ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE DE REGENERARE, CONSOLIDARE ŞI RESTRUCTURARE A ALOGREFELOR OSOASE, IMPLANTATE ÎN DEFECTE RESTANTE POSTTUMORALE ALE APARATULUI LOCOMOTOR

THE ASPECTS OF REGENERATION, CONSOLIDATION AND RESTRUCTURING OF THE BONE ALLOGRAFTINGS IMPLANTED IN THE POST-TUMOR RESIDUAL DEFECTS IN THE LOCOMOTORIUM

Ion MARIN

Catedra Ortopedie, Traumatologie şi Chirurgie de Campanie, USMF "N. Testemiţanu"; Spitalul Clinic Traumatologie şi Ortopedie Chişinău, Republica Moldova

Rezumat

În acest articol sunt prezentate rezultatele aloplastiei osoase a defectelor osteoarticulare apărute după înlăturarea tumorilor benigne şi a formaţiunilor pseudotumorale la 558 de pacienţi, operaţi în clinică pe parcursul a peste 45 de ani. De asemenea sunt descrise complicaţiile apărute postoperator şi la distanţă, variantele de restructurare a alogrefelor implantate la copii şi adulţi şi argumentată eficienţa folosirii alogrefelor formolate în calitate de material plastic în chirurgia reconstructivă la locomotor la pacienţii cu patologie oncologică.

Summary

The results of bone alloplasty of the osteoarticular defects appeared after ablation of the benign tumors and pseudotumoral formations at 558 patients operated in the clinic during more than 45 years are presented. The complications appearing after the operation and a long time after it are elucidated. The variants of restructuring of allograftings implanted at children and adults, efficiency of use of the formalinized allograftings as plastic material in the reconstructive surgery of the locomotorium of the patients suffering from oncologic pathology are described.

Introducere

Există multe păreri şi interpretări controversate în ceea ce priveşte regenerarea, consolidarea şi restructurarea alogrefelor osoase implantate în defecte osteoarticulare restante, apărute după înlăturarea tumorilor benigne şi a formaţiunilor pseudotumorale la locomotor [6, 17, 19]. Explicaţia este următoarea: durata de supraveghere şi investigare a pacienţilor în perioada postoperatorie şi la distanţă, conform datelor multor autori, nu este identică. De asemenea, diferă criteriile de evaluare a rezultatelor evoluţiei alogrefelor în intervale de timp diferite. Nu totdeauna se pune un accent determinativ pe arhitectonica structurală a osului utilizat (cortical, spongios, mixt), pe metoda de conservare a alogrefelor (congelare, iradiere, liofilizare, în soluţii antiseptice etc.), pe tehnologia confecţionării acestor implanturi (mineralizate, demineralizate, compozite etc.). Nu există un algoritm unic de apreciere a indicilor respectivi în diferite situaţii concrete, care să cuprindă vârsta pacientului, structura tumorii, volumul de rezecţie la înlăturarea focarului patologic, tipul şi dimensiunile grefei colectate, metoda de conservare, locul implantării, procedeul de fixare a grefei pe osul recipient; agenda aplicării efortului fizic pe parcursul recuperării, evoluţia de restructurare a aloosului implantat, prezenţa sau lipsa afecţiunilor concomitente, starea grefelor care dau diverse complicaţii postoperatorii şi la distanţă (supuraţie, recidiva tumorii etc.).

Prin urmare, continuarea studiilor ştiinţifico-practice în această direcţie rămâne actuală: o deosebită importanţă prezintă aici experienţa acumulată în clinici specializate şi publicată în reviste prestigioase. Folosind în clinică aloplastia osoasă timp de peste 45 de ani şi studiind pe parcurs rezultatele tratamentului la pacienţii operaţi pe fundal de tumori benigne şi procese limitrofe, prezentăm unele dovezi şi sugestii, reieşind din experienţa noastră personală, care include folosirea pe larg a grefelor conservate în soluţie de 0,5% formaldehidă – metodă necostisitoare, eficace, accesibilă, lipsită de însuşiri şi particularităţi dăunătoare asupra organismului uman.

Material şi metode

Experienţa noastră (1960-2007) cuprinde 558 de pacienţi, defectele restante la care în 450 de cazuri au fost substituite cu alogrefe formalinizate, iar în 108 – cu grefe conservate prin alte metode. Contingenţa pacienţilor incluşi în studiu este următoarea: de gen masculin – 332, de gen feminin – 226; 52,8% aveau vârsta până la 16 ani, 45,2% între 16-50 ani şi 2,0% erau trecuţi

de 50 ani. La 79,9% din pacienţi au fost afectate humerusul, femurul şi tibia, şi numai la 20,1% focarul patologic s-a dezvoltat în alte oase ale scheletului. Până la internare în clinică, 225 de bolnavi au suportat fracturi patologice. Structura morfologică a tumorilor înlăturate în toate cazurile a fost verificată histologic, fiind determinate următoarele forme nozologice: condromul – la 53 pacienţi, osteocondromul – la 3, condroblastomul – la 8, fibromul condromixoid – la 18, osteomul osteoid – la 7, osteoclastomul – la 105, fibromul desmoplastic – la 1, hemangiomul – la 3, adamantinomul – la 1, neurilemomul – la 1, chistul solitar osos - la 164, chistul anevrismal osos – la 12, discondroplazia – la 4, osteodisplazia fibroasă – la 140, fibromul neosteogen – la 33, granulomul eozinofil – la 4.

După înlăturarea focarului patologic defectele restante marginale şi parietale intracavitare (n=503) sau segmentare (n=33), de regulă, au fost substituite cu alografe osoase corticale scindate. Defectele extremităţilor articulare (n=22) au fost înlocuite cu alografe similare, în majoritatea cazurilor fiind unite cu osul recipient telescopic şi cu aloştift cortical osos (confecţionat din creasta tibiană) introdus centromedular.

