

ARTICOLE ORIGINALE

COMPLICAȚIILE PERITONEALE ALE CHISTULUI HIDATIC HEPATIC

PERITONEAL COMPLICATIONS OF THE HYDATID DISEASE OF THE LIVER

Rezumat

Au fost examinați 16 bolnavi cu chist hidatic hepatic erupt în cavitatea peritoneală și 51 bolnavi cu chist hidatic hepatic diseminat în cavitatea peritoneală. Bărbați au fost 30, femei-37 în vârstă de la 15 până la 65 ani. Diagnosticul este dificil. Bolnavii cu această complicație deseori sunt operați cu diagnosticul fals de apendicită acută, ulcer gastric și duodenal perforat, colecistită acută etc.. Este indicată operația de urgență care puțin se deosebește de cea pentru peritonită. Pentru profilaxia diseminării intraoperatorii importanță primordială aparține izolării cavității peritoneale. Puncția și evacuarea conținutului chisturilor cu instrumente speciale, asanarea minuțioasă a întregii cavități peritoneale.

Constantin ȚÎBÎRNĂ,

Vladimir HOTINEANU, Liviu ANDON,

Elvira ANDON, Galina PAVLIUC

Catedra 2 chirurgie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Sixteen patients with liver hydatid cysts erupted in the abdominal cavity and 51 with dissemination of hydatid cyst in the abdominal cavity were examined. There were 30 male and 37 female patients aged between 15 and 65 years. Diagnosis is difficult. Patients with this complication are often operated for acute appendicitis, perforated gastric and duodenal ulcer, acute cholecystitis etc. The urgent operation is indicated, almost the same as for acute peritonitis. It is very important to isolate abdominal cavity, to use special instruments for evacuation of the cyst contents and careful sanitation of the whole abdominal cavity to prevent the dissemination during the operation.

Actualitatea problemei

Complicațiile peritoneale prin multitudinea de aspecte clinice și prin evoluția, de regulă, către agravare, reprezintă unul dintre cele mai grave tablouri clinice din evoluția chistului hidatic hepatic, care sânt întâlnite cu o frecvență de la 5% până la 43% [8, 1, 5, 12, 7, 6, 16, 17, 15, 18, 14].

Puia I.C. și coaut.,2004, pe parcurs de 10 ani au analizat 160 pacienți cu chist hidatic hepatic, unde în 6 cazuri chistul a fost erupt în cavitatea peritoneală [10]. Ecografia în 4 cazuri a suspectat un chist hidatic hepatic erupt în cavitatea peritoneală. Di Cataldo A. și coaut.2005 au publicat o complicație rar întâlnită a chistului hidatic hepatic – perforare în cavitatea peritoneală cu tablou clinic de abdomen acut și șoc anafilactic. La laparotomie, efectuată în mod urgent, sa depistat 8 litri de lichid turbure cu generații. După operație semne anafilactice nu s-au observat posibil din cauza că supurarea conținutului a inactivat componentul alergic a chistului hidatic [4].

Derici H. și coaut.2006 au analizat rezultatele rupturii chistului hidatic hepatic în cavitatea peritoneală la 17 pacienți pe parcurs de 18 ani. Chisturi hidatice multiple în ficat și abdomen au fost prezente în 14 cazuri. Cauza rupturii în 5 cazuri a fost trauma abdomenului [3].

Insuficiența vasculară acută, urticaria și edemele sânt semnele sugestive a șocului anafilactic cauzat de ruptura chistului hidatic [9, 11, 13]. Diagnosticul perforării chistului hidatic în cavitatea peritoneală deseori este dificil. Bolnavii cu această complicație frecvent sunt operați cu diagnosticul fals: apendicită acută, ulcer gastric perforat, colecistită acută etc.. Datele aduse arată că această problemă continue să rămână actuală.

Scopul

Prezentarea experienței noastre în diagnosticul și în tratamentul rupturilor chistului hidatic hepatic în cavitatea peritoneală și consecințele lor.

Material și metode

Au fost examinați 16 bolnavi cu chist hidatic hepatic rupt în cavitatea peritoneală și 51 bolnavi cu chist hidatic hepatic diseminat în cavitatea peritoneală pe indici de incidență, manifestări clinice, rezultatele examinărilor de laborator și imagistice, metode de intervenții chirurgicale și complicații postoperatorii. Bărbați au fost 30, iar femei-37 în vârstă de la 15 până la 65 ani.

Rezultate și discuții

Mai frecvent se rup chisturile hidatice voluminoase și supurate situate la suprafața ficatului, care au fost întâlnite în 5 cazuri, însă se mai pot rupe și chisturi hidatice necomPLICATE. Cauza nemijlocită, care duce la ruptură, servește trauma care a fost întâlnită într-un caz, schimbarea bruscă a presiunii intraabdominale la efort fizic – la 3 bolnavi. La ceilalți 12 pacienți cauza nemijlocită a rupturii nu a fost depistată. Ruptura chistului hidatic în cavitatea peritoneală deseori este neașteptată și poate aduce la peritonită hidatică închistată sau la peritonită generalizată.

În tabloul clinic al rupturii tipice a chistului hidatic în cavitatea peritoneală se pot evidenția perioada de șoc anafilactic întâlnită în două cazuri, ameliorare falsă și peritonită. Momentul rupturii tipice s-a manifestat cu debut acut, dureri violente în abdomen. Starea generală a bolnavilor este extrem de gravă. Poziție forțată, tegumentele pale, fața transpirată, pulsul filiform, TA scăzută.

În cazuri cu debut atipic când se perforază chistul hidatic supurat semnele de șoc anafilactic lipsesc sau sânt puțin pronunțate. Perioada a doua, de ameliorare falsă, este mai prelungită, iar peritonita hidatică este de obicei răspândită. Perforarea în cavitatea peritoneală este însoțită de durere pronunțată, care treptat cuprinde tot abdomenul, se asociază febra, tahicardia, la unii bolnavi dispare formațiunea palpabilă în abdomen.

Din cei 16 bolnavi cu ruptură a chistului hidatic în cavitatea peritoneală unul a fost internat pentru traumă închisă a abdomenului, altul pentru ocluzie intestinală, iar 12 pentru abdomen acut, inclusiv 6 pentru apendicită acută iar intraoperator a fost depistat chist hidatic hepatic rupt în cavitatea peritoneală. Aducem un caz pe care l-am considerat semnificativ.

B.S. 25 ani, internat în clinică la 10.03.1979 cu acuze de dureri acute în abdomen, grețuri și vomă. Este bolnav pe parcurs de 4 - 5 ore. Pulsul 86 /min, ritmic, TA 100/60 mm/Hg. Limba este uscată. Abdomenul moderat încordat, mai pronunțat în regiunea iliacă dreaptă, puțin participă la respirație. Semne peritoneale pozitive. Analiza sângelui: Leucocite - $27,6 \times 10^9$. Cu diagnosticul Apendicită acută, peritonită difuză bolnavul în mod urgent a fost operat. La laparotomie prin abordul chirurgical median s-a depistat chist hidatic 7x8 cm. pe fața anterioară a lobului drept a ficatului, aderat cu peritoneul, rupt în cavitatea peritoneală. Mărimea rupturii 0,2 x 0,3 cm. Pe canalul lateral drept a cavității peritoneale și în regiunea iliacă dreaptă lichid turbid și vezici fiice în diferite stadii de mortificare, care au fost înlăturate. Suplimentar au fost înlăturate vezicule fiice, lichid turbid și rămășiți de membrană proliferă din chistul hidatic hepatic rupt. Cavitatea peritoneală și cavitatea fibroasă din ficat a fost spălată cu soluție fiziologică, parțial au fost înlăturați pereții fibroși și drenată cavitate reziduală. Drenarea separată a cavității peritoneale. Diagnosticul postoperator: Boala hidatică. Chist hidatic supurat a lobului drept a ficatului erupt în cavitatea peritoneală. Peritonită seroasă difuză. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități deosebite și la 30-03-79 a fost externat în stare satisfăcătoare. Alteori durerile violente peste scurt timp se micșorează sau dispar și peste câteva luni sau câțiva ani la acești bolnavi se depistează desiminarea chistului hidatic în cavitatea peritoneală.

Tabloul clinic a desiminării chistului hidatic în cavitatea peritoneală depinde de starea, mărimea și localizarea chistului și dereglarea funcției organelor cavității peritoneale. De rând cu semne de intoxicare și alergice este specific mărirea treptată și progresivă a abdomenului în volum. Se evidențiază asimetria abdomenului.

La palparea abdomenului se determină formațiuni tumorale de consistență dur elastică, nedureroase sau puțin dureroase. Aducem un caz de aderesare tardivă:

B.R. 37 ani, a fost internată în clinică la 4-10-89 cu acuze de dureri în abdomen, grețuri, astenie, scădere ponderală. Sa îmbolnăvit în 1987 acut cu dureri violente în abdomen, care treptat au dispărut, dar bolnava a observat că abdomenul se mărește în volum. Sa adresat la medic, care a suspectat că se dezvoltă ciroză hepatică, ascită. În luna octombrie 1989 sa efectuat ecografia abdomenului și sa depistat Boala hidatică. Chisturi hidatice a ficatului, pancreasului, splinei și organelor din bazinul mic. A fost îndreptată în clinică. La internare stare de gravitate medie. tegumentele de culoare roz - pală. Pulsul 86/min., TA 100 / 60 mm Hg. Abdomenul moderat mărit în volum, dureros pe tot parcursul. Se determină formațiuni tumorale și lichid liber în

cavitatea peritoneală.

Examinările de laborator a fost fără particularități. Reacția serologică RHA din 16.10.1989 - 1:1024. S-a apreciat diagnosticul de Boala hidatică, Chisturi hidatice a ficatului, pancreasului, splinei și organelor bazinului mic. Sa efectuat operația Laparotomie prin incizie mediană lărgită.

În cavitatea peritoneală 9 litri de conținut purulent cu amestec de bilă și chisturi hidatice fiice multiple. Sa depistat chistul hidatic cu dimensiuni 15x18 cm. situat în lobul drept a ficatului $S_{6,7,8}$. Mărimea rupturii 0,3x0,5 cm. În $S_{4,5}$ au fost depistate 3 chisturi 5x8 cm. care au fost evacuate de lichid hidatic și chisturi fiice. În epiploon 3 chisturi 10x12 cm și 3 chisturi în fundul de sac Douglas. Chisturile din sacul Douglas au fost extirpate iar cele din epiploon - înlăturate în bloc împreună cu epiploonul. La chistul hidatic din ficat s-a efectuat perichistectomia parțială cu drenarea cavității reziduale. Cavitatea peritoneală a fost spălată cu rifampicină 150 mg. și drenată.

Însămânțarea conținutului din cavitatea peritoneală a depistat B. piocianus rezistent la toate antibioticele. Diagnosticul postoperator: Boala hidatică. Chist hidatic a lobului drept a ficatului $S_{6,7,8}$, rupt în cavitatea peritoneală. Chisturi hidatice multiple a organelor cavității peritoneale. Peritonită difuză purulentă. Perioada postoperatorie a decurs greu. A fost externată la 18.01.1990 în stare satisfăcătoare.

Ruptura chistului hidatic în cavitatea peritoneală liberă determină o peritonită hidatică generalizată care se mai numește echinococoză secundară difuză peritoneală caracterizată prin multitudinea recidivelor hidatice peritoneale, pentru care la bolnavi se efectuează intervenții chirurgicale repetate. Aducem un caz tipic pe care l-am considerat concludent:

B. P., 15 ani, fișa de observație 14911, a fost internat la 21.10.1981 cu acuze de slăbiciune, inapetență, retenție în dezvoltare fizică, dureri în abdomen. E bolnav pe parcurs de 3 ani. În anul 1980 a fost efectuată laparotomia și cu suspexie la tumoare malignă a cavității abdominale a fost îndreptat la institutul oncologic. Diagnosticul de tumoare a cavității abdominale a fost exclus și bolnavul a fost îndreptat în clinică cu diagnosticul Boala hidatică, Chist hidatic diseminat a organelor cavității abdominale. În clinică au fost efectuate explorări de laborator și instrumentale. Analiza generală a sângelui: Hb 120 g/l er- $3,5 \times 10^{12}$, L- $7,2 \times 10^9$, eoz- 2, bast.-1, segm.-62, limf.-31, mon.-4, VSH-24 mm/oră. Analiza urinei-norma. Bilirubina totală-18,2 mmol/l. ALaT-0,48, ASaT- 0,52, ureea - 5,6 mmol/l, proteina totală - 60 g/l, protrombina - 80.

Radiografia abdomenului - deformarea diafragmului din ambele părți de chisturile hidatice.

Ecografia cavității abdominale - chisturi hidatice multiple a organelor cavității abdominale. La 28-10-81 a fost efectuat operația: Perichistectomia parțială a ficatului, fundului de sac Douglas și rezecția omentului mare împreună cu chistele hidatice (fig.1).

Intraoperator au fost depistate chisturi hidatice multiple ale ficatului, splinei, omentului mare, spațiului subfrenic, fundului de sac Douglas, concrescute cu peritoneul parietal, o parte din ele mortificate. Cu greutate tehnice a fost rezecat omentul mare împreună cu chisturile hidatice, perichistectomia parțială a ficatului și fundul de sac Douglas. Chisturile hidatice din spațiul subfrenic nu au fost înlăturate în legătură cu starea gravă a bolnavului și au fost lăsate pentru etapa a doua a operației.

Perioada postoperatorie precoce a decurs fără particularități deosebite. După pregătire suplimentară la 14.01.1982 s-a efectuat

etapa a doua a operației - Perichistectomia parțială a chisturilor hidatice din spațiul subfrenic, ficat și splenectomia. Peste 6 ore



Fig. 1 Omentul mare împreună cu chistele hidatice

după operație au apărut semne de insuficiență cardio-vasculară pe fon de cașexie hidatică. Bolnavul a decedat.

La toți cei 6 pacienți, operați în mod urgent pentru abdomen acut și unul cu traumă închisă a abdomenului la care intraoperator s-a depistat chist hidatic hepatic rupt în cavitatea peritoneală, peste 4-11 ani s-a depistat recidivă a chistului hidatic hepatic și al altor organe ale cavității peritoneale, fapt pentru care s-au efectuat operații repetate.

La 6 bolnavi internați pentru apendicită acută, la care s-a depistat chist hidatic rupt, operațiile repetate au fost efectuate peste 1-4 ani. La bolnavul internat cu ocluzie intestinală, provocată de chisturi hidatice și ruptura unui chist în cavitatea peritoneală, la operația efectuată au fost înlăturate într-o ședință 20 chisturi de diferite dimensiuni.

Numai la 2 bolnavi operați cu 9 ani în urmă pentru chist hidatic rupt în cavitatea peritoneală recidive ale maladiei nu s-au depistat. 14 pacienți au suportat operații repetate: unul - 8 intervenții, 2 din ei - 7, 2 pacienți - 4 și restul 9 bolnavi câte 2 operații.

Intervențiile repetate nu pot duce în toate cazurile la extirparea tuturor chisturilor hidatice. În 8 cazuri a fost efectuată perichistectomia parțială, în 3 cazuri - perichistectomia parțială și omentoplastia. Perichistectomia combinată la bolnavii cu forme diseminate a fost efectuată în 4 cazuri și numai într-un caz a fost posibil de efectuat perichistectomia subtotală.

Perioada postoperatorie s-a complicat în 6 cazuri. Supurarea cavității reziduale din ficat a fost întâlnită în 3 cazuri, fistulă intestinală într-un caz, supurarea plăgii într-un caz, peritonită fibrinoasă purulentă, septicemie în alt caz, care a fost cauza decesului. Ceilalți 10 bolnavi continuă observarea la distanță pentru depistarea la timp a recidivelor.

Importanța deosebită la acest contingent îl ocupă profilaxia diseminării intraoperatorii. Pentru aceasta importanța primordială aparține izolării cavității peritoneale, puncția și evacuarea conținutului chisturilor cu instrumente speciale, asanarea minuțioasă a întregii cavități peritoneale. Chisturile hidatice hepatice diseminate în epiplon, peritoneu și organele bazinului mic a fost întâlnit la 20 bărbați și 31 femei în vârstă de la 15 până la 65 ani. Au suportat intervenții chirurgicale în trecut 35 bolnavi, dintre care pentru chist hidatic - 25. Celalți 10 pacienți au suportat operații pentru ocluzie intestinală, apendicită acută și intraoperator a fost depistat chist hidatic.

La 31 pacienți chistul hidatic a fost localizat în lobul drept, la 7- în lobul stâng și la 13 în ambii lobi. Localizarea chistului hidatic

pe fața subfrenică a ficatului a fost 8 cazuri.

Repartizarea bolnavilor în dependență de localizarea chisturilor hidatice diseminate și sex sunt aduse în tabelul 1.

Datele reflectate în tabelă demonstrează că chistul hidatic ficat - epiplon mai frecvent se întâlnește la femei, iar ficat și organele bazinului mic a fost întâlnit numai la femei. La 34 bolnavi chisturile hidatice erau în diverse stadii de mortificare, la 4 din ei erau semne de calcificare. Chisturi hidatice cu generații au fost întâlnite în 29

Tabelul 1
Chist hidatic hepatic diseminat în epiplon, peritoneu și organele bazinului mic

Localizarea chisturilor hidatice diseminate	Sexul		Total
	Bărbați	Femei	
1. Ficat – epiplon	15	13	28
2. Ficat – epiplon, sac Douglas	5	12	17
3. Ficat – organele bazinului mic		6	6
Total	20	31	51

cazuri. Supurarea chistului hidatic din ficat sau din bazinul mic a fost găsit la 17 bolnavi.

La 34 bolnavi chisturile hidatice erau în diverse stadii de mortificare, la 4 din ei erau semne de calcificare. Chisturi hidatice cu generații au fost în 29 cazuri iar supurarea chistului hidatic din ficat sau din bazinul mic - la 17 bolnavi.

Mai rar a fost întâlnită supurarea chisturilor hidatice din epiplon. La 4 bolnavi chisturile hidatice erau de dimensiuni mari încât comprimau și deplasau organele din vecinătate.

Studiind anamneza îmbolnăvirii s-a constatat că din cei 25 bolnavi care au suportat în trecut operații pentru chist hidatic, în 4 cazuri perioada de timp de la prima operație pentru chist hidatic a fost de la 11 ani până la 33 ani cea ce pune la îndoială recidiva îmbolnăvirii.

Ceilalți 21 bolnavi prima dată au fost operați în diferite spitale și posibil nu a fost radicală intervenția chirurgicală primară. Este de menționat faptul că la acest contingent, îmbolnăvirea are debut cronic cu simptome clinice slab pronunțate. Slăbiciune și dureri moderate în abdomen au fost depistate în 43 cazuri.

Puritat și icter a fost depistat la 4 bolnavi. Simptome dispeptice au fost la 32 bolnavi. Asimetria abdomenului a fost în 10 cazuri, hepatomegalie în 25 cazuri. Formațiuni tumorale palpabile în abdomen au fost la 20 bolnavi. Chistul hidatic primitiv al marelui epiplon este o localizare rară. Parazitul poate ajunge și să se grezeze primitiv la nivelul marelui epiplon pe cale arterială, după ce a traversat filtrul hepatic și pulmonar.

Mai poate pătrunde în circulația generală atât în sistemul cav superior, cât și în sistemul cav inferior ocolind filtrele hepatic și pulmonar, prin venele care la nivelul peretelui intestinal se varsă în cava abdominală sau prin anastomozele între vena portă și vena cavă inferioară sau prin venele hemoroidale inferioare și mijlocii. Localizarea secundară a parazitului la nivelul epiplonului este mult mai frecventă și se întâlnește după ruptura chisturilor hidatice a viscerelor abdominale.

Chisturile hidatice a mezoului se manifestă clinic relativ precoce. Acușele bolnavilor se referă la dureri în jurul ombilicului și mărirea abdomenului în volum. Diagnosticul chistului hidatic a mezoului intestinului necesită explorări în complex, inclusiv examinarea clinică, radiologică, ecografie, tomografie computerizată și reacții serologice. La majoritatea bolnavilor se palpează formațiune tumorală. Însă pe măsura creșterii chistului

se ivesc accese de dureri în abdomen și simptome dispeptice. Semne de ocluzie intestinală parțială au fost constatate la 2 bolnavi.

Bolnavii cu chisturi hidatice a bazinului mic acuză dereglări a actului de defecație și micțiune care au fost depistate la 2 bolnavi și dereglarea ciclului menstrual la o bolnavă. Examinarea rectală și vaginală în depistarea chistului hidatic a sacului Douglas și organele bazinului mic este obligatorie la bolnavii cu chist hidatic hepatic.

Radiografia abdomenului are o importanță deosebită care a fost efectuată la 25 bolnavi. Rezultatul examinării radiologice a confirmat hepatomegalia în 25 cazuri, deplasarea cupolei diafragmului spre torace la 2 și deplasarea organelor vecine la 4 bolnavi. Explorarea ficatului cu radioizotopi a fost efectuată la 24 bolnavi, ecografia la 32 și tomografia computerizată - la 2. Pentru stabilirea diagnosticului la 8 bolnavi a fost efectuată laparoscopia care n-a fost metodă definitivă pentru stabilirea topografică a chisturilor hidatice în cavitatea peritoneală. La 7 bolnavi au fost efectuate și alte explorări diagnostice ca colangiografia intravenoasă, fibrogastroduodenoscopia, pneumoperitoneum etc.

Măsurile de pregătire preoperatorie au fost îndreptate spre corecția funcțiilor dereglate a organelor și sistemelor și stabilirea localizării topografice a chistului hidatic. În majoritatea cazurilor localizările topografice definitive a chistului hidatic au fost stabilite intraoperator.

Abordul chirurgical la 39 bolnavi a fost prin laparotomie mediană mare de la procesul xifoideu până la regiunea suprapubiană. La 12 bolnavi abordul chirurgical a fost paralel cu rebordul costal drept. Intervențiile chirurgicale efectuate la bolnavii cu chist hidatic diseminat ficat-epiplon, sacul Douglas

și organele bazinului mic sânt aduse în tabelul 2.

Datele aduse în tabelă arată că la majoritatea bolnavilor a fost efectuată chistectomia ideală, perichistectomia parțială a ficatului, splinei, epiplonului, uterului și anexelor lui, urmată de perichistectomie combinată a chisturilor hidatice din ficat, epiplon, sacul Douglas și splenectomie. Rezeecția epiplonului împreună cu chisturile hidatice a fost efectuată la 5 bolnavi. E de menționat faptul că la majoritatea din acești bolnavi chisturile hidatice localizate în mezoul intestinului, peretele uterului și anexe au fost depistate intraoperator în legătură cu ce tactica operatorie a fost schimbată forțat pe parcursul operației.

Cavitățile reziduale fie din ficat, mezoul intestinului sau fundul de sac Douglas la 22 bolnavi au fost drenate cu dren de siguranță. La 5 bolnavi cu cașexie hidatică intervenția chirurgicală a fost efectuat în mai multe ședințe.

Ceilalți 46 bolnavi au fost operați într-o ședință operatorie. Complicații postoperatorii au fost la 12 bolnavi: hemoragie - la un bolnav, supurarea cavității reziduale la - 4, supurarea plăgii la - 4 și insuficiența hepato-renală la 3 bolnavi. Au decedat 6 bolnavi. Cauzele decesului au fost: cașexie hidatică -3 cazuri, hemoragie din plaga ficatului-un caz, insuficiență cardiovasculară și hepatorenală -2 cazuri. La chisturi hidatice a ficatului și organelor cavității abdominale chistectomia ideală perichistectomia parțială, subtotală sau totală într-o ședință operatorie este justificată dacă permite situația anatomo-morfologică a chisturilor hidatice și starea bolnavului. Diagnosticul corect, spitalizarea la timp, revizia minuțioasă intraoperatorie a cavității abdominale, excluderea eșecurilor în tehnica operatorie sânt mijloacele de prevenire a complicațiilor la acest contingent de bolnavi.

Tabelul 2.

Intervențiile chirurgicale la bolnavii cu chist hidatic diseminat

Denumirea operației	Ficat, splină, epiplon, mezoul intestinului	Ficat, epiplon, sacul Douglas	Ficat, bazinului mic	Total
Chistectomia ideală și perichistectomia parțială a chistelor hidatice din ficat, splină, epiplon, mezoul intestinului, uterul și anexele lui.	23	11	6	40
Chistectomia ideală și perichistectomia parțială a ficatului, rezeecția epiplonului împreună cu chisturile hidatice.	3	2		5
Perichistectomia combinată a chistelor hidatice din ficat, epiplon, sacul Douglas și splenectomia.	3	3		6
TOTAL	29	16	6	51

Bibliografie

- BRATILOVEANU C. Chistul hidatic hepatic complicat.- Rezumatul tezei de doctorat. Iași, 1987.
- CHEN WQ, CHAI FL, GU SN. Experience in the surgical treatment of hepatic hydatidosis.// Chinese Journal of Surgery. 1994, 32(3):166-8.
- DERICI H, TANSUG T, REYHAN E, BOZDAG AD, NAZLI O. Acute intraperitoneal rupture of hydatid cysts. World J Surg. 2006 Oct;30(10):1879-83; discussion 1884-5.
- DI CATALDO A, LANTERI R, CANIGLIA S, SANTANGELO M, OCCHIPINTI R, LI DESTRI G. A rare complication of the hepatic hydatid cyst: intraperitoneal perforation without anaphylaxis. Int Surg. 2005 Jan-Mar;90(1):42-4
- ERGUNEY S, TORTUM O, TASPINAR AH. et al. Les kystes hydatiques compliqués du foie.// Annales de Chirurgie. 1991, 45(7):584-9.
- HOTINEANU V, ABABII A. Unele aspecte de tactică diagnostică și operatorie în complicațiile hidatidozei hepatice.//Al 19-lea Congres Național de chirurgie. Hidatidoza hipatică. București, 1998, 74.
- LEVIAS S, WEISSBERG D. Traumatic rupture of hydatid cysts.// Canadian Journal of Surgery, 1996, 39(4):293-6.
- PACCIONE F. Rupture of parasitic cysts and spontaneous rupture of the liver.// Minerva chirurgica, 1974, 29(2):685-690.
- POPOVICI A, RADAN A, GRIGOROIU M. et al. Șocul anafilactic în cistul hidatic hepatic.// Chirurgia, 1997, 92(1) 67-72.
- PUIA IC, VLAD L, LANCU C, AL-HAJJAR N, POP F, BALA O, MUNTEANU D. Hepatic hydatid cyst ruptured in the peritoneum Chirurgia (Bucur).2004 Nov-Dec;99(6):541-4
- RUIZ-CASTRO M., VIDAL-MARCSOS A., DE FUTOS S. et al. Shock anafilactico por rotura traumatica de quiste hidatidico hepatico desconocido.// Revista Espanola de Anestesiologia z Reanimacion, 1997, 44(8)321-3.
- SHAPIRA O, SIMON D, ROTHSTEIN H. et al. Rupture of hepatic echinococcal cyst by minimal blunt abdominal trauma.// Harefuah. 1992, 122(2):80-3.
- YAHYA AL., PRZYBYLSKI J., FOUAD A. et al Anaphylactic shock in a patient with ruptured hydatid liver cyst owing to trivial abdominal trauma.// J. of the Royal College of Surgeons of Edinburgh., 1997, 42, 6, 423-4.
- АБАСОВ Б. Х. ГАФАРОВ Б. М., ГАДЖИЕВ Д. Н. и др. Хирургическое лечение эхинококкоза печени.// Диагностика и лечение эхинококкоза. Баку, 1987, 51-52.
- АБИЖАНОВ Р.А. Осложненный и рецидивный эхинококкоз печени.// Автореф. дис. канд. мед. наук., М. 1980.
- ГИЛЕВИЧ Ю. С., КОМАХИДЗЕ М. Э., ВЕРЕЮТИН Ю. М. и др. Осложненный эхинококкоз органов брюшной полости.// Клиническая хирургия, 1974, 2, 37-42.
- ЛАГУТИН В. Д. Диагностика и лечение осложненного гидатидного эхинококкоза печени.// Хирургия, 1974, 3, 80-84.
- ОРДАБЕКОВ С. О., ОБСЯННИКОВ А. С. Перфорация эхинококковой кисты в брюшную полость.// Хирургия, 1986, 3, 66-68.

DEZECHILIBRELE HIDRO-ELECTROLITICE LA BOLNAVII CU SINDROM DE LEZIUNE PULMONARĂ ACUTĂ - DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ALI/ARDS)

HYDROIONIC DISTURBANCES IN THE PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY/ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ALI/ARDS)

Rezumat

Au fost studiate dezechilibrele hidroionice la bolnavii cu sindrom de leziune pulmonară acută/detresă respiratorie acută. Studiul a fost efectuat pe 174 bolnavi cu ALI/ARDS. Bolnavii au fost împărțiți în trei loturi: leziuni pulmonare ușoare, moderate și severe. În articol se prezintă modificările echilibrului ionilor de sodiu, potasiu, calciu, clor și este analizată detaliat cauzele acestor dereglări și manifestările clinice. Autorii propun metode de tratament ale acestor dereglări.

Victor COJOCARU¹, Doriană COJOCARU,
Elena MORARU, Virgil GUȚAN,
Emilia RUSU, Vladimir HOTINEANU¹
*Clinica Anesteziologie și Reanimatologie Nr.2, U.S.M.F.
„Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Republican*

¹ doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Summary

Hydroionic disturbances have been investigated in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). The investigations have been carried out on 174 patients with ALI/ARDS. The patients were divided in 3 groups: mild, moderate and severe lung injury. In the article are presented modifications of sodium, potassium, calcium and chlorine

ions and the causes and clinical signs of these disturbances are analysed. The authors propose methods for treatment of these disturbances.

Actualitatea problemei

Dereglările respiratorii severe acute descrise de D.G. Ashbaugh în 1967 sub denumirea de A.R.D.S. continuă să prezinte o problemă actuală a științei medicale prin mortalitatea la valori peste 65% , acest indice la vârstnici ajungând până la 85% [1,4].

Cercetările fundamentale și clinice din ultimii 30 ani au demonstrat că bolnavii cu sindrom de leziune pulmonară acută manifestă frecvent dereglări ale altor organe și sisteme, care pot cauza evoluții dramatice ale stării bolnavului cu creșterea costurilor de tratament [2,3,5,6].

Reacția post agresivă, prezentă la toți bolnavii cu ALI/ARDS, conduce la alterări importante în echilibrul hidro-ionic a căror esență constă în perturbarea raportului dintre aport și eliminare pe de o parte, iar pe de altă parte în tulburarea dinamicilor intercompartimentale.

Patologiile severe induc deseori dezechilibre grave în homeostazia ionilor prin numeroase mecanisme, cele mai relevante fiind: consumul exagerat al electrolitului (în cazul sindromului CID, a sepsisului) pe fondalul aportului insuficient, chelarea ionului de calciu de către citratul ce se conține în sângele transfuzat, diminuarea procesului de ionizare a calciului (fracțiunea ionizată reprezentând forma biologic activă) în caz de alcaloză, aceasta survenind ca consecință a leziunilor pulmonare acute. Stările patologice critice cu multiple dereglări în homeostază, inclusiv cu perturbări severe în echilibrul electrolitic însoțite de hipocalcemie severă, pot precipita tulburări grave în conductibilitatea cardiacă, provocând fibrilație ventriculară urmată de asistolie.

Până în prezent, evaluarea dezechilibrelor ionice la bolnavii cu leziuni pulmonare acute au fost elucidate doar în contextul patologiei coexistente fără corelarea acestora cu evoluția și gradul de severitate a ALI/ARDS. Protocoalele de tratament și îngrijire a acestor bolnavi au fost elaborate, neluând în considerație dezechilibrele ionice și metodele de corecție a acestora.

Scopul lucrării

Evaluarea perturbărilor hidro-electrolitice la bolnavii cu ALI/ARDS și crearea algoritmului corecției acestora.

Materiale și metode

Studiul a fost efectuat în Clinica Anesteziologie și Reanimatologie Nr.2 a U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu” pe 174 bolnavi cu ALI/ARDS. Vârsta medie a pacienților a fost de 48±0,5 ani, dintre ei 88 femei și 86 bărbați.

Diagnosticul de ALI/ARDS a fost stabilit în rezultatul determinării coraportului FiO₂/PaO₂, gradului de răspândire a opacităților pulmonare, valorilor PEEP-lui la bolnavii cu respirație artificială, indicii clinici și paraclinici.

Bolnavii incluși în studiu au fost repartizați în trei loturi:

1. *Leziunile pulmonare acute ușoare* adesea numite „edem pulmonar necardiogen” (faza I) caracterizate prin hipoxemie ușoară ce răspundea la administrarea oxigenului, diminuarea moderată a volumelor respiratorii, instalarea unui ușor edem interstițial.

2. *Leziunile pulmonare acute moderate* denumite și „faza precoce a SDRA” (faza II) caracterizate prin afectarea

semnificativă a volumelor respiratorii și hipoxemie semnificativă care răspundeau la instalarea PEEP, edem interstițial sever, atelectazii și infiltrate evidente radiologic, răspuns inflamator sistemic.

