiind caracteristică pentru femeile de vârstă fertilă. Endometrioza apendicelui vermicular asociată

este frecvent cu prezența miomului uterin și a disfuncțiilor menstruale (1,2).

Vă relatăm un caz de endometrioza apendicelui vermicular, care, din punct de vedere clinic, se prezintă ca apendicită acută.

Pacienta D., în vârstă de 22 ani, foaia de observație nr.720, a fost internată în mod urgent, pe data de 11.01.2011, în secția chirurgie viscerală, Spitalul Clinic Republican, după 2 zile de la debutul maladiei cu durere în fosa iliacă dreaptă, vomă, anorexie. Anamneza obste-



Fig. 1-2. Apendicele vermicular, aspect macroscopic și secțiune (piesa anatomică formalinizată)

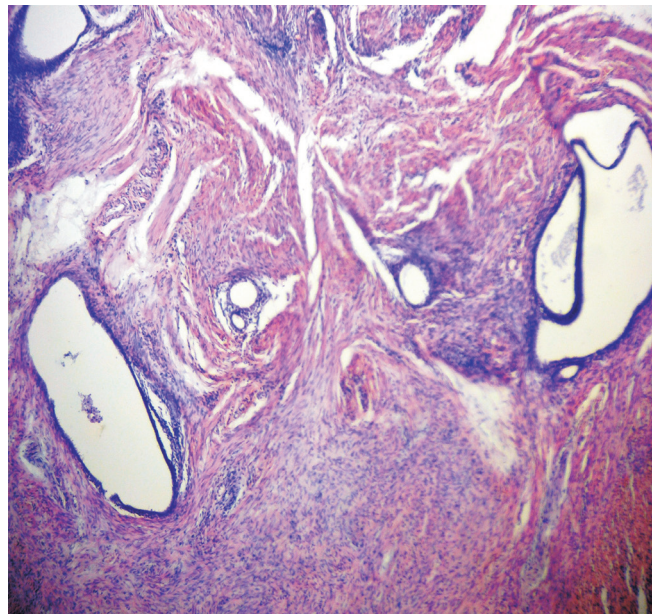
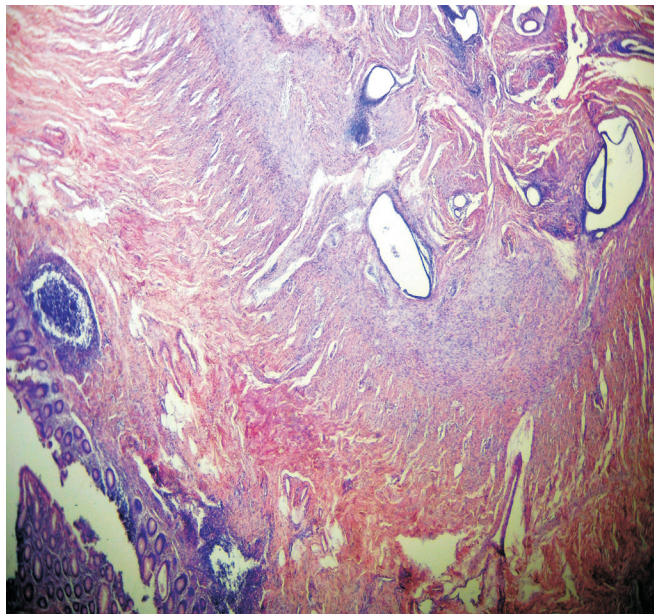


Fig. 3-4. Aspect histomorfologic al apendicelui cu focare de endometrioză „glande endometriale uterine” în stratul muscular extern

trical-ginecologică este prezentată de: ciclul menstrual neregulat, în special pe parcursul ultimului an, prima zi a ultimei menstruații – 05.01.2011 (cu 5 zile înainte de internare). Pacienta este nulipară, nu prezintă anamneză obstetricală complicată. A fost consultată, în mod regulat, de medicul ginecolog, timp de 2 ani, în legătură cu diagnosticul de infertilitate primară.

Examenul obiectiv

Starea generală satisfăcătoare. Examenul fizic evidențiază subfebrilitate - 37,2°C, tensiunea arterială - 120/70 mmHg, pulsul - 84 bătăi/minut, frecvența respiratorie - 18 respirații /minut. Sistemul cardio-pulmonar - fără particularități patologice. Examenul abdominal relevă forma obișnuită a acestuia, cu participare simetrică în actul de respirație. Palpator - defans muscular și dureri locale în punctul McBurney, sensibilitatea peretelui abdominal în regiunea iliacă pe dreapta. Simptomul Rowzing, Bartolmer-Michelson, Koher - slab pozitive. Examinare per vaginam - sensibilitate palpatorie în proiecția anexelor pe dreapta, lipsa vreunei formațiuni ovariene, fornixurile posterioare bilateral indolore, adânci, eliminări vaginale, mucoase moderate.