Destinaţia acestui ştift, pe lângă modul de fixare, asigură substituirea cavităţii canalului centromedular, eliberat din timp de măduva osoasă, măsură ce previne ulterior acumularea de lichid tisular în acest spaţiu. De fapt este un principiu original în profilaxia dezvoltării procesului purulent tardiv. În timpul fixării telescopice, la introducerea forţată a extremităţii distale, conic creionate, a alografei în canalul centromedular al osului recipient, în ultimul poate apărea o fractură sub formă de fisură. Pentru stabilizare în acest caz se aplică cerclaj metalic. Această fisură are şi aspect pozitiv, deoarece calusul de consolidare paralel implică în regenerat şi alografa.

După operaţie şi la distanţă la 67 de pacienţi s-au dezvoltat diferite complicaţii: periartrită – la 1, secernarea de scurtă durată a plăgii - la 16, proces supurativ în regiunea aloplastiei – la 12, necroza ţesuturilor moi în plagă – la 1, fractura alografelor – la 5 (inclusiv a extremităţii articulare – la 1 din ei: alografa femurului proximal, consolidată cu osul recipient, la cădere, s-a fracturat la nivelul trohanterian; fragmentul proximal a grefei a fost înlăturat, iar defectul restant s-a endoprotezat monopolar (Fig. 1) – rezultat pozitiv); neconsolidarea grefei cu osul recipient – la 1, recidiva tumorii – la 31.

În 40 de cazuri, în legătură cu complicaţiile apărute, s-au efectuat intervenţii chirurgicale repetate, la ceilalţi pacienţi complicaţiile au fost lichidate conservator. Rezultatele finale ale tratamentului la 95,2% din pacienţi au fost apreciate ca pozitive, la 4,8% – nesatisfăcătoare (amputaţii, înlăturarea grefelor pe fond de complicaţii).

Discuţii şi concluzii

Alografele corticale osoase scindate, implantate în defectele restante posttumorale se consolidează cu osul recipient prin procese cu însuşiri de conductibilitate şi inductibilitate, iar cu timpul se restructurează: la copii în 2-3 ani (după vârsta de 10 ani acest termen devine mai îndelungat), la maturi – până la 25 de ani şi mai mult (cu excepţia grefelor din oasele falangiene). Aloştiftul osos, introdus centromedular, în cazurile transplantării de extremităţi articulare, se consolidează cu pereţii alotransplantului şi ai osului recipient, însă restructurarea este cu mult mai lentă – până la 40 de ani. Fracturile care apar pe traiectul alografelor se consolidează datorită activităţii inductibile a ţesuturilor adiacente. Consolidarea extremităţilor articulare cu osul recipient se petrece variat: dacă contactul dintre fragmente este bine impactat – predomină calusul intermediar primar, generat de osul recipient. Dacă între fragmente există o fisură de mici dimensiuni, mai întâi apare calusul periostal, care începe de pe osul recipient şi se prelungeşte spre alografă sub formă de podişor, fixând ambele componente; paralel calusul intermediar completează spaţiul fisural. Când la locul de contact dintr-o parte există o fisură, iar din partea opusă aceasta lipseşte, se aplică ambele tipuri de consolidare (Fig. 2).

Restructurarea extremităţilor articulare alogene la adulţi are loc foarte lent şi preponderent numai în zona de contact cu osul recipient şi pe suprafaţa de tangenţă cu ţesuturile moi adiacente (în profunzime de câţiva milimetri), iar restul alografei rămâne incorporat în regeneratul osos sub formă de endoproteză biologică (Fig. 3), asigurând în majoritatea cazurilor rezultat funcţional şi anatomic satisfăcător [12, 18]. Deşi alografele scindate la maturi se restructurează timp îndelungat, aflându-se incorporate în regeneratul osos, ele pe deplin îşi confirmă menirea. Majoritatea pacienţilor operaţi, la care restructurarea grefelor se prelungeşte, se simt sănătoşi, apţi de muncă, se ocupă cu sportul, fac serviciul militar, întemeiază familii, activează în sfera de producere, în gospodărie etc.

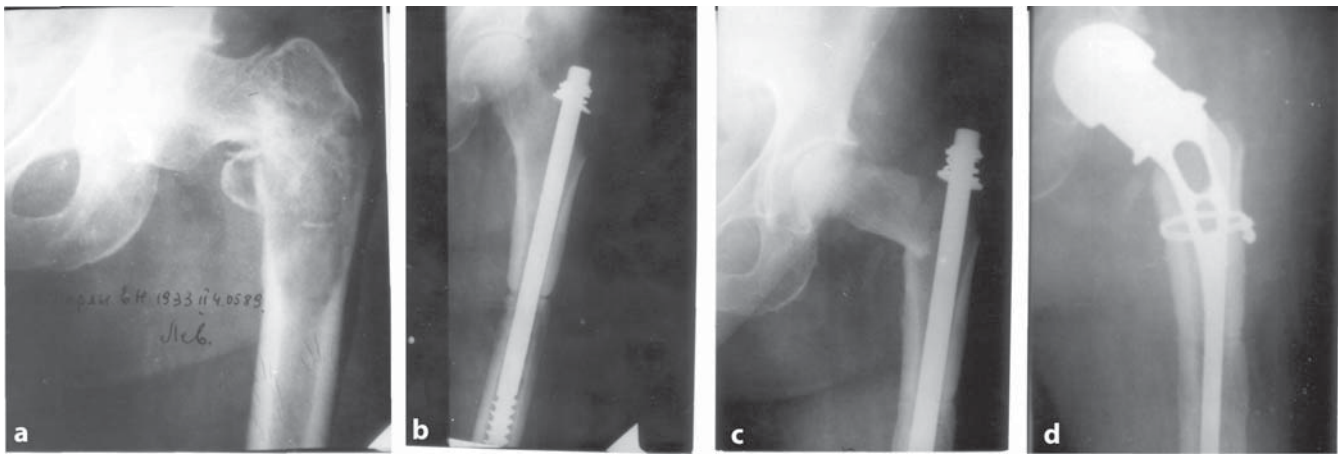

Figura 1. ***Pacienta N., 56 de ani. Hemangiom la metadiafiza proximală a femurului stâng***

a) fractură patologică; b) după aloplastia defectului restant; c) după consolidarea grefei cu osul recipient şi fractura transtrohanteriană; d) după endoprotezare şi recuperare