3. *Leziunile pulmonare acute severe* denumite și „faza tardivă a SDRA sau SDRA sever” (faza III) caracterizate prin atelectazii și consolidări extensive evidente radiologic, hipoxemie semnificativă care nu răspundeau la oxigenare sau PEEP, diminuarea marcată a volumelor respiratorii, edem interstițial sever, răspuns inflamator sistemic.

Monitoring-ul bolnavilor a inclus: TAs, TAd, TAm, ECG, PVC, frecvența respirației, volumele respiratorii, echilibrul acido-bazic, radiografia cutiei toracice, coagulograma, hemograma, indicii biochimici, diureza orară.

Tratamentul aplicat bolnavilor de ALI/ARDS a inclus: oxigenoterapie, terapie infuzională (cristaloizi, coloizi, plasmă proaspăt congelată, eritrocite spălate, aminoacizi (infezol 40, infezol 100), lipofundin LCT/MCT), antibiotice, glucocorticoizi, heparinoterapie, blocante H₁ și H₂, vitamine.

Cauzele declanșării și gradul de severitate a ALI/ARDS sunt reflectate în Tabelul 1.

Tabel 1

Cauza declanșării și gradul de severitate a ALI/ARDS

Cauza declanșării sindromului	Fazele sindromului de leziune pulmonară acută					
	Faza I		Faza II		Faza III	
	abs	%	abs	%	abs	%
Primare (n= 51)	16	31,4±6,5	15	29,4±6,3	20	39,2±6,8
Secundare (n= 123)	45	36,6±4,3	38	30,9±4,2	40	32,5±4,2
Total (n= 174)	61	35,1±3,6	53	30,5±3,4	60	34,5±3,7

Rezultate și discuții

Analiza rezultatelor a relevat prezența dezechilibrului bilanțului electrolitic la majoritatea bolnavilor suferinzi de ALI/ARDS. La bolnavii în fazele inițiale ale detresei respiratorii (faza I și II) de origine primară, mai frecvent au fost înregistrate hipokaliemia (77,4%±7,5) și hipocalcemia (25,8%±7,9), în fazele avansate au fost constatate carențe majore în bilanțul tuturor electoliților studiați (Tabelele 2, 3).

Dezechilibrele bilanțului sodiului, la pacienții incluși în studiu, sau manifestat prin hiponatremie la 99(56,9%±3,6)

Tabel 2

Modificările hidroelectrolitice la bolnavii cu leziuni pulmonare primare

Parametrii	Frecvența simptomului(%)							
	Total n=51		Faza I n= 16		Faza II n=15		Faza III n= 20	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Hiponatremie <135mmol/l	17	33,3±6,6	0	0	4	26,7±10,6	13	65,0±10,7
Hipernatremie >145 mmol/l	1	2,0±1,9	0	0	0	0	1	5,0±4,8
Hipokaliemie <3,5 mmol/l	35	68,6±6,4	10	62,5±12,1	14	93,3±6,5	11	55,0±11,1
Hiperkaliemie >5,5 mmol/l	8	15,7±5,1	0	0	0	0	8	40,0±11,0
Hipocalcemie <2,25 mmol/l	22	43,1±6,9	2	12,5±8,3	6	40,0±12,6	14	70,0±10,2
Hipercalcemie >2,75 mmol/l	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipocloremie <95 mmol/l	18	35,3±6,7	2	12,5±8,3	4	26,7±11,4	12	60,0±11,0
Hipercloremie >105 mmol/l	3	5,9±3,3	0	0	0	0	3	15,0±8,0

Tabel 3

Modificările hidroelectrolitice la bolnavii cu leziuni pulmonare secundare

Parametrul dezechilibrului hidroelectrolitic	Frecvența simptomului(%)							
	Total n=123		Faza I n= 45		Faza II n=38		Faza III n=40	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Hiponatremie <135mmol/l	82	66,7 ±4,2	20	44,4±7,4	24	63,2±7,8	38	95,0±3,4
Hipernatremie >145 mmol/l	9	7,3±2,3	2	4,4±3,0	3	7,9± 4,4	4	10,0±4,7
Hipokaliemie <3,5 mmol/l	80	65,0±4,3	17	37,8±7,2	29	76,3±6,9	34	85,0±5,6
Hiperkaliemie >5,5 mmol/l	9	7,3±2,3	0	0	0	0	9	22,5±6,6
Hipocalcemie <2,25 mmol/l	112	91,1±2,6	35	77,8±6,2	37	97,4±2,6	40	100
Hipercalcemie >2,75 mmol/l	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipocloremie <95 mmol/l	46	37,4±4,4	12	26,7±6,6	14	36,8±7,8	20	50,0±7,9
Hipercloremie >105 mmol/l	8	6,5±2,2	2	4,4±3,0	2	5,3±3,6	4	10,0±4,7

bolnavi: dintre care 17(33,3%±6,6) cu leziuni pulmonare acute primare și 82(66,7%±4,2) cu leziuni pulmonare secundare.

În perioada inițială a declanșării leziunii pulmonare acute (primele 2-3 zile) natriul este păstrat în organism printr-un sistem complex de mecanisme care duc la diminuarea pierderilor urinare și cutanate. Acest fenomen începe imediat după agresiune și se menține mai multe zile. Datorită acestui mecanism, la bolnavii cu leziuni pulmonare primare în primele 3 zile de la declanșarea afecțiunii pulmonare, concentrația natriului în serul sanguin nu suferă perturbări variind doar în limite normale, ulterior în fazele avansate ale leziunii pulmonare (detresă respiratorie) se instalează o hiponatremie sub valorile 130 mmol/l la majoritatea bolnavilor. Creșterea concentrației natriului peste valorile normale a fost înregistrată doar la un bolnav cu detresă respiratorie în faza agonală.

Prezența factorilor declanșatori extrem de agresivi la bolnavii cu leziuni pulmonare secundare argumentează prezența hiposodemiei de la momentul declanșării leziunii pulmonare acute. La acești bolnavi hiponatremia a fost înregistrată în toate fazele evolutive ale leziunii pulmonare secundare. Hiponatremia este agresivă prin faptul că induce perturbări în metabolismul energetic celular și a pompei de K-Na la care se adaugă

hemodiluția și acumularea sodiului la nivelul țesutului pulmonar. Dat fiind faptul că sodiul este principalul cation al spațiului extracelular, administrarea necesarului de sodiu (0,5- 1,5 mmol/kg/zi) prin perfuzia serului fiziologic ușor lichidează deficitul acestui electrolit în serul sanguin la majoritatea bolnavilor, indiferent de cauza declanșatoare a leziunii pulmonare acute. Evaluarea prezenței cauzelor precipitante de hiponatremie la bolnavii cu leziuni pulmonare acute (Tabelul 4) ne-a demonstrat că deficitul de sodiu a fost determinat de pierderile de natriu prin eliminări excesive (dereglări dispeptice, transpirații abundente, administrarea diureticelor, poliuria) pe fondalul aportului insuficient.

Dezechilibrul bilanțului de natriu a fost confirmat prin prezența la acești bolnavi a manifestărilor clinice caracteristice și hiponatremiei (Tabelul 5): semne dispeptice (anorexie, greață, vomă) și tahicardie la toți bolnavii, slăbiciuni musculare la 58 (58,6%±4,9) bolnavi, diminuarea diurezei la 27(27,3%±4,5) pacienți (tabelul 5).

Alterările potasiului la bolnavii cu detresă respiratorie acută sunt mai spectaculoase, manifestându-se prin hipopotasemie (<3,5 mmoli/l) la 115 (66,1±3,6%) bolnavi și prin hiperpotasemie (>5,5 mmoli/l) la 17 (9,8±2,3%) pacienți.

Tabel 4

Prezența cauzelor precipitante de hiponatremie la bolnavii cu leziuni pulmonare acute

Cauza hiponatremiei	Hiponatremie la bolnavii cu leziuni pulmonare					
	Total (n=99)		Primare (n=17)		Secundare (n=82)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Administrarea diureticilor	99	100	17	100	82	100
Dereglări dispeptice	37	37,4±4,9	5	29,4±11,0	32	39,0±5,4
Poliurie	5	5,0±2,2	0	0	5	6,1±2,6
Transpirații abundente	99	100	17	100	82	100
Aport scăzut	26	26,3±4,4	4	23,5 ±10,3	21	25,6±4,8

Tabel 5

Structura manifestărilor clinice caracteristice hiponatremiei la bolnavii cu leziuni pulmonare acute

Simptomele caracteristice hiponatremiei	Frecvența simptomului (%)					
	Total (n=99)		Primare (n=17)		Secundare (n=82)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Slăbiciune musculară	58	58,6±4,9	9	52,9±12,1	49	59,8±5,4
Apatie	69	69,7±4,6	8	47,1±5,0	61	74,4±4,8
Somnolență	13	13,1±3,4	4	23,5±10,3	9	11,0±3,4
Obnubilare	4	4,0 ±1,9	0	0	4	4,9±2,4
Anorexie	9	9,1±2,9	0	0	9	11,0±3,4
Greață	99	100	17	100	82	100
Vomă	66	66,7±4,8	5	29,4±11,0	61	74,4±4,8
Hipotensiune	43	43,4±5,0	3	17,6±9,2	40	48,7±5,5
Tahicardie	99	100	17	100	82	100
Oligurie	27	27,3±4,5	4	23,5±10,2	23	28,0±4,9

Tabel 6

Prezența cauzelor precipitante de hipokaliemie la bolnavii cu leziuni pulmonare acute

Cauza hipokaliemiei	Hipokaliemie la bolnavii cu leziuni pulmonare			
	Primare (n=41)		Secundare (n=80)	
	abs	%	abs	%
Administrarea diureticilor de ansă	41	100	80	100
Administrarea glucocorticoizilor	41	100	80	100
Alcaloză	10	24,4±6,7	12	15,0±4,0
Catabolism de stres	41	100	80	100
Hipernatremie	0	0	1	1,3±1,3
Dereglări dispeptice	4	9,8±4,6	28	35,0±5,3
Poliurie	3	7,3±4,1	12	15,0±4,0
Aport scăzut	8	19,5±6,2	16	20,0±4,5

La bolnavii cu leziuni pulmonare secundare aceste dereglări au fost mai frecvente: hipopotasemia înregistrându-se la 80 (65,0±4,3%) și hiperkaliemia la 9 (7,3±2,3%) pacienți.

Evaluarea incidenței stărilor patologice precipitante de hipopotasemie la bolnavii cu diverse leziuni pulmonare acute, a depistat prezența acestor patologii la toți pacienții în hipopotasemie. În tratamentul bolnavilor au fost prezente diureticele de ansă și corticosteroizii, remedii care favorizează diminuarea potasiului în serul sanguin; în metabolismul acido-bazic la majoritatea pacienților au fost înregistrate mari devieri ale pH-ului - de la acidoză pronunțată până la alcaloză. La pacienții dați s-a determinat un catabolism proteic și lipidic de stres. La momentul spitalizării, unii din acești bolnavi aveau un aport insuficient de potasiu. Hiperkaliemia a fost determinată doar la bolnavii cu funcție renală compromisă. Instalarea diurezei forțate a redus valorile hiperpotasemiei la acești bolnavi, cu excepția a doi bolnavi care au necesitat aplicarea ședințelor de hemodializă. Cauzele precipitante de hipopotasemie (administrarea diureticilor de ansă și glucocorticoizilor, dereglări dispeptice, poliurie, alcaloză) au fost prezente la majoritatea bolnavilor cu leziuni pulmonare acute (Tabelul 6). Aportul scăzut de potasiu a fost înregistrat la bolnavii în momentul spitalizării acestora în clinica terapie intensivă.

Corecția perturbărilor echilibrului potasiului este mult mai dificilă, deoarece potasiul este principalul cation intracelular, metabolismul lui fiind intim legat de funcțiile celulare. Administrarea de soluții cu potasiu nu pot corecta ușor acest deficit, deoarece rinichii elimină rapid excesul de potasiu, iar în condițiile de hipopotasemie eliminarea de potasiu nu scade, potasiul continuând a fi excretat prin urină în cantitate de 20-40 mmol/zi, indiferent de aportul lui. De aceea, hipopotasemia se instalează mai ușor decât hiposodemia și este incorigibilă fără lichidarea cauzelor hipopotasemiei. Administrarea soluțiilor de potasiu necesită controlul concentrației atât a ionilor de potasiu cât și a celor de calciu, deoarece ușor se poate instala o stare de hiperpotasemie funcțională în condițiile nivelului normal de potasiu în plasmă datorită carenței ionilor de Ca⁺⁺.

Selectarea simptomelor caracteristice hipokaliemiei din multitudinea de manifestări clinice la bolnavii cu ALI/ARDS în stare de hipokaliemie a constatat o frecvență înaltă a tahicardiei cu prezența modificărilor electrocardiografice (unda T ascuțită, triunghiulară, cu baza îngustă, QRS lărgit, ST supradenivelat, P aplatizat, prelungit, apariția undei U), somnolenței, slăbiciunilor generale (Tabelul 7).

Perturbările bilanțului calciului la bolnavii cu leziuni pulmonare acute au fost prezente la 134(77,0±3,2%) pacienți, manifestate doar prin hipocalcemie. La bolnavii cu leziuni pulmonare primare incidența hipocalcemiei a constituit 43,1 ± 6,9% și, respectiv, 91,1±2,6 % la cei cu leziuni secundare.

Funcțiile fiziologice ale calciului sunt multiple, cele de bază constau în menținerea scheletului osos, reglarea permeabilității membranelor celulare, procesului de coagulare a sângelui etc. Din experiențele clasice ale lui Ringer se știe că prezența calciului este indispensabilă pentru producerea contracției miocardice. Miocardul conține aproximativ 2,5 mmoli/l de Ca⁺⁺ (de sute de ori mai mult decât necesarul pentru contracția musculară), cea mai mare parte fiind stocată în depozitele tisulare.

Schimbările patofiziologice determinate de hipocalcemie sunt greu de diferențiat de cele provocate de alți ioni, deoarece toți ionii acționează într-un sistem unic. Este important de a menționa că calciul reprezintă antagonistul Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺, insuficiența calciului manifestându-se prin creșterea activității ionilor-antagoniști, în special a potasiului. Astfel, în caz de hipocalcemie creșterea excitabilității musculaturii cardiace poate fi explicată prin prezența unei hiperpotasemii relative.

Circulația sângelui, de regulă, nu se modifică: crește sensibilitatea cordului (dacă hipocalcemia este moderată) sau se diminuează (în cazul unei hipocalcemii brusc instalate) și numai în cazul instalării foarte rapide a deficitului de calciu inima se oprește în diastolă (mai probabil în urma hiperpotasemiei relative decât a hipocalcemiei). Creșterea excitabilității neuro-musculare contribuie la apariția tetaniei și la formarea focarelor ectopice în miocard. Acest proces este favorizat de alcaloză și anihilată de acidoză (în mediu acid mai mult calciul se ionizează).

Stările de hipocalcemie la bolnavii în stări critice survin în cazul aportului insuficient de calciu sau carenței de Vitaminei D, dereglărilor absorbției calciului și Vitaminei D, sechestrării calciului în pancreatita acută, transfuziilor masive în ritm rapid (citratul acționează ca un chelator de calciu), sepsisului, alcalozei acute (poate produce hipocalcemie clinic manifestă, dar cu păstrarea concentrației serice de calciu la valori normale), tiroidectomiei totale sau după paratiroidectomie, sindromului de maldigestie și malabsorbție (dereglarea digestiei lipidelor în caz de insuficiență pancreatică, acolie, steatoree idiopatică, diaree, intervenții chirurgicale masive pe tubul digestiv).

Tabel 7

Structura manifestărilor clinice caracteristice hipokaliemiei la bolnavii cu leziuni pulmonare acute

Simptoamele caracteristice hipokaliemiei	Frecvența simptomului (%)					
	Total (134)		Primare (n=36)		Secundare (n=98)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Slăbiciune musculară	134	100	36	100	98	100
Apatie	112	83,6±3,2	14	38,9±8,1	98	100
Somnolență	73	54,5±4,3	28	77,8±6,9	45	45,9 ±5,0
Atonia tractului gastrointestinal	56	41,8±4,3	10	27,8±7,5	46	46,9 ±5,0
Poliurie	27	20,1±3,5	8	22,2±6,9	19	19,4 ±4,0
Tahicardie	134	100	36	100	98	100
Aritmie	16	11,9±2,8	4	11,1±5,2	12	12,2 ±3,3
Modificări pe ECG(unda T ascuțită, triunghiulară, cu baza îngustă, QRS lărgit, ST supradenivelat, P aplatizat, prelungit, apariția undei U)	98	73,1±3,8	14	38,9±8,1	84	85,7 ±3,5
Stop cardiac	1	0,7 ±0,7	0	0	1	0,1±0,3

Legarea de proteine, în special albumină, a 40% din calciu seric poate contribui la apariția hipocalcemiei în prezența hipoalbuminemiei, calciul seric total scăzând semnificativ. Frațiunea ionizată nu este afectată de hipoalbuminemie, motiv pentru care diagnosticul hipocalcemiei se bazează pe determinarea calciului în ser și nu pe cel total.

La bolnavii cu leziuni pulmonare acute au fost prezente majoritatea cauzelor precipitante de hipocalcemie descrise mai sus cu o frecvență foarte înaltă: sindroamele însoțite de deficit de calciu (transpirații abundente-100%, dereglări dispeptice-38,1±4,2%, alcalemie -44,8±4,3%, sepsis-83,4±3,2%, CID-97,0±1,5%) și remediile terapeutice declanșatoare de hipocalcemie (diureticele (100%), glucocorticosteroizii (100%), transfuziile de componente sanguine (100%)) (Tabelul 8).

Hipocalcemia la bolnavii cu sindrom de detresă respiratorie acută s-a manifestat cu convulsii clonico-tonice, caracteristice deficitului de calciu, doar la 2(1,5%±1,0) bolnavi, tremurul la 56(41,8±4,3); slăbiciunea musculară prezentă la toți pacienții putea fi explicată prin starea generală gravă a bolnavilor. Menționăm că, la 49(36,6±4,2) bolnavi au fost prezente manifestările electrocardiografice tipice hipocalcemiei - QT prelungit, QRS scurt și unda T negativă (Tabelul 9).

Clorul este cel mai valoros anion al spațiului extracelular, unde are o concentrație de aproximativ 104 mmol/l. Dinamica lui este dependentă de modificările ionilor de sodiu, deoarece clorul se găsește predominant legat de Na⁺. Concentrația clorului în sucul gastric este de 80-200 mmol/l, legat predominant de ionii de hidrogen, în bilă 60-120 mmol/l, în sucul pancreatic 50-100 mmol/l, în sucul intestinal 90-130mmol/l, în conținutul transpirației 2-125 mmol/l, legat predominant de Na⁺. Ingestia clorului are loc sub formă de clorură de sodiu și se absoarbe pe tot parcursul tubului intestinal. Secretat intens în stomac, ulterior

este reabsorbit predominant în colon, pierderile prin scaunul normal fiind minimale. Excesul de clor este eliminat pe cale renală legat de ionii de sodiu și de amoniu.

Bilanțul clorului a fost afectat la 75(43,1±3,8%) bolnavi cu ALI/ARDS. Majoritatea acestor dereglări s-au manifestat prin hipocloremie: la 35,3±6,7% bolnavi cu leziuni pulmonare primare și la 37,4±4,4% cu leziuni secundare. Hipocloremia a putut fi provocată de prezența dereglărilor dispeptice (vomei), pe fondalul aportului insuficient de clorură de sodiu (până la instalarea terapiei intense cu fluide). Administrarea serului fiziologic în doze corespunzătoare necesităților bolnavului critic a permis stabilirea valorilor clorului în limite normale la toți bolnavii.

Este cunoscut că carența de clor poate determina stare de alcaloză iar excesul de clor - stare de acidoză. La bolnavii incluși în studiu nu sa constatat această legitate. Menționăm, că la mulți pacienți cu hipocloremie s-a determinat valori crescute ale hiatusului anionic stabilind stare de acidoză, posibil, determinată de prezența altor acizi. Acidoză metabolică hipercloremică s-a stabilit doar la 4 bolnavi în stare de șoc după refacerea volemică cu soluții de clorură de sodiu în cantități mari.

Concluzii

1.Dezechilibrele hidro-ionice, la bolnavii cu sindrom de detresă respiratorie, poartă un caracter polimorf manifestate frecvent prin carența ionilor de natriu, kaliu, calciu și clor. Excesul de ioni nu este caracteristic pentru ALI/ARDS. Hiperkalemia, stare înregistrată la unii pacienți, sa datorat concomitențelor patologice renale.

2.Manifestările clinice multiple ale carențelor bilanțului electrolitic sunt însoțite de efecte cardiovasculare, respiratorii,

Tabel 8

Prezența cauzelor precipitante de hipocalcemie la bolnavii cu leziuni pulmonare acute

Cauza hipocalcemiei	Hipocalcemie la bolnavii cu leziuni pulmonare					
	Total (n=134)		Primare (n=22)		Secundare (n=112)	
	abs	%	abs	%	%	%
Administrarea diureticilor de ansă	134	100	22	100	112	100
Administrarea glucocorticoizilor	134	100	22	100	112	100
Transfuzii de componente sanguine	134	100	22	100	112	100
Alcaloză	60	44,8±4,3	10	45,5±9,7	60	53,6±4,7
Sepsis	112	83,4±3,2	0	0	112	100
Pancreatită acută	22	16,4±3,2	0	0	22	19,6±3,6
Dereglări dispeptice	51	38,1±4,2	5	22,7±9,0	46	41,1±4,6
Patologie renală	3	2,2±1,3	0	0	3	2,7±1,5
Transpirații abundente	134	100	22	100	112	100
Sindromul de CID	130	97,0±1,5	18	81,8 ±8,2	112	100

Tabel 9

Structura manifestărilor clinice caracteristice hipocalcemiei la bolnavii cu leziuni pulmonare acute

Simptoamele caracteristice hipocalcemiei	Frecvența simptomului (%)					
	Total		Primare (n=22)		Secundare (n=112)	
	abs	%	abs	%	abs	%
Slăbiciune musculară	134	100	22	100	112	100
Convulsii tonico-clonice	2	1,5±1,0	0	0	2	1,8±0,5
Tremur	56	41,8±4,3	10	45,5±4,3	46	46,9 ±4,7
Obnubilarea conștiinței,	19	14,1±3,0	5	22,7±3,6	14	12,5 ±3,1
Depresie	24	17,9±3,3	6	27,3±3,8	28	25,0 ±4,1
Tahicardie paroxismală ventriculară	3	2,2±1,3	0	0	3	2,7±1,5
Manifestări ECG(QT prelungit; QRS scurt, inversarea undei T)	49	36,6±4,2	8	36,4±4,1	41	36,6 ±4,5

metabolice, dezechilibre acido-bazice. Ele solicită un monitoring complex și necesită apreciere doar în concordanță cu toate sindroamele prezente la bolnavii cu ALI/ARDS .

Bibliografia

1. ASHBAUGH D.G. et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323
2. BERNARD G.R. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, Mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824
3. VILLAR J, SLUTSKY A.S. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 814-816.
4. LUHR OR et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-1861.
5. HUDSON L.D, MILBERG J.A. et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301
6. MILBERG J.A, DAVIS D.R. et al. Improved survival of patients with ARDS:1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-309.
7. PUGIN J, VERGHESE G. et al. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of ARDS. *Crit Care Med* 1999; 27: 304-312.
8. LORRAINE B.W. et al. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Eng G Med* 2000; 343 (7): 520
9. LOCHS H. Guidelines on Enteral Nutrition. ESPEN Congress Brussels 2005; web version: www.espen.org
10. BRAUNSCHWEIG C.L. et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am G Clin Nutr* 2001; 74: 534-542
11. GRAMLICH L. et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition results in better outcomes in critically ill adult patient? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20: 843-848.
12. SIMSON T. et al. Parenteral vs enteral nutrition in the critically ill patient- a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2004; epub 10.1007/200134-004-2511-2.
13. WOODCOCK N.P.et al. Enteral vs parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition* 2001;17:1-12
14. MARTIN C.M. et al. Multicenter, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004; 170: 197-204
15. MAYER K. et al. Short-time infusion of fish-oil based lipid emulsions reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *The Journal of Immunology* 2003; 171: 4837-4843.
16. GADEK J.E. et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid and antioxidants in patients with ARDS. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-1420.
17. MAYER K. et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321-1328.
18. HEYLAND D.K. et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. *JPEN* 2003;27: 357-382.
19. PURCARU FL. et el. Sepsis. Șoc septic. MODS.2000; Craiova,154-166.
20. SCHUSTER H.P. Sepsis: Clinical definitions and incidence- În sepsis-Ed.Springer-verlag-Berlin,1991
21. KHOROSHILOV I.E. Manual of parenteral and enteral nutrition. Nord-med izdat.Saint-Petersburg, 2000, 311-317
22. LITARCZEC G.. Terapia intensivă a insuficienței pulmonare. Editura medicală; București,1990,143-149
23. РЯБОВ Г.А. Синдромы критических состояний. Москва. „Медицина” 1994. 107-156.
24. SILBER A.P. Respiratory care medicine. Petrozavodsk University Press.1996.343-385.
25. SANDA-MARIA COPOTOIU, LEONARD AZAMFIREI. Actualități în anestezie și terapie intensivă. University Press-Târgu Mureș,2006

ROLUL DIABETULUI ZAHARAT ÎN EVOLUȚIA PNEUMONIEI COMUNITARE LA BOLNAVII CU ASOCIEREA ACESTOR DOUĂ NOZOLOGII

THE ROLE OF THE DIABETES MELLITUS IN THE EVOLUTION OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AT THE PATIENTS WITH ASSOCIATION OF THIS TWO NOSOLOGY

Rezumat

Diabetul zaharat constituie cea mai frecventă dereglare metabolică cronică. Hiperglicemia, neuropatia, angiopatia și răspunsul imun scăzut sunt factori de risc pentru predispoziția față de infecțiile pulmonare. Plămânul diabeticului este mai susceptibil la infecțiile tractului respirator inferior și, mai mult ca atât, acesta este gazdă pentru episoade severe de pneumonie, spre deosebire de plămânul non-diabetic.

Zinaida ANESTIADI¹, Cornelia TALMACI²,
Sergiu MATCOVSCHI¹
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”*

¹ – dr.hab.șt.med., profesor universitar,

² – asistent universitar

Summary

Diabetes mellitus is a very prevalent chronic metabolic disorder. Hyperglycemia, neuropathy, angiopathy and impaired immune response appear to be risk factors for predisposition to pulmonary infections. A diabetic lung is more susceptible to low respiratory tract in-

fections and more likely to host severe episodes of pneumonia than a normal, non-diabetic lung.

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este cea mai des întâlnită dereglare metabolică cronică, prezentă la 5-10% din populația matură [1]. Numărul bolnavilor cu diabet zaharat se dublează la fiecare 15 ani și în prezent constituie aproximativ 175 mln., către anul 2010 numărul acestor bolnavi va constitui 230 mln., iar către anul 2025– 300 mln. [2]. Aspectele severe ale imunității, astfel ca perturbarea funcțiilor leucocitelor polimorfonucleare (aderența, chemotaxisul și fagocitoza) și activitatea bactericidă a serului sanguin, sunt dereglate la pacienții cu diabet zaharat [3,4]. Astfel, unele infecții specifice sunt comune diabeticilor, în timp ce altele au o evoluție mai severă sau sunt asociate cu risc sporit al complicațiilor [5].

Diabeticii au predispoziție crescută față de infecții [5,6,7], în special față de pneumonie [8]. Această predispoziție se datorează combinației angiopatiei, neuropatiei și hiperglicemiei [9]. Astfel, hiperglicemia prin modificarea imunității și prin microangiopatie creează susceptibilitate crescută la infecții și, mai mult ca atât, plămânul diabeticului este gazdă pentru episoade severe de pneumonie spre deosebire de plămânul non-diabetic [6,10,11].

Totodată, pentru pacienții cu pneumonie comunitară (PC), diabetul zaharat este una dintre cele mai comune patologii asociate [12,13,14].

Toate cele expuse mai sus impun necesitatea studierii rolului diabetului zaharat și al influenței acestuia asupra evoluției pneumoniei comunitare la bolnavii cu asociere a acestor două patologii.

Material și metodă

În studiu au fost incluși 121 bolnavi: 81 de pacienți (lotul de bază) cu pneumonie comunitară pe fond de diabet zaharat (DZ tip 1- 20 bolnavi și DZ tip 2- 61 bolnavi) și 40 de subiecți

(lotul martor) cu PC fără DZ. Vârsta medie a constituit 54,4±1,7 ani pentru lotul de bază și 47,1±2,4 ani pentru cel de control. Raportul femei : bărbați a fost de 1,4 la 1 în ambele loturi. Toți bolnavii au fost examinați după un plan unic, ce a inclus: anamneza bolii și examenul clinic general, examene de laborator de rutină (hemoleucogramă, fibrinogen, proteina C reactivă, lactatdehidrogenază, creatinină, ureea, lipidogramă), examene de laborator pentru aprecierea gradului de compensare a DZ (hemoglobină glicozilată, profilul glicemic), microalbuminurie, examene microbiologice (sputocultură, hemocultură), examene imunologice, radiografia cutiei toracice. Toți pacienții au fost testați pentru depistarea bacilului acido-alcoolo-rezistent și au fost consultați de ftiziopulmonolog, pentru excluderea tuberculozei pulmonare.

Rezultate și discuții

În funcție de tipul clinico-morfologic al pneumoniei la pacienții cu DZ și la cei fără DZ deosebiri veridice nu s-au depistat ($p>0,05$), în ambele grupe predomină bronhopneumonia. Localizarea pneumoniei în funcție de plămân în ambele grupe este similară ($p>0,05$), dar se observă tendința de afectare bilaterală a pulmonilor la bolnavii din lotul de bază (19,7%) spre deosebire de cei din lotul martor (12,5%).

Din numărul cazurilor de pneumonie comunitară cu etiologie determinată, aceasta a fost bacteriană la 81,5% dintre pacienții lotului de bază și la 71,0% din lotul de control, atipică - la 13,0% și, respectiv, - la 23,7%, mixtă - la 5,5% și, respectiv, - 5,3% din bolnavi ($p>0,05$). Etiologia pneumoniei a rămas nedeterminată la 33,3% dintre bolnavii cu pneumonie pe fond de diabet zaharat (pacienții lotului de control au fost selectiv incluși în studiu).

Ceea ce ține de gravitatea evoluției pneumoniei, aceasta a avut o evoluție de gravitate moderată la 54,3% (44) și o evoluție

gravă la 45,7% (37) dintre diabetici, iar la non-diabetici evoluția pneumoniei a fost apreciată ca fiind ușoară în 15,0% (6), de gravitate medie – 60,0% (24), gravă – 25,0% (10) ($p < 0,001$). Evoluție trenantă a pneumoniei au avut doar bolnavii din grupul de bază -14,8% (12) ($p < 0,05$).

Durata diabetului a constituit în medie $7,9 \pm 0,8$ ani pentru ambele tipuri de DZ ($7,4 \pm 0,8$ ani pentru tipul 2 și $9,4 \pm 2,4$ ani pentru tipul 1, $p > 0,05$): primar depistați sau cu durata de până la un an au fost 22,2% (18) dintre diabetici, 1-5 ani – 25,9% (21), 5-10 ani – 24,7% (20), 10-15 ani – 9,9% (8), >15 ani – 17,3% (14), durata maximă a diabetului fiind de 35 de ani. La momentul internării tratament hipoglicemiant nu administrau 23,5% (23) dintre bolnavi, dietă/fitoterapie – 9,9% (8), insuline – 33,3% (27) dintre pacienți cu doza medie de $30,2 \pm 4,3$ Un pentru tipul 1 și $5,7 \pm 1,6$ Un pentru tipul 2 de DZ, preparate antidiabetice perorale (glibenclamidă) administrau 33,3% (27) dintre diabeticii de tip 2 cu doza medie de $4,7 \pm 0,6$ mg/zi. Aproape jumătate dintre bolnavi au fost instruiți (42,0%), posedând noțiuni de autocontrol al diabetului, iar 58,0% dintre aceștia nu au fost instruiți în ceea ce ține de supravegherea și autocontrolul DZ.

Diabetul zaharat a fost apreciat ca decompensat la 51,85% (42) dintre bolnavi și subcompensat la 48,15% (39) dintre diabetici, conform criteriilor OMS 1999, 2000. Angiopoli-neuropatia periferică gr. I s-a stabilit la 34,6% dintre pacienții cu DZ, de gr. II – la 54,3%, iar gr. III și piciorul diabetic a fost determinat la 11,1% dintre diabetici. Prin examinarea fundului ochiului s-a stabilit stadiul afectării retinei: retina fiind fără sau cu schimbări minime la 35,8% dintre diabetici, retinopatie neproliferativă – la 53,1% bolnavi și retinopatie pre/proliferativă s-a depistat la 11,1% dintre diabetici. Gradul nefropatiei a fost stabilit conform clasificării după Mogensen C.E.: gradul I-II - la 43,2%, gr. III - la 50,6% și gr.IV-V - la 6,2% dintre diabetici.