Examenul clinic, investigațiile de laborator (leucocite în sânge - 15400 /mm³, 73% neutrofile segmentate) și imagistice au confirmat diagnosticul de apendicită acută, care a prezentat indicație pentru efectuarea tratamentului chirurgical.

Intervenția chirurgicală

A fost efectuată laparotomia Mc-Burney pe dreapta. Intraoperator a fost depistat apendicele vermicular ușor congestionat, cu dimensiunile de 8,0 x 0,5 cm la cel mai mare diametru, în porțiunea distală s-a apreciat o formațiune de volum, mobilă, de 1,5 cm, cu cheag de sânge proaspăt, limitat pe seroasa local, violacee. Secțiunea excizată a apendicelui a demonstrat epiteliul mucoasei intact. În bazinul mic, a

fost depistat lichid hemoragic, în cantitate nesemnificativă (fig. 1,2).

Examenul histomorfologic a prezentat: glande endometriale ectopice, cu stroma îngroșată, în musculatura proprie și subseroasă, hemoragie la vârful apendicelui. (fig. 3,4) Diagnosticul histomorfologic de endometrioză apendiculară a exclus reacția inflamatorie în pereții apendicelui vermicular.

Discuții

Prezența hemoragiei recente în lamina proprie din apendice, este considerată a fi responsabilă pentru dureri în fosa iliacă dreaptă, simptome ale apendicitei acute. Mittal et al. (1,2) a constatat că în 56% de cazuri de endometrioză, este afectat corpul apendicelui, în 44% de cazuri - vârful, cu implicarea stratului muscular și seromuscular; în ambele cazuri tunică mucoasă nu este implicată. Focare de endometrioză pot fi depistate în mușchi, seroasă și subseroasă. Nu a existat nici o corelație între localizarea histologică a focarelor de endometrioză și simptomele pacientelor (2,10). Pacientele cu endometrioză apendiculară, care au avut un diagnostic preoperator de apendicită acută, s-au recuperat satisfăcător după apendicectomie (1,3), simptomele abdominale acute au dispărut complet, însă durerile abdominale au recidivat. Acest lucru se constată la asocierea endometriozei cu localizare pe organele genitale (uter, ovar, trompe).

Concluzie

- Endometrioză apendiculară este o patologie asociată, rar diagnosticată în perioada preoperatorie.
- Diagnosticul clinic este stabilit în baza examenului histomorfologic, în lipsa reacției inflamatorii în pereții apendicelui vermicular.
- Asocierea extraintestinală a endometriozei, confirmată histomorfologic, necesită consultul medicului ginecolog, pentru examen clinic specific în dinamică și tratament hormonal complex.

Bibliografie

1. Mittal V.K., Choudhury S.P., Cortez J.A. Endometriosis of the appendix presenting as acute appendicitis. *Am J Surg* 1981; 142:519-21.
 2. Langman J., Rowland R., Vernon-Roberts B. Endometriosis of the appendix. *Br J Surg* 1981; 68:121-4.
 3. Overton R.W., Creagh R.E., Ahmed A. Endometriosis of the appendix. *JAMA* 1973; 223:1288-9.
 4. Gini P.C., Chukudebelu W.O., Onuigbo W.I. Perforation of the appendix during pregnancy: a rare complication of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:456-8.
 5. Nakatani Y., Hara M., Misugi K., Korehisa H. Appendiceal endometriosis in pregnancy. Report of a case with perforation and review of the literature. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37:1685-90.
 6. Mann W.J., Fromowitz F., Saychek T., Madariaga J.R., Chalas E. Endometriosis associated with appendiceal intussusception. A report of two cases. *J Reprod Med* 1984; 29:625-9.
 7. Sakaguchi N., Ito M., Sano K., Baba T., Koyama M., Hotchi M. Intussusception of the appendix: a report of three cases with different clinical and pathologic features. *Pathol Int* 1995; 45:757-61.
 8. Shome G.P., Nagaraju M., Munis A., Wiese D. Appendiceal endometriosis presenting as massive lower intestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1881-3.
-