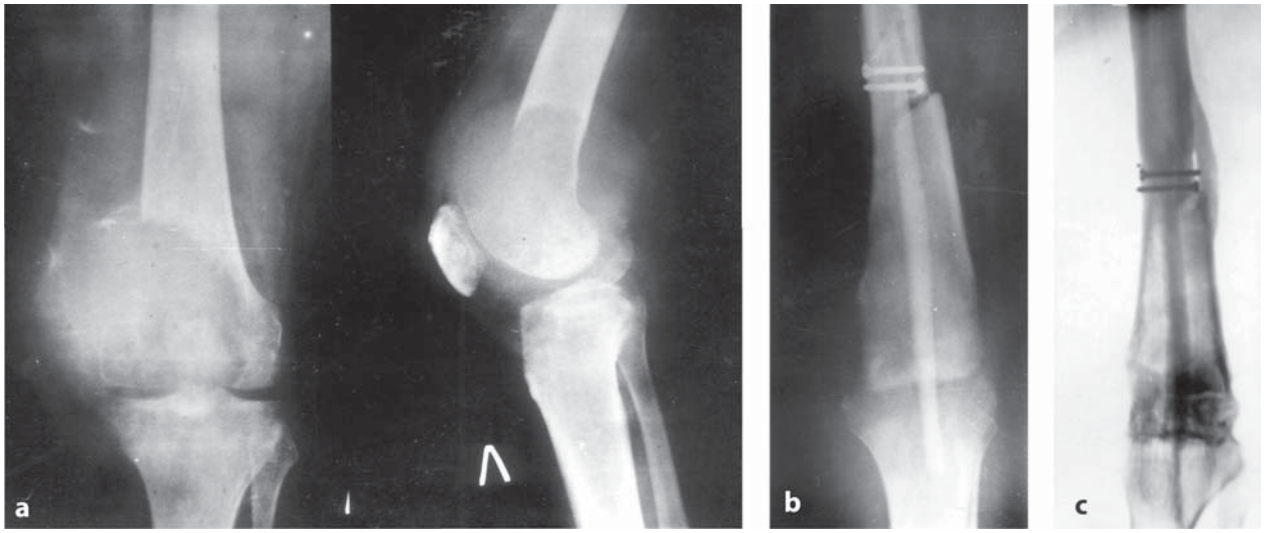

Figura 2. ***Pacienta C., 35 de ani***

a) osteoclastom la epimetadiafiza distală a femurului stâng, radiograma; b) radiograma după aloplastia defectului restant cu alografă similară, artrodezată cu osul tibian; c) radiograma după consolidarea fragmentelor osoase şi recuperare

În cazurile de complicaţii purulente sau de recidivă a tumorii, alografele sunt supuse procesului de destrucţie. Reieşind din cercetările clinico-radiologice şi morfologice efectuate în clinică, considerăm necesar de subliniat, că recidiva osteoclastomului benign se dezvoltă în extremitatea alogenă după un stereotip analogic programului genetic iniţial, repetând în grefă tabloul evoluţiei tumorii primare (Fig. 4). Aceasta prezintă specificul ţesutului tumoral, genetic programat, de a distruge, inclusiv alografa osoasă (cu toate că-i lipsită de vascularizare şi inervaţie). Mecanismul acestui fenomen de oncoagresivitate poate servi drept model pentru noi investigaţii fundamentale în această direcţie.

În tratamentul şi recuperarea ortopedică a pacienţilor afectaţi de tumori benigne şi procese limitrofe la oase are preponderenţă, conform datelor noastre, folosirea alografelor conservate în soluţie 0,5% formaldehidă (pH 7,3-7,4), după metoda prof. Valentina Parfentiev (20]. Teama de acţiuni negative asupra organismului pacienţilor a acestui conservant este neargumentată şi complet subiectivă. Se ştie doar că unele soluţii infuzionale eficiente, folosite în