În afară de acuzele caracteristice unui proces pneumonic, bolnavii din lotul de bază al studiului mai prezentau și simptome specifice diabetului zaharat. Dintre acuzele, specifice diabetului, prezentate la internare de către bolnavii cu DZ tip 1 și tip 2, au fost relevate următoarele: sete- 85,0% și, respectiv, 54,1% ($p < 0,05$), xerostomie- în măsură egală ambele subgrupe ($p > 0,05$) și practic la toți bolnavii polidipsie- 55,0% și, respectiv, 11,5% ($p < 0,001$), poliurie- 50,0% și, respectiv, 14,7% ($p < 0,01$), scădere ponderală în medie cu $4,1 \pm 0,6$ kg. pentru tipul 1 de DZ și $1,5 \pm 0,3$ kg. pentru tipul 2 de DZ ($p < 0,001$), stări de hipoglicemii- 35,0% la diabeticii de tip 1 și nici unul de tipul 2 ($p < 0,001$), prurit genital- la 9,8% dintre diabeticii de tip 2, senzații de parestezii în membre- 40,0% și, respectiv, 59,0% ($p > 0,05$). Indicele masei corporale a fost în medie de $21,5 \pm 0,9$ pentru diabeticii de tip 1 și $27,7 \pm 0,6$ pentru cei de tip 2 ($p < 0,001$).

Glicemia la bolnavii cu diabet zaharat de tip 1 a avut următoarele valori: control adecvat al diabetului cu glicemia *à jeun* $< 6,5$ mmol/l- 26,3%, postprandial peste 2 ore $< 9,0$ mmol/l- 15,8%, înainte de somn $< 7,5$ mmol/l- 10,5%; control neadecvat al DZ cu glicemia *à jeun* $> 6,5$ mmol/l- 73,7%, postprandial peste 2 ore $> 9,0$ mmol/l- 84,2%, înainte de somn $> 7,5$ mmol/l- 89,5% (figura 1).

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru aprecierea nivelului de compensare a proceselor metabolice, în afară de profilul glicemic, se mai recomandă (OMS, 1999) și determinarea lipidogramei, care reprezintă factorii de risc ai

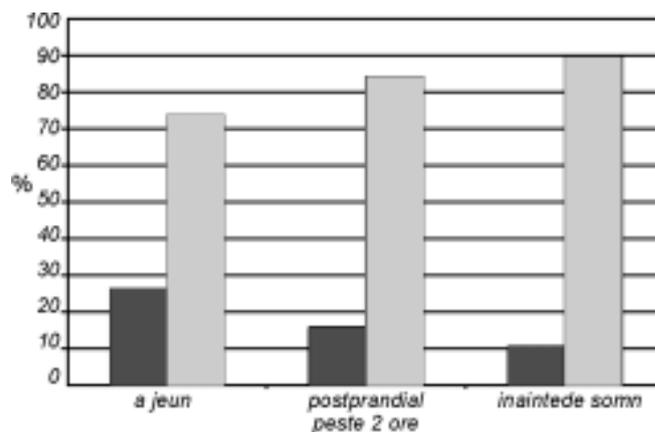


Fig. 1. Profilul glicemic al pacienților cu DZ tip 1

complicațiilor vasculare la diabetici (Fig.2). Criteriile riscului macroangiopatiei a avut următoarea incidență la diabeticii de tip 2: glucoză în sângele venos *à jeun* 6,1-7,0 mmol/l- 11,4%, colesterol total 4,8-6,0 mmol/l- 29,5%, LDL-colesterol 3,0-4,0 mmol/l- 48,9%, HDL-colesterol 1,0-1,2 mmol/l-13,0%, trigliceride 1,7-2,2 mmol/l- 11,1%. Criteriile de risc al microangiopatiei au fost următoarele: glucoză în sângele venos *à jeun* $> 7,0$ mmol/l -77,3%, colesterol total $> 6,0$ mmol/l- 11,5%, LDL-colesterol $> 4,0$ mmol/l- 8,9%, HDL-colesterol $< 1,0$ mmol/l- 78,3%, trigliceride $> 2,2$ mmol/l- 24,1%.

Glicemia la diabeticii de tip 1 a prezentat în medie valori mai ridicate decât la cei de tip 2: astfel, glicemia *à jeun* a constituit $11,3 \pm 1,3$ mmol/l pentru DZ tip 1 și $9,4 \pm 0,5$ mmol/l pentru DZ tip 2, glicemia postprandial a fost de $15,7 \pm 1,3$ mmol/l pentru tipul 1 al DZ și, respectiv, $12,0 \pm 0,5$ mmol/l pentru cel de tip 2 ($p < 0,05$), glicemia înainte de somn pentru bolnavii cu DZ tip 1 a fost în medie de $15,6 \pm 1,1$ mmol/l, iar pentru cei cu tipul 2 – $11,6 \pm 0,6$ mmol/l ($p < 0,01$). Glucoza a fost pozitivă în urină la 80,0% din diabeticii de tip 1 și la 59,0% din cei cu tip 2 ($p > 0,05$), iar corpii cetonici au fost depistați la 65,0% dintre pacienții cu DZ tip1 și doar la 6,6% din cei cu tip 2 ($p < 0,001$).

Alți doi indici importanți pentru bolnavii cu diabet zaharat sunt hemoglobina glicozilată (HbA1c) și microalbuminuria. Pentru toți bolnavii cu diabet zaharat media HbA1c a fost $9,3 \pm 0,3\%$ (max.16,4%): cu valorile cuprinse între 6,2-7,5 % - 25,0% cazuri, iar $> 7,5\%$ - 75,0% cazuri. Microalbuminuria a avut media de $118,19 \pm 15,66$ mg/24 ore: < 30 mg/24 ore – 32,1% din diabetici, 30-300 mg/24 ore – 58,9% cazuri, iar în 8,9% dintre cazuri microalbuminuria a fost > 300 mg/24 ore.

În particular, bolnavii cu DZ tip 1 s-au internat în medie la $3,4 \pm 0,5$ zile, iar cei cu tip 2- la $6,9 \pm 0,7$ zile ($p < 0,001$). Pacienții cu DZ tip 1 se internează într-o stare mai gravă, decât cei cu

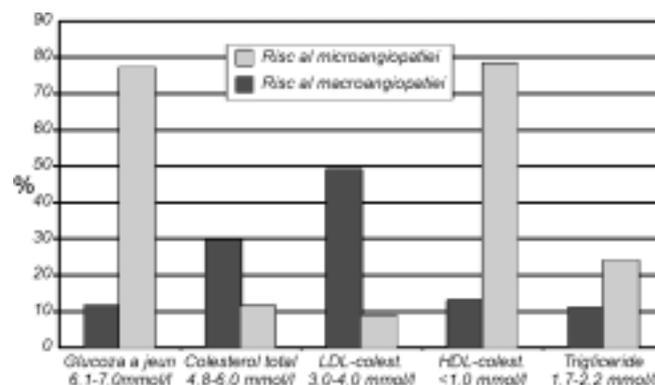


Fig. 2. Criterii de risc al macroangiopatiei și al microangiopatiei la bolnavii cu DZ tip 2

tipul 2 al diabetului, pe contul stării de cetoacidoză ($p < 0,001$) cu sindrom asteno-vegetativ mai pronunțat și sindrom dispeptic, care se manifestă mai frecvent prin vomă (25,0% -tipul 1 și 1,6% - tipul 2, $p < 0,001$). Astfel, dintre bolnavii ce au necesitat tratament în secția de reanimare/terapie intensivă, 61,5% au fost cei cu DZ tip 1 și 38,5% cei cu DZ tip 2.

Concluzii

1. Bolnavii de diabet zaharat fac mai frecvent pneumonie comunitară cu evoluție severă și trenantă spre deosebire de non-diabetici, cu tendință de afectare bilaterală a plămânilor.

2. Pneumonia comunitară survine la persoanele cu diabet zaharat la care durata acesteia a constituit în medie $7,9 \pm 0,8$ ani, glicemia a fost în medie mai mare de 9 mmol/l, având profil glicemic ce corespunde unui metabolism glucidic decompensat la internare, cu media HbA1c de $9,3 \pm 0,3$ % și un grad avansat al nefropatiei diabetice (III-V, Mogensen C.E.).

3. Tabloul clinic al bolnavilor cu pneumonie comunitară pe fond de diabet zaharat este mai bogat în semne și simptome clinice pe contul prezenței celor diabetice.

4. Pacienții cu DZ de tip 1 au la internare o stare mai gravă din cauza prezenței la mai mult de jumătate dintre ei (65,0%) a cetoacidozei.

Bibliografie

1. POWERS AC DIABETES MELLITUS. BRAUNWALD E, FAUCI AS, KASPER DL, et al eds. *Harrison's principles of internal medicine 15th ed.* 2001, 2109-2137 McGraw-Hill. New York, NY.
2. ANESTIADI Z. Noi posibilități de compensare a diabetului zaharat tip 1, tip 2 insulin necesitant, și prevenirea complicațiilor diabetice vasculare. Indicații metodice pentru medici. Chișinău, 2003.

3. DELAMAIRE M, MAUGENDRE D, MORENO M, LE GOFF MC, ALLANNIC H, GENETET B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29-34.
4. MCMAHON MM, BISTRIAN BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1-9.
5. JOSHI N, CAPUTO GM, WEITEKEMP MR, KARCHMER AW. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-1912.
6. TAN JS. Infectious complications in patients with diabetes mellitus. *International Diabetes Monitor* 2000; 12: 1-7.
7. BOYKO EJ, LIPSKY BA.: Infection in diabetes. In *Diabetes in America*. 2nd ed. Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyco EJ, Reiber GE, Bennet PH, Eds. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995: p. 485-499.
8. EMW VAN DE GARDE, HAK E, SOUVEREIN PC, et al. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; 61: 957-961.
9. MURPHY DP, TAN JS, FILE TMJ. Infectious complications in diabetic patients. *Primary Care* 1981; 8: 695-714.
10. LJUBIC S, BALACHANDRAN A, PAVLIC-RENAR I, et al. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2005; 4: 115-124.
11. ARDIGO D, VALTUENA S, ZAVARONI I, BARONI MC, DELSIGNORE R. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Dec; 3 (4): 455-8.
12. RUIZ M, EWIG S, MARCOS MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
13. LIM WS, MACFARLANE JT, BOSWELL TCJ, et al. Study of community-acquired pneumonia etiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296-301.
14. ISHIDA T, HASHIMOTO T, ARITA M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998; 114: 1588-1593.

ATINGEREA ARTICULARĂ ȘI ACTIVITATEA BOLII ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ

DISEASE ACTIVITY AND JOINT MANIFESTATIONS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Rezumat

În studiu au fost incluși 245 copii cu AIJ. S-a determinat că numărul articulațiilor tumefiate a fost mai mare în forma poliarticulară, în timp ce în forma sistemică și cea oligoarticulară s-a constatat același număr de articulații tumefiate. Numărul maximal de articulații dureroase s-a notat în AIJ poliarticulară. Activitatea globală a bolii apreciată de medic la tot lotul de pacienți cu AIJ a avut un scor mediu în jur de 65 mm, fiind maximal în forma sistemică. Deficitul funcțional, intensitatea durerii și evaluarea globală a activității bolii nu diferă esențial în fiecare formă a AIJ și justifică în mare măsură handicapul fizic al pacienților incluși în studiu. AIJ cauzează un handicap fizic deosebit, invalidizând mulți copii fapt care determină necesitatea stabilirii unui diagnostic cât mai rapid și inițierea unui tratament precoce.

Nineli REVENCO

*Conferențiar universitar, catedra de pediatrie
Nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”*

Summary

245 children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) were included in the study which established that while a quantity of inflamed joints was in the poliarticular form, the systemic and oligoarticular form had the same quantity of the inflamed joints. It was noted that the highest number of painful joints was in the poliarticular form. General activity of the disease, evaluated by doctor among the whole group of patients with JIA had an average index in the limits of 65 mm with the maximum in the systemic form. Functional insufficiency, intensity of pain and general estimation of this disease strongly (essentially) does not differ in each of the forms of JIA and it determines the larger degree a physical deficiency in patients included in the study. JIA causes special physical deficiency, leading to invalidation of many children, which specifies the need for the early diagnosis and the early beginning of the treatment.

Introducere

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) este una din cele mai cunoscute boli cronice ale copilăriei și cea mai frecventă cauză de artrită cronică la această vârstă [2, 3, 9]. Pentru evaluarea eficienței terapiei remisive în AIJ sunt utilizate criteriile clinice, funcționale, de laborator, imagistice etc. [8, 14]. Diferite studii au identificat un număr de variabile pentru măsurarea activității bolii la pacientul cu AIJ. Atât recomandările EULAR (European League Against Rheumatism) cât și ACR (American College of Rheumatology) au stabilit fiecare prin analiza statistică, seturi asemănătoare de variabile clinice, de laborator și funcționale, care să fie reproductibile în studiile clinice [3, 7, 8, 10, 14]. Unul din semnele importante ale AIJ este inflamația articulară, care determină durerea, tumefierea, limitarea mobilității, deformări și anchiloze articulare [5,6]. Pentru aprecierea durerii articulare sunt utilizate diverse scale numerice, verbale, scala vizual analogă (SVA), chestionare și metode de observare comportamentală [12,13]. Evaluarea durerii pe o SVA este unul din mijloacele cele mai utilizate de cuantificare a durerii și este un parametru foarte sensibil la schimbare, fiind un bun marker de activitate [13]. Mijloacele de evaluare a deficitului funcțional pot fi divizate în măsurături bazate pe aprecierea clinică, aprecierea performanței pacientului de parcurgere a unei distanțe și chestionare de autoevaluare. Chestionarele de autoevaluare (HAQ) sunt complexe și evaluează în egală măsură handicapul funcțional, cât și pe cel psihologic și social [1, 4, 11, 13, 14].

Material și metode

Lotul de studiu constituit din 245 copii cu AIJ a fost supus unui examen complex. Dintre pacienții investigați 148 copii au fost fete (60,4%) și 97 – băieți (39,6%). Vârsta copiilor la debutul maladiei a variat de la 13 luni la 196 luni (media – 93,0±5,7 luni). Durata bolii a fost de la 0,2 luni la 120 luni (media – 33,8±3,6 luni). La toți copiii au fost apreciate următoarele variabile: intensitatea durerii, numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor tumefiate, evaluarea globală a activității bolii de către pacient, evaluarea globală a activității bolii de către medic, statusul funcțional după chestionar ACR (HAQ) și Șteinbrocker.

În conformitate cu recomandările ACR/OMERACT intensitatea durerii a fost apreciată după scala vizuală analogă (SVA) de 100 mm. Această metodă a permis cuantificarea durerii din considerentele că este un parametru foarte sensibil la schimbare, este un bun marker de activitate a bolii. În funcție de intensitatea durerii pacientul de sine stătător indica pe aceasta scală cifra respectivă: de la 0 – absența durerii până la 100 – durere violentă, insuportabilă.

Aprecierea numărului de articulații dureroase în studiu a fost efectuată utilizând măsurătoarea propusă de EULAR care evaluează 28 articulații. Această metodă a fost introdusă în studiu din considerentele simplității și reproductibilității sale. De menționat că același număr de articulații dureroase este inclus și în formula de apreciere a scorului de activitate a bolii. Evaluarea fiecărei articulații a fost efectuată în felul următor: 0

– durerea absentează; 1 – durerea este prezentă. Scorul maximal a fost 28.

Pentru aprecierea numărului articulațiilor tumefiate a fost utilizată măsurătoarea propusă de EULAR. Au fost evaluate 28 articulații după următorul model: 0 – tumefierea absentează; 1 – tumefierea este prezentă. Astfel au fost examinate următoarele articulații: interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, radiocarpiane, umerii, coatele, genunchii, talocrurale. Scorul maximal a fost 28.

Evaluarea globală a activității bolii de către pacient a fost apreciată după scala vizuală analogă de 100 mm. În funcție de răspunsul la întrebarea “Apreciind toate modurile în care artrita vă influențează viața, cum vă simțiți în ultimele zile?” pacientul indica pe această scală cifra respectivă: de la 0 – foarte bine până la 100 – foarte dificil.

Evaluarea globală a activității bolii de medic a fost apreciată de asemenea după scala vizuală analogă de 100 mm. Valoarea de 100 mm a presupus o stare foarte gravă, iar 0 – stare bună.

Este important ca aceste evaluări au fost efectuate atât de medic cât și de pacient. Se consideră că evaluările respective reprezintă un indice sensibil pentru aprecierea modificărilor evolutive ale bolii [6].

În studiu pentru evaluarea deficitului funcțional au fost utilizate următoarele metode: 1) chestionarul de autoevaluare propus de ACR și 2) aprecierea capacității funcționale după Șteinbrocker. Capacitatea funcțională articulară determinată după chestionarul ACR a inclus întrebări care țineau de posibilitatea îmbrăcării și autoângrijirii, sculării în picioare, mersului, igienei, diverselor activități, depășirea stărilor de tristețe.

Pentru determinarea scorului de activitate DAS (Disease Activity Score) au fost utilizați următorii parametri: numărul articulațiilor dureroase (28), numărul articulațiilor tumefiate (28), VSH, evaluarea globală a activității bolii de pacient (SVA). Scorul total a fost determinat după formula:

$$DAS28 = 0,56 \sqrt{NAD28 + 0,28 NAT28} + 0,7 \ln VSH + 0,014 EGB$$

Notă: NAD – numărul articulațiilor dureroase; NAT – numărul articulațiilor tumefiate; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; Ln – logaritmul natural; EGB – evaluarea globală a activității bolii de pacient după scala vizuală analogă de 100 mm.

Rezultate

Intensitatea durerii, apreciată de pacient după scala vizuală analogă, la tot lotul de pacienți cu AIJ a constituit 63,4±1,5 mm. Analiza intensității durerii după scala vizuală analogă în funcție de forma AIJ a relevat că intensitatea maximă a durerii

a fost constatată în lotul de pacienți cu forma sistemică (86,7±2,0 mm), urmată de forma poliarticulară (65,2±2,6 mm). În forma oligoarticulară intensitatea durerii a fost de 57,9±2,1 mm (Tabelul 1).

Numărul articulațiilor dureroase în lotul de copii cu AIJ a constituit 6,4±0,4. În forma sistemică au fost constatate 8,1±0,8 articulații dureroase, în forma poliarticulară – 11,4±0,7 și în oligoartrită au fost constatate 4,5±0,4 articulații dureroase.

În grupul general de pacienți cu AIJ au fost tumefiate 4,9±0,3 articulații. În forma sistemică au fost constatate 2,8±0,7 articulații tumefiate, în forma poliarticulară – 7,5±0,6 articulații și în forma oligoarticulară au fost constatate 3,2±0,3 articulații tumefiate.

Analiza comparativă a numărului articulațiilor dureroase și celor tumefiate a constatat că numărul articulațiilor tumefiate a fost semnificativ mai mic decât a articulațiilor dureroase atât pe tot lotul de pacienți cu AIJ cât și în fiecare formă de AIJ. Diferențele semnificative au variat între $p < 0,01$ și $p < 0,0001$.

Redoarea matinală a fost manifestată la 96,4% copii cu AIJ sistemică, la 92,6% copii cu forma poliarticulară și la 86,7% copii cu forma oligoarticulară.

Durata redorii matinale a constituit 223,4±19,9 min în forma sistemică, 141,2±10,3 min – în forma poliarticulară și la copiii cu AIJ forma oligoarticulară durata redorii matinale a fost de 118±7,7 min ($P_{2-3}=0,0754$) (fig. 1).

Evaluarea globală a activității bolii de pacient după scala vizuală analogă a relevat o activitate de 66,9±1,3 mm pe tot lotul de pacienți cu AIJ. În forma sistemică activitatea bolii apreciată de pacient a constituit 86,7±2,0 mm, în forma poliarticulară 65,2±2,6 mm și în forma oligoarticulară 57,9±2,1 mm.

Evaluarea globală a activității bolii de medic după scala vizuală analogă a relevat o activitate de 65,4±1,4 mm pe tot lotul de pacienți cu AIJ. În forma sistemică activitatea bolii efectuată de medic a constituit 87,4±2,4 mm, în forma poliarticulară – 66,2±2,7 mm și în forma oligoarticulară activitatea globală a bolii apreciată de medic a constituit 61,0±1,7 mm.

Evaluarea deficitului funcțional după chestionarul de autoevaluare ACR a relevat un scor de 5,4±0,2 pe întreg grupul de pacienți cu AIJ. În forma sistemică capacitatea funcțională articulară a avut un scor de 8,0±0,4 și în forma oligoarticulară capacitatea funcțională articulară a avut un scor de 4,5±0,3.

A fost efectuată aprecierea capacității funcționale după Șteinbrocker. În forma sistemică la 3,7% pacienți a fost constatată clasa II și la 96,3% - clasa funcțională III. În forma poliarticulară la 17,5% pacienți a fost constatată clasa funcțională I, la 46,0% - clasa funcțională II, la 33,3% - clasa

Tabelul 1

Particularitățile articulațiilor afectate și statusul funcțional la pacienții cu AIJ

Parametrii/forma	Sistemică M±m	Poliarticulară M ±m	Oligoarticulară M±m	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Durerea, SVA, mm	86,7± 2,0	65,2 ±2,6	57,9± 2,0		0,0001	0,02
N articulațiilor dureroase	8,1 ±0,8	11,4± 0,7	4,5± 0,5		0,0005	0,0001
N articulațiilor tumefiate	2,8± 0,7	7,5 ±0,6	3,2 ±0,3		0,6	0,0001
Evaluarea globală a bolii de pacient, mm	87,5± 2,0	68,6 ±1,7	61,8 ±1,7	0,0001	0,0001	0,01
Evaluarea globală a bolii de medic, mm	87,4 ±2,4	66,2 ±2,2	60,9± 1,7		0,0001	0,1
Statusul funcțional	8,0 ±0,4	5,9 ±3,3	4,5± 0,3		0,0001	0,003
DAS28	3,0 ±0,1	3,3 ±0,1	2,3 ±0,1		0,0001	0,0001

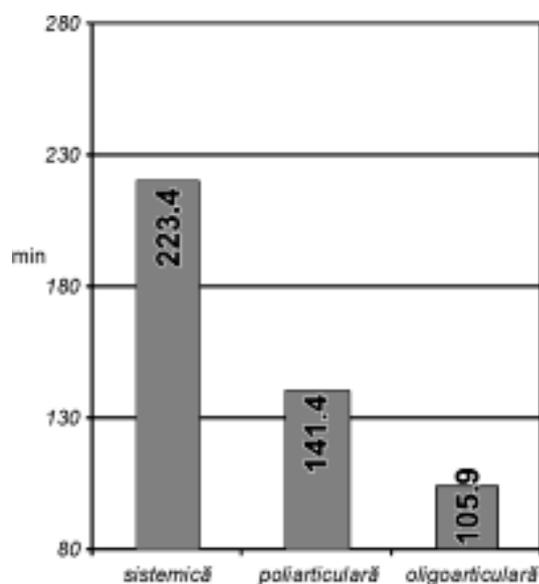


Fig. 1. Durata redorii matinală la copii cu AIJ

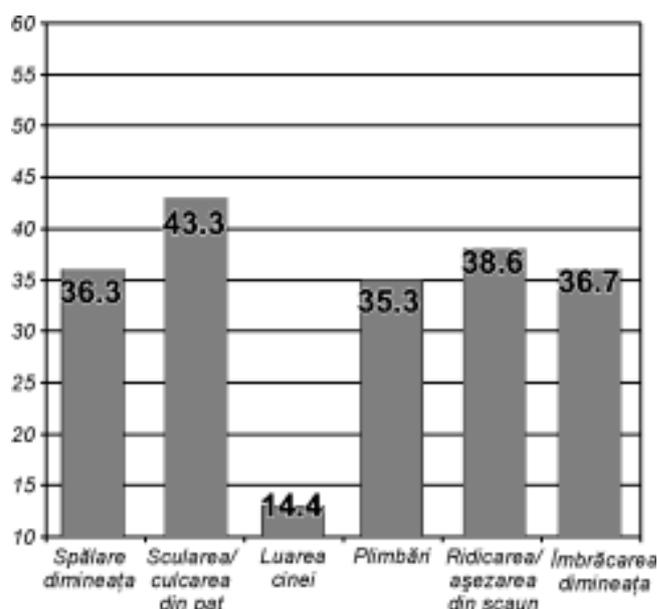


Fig. 2. Handicapul fizic la copii cu AIJ

funcțională III și la 3.2% pacienți a fost constatată clasa funcțională IV. În oligoartrită la 13,1% pacienți a fost constatată clasa funcțională I, la 61,7% - clasa funcțională II și la 25,2% pacienți a fost apreciată clasa funcțională III.

AIJ a avut ca consecință diverse grade de handicap fizic care au fost manifestate prin incapacitate de a se spăla dimineța (36,3%), de a se scula/culca din pat (43,3%), de a lua cina (14,4%), de a efectua plimbări (35,3%), de a se ridica/așeza din scaun (38,6%), de a se folosi de unele lucruri pentru sine (31,2%), de a se îmbrăca dimineța (36,7%) (fig. 2).

Copiii cu AIJ nu numai că au avut necesitatea de ajutor din partea altor persoane, dar au utilizat diverse ajutoare sau dispozitive: bastoane (34,9%), scaune pe rotile (15,8%), unelte speciale pentru mâncare (2,3%), scăună special pentru toaletă (1,9%), bară pentru cadă (2,8%) (fig. 3).

Discuții

În studiul nostru au fost evaluate 28 articulații conform măsurătorii propuse de EULAR. În mediu pe tot grupul de pacienți cu AIJ au fost notate 6 articulații dureroase. După cum era de așteptat numărul maximal de articulații dureroase a fost constat la pacienții cu poliartrită, în mediu pe grup – 11 articulații. La pacienții cu AIJ sistemică au fost constatate în mediu 8 articulații dureroase și cu oligoartrită – în mediu 4,5 articulații. Statistic diferențele în funcție de forma AIJ au fost semnificative. Deci, putem conchide că numărul maximal de articulații dureroase s-au notat în AIJ poliartriculară, urmate cu diferențe statistic semnificative de artrita sistemică și apoi – de oligoartrită.

Numărul articulațiilor tumefiate a fost semnificativ mai mic decât a articulațiilor dureroase, atât pe tot lotul de pacienți cu AIJ cât și în fiecare formă de AIJ. Astfel, în tot grupul de pacienți cu AIJ au fost constatate în mediu cca 5 articulații tumefiate. În forma poliartriculară au fost notate în mediu 7,5 articulații tumefiate. În forma sistemică numărul articulațiilor tumefiate (3 articulații) a fost de cca 3 ori mai mic decât a celor dureroase și nu a variat semnificativ de numărul articulațiilor tumefiate din oligoartrită (3 articulații). Așadar, numărul articulațiilor tumefiate a fost mai mare în forma poliartriculară, în timp ce în forma sistemică și cea oligoartriculară s-a constat același număr de articulații tumefiate.

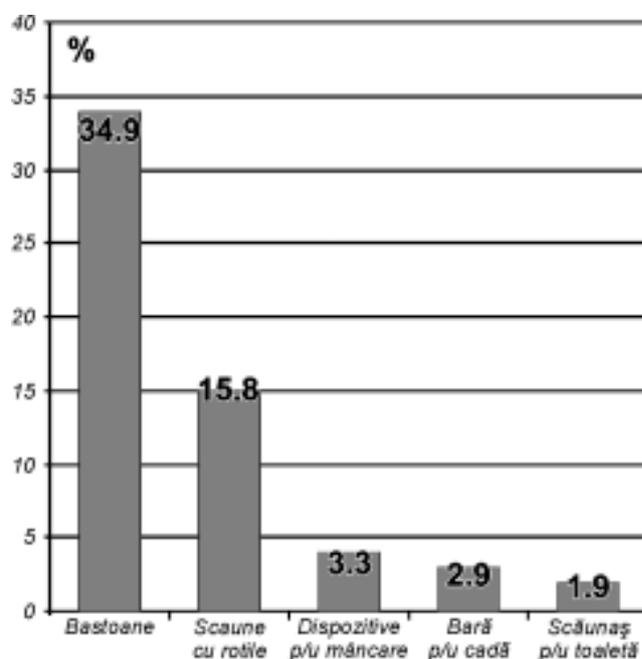


Fig. 3. Utilizarea diferitor dispozitive la copii cu AIJ

La pacienții incluși în studiu s-a constat nu numai un număr relativ mare de articulații dureroase și tumefiate, dar și un grad înalt de durere în aceste articulații. Astfel, intensitatea durerii, care a fost apreciată după SVA, la tot lotul de pacienți cu AIJ a avut un scor mediu în jur de 63 mm. De reținut că pacienții cu forma sistemică de AIJ, în marea majoritatea lor, au prezentat dureri destul de intense, scorul mediu maximal al durerii situându-se în jur de 87 mm. Intensitatea durerii în forma poliartriculară (65 mm) și oligoartriculară (58 mm) varia semnificativ ($p < 0,05$), dar era cu mult mai mică în comparație cu cea din forma sistemică.

Evaluarea activității globale a bolii de pacient la tot lotul de pacienți cu AIJ a avut un scor mediu în jur de 67 mm, fiind maximal în forma sistemică (87 mm), urmat de forma poliartriculară (68 mm) și forma oligoartriculară (62 mm). Activitatea globală a bolii apreciată de medic la tot lotul de pacienți cu AIJ a avut un scor mediu în jur de 65 mm, fiind maximal în forma sistemică (87 mm), urmat de forma poliartriculară (67 mm) și oligoartriculară (61 mm).

Evaluarea globală a activității bolii atât de pacient cât și de medic a fost efectuată după scala vizuală analogă de 100 mm. Rezultatele acestor evaluări ne permit unele concluzii. În primul rând nu au fost găsite diferențe semnificative în aprecierea generală (globală) a activității bolii atât de pacient cât și de medic. În al doilea rând aprecierea acestei activități, probabil, a fost bazată nu atât pe numărul de articulații afectate (dureoase sau tumefiate) ci și pe intensitatea maximală a durerii, deoarece valoarea intensității durerii atât în mediu pe tot grupul de pacienți cât și în fiecare formă de AIJ, are aproximativ același scor după SVA statistic nesemnificativ ca și evaluarea globală a activității bolii determinată la fel după SVA. Deci în aprecierea generală a activității bolii pacienții cu AIJ sunt deranjați mai mult de intensitatea durerii maximale într-o articulație decât de numărul articulațiilor afectate.

Activitatea globală a bolii este într-o relație directă și cu deficitul funcțional. Astfel, alterarea statusului funcțional, apreciat după chestionarul de autoevaluare ACR, a relevat la tot grupul de pacienți cu AIJ un scor total în mediu de 5,4. Deficitul funcțional maximal a fost constatat în forma sistemică (8,0) urmat de forma poliarticulară (5,9) și oligoartrită (4,5). În toate cazurile au fost notate diferențe semnificative.

O altă modalitate de a aprecia capacitatea funcțională a pacienților a fost utilizarea claselor funcționale după Steinbrocker. Se constată o anumită concordanță cu rezultatele evaluărilor descrise mai sus. Astfel, în forma sistemică la majoritatea pacienților (96,3%) a fost constatată clasa funcțională III. De reținut că conform acestei clasificări, în clasa funcțională III sunt incluși pacienții cu activitate limitată inclusiv la activități casnice și autoîngrijire. În forma poliarticulară au fost pacienți din toate clasele, inclusiv clasa funcțională II (46,0%) și III (33,3%). De remarcat că 2 pacienți cu clasa funcțională IV (anchilozat la pat sau la scaun cu rotile și nu se pot autoîngriji) care au fost incluși în studiu au avut forma poliarticulară. În oligoartrită predomină numărul de pacienți din clasa funcțională II (61,7%). Așadar, deficitul funcțional grav mai frecvent era constatat în forma sistemică (96,3%), urmat de forma poliarticulară (33,3%) și oligoartrită (25,2%).

Deficitul funcțional, intensitatea durerii și evaluarea globală a activității bolii nu diferă esențial în fiecare formă a AIJ și justifică în mare măsură handicapul fizic al pacienților incluși în studiu. Astfel, peste o treime din copii incluși în studiu aveau nevoie de ajutor de la alte persoane. Astfel s-a notat că 43,3% copii nu erau în stare de a se culca/scula singuri din pat, ridica/așeza din scaun (38,6%), îmbrăca dimineața (36,7%), efectua plimbări (35,3%), de a se folosi de unele lucruri pentru sine (31,2%), de a servi cina (14,4%).

Copii erau nevoiți să utilizeze diverse ajutoare sau dispozitive pentru activitatea zilnică. Astfel, 34,9% au utilizat bastoane, 15,8% scaun pe rotile, 2,3% unelte speciale pentru mâncare, 1,9% scăunăș special pentru toaletă etc.

Toate acestea permit să constatăm că în general AIJ cauzează un handicap fizic deosebit, invalidizând mulți copii ceia ce determină necesitatea stabilirii unui diagnostic cât mai rapid și inițierea unui tratament cât mai precoce.

O manifestare clinică a afectării articulare o prezintă redoarea matinală. Copii incluși în studiu în marea lor majoritate prezentau acuze de redoare matinală. Astfel la 96,4% copii cu forma sistemică a fost constatată redoarea matinală, la 92,6% - cu forma poliarticulară și la 86,7% - cu oligoartrită. Cu toate că diferențele nu au fost statistic semnificative, putem constata că în funcție de

forma AIJ redoarea matinală a variat în limitele 86,7%-96,4%.

De remarcat că durata redorii matinale a variat de la o formă la alta a AIJ, fiind cea mai mare în forma sistemică (223,4±19,9 min). Durata redorii matinale în forma poliarticulară și oligoarticulară era semnificativ mai mică decât în forma sistemică fiind respectiv de 141,2±10,3 min și 118,0±7,7 min. Cu toate că durata redorii matinale în forma poliarticulară pare să fie mai mare decât în oligoarticulară, diferențele nu sunt statistic semnificative (p=0,07).

Concluzii

1. Numărul articulațiilor tumefiate determinat în studiu a fost mai mare în forma poliarticulară, în timp ce în forma sistemică și cea oligoarticulară s-a constatat același număr de articulații tumefiate.

2. Numărul maximal de articulații dureoase s-a notat în AIJ poliarticulară, urmate cu diferențe statistic semnificative de artrita sistemică și apoi de oligoartrită.

3. Activitatea globală a bolii apreciată de medic la tot lotul de pacienți cu AIJ a avut un scor mediu în jur de 65 mm, fiind maximal în forma sistemică.

4. Deficitul funcțional, intensitatea durerii și evaluarea globală a activității bolii nu diferă esențial în fiecare formă a AIJ și justifică în mare măsură handicapul fizic al pacienților incluși în studiu.

5. AIJ cauzează un handicap fizic deosebit, invalidizând mulți copii ceia ce determină necesitatea stabilirii unui diagnostic cât mai rapid și inițierea unui tratament precoce.

Bibliografie

- ADIB, N., SILMAN, A., THOMSON, W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. Frequency of different outcomes. *Rheumatology*, 2005, vol. 44, p. 995-1001.
- ADIB, N., SILMAN, A., THOMSON, W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. Predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology*, 2005, vol. 44, p. 1002-1007.
- AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, february, 2002, vol.46, no.2, p. 328-346, doi 10.1002/art.10148.
- BATTHISH, M., SCHEIDER, R., RAMANAN, A. V., et. al. What does 2active disease2 mean? Patient and parent perceptions of disease activity in the systemic arthritis form of juvenile idiopathic arthritis (SO-JIA). *Rheumatology*, 2005, vol. 44, p. 796-799.
- GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis. Madrid: Spanish Society of Rheumatology, 2001, 12p.
- HOFER, MICHAEL F., SAURENMANN, TRAUDEL, OZEN, SEZA., et.al. Pediatric rheumatology european society clinical guidelines: systemic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*.
- FELSON, DAVID T., ANDERSON, JENNIFER J., BOERS, MAARTEN. Et.al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, june, 1995, vol.38, no.6, p. 727-736.
- Management Guidelines for arthritis in children. R.G.Hull. *Rheumatology*, 2001, vol.40, p.1308-1312.
- OEN K., MALLESON P., CABRAL D., et. al. Early predictor of longterm outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis; subset-specific correlations. *Jrheumatol.*, 2003, vol.30, p.585-593.
- PACKHAM, J. C., HALL, M. A. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology*, 2002, vol. 41, p. 1428-1435.
- RAVELLI, A., VIOLA, S., MIGLIAVACCA, D., et. al. Discordance between proxy-reported and observed assesment of functional ability of children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2001, vol. 40, p. 914-919.
- REDNIC SIMONA, C6: Criterii clinice, funcționale și radiologice în evaluarea eficienței terapiei remisive în poliartrita reumatoidă în rezumatele lucrărilor Conferinței naționale de reumatologie cu participare internațională, Mangalia, România, 12-14 septembrie 2002, Revista de reumatologie, supliment 3, vol.X, p.16-17.
- SAWYER, M. G., WHITHAM, J. N., ROBERTSON, D. M., et. al. The relationship between health-related quality of life, pain and coping strategies in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, p. 325-330.
- SZTAJNBOK, F., CORONEL-MARTINEZ, D. L., DIAZ-MALDONADO, A., et. al. Discordance between physician2s and parents global assessments in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, Advance Access published on June 16, 2006; doi: doi: 10.1093/rheumatology/ kel201.

EFICACITATEA INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA PACIENȚII CU PIELONEFRITĂ CRONICĂ

TREATMENT WITH CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Rezumat

Studiul include 60 pacienți cu hipertensiune arterială și insuficiența renală cronică (IRC) ușoară sau moderată secundară pielonefritei cronice. Tratamentul antihipertensiv consta din administrarea unuia din preparatele antihipertensive (captopril, enalapril sau lizinopril) fiecărui pacient timp de 7 zile. Grupele de pacienți au fost omogene. Toate preparatele au demonstrat eficacitatea similară în regimul de administrare utilizat. Normalizarea tensiunii arteriale a fost realizată la 43 din 60 pacienți (71,7%). Analiza consecutivă a determinat următorii indici, care au fost asociați cu reușita tratamentului: lipsa activizării sistemului renin-angiotensin-aldosteron (RAA), dereglările minime în metabolismul de fosfor și calciu și funcția diastolică normală a cordului.

Petru CEPOIDA

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu", Catedra Medicină Internă Nr1*

Summary

The study includes 60 patients with mild to moderate chronic kidney failure caused by chronic pyelonephritis and associated with arterial hypertension. Antihypertensive treatment included the administration of unique drug (captopril, enalapril or lisinopril) in medium therapeutic dose to each patient during 7 days. Patients' groups were homogenous. All drugs have demonstrated the similar efficacy in this regimen. Arterial pressure normalization was realized in 43 of 60 patients (71,7%). The analysis determined the following indices that predicted unsuccessful monotherapy: pericardial effusion presence, increased potassium levels, increased telesystolic volume of the left ventricule as well as lowered shortening fraction.

Actualitatea temei

Există puține studii orientate spre aprecierea eficacității tratamentului antihipertensiv la pacienții cu pielonefrită cronică, în special asociată cu insuficiența renală cronică, când administrarea preparatelor din grupa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei este la moment discutabilă. În același timp remediile din acest grup se bucură de eficacitatea înaltă, costul relativ redus și efectele adverse minimale.

Obiectivele lucrării

Studierea eficacității comparative a diferitor preparate antihipertensive din grupa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei în monoterapia pacienților hipertensivi cu pielonefrita cronică în diferite stadii de IRC, precum și evaluarea parametrilor eventuali de reușită și de rezistența la tratament.

Material și metode de cercetare

Studiul include 60 pacienți cu pielonefrită cronică și hipertensiune arterială. În tratamentul hipertensiunii arteriale au fost utilizate următoarele preparate antihipertensive din grupa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei: enalapril (35 pacienți), lizinopril (15 pacienți) și captopril (10 pacienți). Pacienții au suferit de insuficiența renală cronică ușoară și moderată. Grupele au fost omogene din punct de vedere al sexului, vârstei, indicelui masei corporale, tensiunii arteriale sistolice și diastolice, nivelului de creatinină și de uree în sânge, volumul-bătaie, SIV, PSVD, IC, FG, MDubl (Tabel 1).

Medicamentele au fost administrate în doze medii terapeutice:

lizinopril 5 mg/zi (ridicare la necesitate până la 10 mg/zi), enalapril 10 mg (ridicare la necesitate până la 20 mg/zi) și captopril – 50 mg/zi (ridicare la necesitate până la 100 mg/zi). Durata tratamentului antihipertensiv a fost de 7 zile, când și a fost efectuată evaluarea eficacității.

Studiul statistic a fost efectuat cu ajutorul programului "Statistica 6" a companiei StatSoft. Factorii (variabile numerice) cu influența posibilă asupra eficacității tratamentului antihipertensiv au fost analizați cu ajutorul testului Wald-Wolfowitz. Aprecierea influenței variabililor non-numerice a fost făcută cu ajutorul testului χ^2 în modifi cația Yates. Reprezentarea grafică a fost efectuată în baza rezultatelor testului ANOVA unifactorială. Veridicitatea corelației este evaluată cu ajutorul criteriului Spearman.

Rezultatele obținute

Preparatele administrate au demonstrat eficacitate în diminuarea tensiunii arteriale. În cura terapeutică timp de o săptămână a fost realizată diminuarea tensiunii arteriale sistolice cu $25,1 \pm 3,5$ mmHg (enalapril) ($p=0,7$), $17 \pm 5,4$ mmHg (lizinopril) ($p=0,13$) și $29 \pm 6,6$ mmHg (captopril) și celei diastolice cu $12,6 \pm 1,8$ mmHg (enalapril) ($p=0,31$), $14,3 \pm 2,7$ mmHg (lizinopril) ($p=0,95$), $16,5 \pm 3,3$ mmHg (captopril). Eficacitatea în normalizarea TA ($< 140/90$ mmHg) a fost realizată cu captopril la 8 din 10 pacienți (80%), cu lizinopril – la 9 din 15 pacienți (60%) și cu enalapril – la 26 din 35 (74%) pacienți ($p>0,05$). Astfel regimul selectat a fost eficace la 43 (71,7%) din 60 pacienți.

Tabel 1

Evaluarea omogenității grupelor studiate

Parametru	Captopril	p	Enalapril	p	Lizinopril	p
Vârsta, ani	53,8±3,5	0	48,31±1,9	0,75	44,7±2,8	0,08
BMI, un	29,1±1,5	0	27,4±0,8	0,56	27,2±1,2	0,47
TA sist, mmHg	161±5,3	0	158,4±2,8	0,98	155,7±4,3	0,44
TA diast, mmHg	98,5±2,7	0	95,7±1,4	0,23	98,3±2,2	0,64
FG, ml/min	51,7±9,1	0	54,2±4,9	0,75	51,9±7,4	0,91
Reabsorbția, %	96,3±1,3	0	96,5±0,7	0,98	96,7±1,1	0,82
Creatinina sângelui, mcmoni/L	227,3±55,5	0	202,5±29,7	0,97	174,7±45,4	0,47
Ureea sângelui, mmoli/L	12,6±2,2	0	10,5±1,2	0,49	11,0±1,8	0,81
Hemoglobină, g/L	130±7,7	0	116,3±4,1	0,11	123,2±6,3	0,99
IC, L/m2	2,33±0,17	0	2,21±0,09	0,63	2,22±0,14	0,78
SIV, mm	13±0,68	0	12,6±0,36	0,60	11,6±0,55	0,08
VB, ml	91,4±4,1	0	84,7±3,3	0,68	82,3±5	0,35
PSVD, mmHg	30,2±2,5	0	29,17±1,3	0,99	28,1±2	0,51
Mdubl, un	111,3±5,9	0	114,3±3,2	0,82	114,9±4,8	0,71

BMI – body mass index (indice masei corporale); TA sist – tensiune arterială sistolică; TA diast- tensiune arterială diastolică; FG – filtrație glomerulară; IC – indicele cardiac; SIV – septul interventricular; PSVD – presiune sistolică în venticulul drept, MDubl – indicele de multiplicare dublă

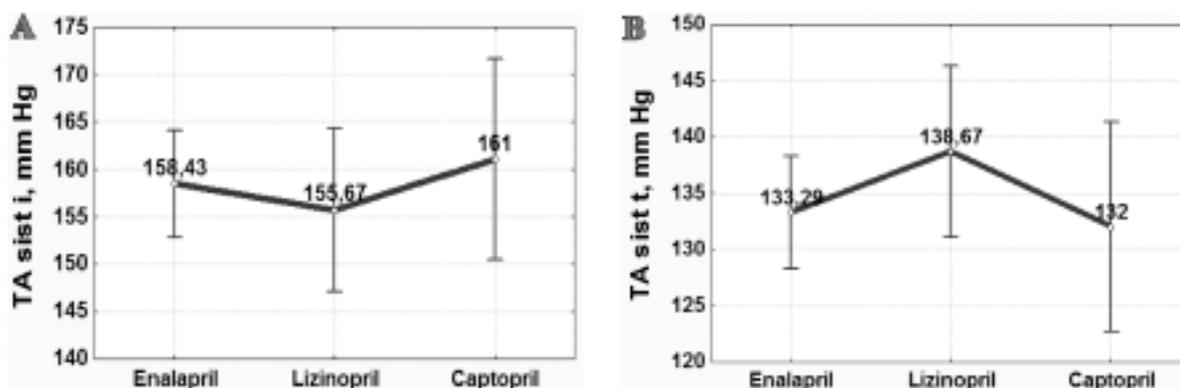


Fig. 1. Tensiunea arterială sistolică înainte (A) și după tratament (B)

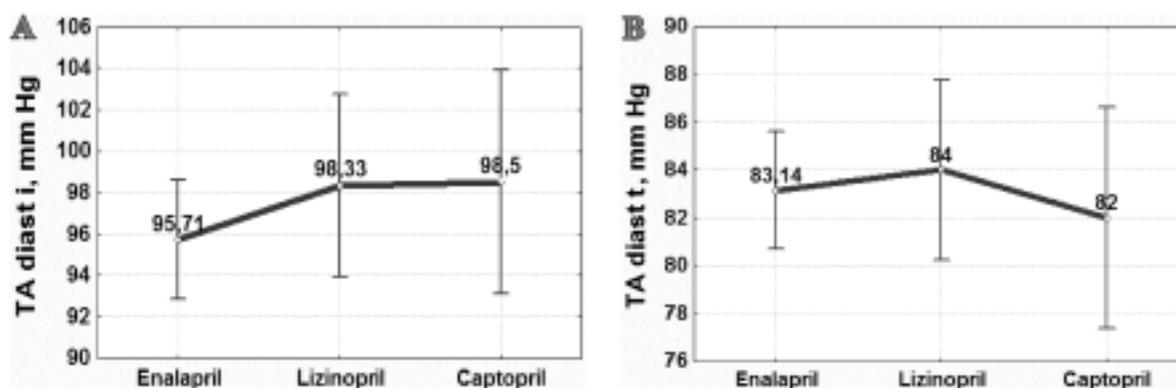


Fig. 2. Tensiunea arterială diastolică înainte (A) și după tratament (B)

În tabelul 2 sunt prezentate datele principale privind analiza indicatorilor responsabili de reușita tratamentului antihipertensiv.

Diminuarea TA medie a corelat direct cu valorile inițiale ale TA sistolice și diastolice, produsul dublu ($p < 0,01$), raportul fosfocalcic, nivelul calcitoninei ($p < 0,05$); și invers – cu raportul între concentrațiile parathormonul (PTH) / calcitonină, nivelul angiotensinei, concentrația fosforului anorganic în sânge ($p < 0,05$).

Succesul definitiv al tratamentului de scurtă durată (normalizarea TA) a fost mai puțin probabil la pacienții cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng ($p < 0,05$).

Nici unul din parametrii clinici non-numerici selectați pentru analiză nu a demonstrat corelație strânsă cu nereușita normalizării tensiunii arteriale (analiza prin testul Fischer): sexul ($p = 0,704$),

prezența encefalopatiei vasculare ($p = 0,568$), existența edemelor ($p = 0,568$), microproteinuriei ($p = 0,342$), sindromului de inflamație generală ($p = 0,774$) sau locală ($p = 0,774$), prezența nicturiei ($p = 0,907$).

Cu nivelul scăderii TA sistolice și diastolice au corelat produsul dublu ($p < 0,001$), raportul parathormon calcitonină ($p = 0,001$ și $0,03$ respectiv), precum și raportul calciu fosfor ($p < 0,05$), cu diminuarea TA diastolice au corelat nivelul potasiului ($p = 0,02$) și calciului în sânge ($p = 0,04$), iar calcitonina, fosforul și angiotensina – cu scăderea TA sistolice ($p < 0,05$).

Discuții

Preparatele din grupul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei au devenit în ultimele decenii medicamentele de

Tabel 2

Evaluarea influenței diferitor parametri asupra diminuării TA sistolice și diastolice sub tratamentul anihipertensiv

Parametru	Diminuarea TA sistolice		Diminuarea TA diastolice		Parametru	Diminuarea TA sistolice		Diminuarea TA diastolice	
	Spearman	p	Spearman	p		Spearman	p	Spearman	p
Vârsta	0.22	0.088	0.103	0.433	Natriu S	-0.049	0.736	-0.190	0.185
BMI	-0.05	0.67	-0.08	0.495	Kaliu S	-0.256	0.073	-0.336	0.017
TA si	0.55	0.00001	0.415	0.0009	Calciu S	0.160	0.278	0.286	0.048
TA di	0.34	0.006	0.661358	0.00001	Fosfor S	-0.369	0.010	-0.219	0.135
TA med i	0.498	0.00005	0.590	0.00001	Calcitonina	0.286	0.070	0.312	0.047
FG	0.09	0.49	0.104	0.427	PTH	-0.220	0.172	-0.059	0.717
Reabs	-0.047	0.718	0.129	0.324	Renina	-0.273	0.274	-0.072	0.777
Creat sang	-0.03	0.799	-0.13	0.331	Angiotensina	-0.520	0.027	-0.163	0.519
HB	0.040	0.755	0.166	0.203	Aldosteron	-0.026	0.872	-0.027	0.865
Indice cardiac	-0.036	0.78	-0.03	0.792	Natriu U	0.032	0.889	0.097	0.669
IMMVS	0.024	0.85	-0.09	0.474	Kaliu U	0.299	0.176	0.296	0.181
GRPVS	0.229	0.077	0.139	0.286	Calciu U	0.356	0.104	0.030	0.894
VTD/MMVS	-0.055	0.670	0.006	0.958	Fosfor U	-0.560	0.046	0.054	0.862
FE	-0.026	0.839	0.017	0.892	Colesterina	-0.128	0.375	-0.153	0.288
FS	-0.037	0.778	0.042	0.745	TG	-0.157	0.281	-0.251	0.082
PSVD	0.185	0.156	0.095	0.469	Clas KWB	0.064	0.820	-0.176	0.531

Notă: BMI – indicele masei corporale, TA si – tensiune arterială sistolică inițială, TA di – tensiune arterială diastolică inițială, TA med i – tensiune arterială medie inițială, FG – filtrație glomerulară, IMMVS – indicele masei ventriculului stâng, GRPVS – grosimea relativă a ventriculului stâng, VTD/MMVS – raportul volumului telediastolic al ventriculului stâng și masei ventriculului stâng, FE – fracție de ejeție, FS – fracție de scurtare, PSVD – presiune sistolică în ventriculului drept, S – sânge, U – urină, Clas KWB – clasificarea retinopatiei hipertensive după Keith-Wagener, TAG – trigliceride, PTH - parathormon

bază în tratamentul hipertensiunii arteriale datorită eficacității înalte și unui număr redus de efecte adverse [5]. Majoritatea studiilor, pe care se bazează aprecierea înaltă a acestor preparate, sunt efectuate la bolnavii de hipertensiune arterială esențială [6]. În ultimii ani au fost efectuate studii privind eficacitatea lor și la pacienții cu diferite patologii renale. În grupele studiate aceste preparate au demonstrat efectele suplimentare la acțiune antihipertensivă – cel antiproteinuric și antiproliferativ. Astfel, ele au devenit preparatele de primă alegere la pacienții cu patologia glomerulară (nefropatia diabetică, glomerulonefritele acute, cronice și subacute, inclusiv și în cadrul bolilor de sistem) [3]. Totuși, studiul eficacității lor la bolnavii cu patologie tubulo-interstițială rămâne limitat până la momentul actual. De asemenea, studiul clinic al acestei grupe medicamentoase la etapa licențierii a demonstrat riscul sporit de dezvoltare a hiperkaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja afectată [5]. Studiul efectuat confirmă rezultatele studiilor, publicate recente, care au demonstrat că riscul hiperkaliemiei a fost, totuși, supraestimat inițial și aceste medicamente pot fi administrate pacienților cu insuficiența renală cronică ușoară și moderată [1].

În ultimul timp există discuții aprinse privind proprietățile specifice ale preparatelor (în special privind diferite remedii antihipertensive) sau aparținute clasei în totalitate. Totuși, în evaluarea continuă a remediilor omogene apare necesitate de comparație a lor din punct de vedere a proprietăților farmacologice așteptate pentru confirmarea echivalenței terapeutice.

Sistemul renin-angiotensin-aldosteron ocupă un loc important în patogeneza hipertensiunii arteriale la pacienții renali [2]. Blocarea lui prin inhibiția formării angiotensinei este proprietate farmacologică de bază a inhibitorilor enzimei de conversie, studiate în această lucrare [5]. Hiperactivarea relativă a acestui sistem la pacienții studiați a fost demonstrată prin scăderea mai pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu nivelul sporit de angiotensină. Metabolismul calciu-fosforic la fel rămâne în centrul atenției clinicienilor. Parathormonul a fost recent numit

“toxină cardiacă”, iar peptida legată cu genul calcitoninei (recent descrisă) este un vasodilatator puternic [1,4]. Implicarea acestor factori în patogeneza hipertensiunii arteriale la pacienții din lotul studiat a fost demonstrată prin corelația nivelului lor precum și electroliților, care îi reglează, cu nivelul scăderii tensiunii arteriale.

Concluzii

Adminstrarea preparatelor antihipertensive din grupa inhibitorilor enzimei de conversie la pacienții cu pielonefrita cronică complicată cu hipertensiune arterială și insuficiența renală cronică ușoară și moderată este eficientă în marea majoritate a cazurilor. Studiul a demonstrat eficacitatea monoterapiei în dozele medii terapeutice. După o administrare timp de o săptămână a lizinoprilului, enalaprilului și captoprilului s-a constatat o diminuare semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

Bibliografie

- COVIC A., GUSBETH-TATOMIR P., SEGALL L. „Afectarea cardiovasculară în boala renală cronică”, Iași, Editura „Polirom”, 2005
- GIATRAS I. et al., Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of randomized trials. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 127:337, 1997.
- GUIDI E., MINETTI E.E., COZZI M.G. Acute and long-term effects of ACE inhibition on renal haemodynamics in glomerular and interstitial nephropathies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002 Mar;3(1):40-5
- JACOBSON H.R. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991;338:419-425.
- NANCARROW C., MATHER L.E. Pharmacokinetics in renal failure. *Anaesth. Intensive Care.* 1983;11:350-358.
- WEIR M.R., DWORKIN L.D., Antihypertensive drugs, dietary salt and renal protection: How long should you go and with which therapy? *Am. J. Kidney Dis.*,32: 1-22, 1998.

COMPORTAMENTUL AUTOAGRESIV LA PACIENȚII CU DIVERSE DEREGLĂRI PSIHICE

AUTOAGRESIVE BEHAVIOUR AT THE PATIENTS WITH DIVERSE MENTAL DISABILITIES

Rezumat

Izolarea socială a pacienților cu disabilități mintale, limitările profesionale, dificultățile sexuale și alte probleme cu care se confruntă pacientul amplifică enorm riscul depresilor, al actelor autoagresive, de suicid, de aceea socioterapia vizând subiectul cu dezechilibru psihic și mintal nu trebuie suspendată și ignorată odată cu externarea acestuia.

Oleg COBÎLEANSCHI¹, Virginia FĂURĂȘ²,
Natalia GHEORGHÎĂ³

*Catedra "Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală",
USMF "Nicolae Testemițanu"*

¹ Doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar

² Medic psihiatru rezident

³ Studentă, anul VI Facultatea de Medicină Generală

Summary

Social isolation of patients with mental disabilities, their professional limitation, sexual difficulties and other problems, that confront the patient, amplify gravely the risk of depressions, autoaggressive suicidal acts. This is why sociotherapy reported to a patient with mental and psychic lack of poise can't stop and mustn't be ignored after discharging from specialized services.

Importanța studierii actelor autoagresive e determinată, în special, deurmările grave ce le comportă acestea pentru pacient și pentru societate. Cu scopul studierii particularităților acestor acțiuni au fost examinați toți pacienții care au fost internați în secția psihosomatică de femei în perioada anilor 1999-2006 și care au comis acte autoagresive.

Bolnavii care au comis acte autolitice sunt internați cel mai frecvent în secțiile Instituției Medico-Sanitare Publice, Spitalul Clinic de Psihiatrie "Costiujeni" al Ministerului Sănătății și Protecției Sociale din Republica Moldova. În acest interval de timp au fost spitalizați 43 de pacienți cu diferite nosologii psihiatrice: 15 bolnavi cu schizofrenie (7 bărbați și 8 femei ce aveau vârste între 28 și 42 ani); 7 persoane cu psihoze reactive (3 bărbați și 4 femei cu vârsta de 18 - 25 ani); 5 persoane alcoolice (2 bărbați și 3 femei cu vârsta între 40 și 45 ani, 3 pacienți cu psihopatii (1 bărbat și 2 femei cu vârsta de 22-30 ani); 4 (2 bărbați și 2 femei cu vârsta de 30-35 ani), 4 (2 bărbați și 2 femei cu vârsta de 23-31 ani) bolnavi de epilepsie; 3 (1 bărbat și 2 femei, vârsta de 36-41 ani) bolnavi de psihoza depresiv-maniacală și 2 pacienți (1 bărbat și 1 femeie cu vârsta de 52 și, respectiv, 55 ani) cu patologii vasculare.

Am preferat să studiem acești pacienți, deoarece cu referire la ei s-a acumulat cea mai exhaustivă informație și astfel am putut conta pe o analiză mai profundă. Numărul bolnavilor examinați într-o anumită măsură reflectă proporția totală a celor care au fost spitalizați în secțiile Instituției Medico-Sanitare Publice, Spitalul Clinic de Psihiatrie "Costiujeni" al Ministerului Sănătății și Protecției Sociale din Republica Moldova în această perioadă. [A.V. Snejnevschii, 1981]. Durata internărilor, în special în cazurile de acțiuni autoagresive ale pacienților varia între 3-6 zile, iar în unele cazuri până la 10 zile. Pentru pacienții din lotul de studiu a fost caracteristică o vastă simptomatologică.

psihopatologică. Au predominat invariabil stările depresive (12), cu elemente de agitație (9), stări persistente de anxietate (5), delir de relație (4), delir de autoacuzare (3), delir de prejudiciu material (2) etc. În cinci cazuri era prezent tabloul clinic al sindromului Kandinschii-Clerambault și, cu aceeași frecvență, diferite variante ale sindromului halucinator - paranoial. În 3 cazuri s-au înregistrat excitații catatonice.

Cel mai frecvent (18 cazuri) pentru actul autoagresiv de suicid s-au utilizat remedii neuroleptice (aminazină, azaleptină, haloperidol, tizercină). În patru cazuri s-a apelat la esența de acid acetic, în două cazuri pacienții au sărit de la etaj, un alt caz a fost cel de aplicare a unor leziuni serioase la gât, alți 4 bolnavi au încercat să se otrăvească cu gaz propan, lăsând deschis robinetul de la conducta de gaz. Motivele actului autolitic se pot diviza convențional în trei categorii:

1. Motive psihopatologice
2. Conflicte socio-familiale
3. Fără motive evidente.

În urma analizei cazurilor cercetate și după o discuție atentă cu pacienții aflați în studiu, am dedus că în prim plan se impun cauzele de geneză psihopatologică. În opt cazuri pacienții au recurs la actul extrem de suicid fiind în stare de depresie, dominată de ideea lipsei de perspectivă, a familiei, a prietenilor, a locului permanent de serviciu, de singurătate, de autoinculpare și în trei cazuri pacienții au săvârșit actul de suicid sub impresia unor relații insolubile cu familia, cu rudele apropiate, cu prieteni, colegii de serviciu. Respectivul persoane acuză că la un moment dat nu au mai avut certitudinea unei perspective în viață.

Am delimitat 6 cazuri de autoliză sub efectele diferitor dereglări halucinatorii (pseudohalucinații), care îi „dirijau” spre săvârșirea acțiunilor autoagresive. În trei dintre cazurile menționate conținutul halucinator era unul amenințător, pacienții

având senzația unor chinuri iminente și durabile, perspectiva unei morți grele, care îi determina să aleagă gestul de auto distrugere.

În cazul actului de suicid generat de relațiile conflictuale din familie, de la serviciu și din societate, starea psihică a pacienților era mult mai stabilă, fără dezaxări psihice evidente. Situațiile tensionate din familie, de la serviciu și din mediul social demonstrează incapacitatea persoanelor date de a tolera și de a se conforma exigențelor impuse de aceste relații. Problemele esențiale se rezumau adesea la diferite pretenții materiale și de spațiu locativ al pacientului. Mai rar acestea au fost legate de intenția rudelor, familiei de a-i constrânge pe acești pacienți în activitatea lor cotidiană prin metode inadecvate. Am atestat și cazuri când gestul suicidal a fost realmente unul de caracter impulsiv, iar respectivele persoane apelau în scurt timp la ajutorul calificat al medicului.

Un moment alarmant ar fi faptul că pacienții care urmează tratament cu psihotrope pot scăpa de sub supravegherea medicului psihiatru, iar în unele cazuri având în exces aceste medicamente și în orice moment, fiind sub incidența diferitor stări ce-i depășesc, pot apela la aceste remedii ca la o armă distructivă, mai ales că ele li se oferă gratis.

Au existat și 3 cazuri în care nu am putut depista nici un motiv evident care ar fi putut determina comiterea acțiunilor de suicid, starea psihică a indivizilor respectivi fiind una tipică demenței schizofrenice, mai mult sau mai puțin pronunțată. Anume acest fapt a prezentat dificultăți în analiza motivelor acțiunilor comise.

Situațiile tensionate, conflictuale au fost cele care au suscitât tulburări psihice care au și constituit substratul săvârșirii acțiunilor autolitice. Cel mai frecvent conflictele erau legate de relațiile cu soții, care manifestau un comportament agresiv, disprețuitor - 9 cazuri; la alte 7 persoane motivul care a determinat alterarea stării psihice și a acțiunilor ce au urmat a fost legat de diferite probleme existențiale: imposibilitatea de a locui împreună cu familia, mai des din lipsă de bani, de spațiu locativ, care fie și pentru un scurt interval de timp le creau senzația de impas fără soluții.

Au fost câteva cazuri când, în urma conflictelor de serviciu, pacientele noastre, celibatate de altfel, au invocat la originea gestului extrem presiunea permanentă și cruzimea cu care au fost tratate de către patroni, care la un moment dat le-au cerut să elibereze spațiul locativ. Starea de incertitudine, frica de a rămâne pe drumuri, fără adăpost le-au agravat progresiv starea somatică și, mai ales, starea psihică, care pe parcursul acestei perioade de conflict a degradat până la starea de depresie accentuată cu tendințe spre suicid. Pacienta a fost, însă salvată de către colegii de serviciu care au ajutat-o să-și depășească problema.

Situațiile de criză menționate mai sus au provocat diferite stări reactive - cu prevalența statutului depresiv. La 6 persoane tabloul clinic s-a manifestat printr-o depresie melancolică clasică (nevrotică). În patru cazuri depresia a fost asociată cu idei delirante relaționale, de autoincriminare, de prejudiciu material. Stări depresive cu agitație și impulsivitate s-au atestat în trei cazuri din studiul efectuat de noi. În alte 4 cazuri clinice erau evidente stări depresive cu astenie pronunțată și cu diferite specii de fobii. În cinci cazuri (2 bărbați și 3 femei) actul de suicid a fost unul demonstrativ - compulsiv, cu intenția de a trezi dragostea și respectul celor din familie față de propria persoană, care de acum încolo ar adopta față de ei o atitudine mai blândă.

În majoritatea cazurilor de suicid comise de bolnavii cu schizofrenie s-au consumat diverse pastile, în special remedii neuroleptice și tranchilizante (14 cazuri), în 4 cazuri s-a utilizat pesticide casnice (clorofos), s-au atestat și 2 tentative de autosugrumare. Nici unul dintre membrii familiei ori dintre rudele apropiate, precum și nici unul dintre pacienții care în condiții casnice au săvârșit acte autoagresive de suicid nu au apelat la serviciul de urgență, la medicul de familie și nici la poliție, care să le acorde ajutorul calificat necesar în aceste situații.

La cei 5 pacienți care au ajuns la gestul de suicid sub influența abuzului cronic de alcool (consum etilic regulat în decurs de 4-7 ani) am stabilit că atentatele la propria viață au urmat unor reacții de izolare, refuz al tratamentului specializat (din motivul că nu se consideră bolnavi). Acești pacienți sunt foarte demonstrativi și în cadrul actelor de sinucidere utilizează diferite obiecte (nasturi etc.), care le vor provoca leziuni grave. În asemenea cazuri, lipsind evident aprecierea critică față de propria stare somatică și psihică, pacienții erau spitalizați forțat și pe un termen mai lung.