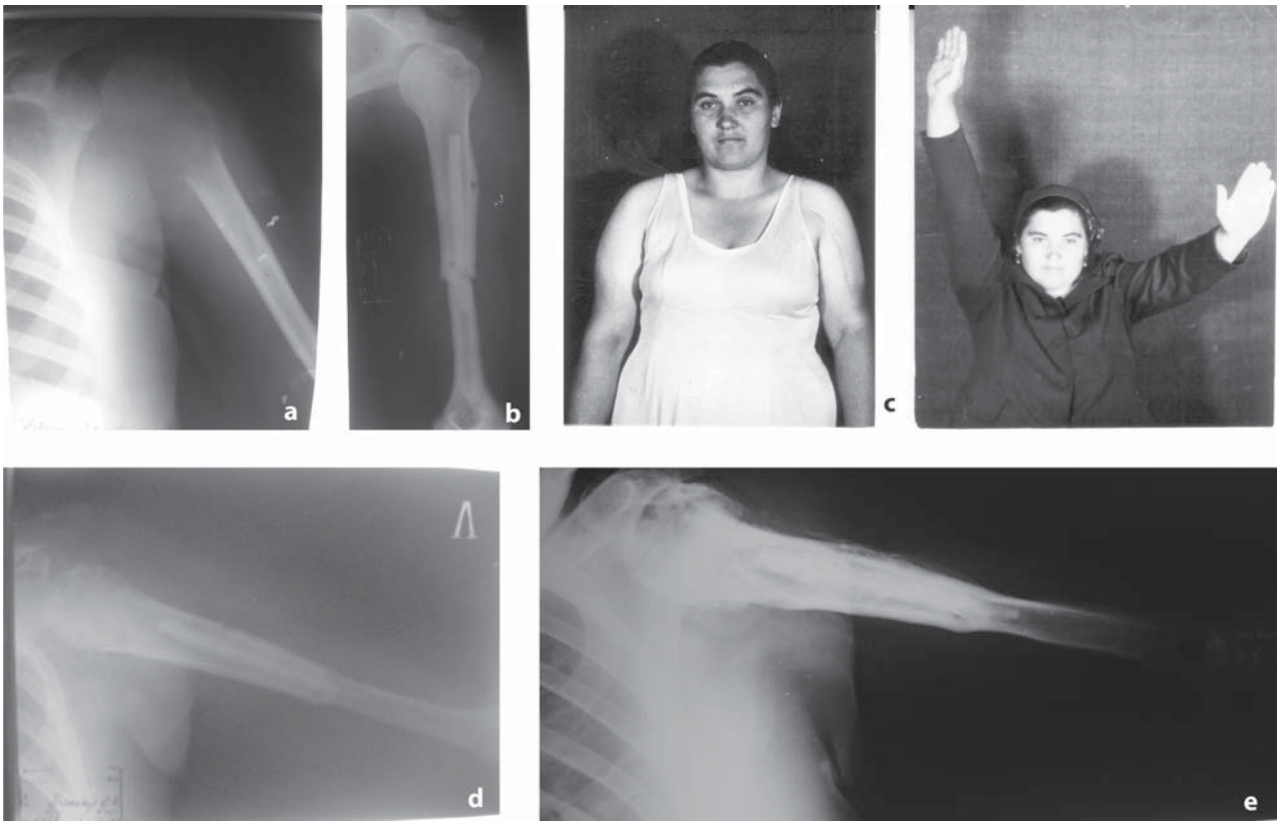

Figura 3. ***Pacienta D., 19 ani***

a) osteoclastom la epimetadiafiza proximală a humerusului stâng; b) după aloplastia defectului restant cu alografă similară; c. foto pacientei după recuperare; d) peste 20 de ani după operaţie; c) peste 40 de ani de la operaţie

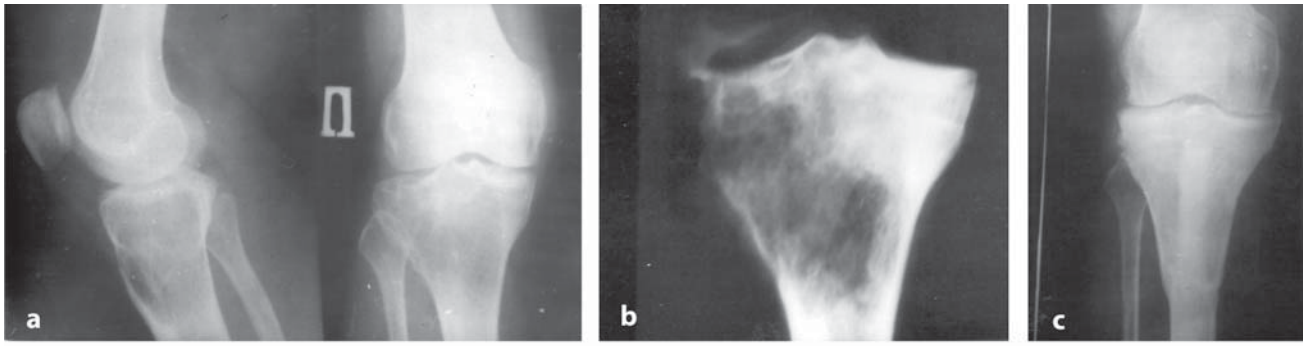

Figura 4. ***Pacienta U., 48 de ani***

a) osteoclastom la epimetadiafiza proximală a tibiei drepte, radiograma); b) radiograma macropreparatului înlăturat; c) radiograma după aloplastia defectului restant cu alografă similară, consolidată cu osul recipient; d) radiograma alografei înlăturate pe fond de recidivă a tumorii

reanimatologie, sunt confecţionate din acetilenă şi formaldehidă.

În prezent posibilităţile de folosire a endoprotezelor articulare sunt nelimitate [2] şi cu toate aceste, în clinicile prestigioase, paralel se foloseşte alotransplantarea de extremităţi articulare şi chiar articulaţii întregi [1, 3, 16], nu numai în cazul tumorilor benigne, dar şi celor maligne. Sunt transplantate chiar oase întregi [7, 15].

Pentru substituirea defectelor cavitare în prezent se folosesc diferite materiale costisitoare, care conţin ciment special, carbon, nanohidroxiapatite, matrice osoasă alogenă în asociere cu măduvă osoasă autogenă, grefe celulare compozite etc. [4, 5, 9, 10, 11, 14]; cât este de raţional, va arăta timpul. Însă, pentru substituirea defectelor osoase segmentare, aceste materiale nu satisfac exigenţele moderne şi nu concurează în această direcţie cu grefele alogene tradiţionale, care de mult timp au devenit clasice. Prin urmare, folosirea aloplastiei osoase în practica ortopediei recosntructive a deschis posibilităţi largi pentru recuperarea multor bolnavi cu patologie oncoortopedică la sistemul locomotor, contribuind în multe cazuri la menţinerea extremităţilor afectate [8, 12, 13]. Aceasta se datorează, în primul rând, metodelor moderne de conservare şi păstrare a ţesuturilor alogene osteoarticulare, care în acelaşi timp duc considerabil la slăbirea activităţii antigene a alografoanelor osoase, reducând concomitent incompatibilitatea tisulară, sporind în acelaşi timp toleranţa recipientului faţă de grefonul conservat, păstrându-se calităţile osteoplastice. În calitate de material plastic alografonul formalinizat, utilizat în conformitate cu regulamentul în vigoare, are avantaje evidente şi asigură un mare efect economic. În Republica Moldova Laboratorul de colectare, conservare şi păstrare a ţesuturilor osteoarticulare alogene funcţionează din anul 1962. Sinecostul unei grefe formalinizate, indiferent de dimensiuni, este de 5$ USA, grefele fiind distribuite instituţiilor medicale specializate fără plată.