Am investigat în acest studiu și 3 pacienți cu aberații caracteriologice (psihopatii): tulburări în sfera emoțional - volitivă, pentru care era caracteristică denaturarea caracterului. Toți aceștia, fiind persoane foarte tinere (18-30 ani), apelau la atentate autoagresive sub impresia puternică a diferitor conflicte familiale, a diferitor tensiuni sau neînțelegeri cu colegii de la serviciu, uneori chiar sub impresia unor conflicte sau neînțelegeri cu prietenii sau chiar în stradă. Aceste persoane se caracterizau printr-un comportament neadecvat, pronunțat antisocial, majoritatea timpului liber aflându-se în compania unor persoane de tagma lor, cu care pot consuma alcool, fie și în cantități mici, după care se dedau la peregrinări de vagabondaj. Unii dintre aceștia nu înnoptează acasă. Pentru a se remarca aceste persoane, cu trăsături psihopatice, înscenează crize, acte de sinucidere, simulează o boală inventată sau despre care au auzit de la cineva.

Ei sunt extrem de originali, cocheți, cu tendințe de teatralizare. La ei predomină tendința spre diferite născociri, fantezii. Născocirile conțin cu o mulțime de detalii concrete, fiind însoțite de o gesticulație și o expresivitate bogată. Șantajul suicidal intră în scenariul de presiune asupra familiei, rudelor apropiate, asupra colegilor sau administrației de la locul de muncă al pacientului, care urmărește în acest mod obținerea unor avantaje pentru sine și care, fiind aplicate nu o singură dată, poartă o amprentă vădit demonstrativă. În cadrul momentelor de șantaj ei sunt foarte labili, trec ușor de la râs la plâns, iar în timpul discuțiilor iau poze extravagante. Pentru ei viața e un fel teatru pe a cărui scenă ei se simt asemenea unor actori. Cu cei care sunt încântați de persoana lor sunt amabili, le găsesc calități pozitive, îi idealizează, iar pe cei care nu-i acceptă sau îi ignorează îi consideră dușmani.

Le place și simt mereu necesitatea să se vorbească despre ei, despre trecutul lor interesant, despre succesele mari repurtate cândva. La acești pacienți predomină tendința de a atrage atenția celor din jur asupra persoanei lor, de a se prezenta celor din jur exagerându-și meritele. Fiind supraafectivi, un excitant, fie și de o mică forță, le poate provoca o reacție afectivă destul de puternică, cu tendințe demonstrativ exagerate.

Am avut în lotul de studiu și 4 pacienți cu epilepsie, care au fost apreciați ca persoane ce produc fenomene epiletiforme sau paroxisme epileptice generalizate. Analiza caracterelor

de manifestare a paroxismelor pe cadranul nictemeral a demonstrat că crizele manifestă o anumită cronoafinitate, condiționată desigur și de tipul evolutiv. Epilepsia benignă, la pacienții noștri, manifestă tendința de evoluție multianuală (mai mult de 10 ani) cu agravări, decompensări, compensări, alură uniformă, cu remisiuni spontane sau terapeutice, cu trecere în convalescență.

Aceste varietăți evolutive au fost determinate de o serie de factori: frecvența și tipul crizelor, timpul producerii lor, constituirea ritmului de paroxisme și a orelor comițiale de vârf, de gravitatea stării postcritice, de tulburările LCR, dar și de tratamentul neadecvat și neregulat, de perioadele fiziologice critice ale individului, de vârsta apariției paroxismelor epileptice veritabile etc. Toți acești factori pe lângă durata intervalelor albe (intercritice), tipurile evolutive și particularitățile de afectare ale psihicului și, în definitiv, comportamentul adesea categoric al pacientului cu epilepsie influențează intensitatea procesului epileptic.

În acest context profilaxia, monitorizarea procesului epileptic și pronosticul trebuie să ia în calcul realitatea clinică, care adesea denotă că, în urma suferințelor, pe parcursul a mai multor ani și în urma unor conflicte familiale, cu rudele apropiate pacienții cu epilepsie pot să recurgă la acțiuni autolitice sub formă de otrăvire cu medicamente, cu alte substanțe chimice, intoxicări cu monoxid de carbon. Au fost cazuri când epilepticul s-a aruncat sub tren, în fântână etc.

S-au înregistrat și 2 cazuri în care pacienți cu vârsta de 23 și, respectiv, de 25 ani, au comis gesturi necugetate pe fundalul unor psihoze postpartum ce au survenit imediat postnatal. Ele au refuzat orice contact verbal și chiar nouă ne-au răspuns cu greu la unele întrebări. Bolnavele erau în permanență încordate, dominate de o stare fobică, dezorientate în timp și spațiu. Majoritatea timpului preferau să stea în singurătate, necontactând cu nimeni și permanent fiind sub impresia celor întâmplare. Pe fundalul depresiei adinamice apărea anxietatea, cu idei delirante despre moartea recentă a copilului, existând convingerea că în viitorul apropiat vor fi părăsite de soți etc. Ambele pacienți aveau tendința spre acțiuni de sinucidere (prin aruncare de la etaj), din fericire nu s-a ajuns până la realizarea concretă a intențiilor.

În situația pacienților cu patologii vasculare (1 bărbat și 1 femeie), care aveau și tulburări cognitive, dereglări de memorie, de rațiune și tulburări succesive de comportament, am constatat că aceștia au încercat în repetate rânduri, aparent fără nici un motiv clar, au încercat diferite acte suicidale. Pe fundalul dereglărilor persistente, la pacienții examinați apăreau episoade de excitație motorie, halucinații, stări de anxietate, fobii, care provocau irascibilitate, agitați. Tulburările de memorie survineau treptat pe acest fundal, pentru ca în final să devină de caracter global, cu dezorientare spațială. Acești pacienți ajung să nu mai recunoască persoanele apropiate, în mediu cunoscut ei rătăcesc pe străzi, pătrund în încăperi străine, foarte des ieșind din casă, vagabondează.

În studiul nostru am urmărit și evoluția a 3 pacienți cu psihoză depresiv-maniacală, suferință care dura de peste 8 ani. Pentru acești indivizi, cu pregnante disabilități mintale, semnificația de calitate a vieții le-a sporit atenția în ultimul timp, mai ales că ei toți au un statut social foarte scăzut. În cadrul discuției cu aceștia, întrebându-i despre lucrurile ce se produc în viața lor, ei ne-au răspuns doar în tonalități pesimiste “niciodată nu voi fi fericit”, “sunt sărac și nu am posibilități de

a mă îngriji și trata”. Referitor la controlul asupra propriei vieți ei au spus că nu-și pot controla suficient viața. Când au fost întrebați despre factorii esențiali ce i-au determinat la săvârșirea actului de suicid prin otrăvire, spânzurare ei au spus că nu mai întrevăd nici o speranță și nu au nici o perspectivă pentru ziua de mâine.

Afirmațiile de mai sus ne confirmă imperioasa necesitate a unor rețele de servicii și de stabilimente care să se îngrijească de problemele persoanelor cu dificultăți de ordin adaptiv social sau cu reale disabilități mintale, servicii care ar funcționa în cadrul unui program ce ar include mai multe aspecte ale vieții, inclusiv activități profesionale și nu doar relații medic-pacient. Nici până în prezent însă nu se întreprind măsuri reale pentru abordarea acestui aspect extrem de necesar.

Rolul simptomaticei psihopatologice în realizarea acțiunilor de suicid impune apelarea la măsuri eficiente de prevenire a lor prin activitate profilactică cu familia, cu rudele apropiate, prin supravegherea și acordarea asistenței necesare pacienților care i-ar ajuta să reziste mediului social. Un rol important în aceste cazuri va reveni psihoterapiei individuale, dar și mai adecvate vor fi ședințele psihoterapice cu membrii familiei sau cu tutorii, în cadrul cărora se vor explica modalitățile de contact cu acești pacienți: cum trebuie să fie îngrijiți, cu ce să fie alimentați, cum să fie scoși la plimbare, în ce mod să le educăm elementare abilități de autoservire, cum să-i ajutăm să-și respecte membrii familiei, pe persoanele tutelare și cum să le fie acordat primul ajutor în caz de dereglări comportamentale.

Necesitatea unei atenții sporite față de pacienții cu disabilități mintale rezultă din faptul că, în majoritatea cazurilor, acțiunile autoagresive de suicid se realizează prin intermediul preparatelor prescrise de medicul psihiatru de circumscripție în condiții de ambulator. Atitudinea formală față de pacienții cu disabilități mintale compromite activitatea medicului de pe teren și a medicului psihiatru de circumscripție ca personalitate. În unele cazuri și remediile sunt indicate în doze prea mari și nu întotdeauna adecvat. Se cere deci o analiză minuțioasă a stării acestor pacienți: inițial li se indică preparate psihotrope pentru consum în regim de ambulatoriu, moment în care pentru a preveni comiterea actelor autoagresive se impune a se lua în calcul condițiile de anturaj la domiciliu, relațiile familiale, contactele cu rudele apropiate, contactele cu partenerii de la serviciu și, contactele cu vecinii și în mare măsură, contactele cu prietenii.

În raport cu sarcinile reabilitării am distins și claritatea diagnosticului funcțional, care depinde de calitatea gândirii clinice a medicului examinator și presupune repere clinice, psihologice și sociale, de aceea în recuperarea pacienților cu disabilități mintale am considerat esențial să proporționăm volumul de exercițiu biologic și psihosocial doar în funcție de particularitățile bolii (apartenența nozologică și tipul evolutiv). Astfel în raport cu un pacient cu disabilități mintale, ce evoluează cu debilitarea funcțiilor intelectuale, este mai adecvat să se adopte măsuri ce mizează pe adaptarea acestuia, pe aclimatizarea lui la mediu, adică pe restabilirea potențialului său adaptativ.

Sarcinile concrete de reabilitare însă trebuie să difere în funcție de mai multe circumstanțe. Uneori scopul curativ are mize destul de modeste, de exemplu să reducă din griji de asistare a pacientului în anturaj casnic sau de spital. Alteori trebuie să tindem spre obiective mai esențiale: schimbarea

profesiunii, încadrarea mai adecvată în condițiile de viață și de activitate în afara staționarului. Acolo unde se abordează un pacient cu un defect suficient de compensat, obiectivul reabilitării se rezumă la reintegrarea lui în profesiunea anterioară evenimentului morbid sau la revenirea lui la serviciu.

Există pacienți cu disabilități mintale rezistente la terapiile medicamentoase, iar problemele comportamentale și neuropsihologice se reflectă asupra statutului lor social și deci sunt mult mai grave și au consecințe mult mai ponderale decât accesele convulsive propriu-zise. Izolarea socială, limitările profesionale, dificultățile sexuale și alte probleme cu care se confruntă pacientul cu dezechilibru sau disabilități mintale amplifică enorm riscul depresiilor, al actelor autoagresive de suicid, de aceea socioterapia în raport cu un pacient cu dezechilibre psihice și mintale nu trebuie suspendată și ignorată odată cu externarea.

Este dificil până și momentul revenirii lui acasă, în special după un episod de suicid, dar mai ales reintegrarea în familie, care va fi asistată de către medicul de familie și de către medicul psihiatru de circumscripție. Ne referim aici la diferite manevre de ordin pedagogic. Forma cea mai des abordată de socioterapie este aceea când se ia în vizor întreaga familie, urmând a corecta atitudinile eronate, inadecvate și care pot amenința echilibrul neuropsihic al membrului marcat de boală, atitudini care până la un punct întrețin boala. Obiectivul psihoterapiei familiale este unul de manevrare și mai ales de redresare a relațiilor care viciază mediul psihologic și perturbază calmul și căldura căminului de care are atât de mult nevoie persoana ce a ajuns să comită cel mai dramatic și mai impropriu ființei umane gest - cel de atentat la propria viață. Suntem cu toții în egala măsură responsabili de prevenirea eficientă și categorică a acestor fenomene distructive pentru calmul social și pentru prosperarea umanității.

Bibliografie selectivă

1. BERGHI I., CAZACU V., CHISTRUGA E. Considerații privind discernământul și responsabilitatea în cadrul epilepsiilor // Eseuri în psihiatria contemporană. - Chișinău, 2002. - P. 162-165.
2. BERGHI I., CAZACU V. Considerații privind psihopatologia intercritică în cadrul epilepsiilor cu incidențe medico-legale psihiatrice în aspectul concepției asimetriei interemisferice. Materialele Congresului de psihiatrie cu participare Internațională "Actualități în psihiatrie" – Chișinău. -27-28 mai 2004.-P. 99-105.
3. BIVOL G. Ghid practic al medicului de familie. - Chișinău. — 2003. – 536p.
4. COBĂLEANSCHI O. Socioterapia extraspitalicească a bolnavilor epileptici // International Conference Training Professionals for Primary Health Care, April 11. - Chișinău, 2003. - P. 249-250.
5. NACU A., NACU AN. Psihiatrie judiciară. - Chișinău, 1997. - 352 p.
6. PLEȘCO A., ȚURCAN C. Integrarea bolnavilor de epilepsie în societate // Integrarea Umană. ProUMAN. - Chișinău, 2002. - P. 68-72.
7. VRABII L., GROPPA ST. Optimizarea reabilitării bolnavilor de vârstă matură cu epilepsie. Conferința a VI-a Națională de Epileptologie și a II-a Conferință Națională de Boli Vasculare Cerebrale, consacrată aniversării a 60 de ani de Învățământ Medical Superior în Republica Moldova (11-13 mai). - Chișinău, 2005. - P. 154-155.
8. ГЕЛЬДЕР М., ГЭМ Д., МАЙО Р. Оксфордское руководство по психиатрии. - Киев, 1997. - С. 282-289.
9. КАПЛАН Х. Клиническая психиатрия / Перевод с английского Т.Б. Дмитриева. – Москва.: ГЭОТАР Медицина. - 1998. – 512с.
10. СЕМКЕ В. Я. Превентивная психиатрия. – Томск. – 1999. – 403с.
11. ТЁЛЕ Р. Психиатрия с элементами психотерапии / Перевод с немецкого Г.А. Обухова. – Мн.: Интер-прессервис. - 2002. – 496с.

REFERATE GENERALE

ROLUL METILXANTINELOR ÎN TRATAMENTUL BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

THE ROLE OF METHYLXANTINES IN THE TREATMENT OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Rezumat

Metilxantinele sunt cele mai vechi medicamente, utilizate pe larg în tratamentul sindromului bronho-obstructiv, având acțiune benefică asupra permeabilității bronhiilor, ventilației pulmonare, hemodinamicii și metabolismului gazos. Cu introducerea anticolinergicilor și β_2 -agoniștilor în practica medicală, metilxantinele au devenit medicamente de linia a doua. Odată cu descoperirea acțiunii antiinflamatorii a teofilinei a început iarăși să crească interesul față de acest medicament și a apărut necesitatea de investigații noi ale oportunității terapiei bronhopneumopatiei cronice obstructive cu metilxantine.

Sergiu MATCOVSCHI¹, Eudochia ȚERNĂ²
*Catedra Medicină internă nr. 5, Universitatea de Stat de
 Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

¹ – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

² – asistent universitar

Summary

Methylxanthines are the most old-time medicaments used in a great detail for treating bronchial obstructive syndrome, which have a beneficial effect to the bronchial permeability, pulmonary ventilation, hemodynamic and gases metabolism. By introducing anti-

cholinergic agents and β_2 agonists in medical practice, methylxanthines became medicaments of second class. Once, with the discovering of antiinflammation action of theophyllines the interest for these medicaments began to increase and as a result has appeared the necessity for new investigation of opportunities therapy of chronic obstructive pulmonary disease with methylxantines.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO), caracterizată prin obstrucția ireversibilă sau numai parțial reversibilă a căilor aeriene, reprezintă o cauză majoră, în continuă creștere, de morbiditate cronică și de mortalitate în întreaga lume [12].

Farmacoterapia BPCO vizează mai multe obiective: bronhodilatația, facilitarea expectorației, reducerea inflamației, combaterea infecției. Medicația bronhodilatatoare are un rol esențial în tratamentul BPCO [12]. Ea este administrată fie în funcție de necesitate, pentru a combate persistența sau agravarea simptomelor, fie pe bază regulată pentru prevenirea și reducerea simptomelor. Bronhodilatatoarele sunt de mare folos pentru ameliorarea simptomelor, în special la pacienții la care efectul este prompt [29].

Medicamentele bronhodilatatoare aplicate în mod curent în tratamentul BPCO sunt: β_2 -mimeticele, anticolinergicele și metilxantinele. Alegerea depinde de disponibilitatea medicamentului și de răspunsul pacientului. S-a demonstrat că toate categoriile de bronhodilatatoare pot ameliora simptomatologia și pot mări capacitatea de efort, chiar și în cazurile când nu produc modificări semnificative în permeabilitatea bronhiilor [24]. Tratamentul obișnuit cu bronhodilatatoare cu efect de scurtă durată este mai ieftin, dar mai puțin convenabil decât tratamentul cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune [27].

Metilxantinele sunt cele mai vechi medicamente, utilizate pe larg în tratamentul sindromului bronhoobstructiv. Cu toate acestea, mecanismele de acțiune prin care ele influențează benefic evoluția BPCO rămân și în prezent insuficient

cunoscute, iar opiniile autorilor privind oportunitatea tratamentului BPCO cu metilxantine sunt controversate.

Scurt istoric

Metilxantinele sunt utilizate în medicină timp de aproximativ 70 de ani. Teofilina (1,3-dimetilxantină) este un alcaloid natural, extras pentru prima dată de biologul german Albrecht Kossel în 1888 din frunze de ceai. Medicamentul a fost identificat chimic în anul 1896 și a fost sintetizat de alt savant german, Wilhelm Traube. După structură și mecanismul de acțiune acest preparat se aseamănă cu cofeina. În anul 1922 S. Hirsch a demonstrat efectul bronhodilatator al teofilinei pe trei pacienți cu astm bronșic și in vitro, confirmând rezultatele obținute cu un an înainte de D. Macht și G.C. Ting in vitro. Mai târziu a fost sintetizată aminofilina, care prezintă o sare solubilă etilen diaminică a teofilinei, ce se absoarbe ușor și poate fi administrată intravenos, iar G.R. Hermann și col. au raportat în anul 1937 despre eficacitatea înaltă a ei în tratamentul astmului bronșic cu evoluție severă [2].

În anii 1970-1980 în practica medicală au fost introduse formele retard de metilxantine, ceea ce a permis optimizarea eficacității și sporirea siguranței tratamentului cu aceste medicamente, iar popularitatea lor a crescut.

Dar, odată cu introducerea anticolinergicilor și a β_2 -mimeticelelor, în practica medicală rolul metilxantinelor a scăzut. Ghidurile Societății Toracice Britanice (British Thoracic Society) [4], Institutului Național de Excelență Clinică (National Institute of Clinical Excellence) [23], GOLD [12] și altele privind tratamentul BPCO, precum și unii autori [26], consideră

metilxantinele ca medicamente de linia a doua și recomandă recurgerea la ele doar în BPCO severă, atunci când sunt ineficiente anticolinergicele și β_2 -mimeticele. F.S.F. Ram [25] consideră că această atitudine față de metilxantine se explică prin proprietățile lor bronhodilatatoare și nonbronhodilatatoare în tratamentul BPCO. În altă publicație [16] recurgerea la teofilină și alte metilxantine este recomandată în acutizarea BPCO, în caz de ineficacitate a altor medicamente cu acțiune bronhodilatatoare, iar formele de administrare intravenoasă sunt binevenite pentru tratamentul pacienților spitalizați.

Mecanisme de acțiune

Mecanismul acțiunii metilxantinelor se explică prin inhibiția fosfodiesterazei, ceea ce creează condiții pentru acumularea de AMPc (adenozinmonofosfat ciclic), prin blocarea receptorilor purinici (adenozinici) și prin inhibiția transportului ionilor de calciu prin membranele celulare. Aceste preparate relaxează musculatura bronșică și înlătură bronhospasmul [18].

Pe lângă bronhodilatație, metilxantinele stimulează centrul respirator [25], ameliorează clearance-ul muco-ciliar, dilată arteriolele pulmonare și scad presiunea din circuitul mic, au proprietăți cardiotonice și diuretice, pot ameliora funcția musculaturii respiratorii atât la subiecții sănătoși, cât și la cei cu BPCO și mărește contractilitatea diafragmului, în special în condiții de hipoxie sau de oboseală musculară [17].

Deși sunt bronhodilatatoare relativ slabe, iar beneficiile mecanice nu sunt demonstrate pe deplin, se observă totuși o creștere a capacității de efort și o ameliorare a stării generale în urma administrării lor [9].

Un avantaj al teofilinei este faptul că administrarea per os sau intravenoasă a preparatului poate dilata căile respiratorii mici, ceea ce contribuie la micșorarea hiperinflației pulmonare și la reducerea dispneei. Aceste efecte ale preparatului au fost demonstrate în studiul efectuat de H. Chrystyn și col. [6] pe 33 pacienți cu BPCO în remisiune. Teofilina în doză ce asigură concentrația serică de 15-20 mg/l a mărit volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) doar cu 13 % (130 ml), dar aceasta a fost suficientă pentru a micșora volumul rezidual de la 1,84 până la 0,67 l. Micșorarea hiperinflației pulmonare, inclusiv a volumului rezidual, contribuie la diminuarea travaliului respirator, la optimizarea funcției diafragmului și a mușchilor respiratorii și, în consecință, la ameliorarea simptomaticei. Dilatarea căilor respiratorii mici este mai dificil de realizat prin recurgerea la medicamentele în formă inhalatorie [1].

F.S.F. Ram [25], trecând în revistă lucrările ce țin de studiul acțiunii teofilinei în BPCO, constată că în 15 publicații autorii au remarcat creșterea VEMS-ului după administrarea medicamentului, iar în 12 dintre ele s-a mărit și capacitatea vitală forțată, în medie cu 210 ml. Pe lângă această acțiune, teofilina sporește ventilația de repaus/minut și ameliorează indicele consumului maximal de oxigen/min (VO_{2max}) [11]. În alte studii a fost demonstrată acțiunea benefică a teofilinei asupra gazelor sanguine în BPCO, mărirea presiunii parțiale a O_2 și micșorarea presiunii parțiale a CO_2 în sângele arterial [22]. Conform datelor R.A. Matthey [20], teofilina administrată per os și aminofilina administrată intravenos ameliorează circulația sanguină în BPCO prin mărirea debitului cardiac, a fracției de ejeție a ventriculului drept și a celui stâng și micșorează rezistența vasculară pulmonară și presiunea din artera pulmonară. E. Mulloy și W.T. McNicholas [21] au demonstrat că teofilina îmbunătățește semnificativ metabolismul

gazos în repaus, la efort fizic și în timpul somnului la pacienții cu BPCO.

În studiul nostru, efectuat pe un lot de 25 pacienți cu BPCO, am constatat că teofilina (Spophyllin Retard, produs de compania farmaceutică Slovakofarma, Slovacia) administrată per os câte 1 tabletă (250 mg) de 2 ori/zi, timp de 3 săptămâni mărește VEMS-ul, capacitatea vitală, debitul expirator mediu între 25% și 75% din capacitatea vitală, debitul expirator maxim instantaneu la 50% și 75% din capacitatea vitală, micșorează volumul rezidual, raportul volumului rezidual față de capacitatea pulmonară totală, presiunea din artera pulmonară și nu modifică capacitatea pulmonară totală și debitul cardiac (acest indice are o tendință spre majorare) [30].

S. Teramoto [28] consideră că teofilina este un remediu eficient de tratament al BPCO. Dar există și alte opinii. N. Duffy și col. [10] notează că teofilina administrată intravenos influențează modest simptomele, numărul de spitalizări, balanța acido-bazică și funcția pulmonară (VEMS-ul și gazele din sângele arterial) la bolnavii cu BPCO, iar după părerea lui R.G. Barr și col. [3] valoarea teofilinei în tratamentul exacerbărilor BPCO este minoră.

Efectele teofilinelor orale asupra acutizărilor și mortalității din BPCO sunt incerte, existând puține studii randomizate, proiectate adecvat, pentru a avea capacitatea de evaluare a acestor obiective [19].

Posologie

Este bine cunoscut faptul că acțiunea bronhodilatatoare a teofilinei sporește odată cu doza și se manifestă maximal la concentrația preparatului în sânge mai mare de 10 mg/l. Depășirea valorii de 20 mg/l a acestui indice duce la sporirea riscului de efecte adverse. În așa fel, indicele terapeutic recomandat este de 10-20 mg/l [1]. Alți autori consideră că pentru a obține efect terapeutic este suficientă și o concentrație în sânge mai mică – de 5-13 mg/l [5]. Efectele secundare, precum insomnia și nervozitatea, tremurul, pot să apară destul de frecvent când nivelurile teofilinei sunt în limitele terapeutice. Greăța, vomele, diareea, durerile abdominale, cefaleea, tahiaritmii și convulsiile survin numai la niveluri sanguine de peste 20 mg/l [13].

Preparatele orale de teofilină au viteze diferite de eliberare și de absorbție intestinală. Există o extremă variabilitate a vitezelor de absorbție, de degradare și de secreție de la un pacient la altul. Bolnavilor la care, în urma dozelor standard, apar fie fenomene de toxicitate, fie lipsa de răspuns, li se recomandă stabilirea concentrației în sânge a teofilinei [13].

Administrarea parenterală de teofilină este rar indicată în sindroamele cronice obstructive, cu excepția episoadelor de insuficiență respiratorie, când administrarea nu se poate face oral [13].

În tratamentul bolnavilor cu teofilină (aminofilină) se ține cont de farmacocinetica preparatului. Metilxantinele se metabolizează preponderent în ficat. Până la 7-10% din cantitatea administrată a medicamentului se elimină cu urina în stare nemodificată [18]. Doza teofilinei nu necesită să fie schimbată în insuficiența renală, dar ea trebuie scăzută în afecțiunile hepatice. Dozarea atentă a metilxantinelor este o condiție obligatorie a terapiei cu aceste medicamente, în special la bolnavii cu asocieri morbide și cu medicație concomitentă. Toleranța la teofilină este mai mare la fumători, la consumatorii de marijuana și de alcool, la tineri, în dieta hipoglicemică și hiperproteică, la administrarea următoarelor medicamente: fenitoină, rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, isoniazidă, ketoconazol,

isoproterenol. Scad toleranța față de teofilină: vârsta înaintată, obezitatea, dieta hipoproteică, pneumoniile, infecțiile virale acute, insuficiența cardiacă și cea hepatică, stările febrile, cordul pulmonar cronic, hipoxemia arterială, cofeina, eritromicina, cimetidina, ciprofloxacina și alte chinolone, allopurinolul, propranololul, contraceptivele orale, vaccinarea antigripală, verapamilul, nifedipina, tetraciclina, metoprololul, hidrocortisonul, hidroxidul de aluminiu și de magneziu [18].

Descoperiri recente

Interesul față de metilxantine a început să crească în ultimul timp, deoarece s-a demonstrat că teofilina deține și efecte antiinflamatorii în astmul bronșic și BPCO [2]. La pacienții cu BPCO, teofilina în doze mici (< 10 mg/l) reduce numărul total și proporția neutrofilelor în sputa indusă, concentrația de interleukină (IL)-8, răspunsul hemotactic al mieloperoxidazei și al neutrofilelor, ceea ce relevă efectul antiinflamator benefic [8], demonstrat și în alt studiu, după 4 săptămâni de tratament cu teofilină a bolnavilor cu BPCO [30], în acest rezultat însă nu a fost constatat la bolnavii cu această maladie, tratați cu corticosteroizi inhalatorii [15].

Mecanismul de acțiune antiinflamatorie a teofilinei poate fi explicat prin activarea histon-deacetilazelor [7], care este scăzută în BPCO, proporțional cu gradul de severitate al maladii. Teofilina în doze mici nu numai că posedă acțiune antiinflamatorie, dar și potențează efectul antiinflamator al corticosteroizilor inhalatori [14], care este scăzut sau absent la pacienții cu BPCO [15].

Important este că teofilina în doze mici nu manifestă efecte adverse, nu necesită monitorizarea concentrației din sânge și poate fi folosită în tratamentul BPCO de toate gradele de severitate ca medicament antiinflamator și pentru a restabili acțiunea antiinflamatorie a corticosteroizilor inhalatorii [1].

Ținând cont de efectele pozitive ale metilxantinelor și, în primul rând, de acțiunea lor antiinflamatorie, P.J. Barnes [2] consideră că este necesar de a sintetiza un medicament nou, asemănător teofilinei, care ar fi lipsit de efectele adverse ale acesteia.

Concluzii

Metilxantinele, fiind cele mai vechi bronhodilatatoare, rămân și în continuare medicamente de o importanță majoră în managementul BPCO. În pofida efectelor benefice asupra permeabilității bronhiilor, ventilației pulmonare, hemodinamicii și metabolismului gazos, aceste medicamente se află în prezent în umbră [19], iar rolul lor în tratamentul BPCO nu este studiat pe deplin [25]. Sunt necesare investigații noi ale oportunității terapiei BPCO cu metilxantine.

Bibliografie

1. BARNES P.J., STOCKLEY R.A. COPD: current therapeutic interventions and future approaches. *Eur Respir J*, 2005; 25: 1084-1106.
2. BARNES P.J. Theophylline for COPD. *Thorax*, 2006; 61: 742-743.
3. BARR R.G., ROWE B.H., CAMARGO C.A. Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2003; 327: 643-646.
4. British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1997; 52: S1-S28.
5. CELLI B.R., MACNEE W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J*, 2004; 23: 932-946.
6. CHRYSTYN H., MULLEY B.A., PEAKE M.D. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airway disease. *BMJ*, 1988; 297: 1506-1510.
7. COSIO B.G., TSAPROUNI L., ITO K., JAZRAWI E., ADCOCK I.M., BARNES P.J. Theophylline Restores Histone Deacetylase

- Activity and Steroid Responses in COPD Macrophages. *J Exp Med*, 2004; 200: 689-695.
8. CULPITT S.V., DE MATOS C., RUSSELL R.E., DONNELLY L.E., ROGERS D.F., BARNES P.J. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 1371-1376.
9. DHEDA K., CRAWFORD A., HAGAN G., ROBERTS C.M. Implementation of British Thoracic Society guidelines for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: impact on quality of life. *Postgrad Med J*, 2004; 80: 169-171.
10. DUFFY N., WALKER P., DIAMANTEA F., CALVERLEY P.M.A., DAVIES L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*, 2005; 60: 713-717.
11. FINK G., KAYE C., SULKES J., et al. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1994; 49: 332-334.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. MCR VISION, Inc., 2006. – 88 p.
13. INGRAM R.H., HONIG E.G. Bronșita cronică, emfizemul și obstrucția căilor respiratorii. În: Harrison – Principiile medicinei interne. Ed. a II-a în limba română. Vol. 1. București, Ed. Teora, 2001: 1600-1610.
14. ITO K., ITO M., ELLIOTT W.M., COSIO B., CARAMORI G. et al. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1967-1976.
15. LOPPOW D., SCHLEISS M.B., KANNIESS F. et al. In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Respir Med*, 2001; 95: 115-121.
16. Management of exacerbations of COPD. *Thorax*, 2004; 59: 131-156.
17. MARSH G.D., MCFADDEN R.G., NICHOLSON R.L., et al. Theophylline delays skeletal muscle fatigue during progressive exercise. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 147: 876-879.
18. MATCOVSCHI C., PROCOPIȘIN V., PARII B. Ghid farmacoterapeutic. – Chișinău, „Tipografia Centrală”, 2006, 1424 p.
19. MIHĂLȚAN F., STOICESCU I.P. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC): noutăți diagnostice și terapeutice. *JAMA-RO*, 2004; 2 (1): 79-80.
20. MATTHAY R.A. Favorable Cardiovascular Effects of Theophylline in COPD. *Chest*, 1987; 92 (suppl): 22S-26S.
21. MULLOY E., MCNICHOLAS W.T. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148: 1030-1036.
22. NEWMAN D., TAMIR J., SPEEDY L., et al. Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr J Med Sci*, 1994; 30: 811-816.
23. NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*, 2004; 59: i1-i232.
24. PAUL MAN S.F., MCALISTER F.A., ANTHONISEN N.R., SIN D.D. Contemporary Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Applications. *JAMA*, 2003; 290: 2313-2316.
25. RAM F.S.F. Use of Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Examining the Evidence. *Curr Opin Pulm Med*, 2006; 12(2): 132-139.
26. RODRÍGUEZ-ROISIN R. COPD exacerbations - 5: Management. *Thorax*, 2006; 61: 535-544.
27. TASHKIN D.P., COOPER C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*, 2004; 125: 249-259.
28. TERAMOTO S. Effect of sustained release of theophylline on pulmonary physiologic function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2002; 39(4): 414-418.
29. ЛЕЩЕНКО И.В., ЭСАУЛОВА Н.А. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2005, № 3: 101-111.
30. ЦЕРНА Е.И., МАТКОВСКИ С.К. Влияние Теофилина и Сальбутамола на вентиляцию и гемодинамику легких у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. II Конгресс Евроазиатского Респираторного Общества. Сборник трудов конгреса. Санкт Петербург, 2006. – С. 237.