Bibliografie

1. BALSAMO, L. H., MALININ, T. I., TEMPLE, H. T. Distal tibial osteoarticular allografts. Clin. Orthop. Relat. Res., 2007; 459: P.92-95.
2. BINI, S., JOHNSTON, J., MARTIN, D. Compliant prestress fixation in tumor prostheses. Orthopedics, 2000; 23(7): P. 707-712.
3. KHARRAZI, F. D., BUSFIELD, B. T., KHORSHAD, D. S., HORNICEK, F. J., MANKIN, H. J. Osteoarticular and total elbow allografts recosntruction with severe bone loss. Clin. Orthop. Relat. Res., 2008; 466: P. 205-209.
4. LEWIS, V. O. What's new in musculoskeletal oncology. J. Bone Joint Surg. Am., 2007; 89: P. 1399-1407.
5. LIANG, X., JIANG, D., NI, W. Clinical observation on nano-hydroxyapatite and polyamide 66 composite in repairing bone defect due to benign bone tumor. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2007; 21 (8): P. 785-788.
6. MANKIN, H. J., GEBHARDT, M. C., JENNINGS, L. C., SPRINGFIELD, D. S., TOMFORD, W. W. Long-term results of allograft replacement in management of bone tumors. Clin. Orthop. Relat. Res, 1996; 324: P. 86-97.
7. MANKIN, H. J., HORNICEKF, J., HARRIS, M. Total femur replacement procedures in tumor treatment. Clin: Orthoped. Relat. Res., 2005; 438: P. 60-64.
8. MUSCOLO, D. L., AYEZZA, M. A., APONTE-TIANO, L. A., ABALO, E., FARFALLI, G. Unicondylar osteoarticular allografts of the knee. J. Bone Joint Surg. Am., 2008; 90: P. 206-217.
9. ROUGRAFF, B. T., KLING, T. J. Treatment of active unicameral bone czsts with percutaneous injection of demineralized bone marrow. J. Bone Joint Surg. Am., 2002; 84: P. 921-929.
10. ДЕЕВ, Р. В., ИСАЕВ, А. А., КОЧИШ, А. Ю., ТИХИЛОВ, Р. М. Пути развития клеточных технологий в костной хирургии. Травматология и Ортопедия России, 2008; 47 (1): 65-74.
11. ДУБОК, В. А., ПРОЦЕНКО, В. В., ШИНКАРУК, А. В., АТАМАНЕНКО, О. Н. Новые поколения биоактивных керамик. Травматология, Ортопедия и Протезирование, 2008; 3: 92-95.
12. ВИНОГРАДОВА, Т. П., ЛАВРИЩЕВА, Г. И. Регенерация и пересадка костей. Москва «Медицина» 1974: 248 с.
13. ВОЛКОВ, М. В. Болезни костей у детей. Москва «Медицина» 1985: 512 с.
14. ГРЕБЕНКО, Ю. А. Возможности использования углеродных имплантатов в лечении опухолей длинных костей. Ортопедия, Травматология и Протезирование, 2008; 3: 92-95.
15. ЗАЦЕПИН, С. Т. Костная патология взрослых. Москва «Медицина» 2001: 640 с.
16. КОРЖ, А. А., ТАЛЫШИНСКИЙ, Р.Р. Гомопластика в лечении опухолей костей. Киев «Здоров'я» 1973: 168 с.
17. ЛЕКИШВИЛИ, М. В., РОДИОНОВА, С. С., ИЛЬИНА, В. К., КАСЫМОВ, И. А., ЮРАСОВ, Ю. Б., СЕМЕНОВ, Л. А., ВАСИЛЬЕВ, М. Г. Основные свойства деминерализованных костных аллоимплантатов, изготавливаемых в тканевом банке ЦИТО. Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, 2007; 3: с. 80-86.
18. ЛУБЕГИНА, З. П. Костная гомопластика обширных дефектов. Труды I Всесоюзного съезда травматологов и ортопедов. Москва, 1965: с. 389-393.
19. МАРИН, И.М. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей костей. Кишинев «Штиинца» 1981: 192 с.
20. ПАРФНТЬЕВА, В., РОЗВАДОВСКИЙ, В., ДМИТРИЕНКО, В. Консервация гомологичных костных аллотрансплантатов. Кишинев «Картя Молдовеняскэ» 1969: 115 с.

RECURENȚA INSUFICIENȚEI TRICUSPIDE DUPĂ O CORECȚIE RECONSTRUCTIVĂ – PROBLEMA TEHNICII OPERATORII ORI A FUNCȚIEI DE VENTRICUL DREPT?

RECURRENT TRICUSPID INSUFFICIENCY AFTER REPAIR CORRECTION – IS THIS THE PROBLEM OF SURGICAL TECHNIQUES OR RIGHT VENTRICULE FUNCTION?

Vitalie MOSCALU

IMSP Institutul de Cardiologie,
Laboratorul chirurgia cardiacă viciilor dobândite

Rezumat

Scopul lucrării: Stabilirea factorilor de risc ce pot determina recurența insuficienței tricuspide (IT) după o corecție reconstructivă. Metode: Pe parcursul a 15 ani, viciile cardiace tricuspidiene au necesitat corecție în 1004 cazuri, dintr-un lot de 1734 pacienți cu afecțiuni valvulare dobândite. Afecțiunile organice au fost constatate în 138 cazuri, insuficiența tricuspidă funcțională (ITF) – în 866 cazuri. Fiecare din ei au fost investigați clinic şi ecocardiografic. Operații reconstructive la valva tricuspidă au fost posibile în 982 cazuri (97,8%). Au fost efectuate annuloplastia De Vega (442 operații), Cabrol (387 operații), cu inel de suport Cerpentier (47 operații), Boyd (6 operații), comisurotomia deschisă (8 operații), comisurotomia deschisă completată cu annuloplastia De Vega (80 operații). Letalitatea spitalicească a alcătuit 4,3%. Rezultate: Postoperator în 195 cazuri (19,1%) s-au înregistrat regurgitații tricuspidiene reziduale mici şi moderate. Recurența severă a insuficienței tricuspide în perioada de lungă durată (în mediu 6,8 ani), a fost înregistrată în 63 cazuri (6,2%), 32 din aceşti pacienți au necesitat reoperații (3,2%). Concluzii: Durabilitatea reconstrucțiilor tricuspidiene depind de condițiile hemodinamice instalate postoperator. Prin metode statistice au fost stabiliți factorii de risc ce pot influența recurența IT după annuloplastie tricuspidă.

Summary

Objective: The purpose of this study is to assess the risk factors in relapse of severe regurgitations after tricuspid annuloplasty (TA). Methods: During the last 15 years, the tricuspid valve disease needed correction in 1004 from 1734 cases of operated patients. Organic lesions were found in 138 cases, the another 866 patients had a functional tricuspid regurgitation (TR) II-IV degree. They are were investigated clinically and by Eco-cardiography. In 982 cases (97,8%) was done the plastic tricuspid operations: De Vega (442), Cabrol (387), Carpentier ring (47) and Boyd TA (6), comissurotomy with (without) De Vega technique (80/8). Results: In early post operator period in 195 (19,1%) cases was found a mild and moderate TR. The transvalvular gradient in organic lesions decrease from 8,87 ± 2,46 to 2,57 ± 1,88 mm Hg. In follow-up period (6,8 years), the relapse of severe TR was marked in 63 (6,2%) cases. Were reoperated 32 (3,2%) patients with failed reconstructive operations. Conclusions: Durability of the reconstructions depends on the registered homodynamic conditions in postoperative period. Statistical reliable were found the risk factors which have greater influence and determinate the frequency of the relapse TI after annuloplasty.

Introducere

Insuficiența tricuspidiană (IT) este cel mai frecvent consecința unor afecțiuni, care rezultă dilatarea cavității ventriculului drept (VD).

În lipsa afectărilor organice a cuspelor valvulare, incompetența valvulară este cauzată de o suprasolicitare a VD de volum ori presiune, cu producerea unei displazii a întregului complex valvular (dilatarea inelului fibrotic, separarea cuspelor cu formarea unor pseudocomisuri ori fisurări la baza cuspelor, tensionarea cordajelor cu coborârea nivelului de coaptare a cuspelor la o dilatare eventuală a VD) [4, 12, 18].

Astfel, așa-numita insuficiența tricuspidiană funcțională (ITF), instalată în afecțiunile polivalvulare este determinată de disfuncția VD, având structural valva tricuspidă (VT) normală. Managementul acestora este de cele mai multe ori activ, în dependență de volumul regurgitant şi a gradului de dilatare a inelului fibrotic.

În lipsa unor studii speciale a mecanismului incompetenței valvulare, la efectuarea annuloplastiei tricuspide în perioada precoce postoperatorii se înregistrează regurgitații reziduale la 10-20% din pacienții operați [3, 5, 9, 11, 19, 21, 22, 23].

La un examen ecocardiografic minuțios s-a constatat că dilatarea anulară este disproporțională preponderent la baza cuspei anterioare (80%), posterioare (90%) şi septale – nesemnificativ [1, 2, 17].

Au fost stabiliți o serie de factori care ar putea servi ca predictori a recurenței valvulare după annuloplastie, în deosebi în retractarea cuspelor valvulare cu deplasarea punctului de coaptare în VD la o distanță > 0,76 cm de la planul valvei, având o arie de așa-numitul tethering > 1,63 cm2 respectiv [10, 11, 16].

O importanță deosebită au și precondițiile de funcționare a VD. Au fost descrise cazurile de instalare a hipertensiunii pulmonare acute, având ca cauză disfuncțiile protezelor valvulare a părților stângi ale cordului, când VD răspundea cu dilatare la suprasolicitare de volum, micșorare de flux coronarian și ischemie, diminuarea contractilității [7, 8, 13, 23].

Manifestările clinice ale afectării funcționale de VD se caracterizează prin recurența IT, retenție de lichide, micșorarea rezervelor sistolice, prezența aritmiilor severe [6, 11, 19].

Un rol aparte în apariția sindromului de debit cardiac scăzut o are și modificarea independenței dintre VS și VD prin distensibilitatea și limitarea elastanței lor [13, 20, 24].

Material și metode

Pe parcursul ultimilor 15 ani au fost operați 1734 pacienți cu valvulopatii dobândite, 1004 din ei au necesitat corecția patologiilor tricuspide, inclusiv 138 cu stenoză tricuspidiana și 866 cu IT funcțională gr. II-IV.

Lotul de studiu a fost repartizat – 585 femei (58%) și 419 bărbați (42%), vârsta medie a constituit 45,8 ani, termenul mediu de supraveghere postoperatorie de 6,8 ani (1-15 ani).

Operațiile reconstructive la valva tricuspidă au fost posibile în 982 de cazuri (97,8%).

Marea majoritate a pacienților la internare prezentau o serie de factori de risc, inclusiv Clasa funcțională NYHA-IV – 811 cazuri (79%), aritmii – 808 cazuri (78,7%). HP avansată – 687 cazuri (66,9%), afectarea contractilității miocardului – 389 cazuri (37,9%).