TULBURĂRILE FUNCȚIONALE GASTROINTESTINALE. CRITERIILE DE LA ROMA III

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS. THE ROME III CRITERIA

Rezumat

Tulburările funcționale gastrointestinale au devenit acceptate atât pentru practica medicală, cât și pentru cercetările științifice. Fundația de la Roma și-a asumat responsabilitatea pentru modificările în stabilirea diagnosticului bazat pe simptome în patologia funcțională gastrointestinală. Ultimele modificări ale criteriilor, Roma III, care au fost recent completate și discutate la simpozionul Săptămânii Bolilor Digestive (2006), se prezintă în acest reviu.

Vlada DUMBRAVA¹, Ina ROMANCIUC²,
Svetlana ȚURCAN³

- 1 – d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedra Medicina internă N4
2 – d.ș.m., cercetător științific, Laboratorul Gastroenterologie
3 – d.ș.m., conferențiar cercetător, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Functional gastrointestinal disorders have become generally more widely accepted as legitimate diagnostic conditions worthy of clinical attention an scientific investigation. The Rome Foundation has taken on the challenge of establishing symptom-based diagnostic criteria for

these disorders because of a current lack of diagnostic biologic markers. The newest modification of the criteria, the Rome III criteria, that was recently completed and discussed at a symposium Digestive Diseases Week meeting, 2006, are presented in this review.

În practica medicală pacienții cu tulburări funcționale ale tractului gastrointestinal (TFGI) constituie un contingent dificil atât sub aspect de diagnostic, cât și de tratament. Deoarece stabilirea diagnosticului de TFGI necesită excluderea unui șir de patologii organice și inflamatorii, se recurge la multiple intervenții diagnostice, vizite repetate la medici în căutarea bolii (diagnosticului), capabile să explice simptomele prezentate de pacient.

Problemele tratamentului sunt condiționate de implicarea mai multor mecanisme patogenetice în apariția simptomelor clinice (factorii psihosociali, hipersensibilitatea viscerală, tulburările de motilitate prin implicarea axei enterocorticale).

Există relatări din diferite perioade ale istoriei despre afecțiuni gastrointestinale de natură funcțională (nervoasă, emoțională etc.) și chiar încercări de tratament al lor. Însă, știința medicală din acele perioade lăsa în umbra atenției sale acest grup de patologii, deoarece în aparență ele păreau a fi neidentificabile, lipseau bazele conceptuale pentru înțelegerea și structurarea lor.

Bazată pe conceptul dualismului, viziunea medicală asupra bolilor presupunea existența substratului organic. Lipsa acestui substrat în prezența simptomelor nu se considera legitimă. Până aproape de finele secolului XX tulburările funcționale erau considerate ca puțin explicabile științific și slab supuse tratamentului, iar pacienții cu TF primeau stigma psihiatrică [6]. În rădăcinarea conceptului reductionist de separare a corpului (somaticului) de suflet (psihic) și formarea *modelului bazat pe boală* a condus spre dezvoltarea științelor medicale, spre cercetări valoroase de elaborare a tratamentelor pentru multe maladii. Însă interacțiunile dintre somatic și psihic au fost marginalizate pe parcursul secolelor, mintea (conștiința)

fiind considerată ca derivată a sufletului, iar bolile psihice, erau privite separat și se credeau inaccesibile pentru studii.

Numai în secolul XX încep investigațiile sistematice asupra patologiei funcționale, ultimele 3 decenii fiind remarcabile prin cea mai distinctă atenție științifică pentru acest grup de maladii.

Studiile mai recente leagă psihicul și corpul ca *părți ale unui sistem*, dezechilibrul căruia poate produce boli. *Abordarea integrativă* – modelul biopsihosocial permite multideterminismul simptomelor (Fig.1) și acceptă posibilitatea de modificare a lor prin influențe socioculturale și psihologice [6].

În prezent TFGI sunt acceptate ca *entități medicale legitime*, bazate pe următoarele trei principii [2, 4]:

1. conceptul modelului biopsihosocial al bolilor;
2. dezvoltarea noilor metode investigative pentru studierea bolilor;
3. dezvoltarea Criteriilor de la Roma.

Conceptul *modelului biopsihosocial* a fost propus în 1977 de către George Engel. În baza lui se facilitează înțelegerea, categorizarea și tratamentul simptomelor gastrointestinale comune. Aceste simptome prezintă un produs integrativ al tulburărilor de motilitate, creșterii sensibilității viscerale, în condițiile afectării coordonării între creier și tractul gastrointestinal și sub influența factorilor psihosociali [3].

În eforturile științei medicale de clarificare în domeniul TFGI, au fost create comitete de experți (clinicieni, fiziologi, psihiatri, farmacologi etc.), abilitați să caracterizeze și să clasifice tulburările funcționale gastrointestinale, folosind *sistemul de clasificare bazat pe simptome*.

În pofida diversității TFGI (localizare, particularitățile simptomelor), caracteristicile comune au putut fi clasificate

reieșind din: fiziologia motilității și a sensibilității; interrelațiile cu SNC; abordările terapeutice [2].

Prima întrunire a comitetelor internaționale în 1992 s-a soldat cu un șir de publicații în *Gastroenterology International* și a criteriilor „Tulburări funcționale gastrointestinale. **Roma I**” (“*The Functional Gastrointestinal Disorders. Rome I*”). Criteriile **Roma II** au fost publicate în suplimentul *Gut* (1999) și separat în 2000. Recent Comitetul coordonator de la Roma (*Rome Coordinating Committee*) a avut ultima întrunire, care a condus spre publicarea criteriilor **Roma III** în a 13-ea ediție a *Gastroenterology*, 2006.

Criteriile Roma III au fost prezentate în Los Angeles la Săptămâna Bolilor Digestive (*Digestive Disease Week*) 20-25 mai 2006 de către Președintele Fundației de la Roma Douglas Drossman. Fundația de la Roma are ca scop **sporirea recunoașterii clinice și legitimarea TFGI, precum și dezvoltarea înțelegerii mai bune a mecanismelor patofiziologice în ordinea optimizării tratamentului** [3]. În acest context, procesul de la Roma joacă un rol important în categorizarea și diseminarea noilor cunoștințe.

În cadrul simpozionului s-au definit simptomele TFGI, ca fiind influențate de multipli **factori**: tulburări de motilitate, hipersensibilitate viscerală, inflamație și disfuncții imune ale mucoasei (inclusiv și prin schimbări ale florei bacteriene), abnormalități de interacțiune entero-corticală, experiența de viață (din copilărie), factori psihosociali [5, 6, 10].

La Săptămâna Bolilor Digestive 2006 D.Drossman a menționat că, spre deosebire de maladiile organice, simptomele nonstructurale, descrise ca „funcționale” rămân a fi enigmatice, puțin explicabile și greu de tratat. Există factori fiziologici, intrapsihici și socioculturali, care amplifică percepția acestor simptome. Ele pot fi percepute ca severe, neplăcute sau amenințătoare și să se reflecte ulterior asupra activităților diurne. Persoanele cu TFGI își atribuie simptomele unei boli și recurg la autotratamente sau solicită ajutor medical. Tradițional, medicul trebuie să excludă un șir de patologii de origine infecțioase, inflamatorii, neoplastice etc., și numai după aceasta să concludă că pacientul are probleme „funcționale”, care necesită abordări terapeutice speciale.

Prin dezvoltarea și utilizarea metodelor de investigare a fost posibilă efectuarea unui număr mare de cercetări, rezultatele cărora au pus baza teoretică, capabilă să explice mecanismele patofiziologice de dezvoltare a TFGI, s-a găsit „puntea de legătură” între sistemul nervos și funcția tubului digestiv, cu participarea ariilor emoțională și cognitivă.

Factorii **patofiziologici**, implicați în apariția TFGI sunt incluși în schema modelului biopsihosocial (Fig. 1).

Factorii genetici pot predispuce spre dezvoltarea TFGI, iar **factorii de mediu** contribuie la expresia fenomică a acestor condiții. Factorii genetici includ: niveluri scăzute a IL-10 [7], afectarea polimorfismului receptorilor de recaptare a serotoninei [9], a g-proteinei [8] și á-adrenoreceptorilor [9].

Factorii psihosociali sunt modulatori ai experienței și comportamentului pacientului, și în rezultat ai prezentării clinice. În urma cercetărilor s-au făcut 3 observații generale vizând acești factori: 1) stresul psihologic exacerbează simptomele gastrointestinale (inclusiv și la sănătoși); 2) factorii psihosociali modifică experiența de boală și favorizează comportamentul maladiv; 3) TFGI pot avea consecințe psihosociale (la fel ca și orice boală cronică) [6].

Motilitatea tubului digestiv se amplifică în condiții de stres

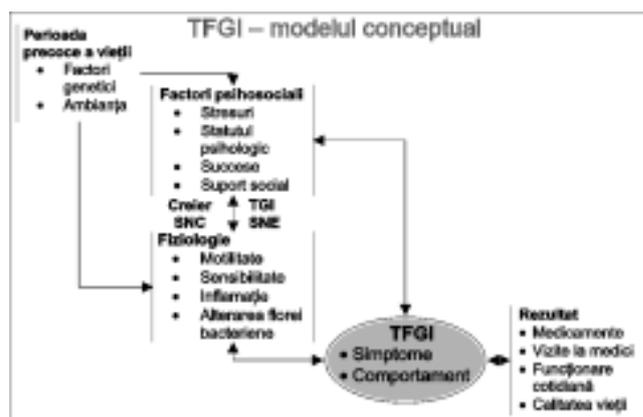


Fig. 1. Conceptul biopsihosocial al tulburărilor funcționale gastrointestinale (Drossman DA, 2006)

(TFGI – tulburări funcționale gastrointestinale; TGI – tractul gastrointestinal; SNC – sistem nervos central; SNE – sistem nervos enteric)

sau la emoții puternice, chiar și la subiecții sănătoși. TFGI se caracterizează prin răspunsuri motorii și mai exagerate la stresuri, în comparație cu grupul sănătos [6].

Hipersensibilitatea viscerală ajută la explicarea asocierilor joase dintre durere și motilitate la un șir de TFGI [1]. Pacienții cu forme dureroase de TFGI (ex. sindromul intestinului iritabil) manifestă praguri dureroase scăzute la distensia cu balon a intestinului (hiperalgezia viscerală). Pentru pacienții cu TFGI este caracteristic fenomenul de *senzitivizare* sau *amplificare a hiperalgeziei* prin acțiuni repetitive ale stimulilor. Aceasta rezultă din alterarea receptorilor senzitivi ai mucoasei gastrointestinale și plexurilor mezenterice, posibil în urma **infecției, inflamației**, degranulării mastocitelor sau creșterii activității serotoninice. Cauzele hipersensibilității viscerale pot fi situate și la alte niveluri: tracturi nervoase senzitive, amplificări de stimuli la nivelul SNC.

În baza modelului biopsihosocial, de către experții consensului Roma III, TFGI sunt concepute ca *produs clinic al interacțiunii dintre factorii psihosociali și fiziologia alterată a tubului digestiv prin axa enterocorticală*. Spre exemplu, la persoanele fără dificultăți psihosociale și cu abilități de reușită bună (*coping skills*) gastritele bacteriene sau alte tulburări intestinale nu vor fi urmate de dezvoltarea sindromului clinic de TFGI. Sau, cel puțin, manifestările vor fi neesențiale și nu vor impune adresare după ajutor medical.

Și invers, indivizii cu comorbidități psihosociale, stresuri dezadaptive, istoric de abuz sau cu multe nereușite în viață – pot dezvolta acest sindrom (ex. SII sau dispepsie funcțională postinfecțioasă) și devin pacienți ce fac vizite repetate la medici. Astfel, se închide cercul vicios, deoarece prezența simptomelor și comportamentul maladiv afectează severitatea tulburării, contribuind la menținerea bolii în calitate de factori psihosociali suplimentari (secundari) [6].

În overview-ul asupra Procesului de la **Roma III**, D.Drossman menționează despre conservatismul acestei întruniri și că **modificările** s-au făcut *numai acolo unde existau dovezi* certe pentru a le face.

Sumarul modificărilor în criteriile Roma III și alte recomandări pentru justificarea lor se prezintă [5, 6, 10]:

1. Schimbarea limitelor temporare pentru TFGI. Pentru stabilirea diagnosticului de TFGI acum se recomandă ca debutul simptomelor să fie cel puțin 6 luni în urmă, iar în ultimele 3 luni simptomele să corespundă criteriilor. Aceste

limite de timp sunt mai puțin restrictive în comparație cu Roma II (12 săptămâni de simptome pe parcursul ultimului an).

2. Schimbări în categoriile de clasificare:

- *Sindromul de ruminație* a fost deplasat din categoria TF esofagiene în categoria TF gastroduodenale. Acesta reflectă că originea simptomelor derivă din presiunea generată de stomac și musculatura abdominală.

- Separarea în categorii aparte a *sindromului de durere abdominală funcțională (SDAF)*, care în Rome II era inclus în categoria TF intestinale. Aceasta se bazează pe faptul că în SDAF se amplifică de către SNC semnalele viscerale normale, și prezintă o tulburare funcțională *per se* în limitele TGI. Membrii comitetului selectați pentru această categorie nouă includ psihologi, psihiatri și gastroenterologi implicați în interacțiunile entero-corticale.

- *Crearea a două categorii pediatrice.* Categoria „tulburări funcționale gastrointestinale pediatrice” (Rome II) astăzi este clasificată ca: „TFGI pediatrice în vârsta neonatală/fragedă” și „TFGI la copii/adolescenți”. Aceasta reflectă condițiile clinice diferite, existente între două categorii, având în vedere particularitățile de creștere și dezvoltare ale copiilor.

3. Modificări ale criteriilor:

- *Dispepsia funcțională*, în calitate de entitate pentru cercetare, din motivul eterogenității simptomelor, a fost supusă corectării. Comitetul gastroduodenal a recomandat substituirea ei cu un termen integrativ – „complexul simptomelor dispeptice”, care se clasifică în două condiții: a) distres sindromul postprandial și b) sindromul durerii epigastrice. Deși similare cu variantele ulcer-like și dismotilitate ale criteriilor Roma II, acum acestea au câteva criterii derivate din studii analitico-factoriale și suport fiziologic, fiind bazate pe un singur simptom de disconfort epigastric sau durere. Sunt necesare studii în viitor pentru a legitima aceste modificări.

- *Criterii mai restrictive pentru disfuncții ale tractului biliar și de sfincter Oddi.* Una dintre cele mai complexe și controversate arii din cadrul TFGI se referă către diagnosticul și tratamentul pacienților cu tulburări funcționale ale tractului biliar și de sfincter Oddi. Acestea au o prevalență mai joasă în comparație cu alte TFGI, făcând aceste condiții dificile pentru studiere, la fel și riscul iatrogenic legat de procedee diagnostice invazive cu risc pentru viață, cum ar fi colangiopancreatografia retrogradă și manometria Oddiană. Prin acord, consensul Roma III a dezvoltat particularități specifice ale criteriilor și excepții pentru diagnosticul bazat pe simptome. Cu toate acestea, criteriile reduc populația de pacienți ce vor apela studiilor invazive pentru confirmarea diagnosticului și inițierea tratamentului.

- *Revizuirea subtipurilor sindromului intestin iritabil (SII).* Conform Rome II, SII se clasifică în subtipurile: SII cu constipații și SII cu diaree, existând dificultăți de utilizare în practica clinică. Mai mult ca atât, nu este clar cum se interpretează pacienții care nu îndeplinesc criteriile pentru aceste 2 subtipuri, dar totuși au SII. În Rome III clasificarea a fost simplificată astfel că diareea, constipația și subtipurile mixte se bazează pe clasificarea consistenței scaunului, determinată prin scara Bristol a consistenței scaunului (*Bristol Stool Scale Form*). Aceste criterii au fost supuse redactării fiziologice ca dereglări ale tranzitului intestinal decât dificultăți de defecație.

Clasificarea TFGI conform Criteriilor Roma III conține 28 entități pentru adulți și 17 pediatrice, repartizate în 6 categorii pentru adulți și 2 pediatrice (Tabel 1).

Tabel 1

Clasificarea tulburărilor funcționale gastrointestinale conform Criteriilor Roma III

A Tulburări funcționale esofagiene	
A1	Pirozis funcțional
A2	Durere toracică funcțională de origine prezumtiv esofagiană
A3	Disfagia funcțională
A4	Globus
B Tulburări funcționale gastroduodenale	
B1	Dispepsia funcțională
	B1a. Distres sindrom postprandial
	B1b. Sindromul durerii epigastrale
B2	Tulburări de eructație
	B2a. Aerofagie
	B2b. Eructație excesivă nespecificată
B3	Tulburări de nausea (greață) și vomă
	B3a. Nausee cronică idiopatică
	B3b. Vomă funcțională
	B3c. Sindrom de vomă ciclică
B4	Sindromul de ruminație la adulți
C Tulburări funcționale intestinale	
C1	Sindromul intestinului iritabil
C2	Meteorism funcțional
C3	Constipație funcțională
C4	Diaree funcțională
C5	Tulburări funcționale intestinale nespecificate
D Sindromul durerii abdominale funcționale	
E Tulburări funcționale ale vezicii biliare și sfincterului Oddi (SO)	
E1	Tulburări funcționale ale vezicii biliare
E2	Tulburări funcționale ale SO de tip biliar
E3	Tulburări funcționale ale SO de tip pancreatic
F Tulburări funcționale anorectale	
F1	Incontinentă fecală funcțională
F2	Durere anorectală funcțională
	F2a. Proctalgia cronică
	F2a1. Levator ani sindrom
	F2a2. Durere anorectală funcțională nespecifică
	F2b. Proctalgia fugax
F3	Tulburări de defecație funcționale
	F3a. Defecație dissinergică
	F3b. Propulsie defecatoare inadecvată
G TF în vârsta neonatală și fragedă	
G1	Regurgitare infantilă
G2	Sindrom de ruminație infantilă
G3	Sindrom de vomă ciclică
G4	Colică infantilă
G5	Diaree funcțională
G6	Dischezie infantilă
G7	Constipație funcțională
H TF la copii și adolescenți	
H1	Voma și aerofagia
	H1a. Sindrom de ruminație la adolescent
	H1b. Sindrom de vomă ciclică
	H1c. Aerofagie
H2	TF GI abdominale dureroase
	H2a. Dispepsia funcțională
	H2b. Sindromul intestinului iritabil
	H2c. Migrena abdominală
	H2d. Durerea abdominală funcțională a copilului
	H2d1. Sindrom de durere funcțională abdominală a copilului
H3	Constipația și incontinența
	H3a. Constipație funcțională
	H3b. Incontinentă fecală nonretintivă

Criteriile diagnostice pentru cele mai importante TFGI ale adulților (disfagia funcțională, globus, dispepsia funcțională, tulburările funcționale ale căilor biliare și sfincterului Oddi, sindromul intestinului iritabil) preconizăm a le publica în edițiile următoare. În tabelele 2-6 se prezintă criteriile diagnostice Roma III pentru tulburările funcționale gastrointestinale mai puțin frecvente (tulburările de eructație: aerofagia și eructația excesivă nespecifică; tulburările de

Tabel 2

Criteriile diagnostice Roma III pentru aerofagie (B2a)

Prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut cel puțin 6 luni anterior:
<ul style="list-style-type: none"> Erucții deranjante repetitive cel puțin câteva ori pe săptămână Înghițirea aerului, care este obiectiv observată sau apreciată de cei din jur

Tabel 3

Criteriile diagnostice Roma III pentru eructație excesivă nespecifică (B2b)

Prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut cel puțin 6 luni anterior:
<ul style="list-style-type: none"> Erucții deranjante repetitive cel puțin câteva ori pe săptămână Lipsa evidenței că înghițirea excesivă a aerului condiționează simptomele

Tabel 4.

Criteriile diagnostice Roma III pentru nauseea cronică idiopatică (B3a)

Prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut cel puțin 6 luni anterior:
<ul style="list-style-type: none"> Nausee (grețuri) deranjantă, cel puțin câteva ori pe săptămână în ultimele 3 luni De obicei neasociată cu voma Absența modificărilor la endoscopia superioară sau a bolilor metabolice, care ar putea să explice nauseea
<i>Separată din DF (analiza factorială)</i>

Tabel 5

Criteriile diagnostice Roma III pentru voma funcțională (B3b)

Prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut cel puțin 6 luni anterior:
<ul style="list-style-type: none"> În mediu 1 sau mai multe episoade de vomă pe săptămână Absența criteriilor pentru tulburările de alimentație, ruminație sau pentru maladii psihiatrice majore conform criteriilor DSM IV Voma nu este autoindusă Pacientul nu este utilizator cronic de cannabis Lipsa afecțiunilor SNC sau metabolice, care ar putea să explice voma recurentă
Criterii suportive:
<i>Istoric de migrenă sau istoric familial de migrenă</i>

Tabel 6.

Criteriile diagnostice Roma III pentru sindromul de vomă ciclică (B3c)

Prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut cel puțin 6 luni anterior:
<ul style="list-style-type: none"> Episoade stereotipice de vomă a cute și de durată (mai puțin de 1 săptămână) 3 sau mai multe episoade consecutive pe parcursul ultimului an Lipsa nauseei (grețurilor) și vomei între episoade
Criterii suportive:
<i>Istoric de migrenă sau istoric familial de migrenă</i>

nauseea și vomă: nauseea cronică idiopatică, voma funcțională, sindromul de vomă ciclică).

În cadrul întrunirii consacrate criteriilor Roma III s-a discutat și **aplicabilitatea lor pentru practica clinică**. La acest capitol au fost abordate problemele și întrebările cu care se confruntă clinicienii, specificul de selectare a tratamentului pentru pacienții lor. Pentru facilitarea diagnosticului au fost elaborate **chestionare speciale**, având și destinația de monitorizare a simptomelor pacienților. Chestionarele au fost

validitate în mai multe etape, conțin criterii de includere și de excludere, au sensibilitate și specificitate înaltă [5, 6].

Recomandările de tratament pentru TFGI au fost determinate în baza analizei trialurilor placebo-controlate, dublu-oarbe, randomizate. S-au evaluat studiile cu design clar definit, existând criterii de includere și de excludere (ex. sexul, severitatea simptomelor, comorbiditățile, medicația concurentă). Printre problemele nerezolvate pot fi numite: durata (4 vs 12 săptămâni) și frecvența tratamentului (administrare zilnică sau on-demand), precum și dificultatea de separare a efectelor intervențiilor suplimentare (psihoterapiei, hipnoterapiei, sfincterotomiei ca efecte predictive sau suplimentare) [5, 6].

În vederea optimizării tratamentului și alegerea tacticii optime s-a propus divizarea pacienților cu TFGI în 3 categorii în funcție de expresivitatea simptomelor (minimă, moderată, severă).

Pacienții cu **simptome puțin exprimate** apelează, de obicei, la medicii din rețeaua primară, simptomele nu le afectează mult funcționarea lor socială și starea psihoemoțională. Sunt capabili să-și mențină activitățile obișnuite.

Acest grup de pacienți sunt îngrijorați de starea lor, însă nu necesită multe vizite la medic. Sub aspect de tratament, prima condiție este atitudinea empatică a medicului față de pacient, informarea despre boală și despre natura simptomelor, despre tipurile de medicație și efectele lor adverse, recomandări de alimentație.

Pacienții cu **simptome moderate** apelează atât la medicii de familie, cât și la specialiștii gastroenterologi, au experiență intermitentă de întrerupere a activităților obișnuite din cauza simptomelor, pot identifica relații strânse între simptome și evenimente incitante (stres, călătorii, erori de alimentație, surmenaj).

În aceste cazuri se propune monitorizarea simptomelor și severității lor, pentru a identifica factorii incitanți și a oferi pacientului simțul controlului asupra tulburării sale. Farmacoterapia este orientată asupra simptomelor specifice, în special asupra celor ce afectează activitățile obișnuite. Reducerea anxietății poate fi favorizată de tratamente psihologice (tehnici de relaxare, hipnoterapie, terapie cognitiv-comportamentală precum și combinații ale lor).

Către grupul de **simptome severe** se adresează pacienții care manifestă dificultăți la efectuarea activităților zilnice, consideră boala sa ca dezabilitantă și extenuantă pentru aproape toate aspectele, se caracterizează printr-o frecvență înaltă a asocierilor de dificultăți psihologice, fac vizite repetate la medicul său și pot spera la o însănătoșire „magică”.

Pentru acești pacienți este necesară o conlucrare strânsă (compliance) și de durată dintre medic și pacient, cu oferirea seturilor realiste de opțiuni terapeutice (mai mult orientate spre majorarea calității vieții decât spre eliminarea durerii). Focusul atenției acestor bolnavi trebuie redirecționat de la tratamentul bolii spre succesul în înfruntarea tulburării cronice, când cea mai mare parte a responsabilității este plasată pe însăși pacientul. În plus, medicația antidepressivă s-a demonstrat ca utilă în controlul asupra durerii și ameliorarea simptomelor depresive asociate.

Concluzie

Procesul de la Roma a fost dedicat promovării educației, legitimării și validizării numeroaselor tulburări funcționale gastrointestinale, ce afectează populația adultă și pediatrică.

Comitetul Roma III recent a promovat revizii asupra științelor fundamentale, mecanismelor fiziologice, psihosociale, epidemiologice, diagnostice și aspectelor de tratament ale acestor tulburări. Noul sistem de clasificare Rome III a TFGI a fost stabilit cu includerea criteriilor bazate pe simptome. Numeroase cercetări încă continuă și scopurile Fundației de la Roma rămân preocupările în viitor asupra dezvoltării proceselor de descurcare a complexității TFGI.

Bibliografie

1. DELGADO-AROS S, CAMILLERI M. Visceral hypersensitivity 2. *J Clin Gastroenterol*, 2005; 123: 2108-2131
2. DROSSMAN DA, CORAZZIARI E, TALLEY NJ et al., eds. ROME II. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: A Multinational Consensus. 2nd ed. McLean, Va: Degnon Associates; 2000.
3. DROSSMAN DA, moderator. AGA Clinical Symposium – Rome III: New Criteria for the Functional GI Disorders. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California [Sp461-469]
4. DROSSMAN DA, SWANTKOWSKI M. History of Functional Disorders. The UNC Center for Functional GI & Motility Disorders, 2006. <http://www.med.unc.edu/ibs>
5. DROSSMAN DA. An Overview of the Rome Process and What is New in Rome III, 2006
6. DROSSMAN DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*; 2006; 130: 1377-1390
7. GONSALKORAȘE WM, PERREY C, PRAVICA V et al. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut*, 2003; 52: 91-93
8. HOLTMANN G, SIFFERT W, HAAG S, MUELLER N et al. G-protein beta3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology*, 2004; 126: 971-979
9. KIM HJ, CAMILLERI M, CARLSON PJ et al. Association of distinct alpha(2) adrenoreceptor and serotonin transporter polymorphism with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut*, 2004; 53: 829-837
10. LIN CHANG. From Rome to Los Angeles – The Rome III Criteria for the Functional GI Disorders. Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California

Prezentat la redacție 15.03.2007

STUDII CLINICE

DILEMA ICTERULUI MECANIC TUMORAL ȘI PSEUDOTUMORAL

TUMORAL AND PSEUDOTUMORAL ICTERUS DILEMMA

Rezumat

În cazul tumorilor și pseudotumorilor icterigene persistă două indicații operatorii - de exereză tumorală cu restabilire ulterioară de tranzit biliar și de by-pass biliodigestiv. Deși se pare că există o succesiune, că sunt bine codificate, experiența practică arată predominanța aproape integrală a anastomozelor biliodigestive singulare. Se prezintă cazuistica pe o perioadă de 10 ani ce cuprinde 48 cazuri de procese canceroase icterigene și 31 pacienți cu proces pseudotumoral pancreatic. Au fost supuși intervenției chirurgicale 52 (65,8%) pacienți (34 cazuri cu procese tumorale și 18 cazuri cu afecțiuni pseudotumorale icterigene). În marea majoritate (98,1%) s-au efectuat operații paliative, derivative, de restabilire a pasajului biliar. Mortalitatea postoperatorie 16 (30,7%) cazuri (11 decese în procesele canceroase și 5 cazuri în pseudotumorile icterigene). Raționamentul de a alege o operație radicală sau o paleație depindea de o serie de factori, printre care experiența clinică, tradițiile școlii chirurgicale, individualitatea chirurgicală.

Sergiu REVENCU,

**doctor în științe medicale,
conferențiar universitar
Catedra chirurgie Nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,
Clinica Chirurgie “Sfântul Arhanghel Mihail”
USMF “Nicolae Testemițanu”**

Summary

There are two preferred approaches in jaundice tumour and pseudotumour cases: tumour excision with biliary passage restoration and biliodigestive by-pass. Apparently, these two techniques emerge one from another but our practical experience shows the absolute preference for biliodigestive anastomosis. Thirty one patients suffered from pseudotumoral pancreatic process from 48 icterogenic cancer cases presented. For 52 (65,8%) patients surgical treatment was applied: 34 tumour cases and 18 icterogenic pseudotumour cases. The great majority (98.1%) supported palliative, derivative and biliary passage restoration. Postoperator mortality consisted of 16 (30, 7%) cases, where 11 deaths were caused by cancerous processes and 5 cases by icterogenic pseudotumour. The rational choice between a radical or palliative surgery depends on several factors like clinical experience, peculiarities of a certain surgical school tradition, personal individual approach.

Introducere

Grupul morfologic eterogen ce cuprinde tumorile și pseudotumorile icterigene: cancerul veziculei biliare, cancerul căilor biliare, ampulomul vaterian, cancerul cefalopancreatic, pancreatita cronică (PC) pseudotumorală, cancerul hepatic, metastaze (Mt) în hilul hepatic, continuă să fie o problemă majoră a chirurgiei moderne. Diagnosticul aproape în întregime se stabilește în stadiul tardiv ale bolii, icterul obstructiv instalat fiind punctul de reper. Metodele de diagnostic - examenul ultrasonor (EUS), ERCP (endoscopic retrograde colangio-pancreatography), tomografia computerizată (CT), deși au o sensibilitate diagnostică mare, la o pătrime de pacienți nu stabilește cauza icterului [11]. Alegerea în continuare a procedurii chirurgicale pentru tratamentul atât al factorului cauzal, cât și pentru restabilirea pasajului biliar, se confruntă cu un șir de dificultăți. Rata de rezecabilitate scăzută rămâne în marea majoritate a cazurilor sub 20% [14,15,16], în unele unități spitalicești sub 1-3% [1,3]. Mortalitatea și morbiditatea postoperatorie crescută fac acest grup de pacienți dificil. Supravețuirea la distanță rămâne în continuare un indice nesatisfăcător [1,5,10,13]. Toate acestea determină alegerea deliberată a unor procedee chirurgicale paliative de drenaj biliar, reieșind doar din contextul icterului [1,2,10,11]. În lucrarea de față se face o analiză retrospectivă a cazurilor de icter mecanic pseudotumoral și tumoral, a intervențiilor chirurgicale efectuate, a rezultatelor obținute. În același timp au fost trasate unele

posibilități de perspectivă în acest domeniu.

Material și metodă

Studiul retrospectiv efectuat în Clinica Chirurgie „Sf. Arh. Mihail” pe perioada anilor 1994 - 2005 a cuprins 31 pacienți cu proces pseudotumoral de cauză pancreatită cronică și 48 pacienți cu procese canceroase în zona bilio-pancreatoduodenală, ce au cauzat icterul mecanic. Bărbați/ femei - 1/1 în cazul PC, cu vârste variate, majoritatea plasându-se după 60 ani - 70,8%. Corespunzător, în procesele canceroase icterigene raportul a fost de 2/1, peste 60 ani înregistrând - 57,9% pacienți. Toți bolnavii au fost examinați biochimic (bilirubina, AlAT, AsAT, fosfataza alcalină, coagulograma desfășurată, markerii virusurilor hepatice, analize generale) în vederea evidențierii concomitentei cu sindromul de coleastăză a sindroamelor de citoliză, de inflamație mezenchimală, de insuficiență hepatocelulară. Toți au fost examinați ultrasonor, confirmându-se icterul, cauza nemijlocită în 8 cazuri a fost suspectată PC (pseudochistul pancreatic concomitent mării de volum a cefalopancreasului a facilitat diagnosticul). ERCP s-a efectuat în 7 cazuri (22,6%) relevând diferite grade de compresii extrinseci pe porțiunea terminală a CBP. CT efectuată în 4 cazuri a concretizat existența procesului expansiv în capul pancreasului, prezența pseudochistului și a icterului mecanic. Afecțiunile canceroase în evoluția cărora a apărut icterul mecanic au fost suspectate preoperator (anamnestic și paraclinic). Examenul ultrasonor s-a efectuat

de regulă la toți, în concomitență cu tomografia computerizată (8 cazuri) ce a orientat diagnosticul în 29 observații, rămânând neconcludentă pentru 19 cazuri. ERCP efectuată la 25 pacienți (52%) a evidențiat nivelul, gradul și aspectul obstrucției. La 5 pacienți s-a aplicat inițial colecistostomia cu realizarea ulterioară a fistulografiei. Laparoscopiile diagnostice s-au întreprins în 10 cazuri, din ele la 6 bolnavi au fost completate cu biopsie. Fibrogastroduodenostomia a evidențiat în 4 cazuri ampulomul vaterian.