Diagnosticul instrumental, atât pre - cât și postoperator, se efectua în exclusivitate prin ecocardiografie. Protocolul investigațiilor cuprinde o morfometrie deplină a structurilor cordului, înregistrarea parametrilor hemodinamici, aprecierea calitativă și cantitativă a jeturilor regurgitante, studierea mecanismului de dezvoltare a valvulopatiei.

Patologie organică tricuspidiană a fost stabilită în 138 cazuri (13,4%), la ceilalți pacienți insuficiența tricuspidiană se prezinta funcțională. În clinică a fost acceptată o tactică activă chirurgicală față de aceste patologii, efectuându-se corecția lor, în marea majoritate a cazurilor. Operația era argumentată și prin prezența unor factori predispozanți, ce poartă riscul persistării patologiei de valvă tricuspidă în perioada postoperatorie: dilatarea de inel fibros, episoade de decompensare a hemodinamicii în anamneză, dependență de tratament diuretic, afectare endocarditică infecțioasă, semne de disfuncție a VD.

Tehnicile reconstructive efectuate țin de restabilirea coaptării valvulare prin una din metodele binecunoscute de anuloplastie (De Vega – 422, modificarea ei de tip Cabrol – 387, utilizarea inelului de suport de tip Carpentier – 47 cazuri).

La necesitate au fost practicate o serie de tehnici reconstructive suplimentare, ce au asigurat o restabilire adecvată a competenței valvulare:

- suturarea defectelor de cuspe – 76;
- lărgirea suprafeței cuspelor cu pericard autolog – 12;
- rezecția vegetațiilor – 12;
- aplicarea suturilor Alfiery – 12;
- formarea neocordajelor cu suturi Core-Tex – 4;
- aproximarea mușchilor papilari – 2.

Din corecții concomitente au fost efectuate: protezarea ori plastia de valvă mitrală – 550/98 cazuri; protezarea/plastia dublu valvulară – 238/124 cazuri; by-passul coronarian – 36 cazuri; plastia DSA – 8 cazuri; înlăturarea tumorilor cardiace – 5 cazuri.

Letalitatea spitalicească a alcătuit 4,3% (43 cazuri).

În perioada de lungă durată au fost observați 946 (94%) de pacienți în termen de la 1 până 144 luni, cu un termen mediu de supraveghere de 6,8 ani (81 luni).

Analiza statistică a fost efectuată utilizând metode standarde, incidența fenomenelor a fost comparată prin criteriul student și X2, investigațiile muiltifactoriale au fost acordate în baza analizei succesive Walde.

Rezultate

În toate cazurile de stenoză tricuspidiană s-a obținut o suprafață adecvată a orificiului după comissurotomie, cu diminuarea gradientelor transvalvulare maximale de la 8,87±2,46 mmHg preoperator, până la 2,58±1,8 mmHg postoperator.

Evoluția IT a fost semnificativă de la jeturi regurgitante volumetric mari – gr. III-IV în 436 cazuri (43,4%) preoperator, la regurgitații triviale ori de volum mici și moderate în 112 cazuri (11%) și respectiv 83 cazuri (8%) postoperator. În 20 de cazuri (14,5%) postoperator persistau regurgitații reziduale > gr. II după corecția patologiilor organice tricuspidiene (Fig. 1).

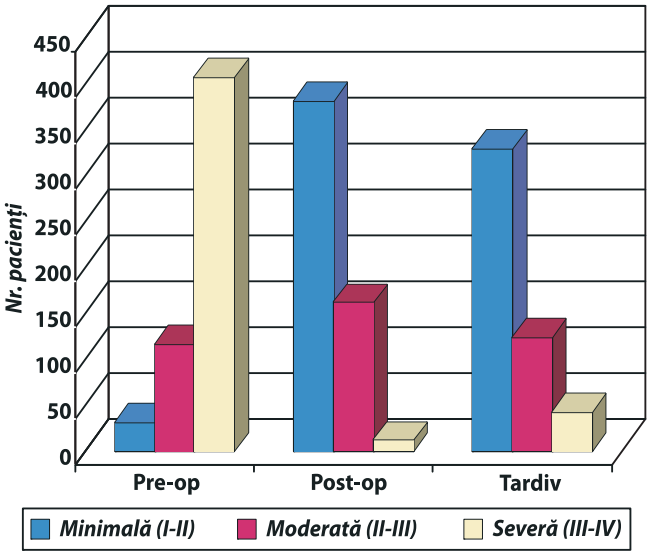

Figura 1. *Evoluția postoperatorie a gradului de IT după o corecție reconstructivă*

Studiind recurența IT în perioada de lungă durată prin metode statistice, au fost stabiliți o serie de factori de risc ce pot determina recidivul incompetenței valvulare și în patologiile inițial clasificate ca funcționale. Astfel la 43 pacienți (5,1%) a fost stabilit recidivul patologiilor cu manifestări clinice caracteristice. Ecocardiografic s-a înregistrat la VT o insuficiență volumetric semnificativă (gr. III-IV).

Au fost analizați factorii cauzali, ce puteau determina apariția lor în perioada de lungă durată.

Legat de tehnicile operatorii aplicate cel mai frecvent dehiscența suturilor a fost înregistrată după efectuarea anuloplastiei semicirculare De Vega – 35 de cazuri (8,1%). Modificarea acestei tehnici cu securizarea liniei de suturi conform recomandărilor lui Cabrol a diminuat considerabil acest fenomen până la 6 cazuri (1,6%) (Tab. 1).

Majoritatea autorilor recomandă la acești pacienți implantarea inelelor de suport de tip Carpentier, care exclud apariția

regurgitațiilor recidivante semnificative în perioada de lungă durată.