Rezultate

Tratament operatoriu s-a întreprins în 34 cazuri de procese canceroase icterigene și 18 cazuri de PC. Întrucât caracterul intervențiilor a vizat în marea majoritate doar icterul, a purtat și un aspect derivativ, din acest aspect le prezentăm împreună. Astfel colecistoduodenostomiile s-au efectuat - 13 cazuri, coledocoduodenostomie L-L - 19 cazuri, colecistojejunostomie în ansă ũ + enteroenterostomie - 7 cazuri, coledocoenterostomie în ansă ũ + enteroenterostomie 2 cazuri, colecistogastrostomie - 1 caz, duodenotomie + ampulomectomie - 4 cazuri. Complimentar s-au mai efectuat colecistectomie la 5 bolnavi, iar drenajul CBP - 2 cazuri. Laparotomii diagnostice cu prelevare bioptică - 5 cazuri. Într-un caz s-a efectuat duodenopancreatectomie Wipple pentru suspiciune de cancer cefalopancreatic, în final dovedindu-se a fi o pancreatită cronică. Neoperați au rămas 14 pacienți ce prezentau procese canceroase, complicate cu icter, Mt hepatice și canceromatoză, depășite terapeutice, care s-au repartizat astfel : cancer cefalopancreatic 5 cazuri, 8 cazuri au fost ipotetic interpretate ca cancer de CBP (5 cazuri), cancer în hilul hepatic (2 cazuri), Mt în hilul hepatic (1 cazuri). În cazurile de cancer supuși intervenției postoperator s-a concluzionat cancerul cefalopancreatic - 13 cazuri,; ampulomul vaterian - 4 cazuri; cancerul de CBP - 4 cazuri; cancerul a veziculei biliare - 2 cazuri; hepatocolangiocarcinom - 2 cazuri și un caz de Mt în hilul hepatic, originea primară fiind cancerul mamar. În 9 cazuri cauza canceroasă de origine pancreatică a fost infirmată, la necropsie stabilindu-se PC în 6 cazuri, Mt în hilul hepatic de origine pulmonară - 1 caz, într-un caz ampulom vaterian iar în altul echinococ multicameral hepatic cu erupere și hemoragie în CBP. Mortalitatea postoperatorie - 11 observații (32,3%) . În cazurile PC operați, mortalitatea postoperatorie a constituit 5 cazuri (27,7%). Confirmațiile histologice au fost în 58,4 % din observațiile proceselor canceroase și în cazul PC pseudotumorale examenul histologic s-a întreprins în cazurile de deces și de rezecție pancreatică.

Discuții

Recenta monografie excelent relatează diagnosticul și tratamentul icterului tumoral obstructiv [1]. Reieșind din rezultatele obținute atât de noi, cât și din cele expuse în sursa citată, și anume predominanța aproape integrală a operațiilor paliative în rezolvarea icterelor obstructive, câteva aspecte necesită a fi discutate în continuare. De altfel se reflectă starea actuală în chirurgia icterului tumoral și pseudotumoral în arealul dat. Chirurgia radicală a tumorilor căilor biliare, a cancerului de cap de pancreas, a ampulomului vaterian, a cancerului veziculei biliare complicate cu icter mecanic actualmente este expusă amplu în numeroase tratate de specialitate [1,4,5,9,10,11]. Se rezumază astfel că în tumorile 1/3 distale a căii biliare principale (ampulomul vaterian, cancerul cefalopancreatic) operația de elecțiune este duodenopancreatectomia cefalică (DPC). Cancerul 1/3 medii a CBP necesită rezecția lărgită a segmentului purtător de tumoră și colecistectomia. Cancerul 1/3 superioare, a confluenței căilor biliare sau tumorile Klatskin,

prin dificultățile sale anatomice cer o exereză a convergenței biliare și, în mare parte, și a unei părți de parenchim hepatic, care vizează de obicei segmentul IV [7]. Operația poate fi extinsă la segmentul V, fie o hepatectomie extinsă pe stânga sau dreapta în funcție de amploarea invaziei tumorale [8]. Cancerul veziculei biliare diagnosticat pre- sau intraoperatoriu se expune unei colecistectomii și unei hepatectomii atipice, ce cuprinde cel puțin 3 cm de parenchimul segmentelor IV și V adiacente patului vezicular [21,22] dimpreună cu ablația întregului canal cistic. Lărgirea exerezei poate interesa hepatectomii reglate de la segmentectomii IV +V sau IV+V+VI, până la hepatectomie dreaptă lărgită la segmentul IV [17]. Lărgirea exerezei poate interesa și CBP sau chiar DPC, rezecție de colon drept, rezecție gastrică, când procesul tumoral este răspândit la aceste organe [8]. Eradicarea stațiilor limfoganglionare este o măsură obligatorie și de întindere diferită de la autor la autor [8,17]. Extinderea tumorii la vena portă, artera hepatică nu mai prezintă contraindicații absolute, efectuându-se rezecții de vase cu alo-sau autogrefare [17,18, 19,20], fie prin simpla sutură. Contraindicații la efectuarea acestor gesturi chirurgicale le constituie metastazele multiple hepatice, diseminate, Mt la distanță, canceromatoză peritoneală, terenul biologic precar al bolnavului. Acestea în continuare constituie indicații pentru efectuarea operațiilor paliative, cazuistica noastră s-a axat în efectuarea acestora. Sunt descrise și aplicate diferite feluri de la anastomoze biliodigestive interne pana la cele externe (1), fie restabilirea pasajului biliar printr-un foraj transtumoral [26]. În sfârșit 1/5 din acești pacienți nu pot fi supuși nici unui fel de operații.

Aceste operații se pretează la indicația operatorie oncologică, care prevede exereza completă a tumorii cu restabilirea ulterioară a tranzitului biliodigestiv. În același timp, în marea majoritate a cazurilor ne întâlnim inițial cu un bolnav cu icter obstructiv. Acesta este sindromul care-l obligă să consulte medicul. În sine este deja un semn târziu în manifestarea clinică a tumorii sau a procesului pseudotumoral. Toți pacienții prezentați au fost diagnosticați în acest stadiu, deși se estimează cazuri de diagnostic preicteric până la 20% [6]. Prin evoluția naturală nefastă, icterul duce rapid la insuficiență hepatică și deces. Prezintă în sine o urgență chirurgicală care necesită rezolvare rapidă. Se impune o altă indicație operatorie, și anume, rezolvarea icterului obstructiv ca prioritate, pe plan secund rămânând aspectul oncologic [2, 10, 11]. Acest deziderat continuă să persiste în clinicile chirurgicale, lămurind faptul ratei scăzute a intervențiilor cu viză oncologică. În cazul unui proces pseudotumoral pancreatic complicat cu icter continuă să persiste câteva aspecte neelucidate. Diagnosticul cu cancerul de cefalopancreas este dificil, cu atât mai mult că ultimul survine într-o proporție de 20% pe fonul pancreatitei cronice (11). ERSP, CT, EUS dau erori până la 20 % (11). Prelevarea bioptică intraoperatorie cu cercetare extemporanee dau rezultate false într-o proporție de 30 % [11]. În final avem un număr de pacienți operați ca diagnostic figurând cancerul, dar de fapt fiind un proces pseudotumoral pancreatic. Cazuistica noastră cuprinde 7 astfel de cazuri. Și aspectul contrariu, sunt internați cu diagnosticul de pancreatită cronică, în esență având cancer. Discordanțele clinico-evolutive și morfologice la asemenea pacienți le-am relatat într-o publicație anterioară [23]. Rezecția duodenopancreatică cefalică este acel gest care rezolvă ambele situații [4,12,14]. În cazurile de diagnostic cert de pancreatită cronică se accentuează eficacitatea DPC. În ultimii ani a rezecțiilor de cefalopancreas cu prezervarea duodenului față de anastomoza biliodigestivă, argumentându-se prin faptul că se înlătură nu numai icterul, dar și zona considerată un adevărat „pace-makef al pancreatitei cronice [24,25].

Raționamentul de a alege una din alternativele expuse, operație radicală sau paliativă în tratamentul icterului tumoral sau pseudotumoral depinde de un șir de situații. Ce concept persistă în școala chirurgicală concretă. În aspect istoric inițial au dominat operațiile paliative, apoi impunându-se cele radicale. Trecerea pe scară largă la operațiile de exereză necesită o anumită experiență, care are răsunet direct asupra rezultatelor [12]. Aici se evidențiază rolul chirurgului ca personalitate creatoare, artistică, științifică, măiestrie manuală. P. Andronescu relatează 52 cazuri de DPC pentru pancreatită cronică fără decese [27], rată de rezecabilitate de 61% [17], 75% [7] în cancerul CDP. Obținerea acestor performanțe la sigur este în reală măsură dependentă de organizarea și funcționarea sistemului medico-chirurgical, de dotarea materială și instrumentală.

Concluzii

Rezolvarea icterului obstructiv tumoral și pseudotumoral rămâne în continuare un capitol dificil a chirurgiei moderne. Paliatiile vizavi de tumori și radicale față de icter, operațiile de drenaj biliar în aspect evolutiv au o importanță majoră. Deși sunt o cale de impas chirurgical, continuă să persiste în arsenalul chirurgical de rezolvare a icterului mecanic obstructiv tumoral și pseudotumoral cu rezultate imediate satisfăcătoare. Operațiile radicale prin ablația completă a tumorii sunt o cale de perspectivă. Calitatea net superioară a vieții, supravețuire mai mare sunt criteriile pentru efectuare acestor operații. Diagnosticul precoce, în fazele preicterice alături de chimio și radioterapie vor schimba radical calitatea vieții acestor pacienți. Icterul obstructiv tumoral și pseudotumoral beneficiază de tratament chirurgical de exereză tumorală și pseudotumorală cu restabilirea ulterioară a pasajului bilio-digestiv. Cazurile depășite oncologic (metastaze hepatice, la distanță, canceromatoză) și biologic necesită rezolvare paliativă a icterului mecanic obstructiv. Rezecabilitatea constituie un criteriu ce reflectă experiența, organizarea și funcționalitatea serviciului medico-chirurgical.

Bibliografie

- HOTINEANU V., SADEK AL-FAKIH. Tactica chirurgicală în tratamentul paliativ la bolnavii cu ictere obstructive tumorale. Chișinău 2004, 133 p.
- HOTINEANU V., MUTAHAR GASEM AL AMEER. Particularități în diagnosticul și în tratamentul tumorilor ampulare și a papilei duodenale mari. *Arta Medica*, 2006, Nr.2(17), p. 15-18
- HOTINEANU V., MUTAHAR GASEM AL AMEER, A. HOTINEANU, A. FERDOHLEB. Menegementul în tratamentul chirurgical al tumorilor ampulare și ale papilei duodenale mari. *Arta Medica*, 2006, Nr. 2 (17), p. 19-23
- VEREANU I. Tumorile căilor biliare extrahepatice. În „Tratat de patologie chirurgicală” sub red. N. Angelescu, Editura Medicală, București 2001, p. 1970-1982
- VLAD L. Chirurgie Hepatică. Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca 1993, p. 143-163
- ALDRIGE M. C, BISMUTH H. GĂILBLADDER Cancer : The Polip Cancer Sequens. *Br. J. Surg.* 1990, V. 77, p. 363-364
- MIZUMOTO R., KAWARADA Y., SUZUKI H. Surgical Treatment of HiliarCarcinomaofthe Bile Duet. *Surg. Gynec. Ostetr.* 1986, v. 162, p. 153-158
- OGURA Y., MIZUTNOTO R., ISAGI S. Radical Opertions for Carcinomas of the GaJlbladder: Present Status in Japan. *World. J. Surg.* 1991. V. 15, p. 337-343
- RĂDULESCU D. Tumorile căilor biliare în „ Chirurgia căilor biliare extrahepatice” I.Juvara, D. Setlacec, D.Rădulescu, S. Gaviilescu, Ed. medicală București 1989, p. 180 -218
- VIȘNEVSKII A. A., ULIMANIS I. L., GRIȘCEVICI A. V. Jelceotvodeascie anastomozi. „ Medițina” Moskova, 1972. 303 p.
- KUZIN M. L, M. V. DANILOV, D. F. BLAGOVIDOV: Hroniceschii pancreatit. Medițina, Moscva. 1985, 367p.
- IONESCU M., C. STROESCU, S. BARBUȚĂ, I. POPESCU, S. CIUREA: Duodenopancreatctomia cefalică- operație de rutină? *Chirurgia (Buc.)*, vol. 98, nr. 2,2003, p. 103-108
- JANES R.N., NIEDERHUBER J. F., CHIMEL J. S. et all., National patterns of care for pancreatic canser. Results of a survey by the commission on canser. *Ann. Surg.* 1996, v. 223 nr. 3, p. 261-272
- HODACOV V. V., GELNINA T. H. Neposredstvennie rezultati hirurgicescogo lecenia pancreatoduodenalinogo raca. *Hirurgia* 1995, nr. 3, p. 26-29
- CONLONK. C, KLIMSTRAD. S., BRENNAN M. F. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinicopathologic analysis of 5 year survivors. Ann. Surg.* 1996. v. 223, nr.3, p. 273-279
- CASUMIAN S. A., ALIBEGOV. A., BELICOV A. B., et all., Pancreatoduodenalinaia resectia pri rache golovche podjeludocinoi jelezi. „Vestnic hirurgii” 1998. tom 157, nr. 6, p. 26-28
- LAUNOIS B., CUBERTAFOND P. Cancers de la vesicul biliare în “ Les cancers des voies biliares estra-hepatiques “. Raport en 90 Congres Francais de Cheruigie. Masson, Paris, 1988, p. 23-57
- SAKAGUCI S., NAKAMURA S. Suigery of the Portal Vein in Resection of cancer of Hepatic Hilus. *Surgery* 1986, nr. 99, p. 345-349
- STARZL T. E., IWATSUKI S., SHAN B., W. A GROWTH Factor in Fine Vascular Anastomoses. *Surg. Gynecol. Obstet* 1984, nr. 159, p. 164-165
- POPESCU I., BRAȘOVEANU V., MANUC M. et all. Considerații asupra a două cazuri de duodenopancreatctomie totală cu rezecție de venă portă pentru cancer de pancreas. *Chirurgia (Buc)*, vol. 92, nr.4, 1997, p. 237-243
- GADACZ T. R., CAMERON J. T. Tumors of the Biliary Tract. În Zuidema G.M. (Ed.) *Shackelford Surgery of the Ahmentary Tract.* Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1991., vol. 3, p. 238-248
- IONESCU M., DUMITRAȘCU T., STROESCU C, et all. Tratamentul chirurgical în cancerul de colecist avansat. *Chirurgia (Buc)*. Vol. 101/2006. Nr. 2 (S) p. 149
- REVCU S., GH. ROJNOVEANU, A. GROSSU, R. GURGHİȘ. Discordanțe clinico-evolutive și morfologice în complicațiile rare ale pancreatitei cronice. *Arta Medica*, Nr. 1.(16) Chișinău, 2006, p. 13-18
- BEGER H. G., SCHLOSSER W., FRIESS H. M., BUCHIER M. W. Duodenum- preserving head resection of chronic pancreatitis changes the natural course of the disease : a singlecenter 26-year experience. *Ann. Surg.* 1999, voi. 230(4),p. 512-519
- POPESCU L, C. VASILESCU, M.P.BOLȚI. Rezecția cefalopancreatică cu prezervarea duodenului în tratamentul chirurgical al pancreatitei cronice. *Chirurgia* vol.94, nr.5, 1999, p.383-390.
- ȚICMEANU F. Protezarea chirurgicală în tumoarea Klatskin. Indicații, rezultate. *Chirurgia (Buc)*, vol. 45, nr.3 1996, p 119-124
- ANDRONESCU P., AL. MORCOV, AL. CROITORU et all. Indicații chirurgicale în pancreatita cronică. *Chirurgia (Buc)*, vol. 93. 1998, p. 159

DIABETUL ZAHARAT – PREDICTORUL SEVERITĂȚII ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ

DIABETES MELLITUS: INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTORS FOR SEVERE COURSE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Rezumat

Pneumonia este tradițional descrisă ca și cauză majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat. Studiul prospectiv a fost realizat pe 275 pacienți non-immunocompromiși, spitalizați consecutiv cu pneumonie comunitară. DZ a fost înregistrat la 16% (43) bolnavi. Printre predictorii evoluției severe a PC, confirmați prin analiză multivariată, a fost semnalat și nivelul glicemiei peste 11 mmol/l (înregistrat la spitalizare). Contribuția independentă a DZ la evoluția nefastă a PC nu a fost confirmată în prezentul studiu.

Victor BOTNARU¹, Zinaida ANESTIADI¹, Doina RUSU²

USMF „Nicolae Testemițanu”

Catedra Medicină internă nr.1, Catedra Endocrinologie

¹ doctor habilitat în medicină, profesor universitar

² asistent universitar

Summary

Pneumonia has traditionally been described as a major cause of morbidity and mortality among patients with diabetes. The present study prospectively studied 275 consecutive non-immunocompromised patients admitted to the hospital for community-acquired pneumonia. Diabetes mellitus was present in 16% (43) patients. Diabetes Mellitus was an independent factors related to severity of community-acquired pneumonia and was not confirmed as independent prognostic factors for adverse outcome in community-acquired pneumonia.

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este o boală foarte răspândită, care afectează majoritatea sistemelor de organe. Conform datelor OMS actualmente în lume sunt peste 120 milioane diabetici [4]. Tehnologiile moderne de tratament au permis creșterea speranței la viață a diabeticilor, astfel în managementul bolii importanța majoră revenindu-i diagnosticării, prevenirii și tratamentului complicațiilor tardive ale DZ.

Infecțiile respiratorii sunt printre bolile cele mai răspândite la persoanele cu DZ: fiecare al doilea dintre diabetici se adresează (în legătură cu infecția respiratorie) la medic cel puțin o dată pe an [19,22].

Deși importanța DZ ca și factor independent de risc pentru incidența sporită a infecțiilor timp îndelungat a fost controversată, actualmente este recunoscut că diabeticii sunt predispuși către infecții, care decurg mai sever și cu risc sporit pentru complicații.

Mecanismele predisunerii către infecții la diabetici nu sunt complet elucidate, însă este demonstrat că în DZ necontrolat sunt afectate mai multe verigi ale imunității: sunt dereglate numărul și funcția limfocitelor, este scăzută funcția polimorfonuclearelor - chemotaxismul, efectul bactericid, adezivitatea și fagocitoza. Disfuncția neutrofilelor pare să fie direct proporțională cu nivelul concentrației glicemiei. La niveluri exagerate ale glicemiei apar perturbări și în cascada complementului cu dereglarea opsonizării bacteriilor [1,5,17].

Controlul rău al DZ mai determină disfuncția endotelială și dehidratarea secundară diurezei osmotice sporite. Iar angiopatia macro- și microvasculară sunt cauza alimentării și oxigenării anormale a țesuturilor și alterării barierelor mecanice ale organelor. Nivelurile crescute de glucoză în țesuturi promovează multiplicarea bacteriilor [1,17].

Un șir dintre infecții sunt bine cunoscute ca și complicații specifice ale DZ (unele decurg exclusiv la diabetici): mucormicoza, infecțiile urinare, *pneumonia*, infecțiile țesuturilor moi a membrelor inferioare, colecistita emfizematoasă, otita externă malignă [12]. La diabetici se atestă și o incidență sporită a tuberculozei (de 3-4 ori față de populația generală), care mai des decurge cu distrucții pulmonare [1,12].

Pneumonia este descrisă ca și cauză majoră de morbiditate și mortalitate printre pacienții cu DZ [1,18]. Corelațiile clinico-evolutive ale acestor două boli este în continuare obiectul studiilor, în prezent DZ fiind evidențiat ca unul din predictorii severității și pronosticului nefavorabil ale PC în ghidurile actuale de management al pneumoniei comunitare (PC) [2,3,11,14,22]. Aceste boli se influențează reciproc, astfel și PC agravând evoluția DZ.

Indicii mortalității și morbidității prin PC sunt majore la pacienții diabetici spitalizați, ei reprezentând cel mai des obiectul studiilor, care au drept scop elaborarea unor criterii de ameliorare a managementului bolii și de reducere a cheltuielilor de resurse medicale [3,11].

Prin urmare și **obiectivul studiului** nostru a fost să elucidăm contribuția DZ la severitatea și pronosticului nefavorabil ale PC la pacienții spitalizați.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe 275 pacienți cu vârsta medie de 51,3±17,7 ani (între 16 și 101 ani) spitalizați pentru PC. DZ a fost asociat în 16% (43/275) cazuri de PC. Diagnosticul de DZ a fost stabilit pentru prima dată la 12 (28%) bolnavi, ceilalți 31 bolnavi au prezentat în anamneză DZ cu o durată de 1-20 (6,7±5,7) ani. Tratament antidiabetic urmau 9/43 bolnavi: 3 cu

insulină și 6 cu antidiabetice perorale. DZ a fost considerat controlat (valori normale ale glicemiei și ale hemoglobinei glicate) doar la 3 pacienți. Majoritatea pacienților cu DZ aveau manifestări de micro- și/sau macroangiopatie: 7 (16%) pacienți cu retinopatie, 2 (5%) bolnavi cu “picior diabetic”, 23 (53%) pacienți cu cardiopatie ischemică, 11 (26%) bolnavi cu nefropatie diabetică, inclusiv 5 cu insuficiență renală cronică și o pacientă cu sindrom nefrotic.

Pentru elucidarea factorilor contribuabili la evoluția severă a bolii lotul general a fost divizat în două subgrupe: 129 pacienți cu PC severe și 146 pacienți cu PC de gravitate medie (lot de comparație). Variabilele presupuse a fi factori contribuabili la evoluția severă a PC - vârsta, sexul, tabagismul, abuzul de alcool, prezența comorbidităților (bolile pulmonare cronice, DZ și în special glicemiile peste 11 mmol/l, ca și ecivalent al DZ decompensat, insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică), greșelile antibioterapiei inițiate la domiciliu - au fost supuși inițial analizei univariate. Confruntarea statistică a datelor obținute am efectuat-o prin intermediul: testului (t) Student pentru compararea valorilor medii (variabilele cu distribuția normală) și testului nonparametric Mann-Whitney U (variabilele fără distribuție normală); testului χ^2 sau testul exact (U) al lui Fisher (atunci când în tabelul de contingență 2x2 avem într-una din căsuțe o valoare așteptată mai mică de 5) pentru compararea proporțiilor. Corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficienților de corelație: coeficientul de corelație al lui Pearson pentru variabilele cantitative cu o distribuție normală, iar pentru cele fără distribuție normală, precum și pentru variabilele ordinale - coeficientul de corelație Spearman. Contribuția independentă a fiecărui dintre factori, care au prezentat o asociere cu evoluția severă a PC la analiza univariată, a fost apreciată ulterior în analiza multivariată prin modelul logistic. În mod similar, prin comparația a două loturi - 28 pacienți decedați și 247 pacienți vindecați, au fost elucidați predictorii decesului în PC.

Pentru a considera diferențele semnificative statistic am ales pragul de semnificație a cuprins între 1% și 5% (valorile $p < 0,05$).

Rezultate

În rezultatul analizei univariate nu a fost confirmată asocierea DZ și severitatea PC: DZ fiind înregistrat la 24 (19%) pacienți cu PC severă față de 19 (13%) cu PC de gravitate medie, $p > 0,05$. La pacienții cu PC severe semnificativ însă mai des a fost remarcată ponderea sporită a DZ decompensat - glicemii peste 11 mmol/l: în 12% (16/129) cazuri vs 3% (4/146) cazuri în lotul de pacienți cu PC de gravitate medie. Astfel analiza univariată a demonstrat corelația pozitivă a severității PC cu glicemia peste 11 mmol/l, de rând cu vârsta, tabagismul, abuzul de alcool, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică, prezența comorbidităților multiple (boli pulmonare cronice, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică, diabetul zaharat, alcoolismul).

În rezultatul analizei multivariate am identificat glicemia peste 11 mmol/l printre predictorii evoluției severe a PC, de rând cu abuzul de alcool, insuficiența renală, insuficiența cardiacă și incorectitudinea antibioterapiei inițiate la domiciliu (tabelul 1).

Deși DZ decompensat a fost evidențiat mai des la persoanele cu PC severe, în rezultatul analizei statistice diabetul nu a fost

Tabelul 1.
Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor evoluției severe a PC

Factorul	OR	95%CI	Rangul
Abuzul de alcool	17,7	12,4 – 23,0	I
Boli renale (IRC)	9,5	3,8 – 15,2	II
Glicemia > 11 mmol/l	1,5	1,2-3,8	V
ABT incorect inițiată la domiciliu	6,1	3,05 – 9,12	IV
BCV	2,2	1,4-4,0	III

Notă: OR (*odd ratio*) - raportul șanselor, 95% CI - intervalul de confidență de 95%

confirmat în studiul curent printre predictorii evoluției nefavorabile în PC.

Discuții

Modificările la nivelul plămânilor diabeticii sunt determinate de neuropatia vegetativă diabetică, asociată cu dereglarea respirației în timpul somnului și riscul sporit de aspirație. Iar producerea sporită de elastină și colagen în pulmoni se asociază cu îngroșarea barierei alveolo-capilare, care de rând cu diminuarea clearance-ului mucociliar și a funcției macrofagelor alveolare, contribuie la predispoziția „pulmonului diabetic” către infecții. DZ sever, necontrolat poate iniția și detresa respiratorie acută a adultului [9].

În literatura de specialitate este contradictorie legătura între DZ și mortalitatea în infecții. Doar unele studii demonstrează riscul sporit de mortalitate generală prin infecții [15,16]. Astfel, într-un studiu retrospectiv de cohortă, realizat de Houston și colegii (anul 1997) DZ nu a fost identificat ca și factor independent de risc de deces la pacienții în vârstă cu pneumonie [8]. Liebovici și colegii (anul 1996), care au comunicat despre prevalența sporită a DZ la persoanele spitalizate pentru infecții, au semnalat indicii mortalității prin infecții similari la diabetici și non-diabetici [13].

Actualmente de către diferiți cercetători DZ este recunoscut ca și predictor al mortalității în infecții, fiind un factor independent de risc sau coexistent deseori cu ICC [2-3,11,14].

Într-o metaanaliză de amploare axată pe factorii prognostici în pneumonii contribuția independentă a DZ la evoluția pneumoniei (mortalitatea în următoarele 30 zile de la includere în studiu) nu trecea dubii, însă cu un risc relativ mic - 1,3 (95% CI 1,1-1,5) [10]. Fine și colegii printre cei 20 predictorii ai evoluției nefavorabile a PC (inclusi în scorul PSI - *Pneumonia Severity Index*) au identificat ca și predictor al evoluției nefavorabile a PC nivelul glicemiei peste 14 mmol/l [6]. Rolul hiperglicemiilor mai mici rămânea neclar.

Un studiu mai recent (realizat pe 2471 pacienți din 6 clinici canadiene) a demonstrat că deja glicemia peste 11 mmol/l la un pacient cu pneumonie este un factor de pronostic nefavorabil (independent de anamnezicul de diabet și alți factori de risc recunoscuți) - de mortalitate și morbiditate crescută, precum și de o perioadă de spitalizare mai îndelungată, riscul relativ fiind proporțional cu nivelul glicemiei (care este un factor prognostic mai important decât anamnezicul de DZ) [7]. În studiul nostru la fel am identificat glicemia peste 11 mmol/l printre predictorii evoluției severe a PC.

La fel acest grup de autori au determinat că aproximativ 1/3 din pacienții cu hiperglicemii la spitalizare nu au prezentat anamnezic de DZ [7], fapt relatat și de Umpierrez și colegii [20]. În studiul nostru DZ primar depistat a constituit 28%.

În timpul infecțiilor de regulă se agravează și evoluția DZ. Diabetul latent deseori devine manifest în timpul infecțiilor severe, fapt explicat și prin eliberarea antagoniștilor insulinei. Acest fapt impune necesitatea determinării glicemiei la toți pacienții cu infecții, inclusiv cu PC. Considerăm că efectuarea testului de toleranță la glucoză (în special la pacienții care în timpul infecțiilor au demonstrat hiperglicemii tranzitorii) este recomandat pentru confirmarea acestui diagnostic [21].

Este cert și faptul că ameliorarea controlului glicemic îmbunătățește răspunsul imun (pare mai evident la bolnavii cu tratament insulinic), în special funcția neutrofilelor și evoluția pneumoniei. Puține sunt trialurile care să examineze legătura între controlul strict al glicemiei și ameliorarea prognosticului bolii, însă este imperativă necesitatea controlului glicemic foarte atent la diabeticii cu infecții [13].

Concluzii

Diabetul zaharat este un factor favorizant pentru contractarea pneumoniei comunitare, care a fost înregistrat în 16% pacienți incluși în studiu.

La pacienții cu diabet zaharat decompensat evoluția pneumoniei mai des este gravă, nivelul glicemiei peste 11 mmol/l fiind confirmat ca și predictor al severității pneumoniei comunitare. Contribuția independentă a DZ la evoluția nefastă a PC nu a fost confirmată în studiul prezent.

Bibliografia:

1. ANESTIADI Z., ANESTIADI V. Later diabetic complications. In: Endocrinology: course of lectures, 189-200 p., Chisinau 2003.
2. BARTLETT JG, DOWELL SF, MANDELL LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 31:347-82,2000.
3. BOTNARU V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chișinău 2004, 67p.
4. Center for Health Statistics /U.S: 1997 National Hospital Discharge Survey (Public Use Data Tape). Washington, D.C., U.S. Department of Health and Human Services, 1999.
5. DELAMAIRE M, MAUGENDRE D, MORENO M et al. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 14:29-34,1997.
6. FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 275:134-41,1996.
7. FINLAY A.McALISTER. Mild hyperglycemia worsens outcomes in community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*, 28:810-15,2005.
8. GERMAUD P, CAILLET S, ALLENET MC. Community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus in non-HIV infected adult patients. *Rev Pneumol Clin* 52:83-87,1999.
9. HANSEN LA, PRAKASH UB, COLBY TV. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *MayoClinProc*, jul;64(7):791-9,1989.
10. HOUSTON MS, SILVERSTEIN MD, SUMAN VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection: community-based study. *Arch Intern Med* 157:2190-5,1997.
11. HUCHON G, WOODHEAD M and European Study on Community-Acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 11:986-991,1998.
12. JOSHI N, CAPUTO G, WEITEKAMP M et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341:1906-1912,1999.
13. LEIBOVICI L, YEHTZKELLI Y, PORTER A et al. Influence of diabetes mellitus and glycemic control on the characteristics and outcome of common infections. *Diabet Med* 13:457-463,1996.
14. MACFARLANE J, BOSWELL T, DOUGLAS G et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Thorax* 56 (suppl 4),2001.
15. MALMBERG K., RYDEN L., EFENDIC S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 57-65.
16. MANCINI M, FILIPPELLI M, SEGHERI G et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. *Ibid* 115(6):1553-62,1999.
17. POZZILLI P, LESLIE R. Infections and diabetes: mechanism and prospects for prevention. *Diabet Med* 11:935-941,1994.
18. SEGADO SA, LYPEZ GC, GRANDA MI et al. Infections pathology in diabetic patients cared for in emergency department. *An Med Interna* 16(1):3-7,1999.
19. SHAH BR, HUX JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2):510-513.
20. UMPIERREZ GE, ISAACS SD, BAZARGAN H., et al. Hyperglycemia: an independent marker of inhospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.
21. АНЕСТИАДИ З.Г. Раннее выявление и лечение начальных форм сахарного диабета (организационно-методические рекомендации). Кишинэу 1978, 30 с.
22. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифичными заболеваниями легких (взрослое население) приложение к приказу МЗРФ под ред. А.Чучалина. Москва, 1998.

BIO-R - NOUL STIMULATOR REGENERATIV AL CONJUNCTIVEI ȘI AL CORNEEI ÎN SINDROMUL "OCHIULUI USCAT"

BIO-R - NEW REGENERATIVE STIMULATOR OF CORNEA AND CONJUNCTIVA OF "DRY EYE" SYNDROME

Rezumat

Scopul lucrării constă în testarea clinică a preparatului nou autohton – Sol. BIO-R 0,5% în tratamentul local al eroziunilor corneo-conjunctivale ale sindromului ochiului uscat. În studiu s-au aflat 42 pacienți repartizați în 2 grupe: lotul I de studiu a inclus 22 pacienți sub tratamentul cu Sol. BIO-R 0,5% și lotul II – 20 persoane, care au beneficiat de terapie topică tradițională cu Solcoseril gel, Oftagel. La toți pacienții din lotul I de studiu, după 2-4 zile de terapie cu Sol. BIO-R 0,5%, s-a constatat epitelizarea totală a eroziunilor corneo-conjunctivale, micșorarea hiperemiei conjunctivei și ameliorarea testului Shirmer. Efecte adverse nu s-au înregistrat.

V. BOIȘTEANU¹, Hadji Muhamed A. MADJED¹,
E. BENDELIC¹, I. JERU¹, Iu. BABEI¹, V. RUDIC²

¹Catedra oftalmologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

² Institutul Microbiologie, AȘ RM

Summary

The aim of this paper consists of the new native 0,5% BIO-R solution preparation in the local treatment of corneo-conjunctival erosion of "dry eye" syndrome. In the study 42 patients divided into two there were included the first group – 22 patients treated with 0,5% BIO-R solution and the second – 20 patients with traditional topical therapy using Solcoseril ointment, Oftagel, Lacrisin. In the all first group patients after 2-4 days of therapy with 0,5% BIO-R solution the total epithelization of corneo-conjunctival erosion, increase of conjunctiva hyperemia and Shirmer tissue recovery there were observed. The side effects there were not registered.

Actualitatea

Actualmente în literatura de specialitate nu sunt pe deplin elucidate etiopatogenia și tratamentul sindromului **ochiului uscat** (SOU). În sursele literaturii de specialitate pentru acest sindrom mai este folosită denumirea de cheratoconjunctivită uscată, xeroză corneană, etc.. SOU este o maladie destul de frecventă și persistă permanent în agenda oftalmologilor. Astfel sindromul în cauză afectează 2% din populație. La persoanele cu o vârstă peste 40 ani incidența este de 14,4%, iar la cele care depășesc vârsta de 65 ani incidența e de 17,3%. E de remarcat faptul că femeile sunt mai des afectate decât bărbații [8].

În general rata SOU în ultimii 15-20 ani a crescut cu 4,5%. La moment în Institutul maladiilor oculare "Helmholtz" (Rusia) la evidență se află 624 pacienți cu SOU. La 52% dintre pacienți aflați în antecedentă a fost depistată conjunctivită hlamidică, iar la 78% - cheratoconjunctivită herpetică. [8].

Conform datelor revistei *Ophthalmology World News*, 12 milioane din populația Statelor Unite ale Americii suferă de sindromul "ochiului uscat" [9].

Diagnosticarea acestui sindrom se axează pe 3 direcții principale:

- acuze;
- investigarea biomicroscopică cu ajutorul lămpii cu fantă;
- teste de diagnosticare.

Printre acuzele bolnavilor cele mai răspândite sunt: senzația unui corp străin sub pleoape, disconfort ocular, senzație de uscăciune, senzație de usturime, prurit. Mai rar la pacienții se manifestă înroșirea marginii libere a pleoapelor, fotofobie, clipitul frecvent, sensibilitate la fum, vânt, aer condiționat, suportarea mai dificilă a substanțelor medicamentoase sub formă de colir.

La investigarea biomicroscopică, o atenție deosebită se acordă patologiei marginilor pleoapelor. În contextul dat pot fi depistate:

cruste, hiperemie, secreție spumoasă, blefarită meibomică. De asemenea e posibilă determinarea îngustării debitului de lacrimi, injectarea conjunctivei.

Pentru stabilirea diagnosticului se mai practică și o serie de teste (testul Shirmer, testul cu fluoresceină, testul Jones, testul Norm). E de notat, că printre cele mai remarcabile teste se enumără testul Shirmer și testul cu fluoresceină [2, 4, 5].

E necesar de a lua în calcul, că unele preparate administrate local sau general influențează asupra testelor Shirmer, Jones. De exemplu: atropina, scopolamina, preparatele antihistaminice, corticosteroizii, â-blocantele reprimă producerea lacrimală [1]. Purtatul lentilelor de contact, intervenția microchirurgicală a corneei prin laser de asemenea reduc secreția lacrimală. La sistarea preparatelor menționate sau la renunțarea la lentilele de contact secreția lacrimală se restabilește.

Actualmente, pentru tratarea SOU, în practică oftalmologică se recurge la următoarele preparate: oftagel, solcoseril, actoveghin, cornegel, vidisik, vitamina E etc. [6, 7, 8,10].

Cu toate acestea, preparatele menționate prezintă și unele neajunsuri. Pacienții pot acuza reacții alergice, iritare locală, senzație de usturime, încețoșare tranzitorie a vederii, ceea ce are repercusiuni negative asupra stării psihologice a pacientului. De asemenea, potrivit datelor științifice [6], acțiunea preparatelor administrate pentru tratarea bolnavilor cu SOU este problematică.

Mai mult ca atât, aceste preparate, a diferitor grupe farmacologice, conțin diverși conservanți, ceea ce contribuie la apariția efectelor adverse suplimentare, drept consecință a interdependenței acestora.

Scopul lucrării

Testarea clinică a noului preparat autohton BIO-R 0,5% (certificatul de înregistrare nr. 6840 de la 22.04.2003) la pacienții cu SOU.

Materiale și metode

Preparatul BIO-R 0,5% reprezintă un extract din biomasa tulpinii de cianobacterii *Spirulina platensis* CNM-CB-02 în soluție fiziologică. Medicamentul dat manifestă următoarele calități: citoprotector, regenerativ, antiinflamator, imunomodulator, antioxidant. Preparatul conține oligopeptide și microelemente: Mn, Fe, Zn, Cu, Se, aminoacizi indispensabili și alte substanțe bioactive cu acțiune antitoxică, antiischemică, antioxidantă. Parametrii fiziologici ai soluției de 0,5% a preparatului BIO-R corespund parametrilor lacrimali.

În perioada aa. 2005-2006 la Clinica de Oftalmologie a USMF "Nicolae Testemițanu" s-au aflat sub observație 42 pacienți cu sindromul **ochiului uscat**, care au fost repartizați în 2 grupe:

• **Lotul I** de studiu a inclus 22 pacienți supuși tratamentului cu Sol. BIO-R 0,5%. Metoda se realizează în felul următor: după examinarea și diagnosticarea la pacient a sindromului **ochiului uscat** în sacul conjunctival se picură câte 2 picături de 4 ori în 24 ore a soluției de 0,5% a preparatului BIO-R, pe parcursul a 10-12 zile. La pacienți cu eroziuni corneene suplimentar, timp de 4-5 zile se administrează subconjunctival câte 0,5 ml Sol. BIO-R 0,5%. Durata cursului de tratament este determinată de medicul curant în baza simptomelor obiective și subiective.

• **Lotul II** – 20 persoane, care au beneficiat de terapie topică tradițională: solcoseril gel, lacrisin, oftigel.

Pe parcursul tratamentului, în scop profilactic, tuturor bolnavilor (loturi I și II) li s-a administrat Sol. Levomycetină de 0,25%, a câte 2 picături de 4 ori/zi în ambii globi. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 30-65 ani. În lotul I de studiu au fost incluși 20 femei și 2 bărbați și, respectiv, în lotul II - 17 femei și 3 bărbați.

- Funcția lacrimală a fost apreciată prin testul Shirmer [5].
- Procecele degenerative (eroziunile) chertoconjunctivale au fost apreciate prin testul cu fluoresceină [3].
- Pentru estimarea extinderii procesului degenerativ al conjunctivei și al corneei (3 grade) s-a utilizat clasificarea Бржевский В., Сомов Е., 2003.

Rezultate și interpretarea acestora

Evaluarea SOU s-a bazat pe următoarele acuze prezentate de pacienți: senzație de corpi străini subpalpebrali, disconfort ocular, senzație de usturime, senzație de uscăciune, prurit, fotofobie, înroșirea marginii libere a pleoapelor, clipit frecvent, sensibilitate la fum, vânt, climatizor, suportarea mai dificilă a substanțelor medicamentoase sub formă de colir (așa-numitele microsemne).

Gradele de extindere a procesului degenerativ în SOU e relatat în Tabelul 1.

În lotul I de studii au fost identificate următoarele maladii concomitente:

- meibomiită cronică – 3 pacienți;
- blefarită cronică – 5 pacienți;
- cheratită neuroparalitică – 1 pacient;
- sindrom Söegren – 5 pacienți;
- climax – 6 pacienți.

Respectiv în lotul II de studiu s-au determinat următoarele maladii concomitente:

- meibomiită cronică – 3 pacienți;
- blefarită cronică – 4 pacienți;
- cheratită neuroparalitică – 1 pacient;
- sindrom Söegren – 4 pacienți;
- climax – 5 pacienți.

Eficacitatea tratamentului (după criterii) e reflectată în Tabelul 2.

Astfel se poate constata, că în lotul I de studiu diminuarea hiperemiei conjunctivale s-a produs mai rapid cu 1-2 zile în comparație cu lotul II de studiu. Respectiv epitelizarea eroziunilor chertoconjunctivale în lotul I s-a produs cu 2-4 zile mai rapid

Tabel 1

Gradul de extindere a procesului degenerativ în sindromul **ochiului uscat**

Lotul de studiu (vârsta)	Gradul I: Microsemne + hiperlacrimație reflectorie	Gradul II: Microsemne + diminuarea moderată a funcției lacrimale	Gradul III: Microsemne + diminuarea critică a funcției lacrimale
Lotul I (30-65 ani)	11	8	3
Lotul II (30-65 ani)	8	4	6

Tabel 2

Eficacitatea tratamentului după criterii

Criterii	Tratamentul administrat	
	BIO-R 0,5% + Sol. Levomycetină 0,25% (zilele ameliorării)	tradițional: Oftigel, Solcoseril, Sol. Levomycetină 0,25% (zilele ameliorării)
Reducerea simptomelor obiective		
Diminuarea hiperemiei conjunctivale	după 2-4 zile	4-5 zile
Epitelizarea eroziunilor keratoconjunctivale	peste 2-3 zile	5-7 zile
Ameliorarea testului Shirmer	peste 7-8 zile	10-12 zile
Reducerea cantității eliminărilor	8-9 zile	10-12 zile

decât în lotul II. Ameliorarea testului Shirmer s-a semnalat mai rapid cu 3-4 zile în lotul I în comparație cu lotul II de studiu. Reducerea cantității eliminărilor în lotul I de studiu a fost mai rapid cu 2-3 zile în comparație cu lotul II.

Rezultatele obținute se datorează faptului că BIO-R – restabilește, stabilizează, regenerează (reproduce) caracteristicile optice ale membranei lacrimale. BIO-R, asigură epitelizarea rapidă a eroziunilor corneo-conjunctivale, posedă acțiune antiinflamatorie, antiedemică, antioxidantă în sindromul **ochiului uscat**. Preparatul a fost bine tolerat.

Concluzii

1. Efecte adverse la administrarea sol. BIO-R 0,5% pacienților cu sindromul **ochiului uscat** nu s-au constatat.

2. În primul lot de studiu al pacienților cu sindromul **ochiului uscat** s-a înregistrat o ameliorare mai rapidă a hiperemiei conjunctivale, a epitelizării eroziunilor chertoconjunctivale, a testului Shirmer și a cantității eliminărilor în comparație cu lotul II de studiu (respectiv cu 1-2 zile; 2-4 zile; 3-4 zile; 2-3 zile).

Bibliografie

1. DOINA POP DE POPA, GABRIELA ANDREESCU, CRISTINA ALBU. Oftalmologia. 1998, nr. 1, p. 41-44.
2. JONES L.T. The lacrimal secretory system and its treatment. // Amer. J. Ophthalm., 1966. Vol. 62, nr.1, p. 81-85.
3. LEMP M.A. Management of the dry-eye patient. // Intr. Ophthalmol. Cl., 1994. Vol. 34, nr.1, p. 101-113.
4. NORN M.S. Desiccation of the precorneal film. I, Corneal Wetting-time. //Acta ophthalm., 1969, Vol. 47, nr.4, p. 865-880.
5. Shirmer (1903).
6. БРЖЕВСКИЙ В.В., СОМОВ Е.Е. Роговично-конъюнктивальный кероз (диагностика, клиника, лечение), Санкт-Петербург, 2003, с. 23-84.
7. БРЖЕВСКИЙ В.В. и соавт. Диагностика и лечение ССГ. // Краткое руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2005.
8. МАЙЧУК Ю.Ф. Глазные капли "Слеза натуральная": 10-летний опыт применения при синдроме "сухого глаза".
9. МАЙЧУК Д., КАШНИКОВА, КУРЕНКОВ В. Терапия синдрома "сухого глаза" до и после фоторефракционной хирургии. // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2001, Т.1, №3, с. 22-26.
10. ЮЛИТАЛО Р., ИОКИНЕН А., МУРАТОВ Н.В. Эффективность, переносимость и удобство применения глазного геля "Офтгель" у больных с ССГ. // Клиническая офтальмология, 2002. Т.3, №4, с. 179-183.

UNELE ASPECTE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI ÎN TRATAMENTUL CARCINOMULUI IN SITU AL GLANDEI MAMARE

SAME ASPECTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE BREAST CARCINOMA *IN SITU*

Rezumat

Carcinomul in situ al glandei mamare este o maladie, care se depistea- ză tot mai frecvent (Republica Moldova – 1,9 %; Satele Unite – 40 %; Europa 5 – 20%) ca urmare a efectuării pe larg a screeningului mamografic, examenului ultrasonografic, tomografiei computerizate și a rezonanței magnetice nucleare. Totodată, se acordă o importanță sporită tratării corecte a acestor paciente. Tipurile de tratament pentru carcinomul neinvaziv mamar sunt: mastectomia, rezección sectorală combinată cu radioterapia sau doar rezección sectorală. Varianta optimă poate fi apreciată numai luând în considerație mai mulți factori: rezultatele examenelor preclinice, tipul tumorii, fondul peritumoral și particularitățile pacientei. Deoarece carcinomul in situ mamar reprezintă un grup eterogen de tumori și nu o singură entitate independentă, este evident că o singură metodă de tratament nu va fi potrivită pentru toate formele de carcinom mamar neinvaziv.

Simona CHIABURU

Institutul Oncologic din Republica Moldova

Summary

Carcinoma in situ of mammary gland is a pathology, which is revealed more frequently (in Republic of Moldova – 1,9%, in USA – 40%, Europe 5 – 20%) because of widely using of mammography screening, ultrasound, CT, MR exams. In the same time is accorded a great importance of correct treatment of these patients. Types of treatments for Carcinoma in situ of mammary gland are: mastectomy, Breast conserving surgery associated with radiotherapy or only Breast conserving surgery. The optimal variant could be appreciated taking into consideration a lot of factors, such as: results of preclinical exam, type of the tumour, per tumour found and patient's peculiarities. Because the carcinoma in situ of mammary gland represent a heterogenic group of tumour's and not a independent entity it is evidently, that a single method of treatment will not be suitable for all the forms of noninvasive carcinoma of mammary gland.

Introducere

Cancerul glandei mamare constituie una dintre patologiiile oncologice, la care incidența este în creștere, inclusiv în Republica Moldova (a.2000-35,4‰, a.2001-39,1‰, a.2002-38,1‰, a.2003-42,6‰, a.2004-46‰, a.2005-41,8‰). Mortalitatea prin cancer mamar în ultimii ani a rămas relativ constantă (a.2000-21,8‰, a.2001-22,7‰, a.2002-21,8‰, a.2003-24,9‰, a.2004-23,8‰, a.2005-24,1‰).

Mortalitatea constantă pe fondul morbidității în creștere și al numărului mare de cazuri avansate (st III – IV au constituit în 2004-43,9 %, 2005-31,6%) accentuează importanța metodelor contemporane complexe de tratament al cancerului mamar. O soluție esențială în micșorarea mortalității rezidă în depistarea cancerului mamar la o etapă precoce. La moment stadiul I reprezintă în Republica Moldova 8,4 % (2005). În Moldova frecvența CIS constituie 1,9-2% (a.2002-2003). Implementarea Programului Național de combatere a cancerului mamar prevede ameliorarea depistării pacienților în stadii precoce (Tis, T1 N0 M0). În țările Uniunii Europene, în care Programele Naționale anticancer sunt aplicate de mult timp, cancerul neinvaziv (carcinom *in situ*) alcătuiește 5-20% [7]. De aceea, la moment, o importanță primordială capătă problema atât de diagnostic, cât și de tratament al pacientelor cu cancer mamar precoce, în special al carcinomului *in situ* (Tis).

Conform clasificării internaționale, după sistema TNM (2003), carcinomul *in situ* este atribuit la stadiul 0, iar tumoarea primară este considerată T is.

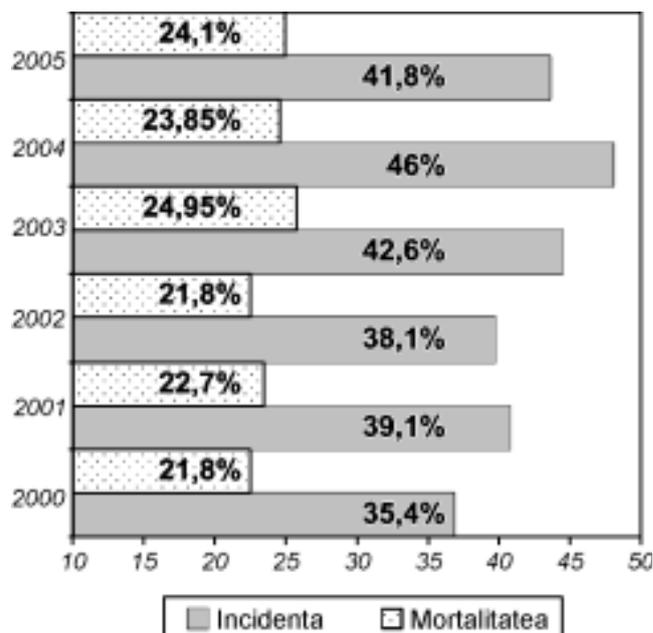


Fig.1. Indicii cancerului glandei mamare pentru anul 2000-2005

Implementarea pe larg al metodelor de profilaxie primară și secundară vor contribui la creșterea numărului de paciente depistate cu cancer mamar neinvaziv, care poate fi tratat 100%. Diagnosticul clinic și morfologic al carcinomului *in situ* prezintă

foarte mari dificultăți, dar, în ultimii ani, efectuarea screeningului mamografic, a ultrasonografiei, tomografiei, rezonanței magnetice nucleare a permis creșterea frecvenței de depistare a carcinomului *in situ* (până la 40 % în SUA)[3,4,5].

Actualitatea problemei

La moment nu sunt elucidate pe deplin un șir de probleme legate de carcinomul neinvaziv: diagnosticul clinic și paraclinic, apar divergențe și în privința metodei de tratament, alegerea tipului de tratament chirurgical (operații conservatoare de organ sau radicale), este sau nu necesară radioterapia, chimioterapia sau hormonoterapia. Cancerul mamar este foarte agresiv, metastazând și în stadii incipiente. Apariția metastazelor chiar și la microtumori, creșterea multicentrică ne face să aflăm în favoarea mastectomiei radicale, care este până în prezent operația de elecție [4]. Totodată, mastectomia cauzează o traumă psihologică și fizică gravă și ireversibilă pentru pacientă, cu impact social și economic. Tendința de creștere a depistării formelor minimale de cancer prin metodele moderne de diagnostic și screening ne permit efectuarea operațiilor conservatoare de organ la un număr mai mare de paciente. Cercetările în domeniul aprecierii indicațiilor pentru aceste operații, a rezultatului tratamentului și a prognosticului au o importanță extraordinară.

Prin urmare, diagnosticarea precoce, elaborarea și aplicarea metodelor corecte de tratament, în cazul carcinomului *in situ*, permit efectuarea operațiilor conservatoare de organ, evitarea dereglărilor anatomo-funcționale, ce apar la bolnavele care au suportat mastectomii, evitarea mutilării și a invalidizării pacientelor, evitarea stresului psihologic. Pacientele se pot integra activ atât profesional, cât și social [1,3,4,5].

Aprecierea factorilor prognostici, relevați prin studii clinice, paraclinice și morfologice, constituie una dintre cele mai actuale teme de discuții în literatură la moment [3,4,5,7,8]. O importanță deosebită pentru aprecierea volumului operației în caz de carcinom neinvaziv, o are gradul de manifestare a indicelui Van Nuys, a fondului peritumoral și, în special a gradului de proliferare celulară. Acești factori au o importanță primordială în stabilirea tacticii de tratament, aprecierii volumului intervenției chirurgicale, indicațiilor pentru radioterapie, chimioterapie sau pentru hormonoterapie.

În favoarea celor scrise mai sus ne vorbesc rezultatele preliminare ale studiului efectuat de noi pe un lot de 57 paciente.

Materiale și metode

Au fost analizate datele histopatologice și variantele de diagnostic și de tratament la 57 paciente cu carcinom *in situ* al glandei mamare, tratate în anii 1994-2003 la Institutul Oncologic din Moldova. Pacientele au fost divizate în două grupe, conform tipului histologic al tumorii: 41 paciente (71,9%) cu carcinom neinvaziv ductal și 16 (28,0%) paciente cu carcinom neinvaziv lobular. Prezența carcinomului neinvaziv a fost presupusă în baza examenului USG și al celui mamografic. Diagnosticul clinic definitiv a fost stabilit în baza examenului histopatologic intra sau postoperator. Vârsta pacientelor examinate a oscilat între 21 și 70 ani (Tabelul 1). Predomină pacientele între 31 – 40ani (40,3%).

După localizarea focarului primar, pacientele au fost divizate conform localizării tumorii în cadranele glandei mamare: cadranel supero-lateral-36,8%, cadranel supero-intern -21%, cadranel infero-lateral -22,8%, cadranel infero-intern -15,7%, cadranel central -3,5% (Fig. 2).

Tabel 1

Repatizarea pacientelor examinate conform grupelor de vârstă

Grupurile de vârstă	Numărul bolnavelor	
	abs.	%
21-30	1	1,7
31-40	23	40,3
41-50	17	29,8
51-60	14	24,5
61-70	2	3,5
Total	57	100

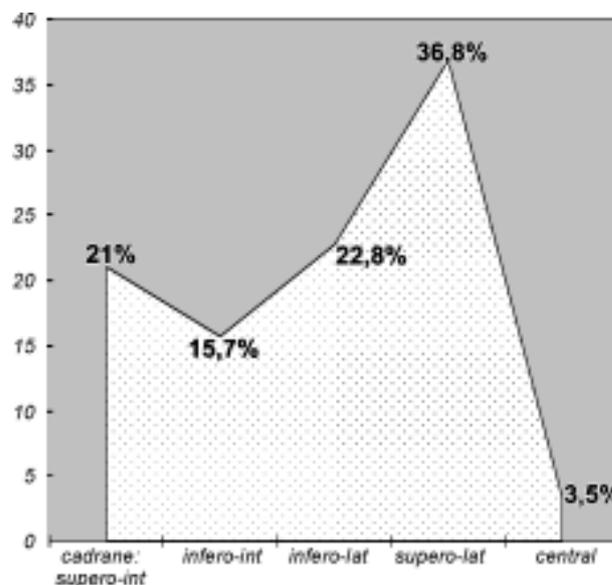


Fig.2 Localizarea tumorii primare în conformitate cu cadranele glandei mamare

Pacientele au fost investigate atât clinic, cât și paraclinic. Examenul ultrasonografic a fost efectuat la 11 paciente (19,2%) și examenul mamografic la 46 paciente (80,7%). Absolut toate bolnavele au fost supuse examenului histologic, în baza căruia s-a stabilit diagnosticul clinic definitiv (Tabelul 2).

Tabel 2

Repartizarea pacientelor în funcție de metodele de diagnostic al carcinomului neinvaziv

Metode de diagnostic:	cifre absolute	%
USG	11	19,2
Mamografie	46	80,7
Examen histologic	57	100

Conform tipului histologic, pacientele au fost divizate în modul următor:

1. Carcinom neinvaziv ductal -36 paciente (papilar -29%, micropapilar -3%, comedocarcinom -5%, mixt -8%, solid -11%, cribriform -16%).

2. Carcinom neinvaziv lobular -16 paciente (Fig. 3).

Afectarea ganglionilor limfatici regionali nu s-a constatat la nici o pacientă. La toate bolnavele în prima etapă de tratament a fost aplicat tratamentul chirurgical.

Volumul tratamentului chirurgical a variat de la rezecție sectorală până la mastectomie (Patey, Madden). La 20 de paciente a fost utilizat tratament combinat: tratament chirurgical + radioterapie - 19 (33,3%) cazuri; tratament chirurgical +

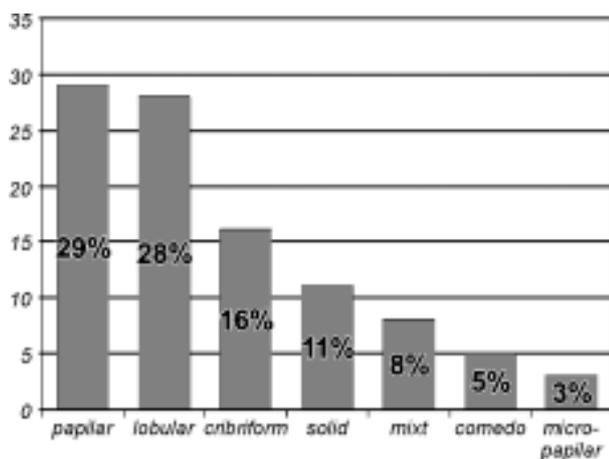


Fig.3 Repartizarea pacienților conform structurii histologice a tumorii

chimioterapie – 1 caz(1,7%), (Tabelul 3). În caz de carcinom *in situ*, principala problemă a fost și rămâne indicațiile pentru efectuarea operațiilor conservatoare de organ sau a mastectomiei.

Rezultate

Pacientele au fost supravegheate pe parcurs de 5 ani. La o singură bolnavă cu carcinom *in situ* lobular, care a suportat rezecție sectorală cu evitarea ganglionilor limfatici regionali și radioterapie postoperatorie (44 Gy) s-a depistat recidivă locală (1,7%) peste 57 luni după tratament. La toate celelalte paciente, indiferent de metoda chirurgicală sau de tipul de tratament adjuvant aplicat, recidive nu s-au constatat. Supraviețuirea pe parcurs de 5 ani - 100%. Rezultatele supraviețuirii la 5 ani, în caz de cancer *in situ*, nu depind de metoda de tratament chirurgical și adjuvant. Totuși dezvoltarea recidivei locale în 1,7 % cazuri cere concretizarea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical și cel adjuvant, în funcție de structura histologică a tumorii.

Discuții

Metodele tehnice contemporane, în special dezvoltarea imagisticii (ultrasonografie, mamografie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică) permit suspectarea și diagnosticarea precoce a cancerului mamar neinvaziv [4,5]. Localizarea preoperatorie orientează actul chirurgical, asigură extirparea leziunii relevată mamografic, ultrasonografic sau tomografic și evită operațiile largi inutile. Frecvența rezultatelor mamografice fals negative este estimată la aproximativ 5-15 %, acestea apărând la femei cu glanda mamară densă

mamografic. Această limită a mamografiei a dus la folosirea unor metode complementare, cum ar fi: ultrasonografia, tomografia și rezonanța magnetică [9].

Examinarea prin rezonanță magnetică cu substanță de contrast are o sensibilitate sporită de 94-100% în depistarea neoplasmelor mamare, chiar și de dimensiuni mici [9]. La moment dezavantajele rezonanței magnetice nucleare pentru Republica Moldova sunt disponibilitatea redusă a aparaturii, costul ridicat, lipsa vizualizării microcalcifierilor. În țările dezvoltate rezonanța magnetică este utilizată în calitate de screening.

Ecografia mamară efectuată cu aparate de înaltă rezoluție poate fi luată în calcul ca o a doua metodă de screening la populația feminină. Studiile relevă o sensibilitate extrem de variabilă de la 33% la 98% [10]. Avantajele ultrasonografiei față de rezonanța magnetică ar fi disponibilitatea mai mare a aparaturii, costul mult mai redus, timpul mai scurt alocat examinării. În cazul studiului nostru, cu ajutorul ultrasonografiei, au fost depistate 19,2% cazuri de carcinom neinvaziv. Rezultatele preliminare prezentate mai sus ale studiului efectuat pe un grup de 57 paciente cu cancer *in situ* confirmă importanța acestor metode de diagnostic. Rămâne foarte actuală și problema elaborării și aplicării metodelor corecte de tratament în cazul carcinomului *in situ* pentru efectuarea operațiilor conservatoare de organ, evitarea dereglărilor anatomo-funcționale ce apar la bolnavele care au suportat mastectomii, evitarea mutilării și a invalidizării pacientelor, a stresului psihologic. Pacientele se pot reîncadra activ atât profesional, cât și social.

Concluzie

Prelevarea pacientelor cu cancer mamar avansat (31,6%) în Republica Moldova cere o implementare activă în plan practic și științific a Programului Național de combaterea cancerului. Cea mai eficientă cale de a ameliora rezultatele tratamentului cancerului mamar, de a mări supraviețuirea, este depistarea precoce, în special a carcinomului *in situ*. La această etapă a dezvoltării cancerului supraviețuirea este de 100 %, iar pacienta nu este mutilată fizic și psihic și costul tratamentului este mult mai redus.

Carcinomul neinvaziv poate fi diagnosticat definitiv numai morfologic, intraoperator sau postoperator, dar analiza factorilor clinici, paraclinici și morfologici permit a efectua o prognoză a prezentării evoluției (favorabilă sau nefavorabilă) a cancerului neinvaziv. De aceea studiarea acestor factori are o importanță primordială. Apreciind prognoza nefavorabilă, se efectuează

Tabel 3

Repartizarea pacienților conform metodelor de tratament aplicate

Metode de tratament	Numărul bolnavelor				Total	
	Carcinom <i>in situ</i> ductal		Carcinom <i>in situ</i> lobular			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Mastectomie radicală	18	31,5	10	17,5	28	49,1
Mastectomie radicală cu radioterapie postoperatorie (44 Gy)	5	8,7	4	7,0	9	15,7
Rezecție sectorală cu limfadenectomia ganglionilor limfatici regionali	8	14,0	1	1,7	9	15,7
Rezecție sectorală cu limfadenectomia ganglionilor limfatici regionali + radioterapie postoperatorie (44 Gy)	9	15,7	1	1,7	10	17,5
Rezecție sectorală cu polichimioterapie adjuvantă (CMF)	1	1,7	0	0	1	1,7
TOTAL	41	71,6	16	28,0	57	100,0

mastectomia, iar în caz de prognoză favorabilă se recurge la operații organomenajante, care, la rândul lor, cer, în anumite condiții, radioterapie, chimioterapie sau hormonoterapie.

La moment pentru pacientele cu patologie depistată clinic sau, cu atât mai mult, instrumental există trei probleme importante:

1. Posibilitatea de a suspecta prezența și caracterul unui carcinom neinvaziv până la operație, pentru deciderea în comun cu pacienta a tacticii de tratament (operație conservatoare de organ sau mastectomie).
2. Stabilirea intraoperatorie a riscului recidivelor locale în funcție de tipul carcinomului neinvaziv și, mai ales, în funcție de starea țesuturilor peritumorale de fond (prezența proliferării).
3. Postoperator, se analizează datele clinice și paraclinice, rezultatele investigațiilor morfologice pentru stabilirea tratamentului corect (necesitatea radioterapiei, chimioterapiei sau hormonoterapiei) în caz de operații conservatoare de organ.

Bibliografia

1. MIHALACHE Ș., URZICĂ D. - Actualități și corelații în cancerul de sân.-1996, p 27-80
2. ANNE DE ROQUANCOURT. - Carcinomes intracanalaires du sein - Reproduction humaine et hormones , -1999, vol 12, N 1, p 19-23.
3. MIHAI ANDREI MUREȘEAN. - Chirurgie oncologică. - Vol 1, Cluj-Napoca, -2001, p 31-48
4. СЕМИГЛАЗОВ В. - Карцинома *in situ* молочной железы – морфологические и клинические проблемы. - Практическая онкология Т 3, №1, – 2002, с 60-68
5. SAKOFARAS G.H, FARLEY D.R. - Optimal management of ductal carcinoma *in situ* of the breast - Surgical Oncology, N 12 , -2003, p221-240
6. PENAULT –LLORCA F., DAUPLAT M.-M. , ARNOULD L. - Le point de vue du pathologiste. - Cancer du sein - Paris-2003, p 162-174.
7. NOS C., SIGAL-ZAFRANI B. ET CLOUGH K.-B. - Le traitement chirurgical - Cancer du sein - Paris-2003, p174-236.
8. ROBERT E. MANSEL. - Ductal carcinoma *in situ*: surgery and radiotherapy.- The breast,-2003, 12, p 447-450.

Prezentat la redacție 19.02.2006