Tabelul 1

Recidivul insuficienței tricuspidiene după operații reconstructive

Tehnica operației	Insuficiența tricuspidă funcțională		Viciu tricuspid organic	
	Nr. operații	RIT	Nr. operații	RIT
AT De Vega	427	35 (8,1%)	25	2 (8,0%)
AT Cabrol	369	6 (1,6%)	18	1 (5,5%)
AT cu inel Carpentier	41	-	6	1 (16,6%)
AT Boyd	5	2 (40%)	1	1 (100%)
Comisurotomia	-	-	8	3 (37,5%)
Comisurotomia + De Vega	-	-	80	12 (15,0%)
TOTAL:	842	43 (5,1%)	138	20 (14,5%)

Analiza statistică multifactorială a confirmat o dată în plus, că probabilitatea cazurilor de dehiscență a suturilor este statistic veridic mai mare la o dilatare a inelului fibros tricuspid > 45 mm (P<0,001, X2 – 1,04) (Tab. 2).

Ca un mecanism suplimentar a recurenței valvulare a fost examinat și retractarea complexului valvular tricuspidian la o dilatare excesivă a cavității VD. În seria noastră acest fenomen s-a întâlnit la 36 pacienți, care a cauzat regurgitări tricuspidiene moderate (24 cazuri) și severe (12).

Cu toate acestea, cel mai înalt risc de recurență sa constatat la diminuarea considerabilă a contractilității miocardului. Astfel la o FEVS ≤ 40% coeficientul de risc relativ (CRR) a fost cel mai înalt – 7,57 (P≤0,0001, X2 – 128,84).

Un factor de risc nu mai puțin important este și persistarea HP avansate (PSVD ≥50 mmHg), în pofida efectuării unei corecții adecvate a patologiilor de valvă mitrală și aortică (CRR- 4,69). HP determină creșterea postsarcinii de VD, reducerea volumului bătaie sistemică (efectul Anrep), apariția hipotensiunii, reducerea perfuziei tisulare VD, instalarea unei ischemii de perete liber al VD, diminuarea contractilității. Deseori ultima poate aduce la micșorarea PAP, de aceia interpretarea acestui indice trebuie acordată la funcția VD și un debit cardiac efectiv.

Reoperații au necesitat 32 pacienți cu o letalitate spitalicească de 12,5% (4 cazuri).

În timpul operației repetate au fost utilizate noi tehnici reconstructive la 21 pacienți, în 11 cazuri s-a efectuat substituirea valvei tricuspide cu o proteză biologică.

Supraviețuirea de lungă durată după 10 ani de observație postoperatorie a alcătuit la pacienții fără regurgitații tricuspide – 78,12±11,62%, pe când în caz de recidiv al acestor patologii a constituit 56,31±10,22%.

Discuții

Pe parcursul ultimilor 20 ani problema insuficienței tricuspide a fost comentată în circa 335 articole cu o pondere științifică înaltă. Printre întrebările adresate pentru discuții cele mai multe ori figurează și următoarele:

1. De ce depinde durabilitatea corecției reconstructive a patologiilor VT?

2. Care sunt factorii de risc ce pot determina recurența IT?

Tabelul 2

Factorii de risc al recurenței IT după annuloplastie

Cauze	Nr. pacienți fără recidiv de IT (513)	Nr. pacienți c u recidiv de ITF (43)	Indicele de diagnostic	Coeficien-tul de risc relativ	X2	P
Dehiscența anuloplastiei:						
da:	7	7	-10,8	11,93		
nu:	506	36	0,7	0,85	36,0	<0,0001
Debit cardiac scăzut FE VS:						
≤ 40%:	41	26	-8,8	7,57	128,84	<0,0001
41-50%	78	15	-3,6	2,29		
>50%:	394	2	12,2	0,06		
Hipertensiune pulmonară rezuduală PAP:						
30-50 mm Hg:	440	14	4,2	0,38	75,02	<0,0001
51-60 mm Hg:	56	22	-6,7	4,69		
>60 mm Hg:	17	7	-6,9	4,91		
Recidivul „bolii mitrale:						
da:	38	22	-8,4	6,91	79,0	<0,0001
nu:	475	21	2,8	0,53		
Diametrul inelului fibros:						
< 45 mm:	385	24	1,3	0,74		
45-50:	96	10	-0,9	1,24	14,01	<0,0001
>50 mm:	32	9	-5,3	3,36		
Retracția complexului valvular:						
mai puțin sever:	141	7	2,3	0,59	10,45	<0,01
moderată:	304	24	0,3	0,94		
severă:	58	12	-3,9	2,47		

3. Care este supravieţuirea pacienţilor ce necesită reoperaţie?

Dilatarea inelului VT şi instalarea fenomenului de retractare a cuspelor (tethering) este un mecanism important în dezvoltarea insuficienţei tricuspide funcţionale. Schimbările în geometria VD prezumtiv cauzează displazia muşchilor papilari şi rezultă cu o deficienţă în coaptarea cuspelor valvulare. Tehnicile reconstructive prevăd în primul rând restabilirea ariei inelului fibrotic, dilatarea căruia în primul rând este responsabilă de incompetenţa valvei. Dar nu întotdeauna o hipercorecţie anulară este în stare să înlăture fenomenul de tethering. Gradul de manifestare a acestuia este un predictor independent al persistării regurgitărilor reziduale la VT recent postoperator [2, 4, 10, 11, 15, 16].

Aplicarea inelelor de suport contribuie la restabilirea geometriei inelului fibrotic, stabilizarea lui înperioada de lungă durată [9].

Majoritatea autorilor menţionează că aceste două mecanisme pot deveni hotărâtoare în asigurarea unei corecţii efective şi durabile în ITF [15, 16].

După datele lui S. I. Reynertson [14] IT volumetric semnificativă deseori evoluează cu apariţia unei mobilităţi patologice a cuspelor în 25% de cazuri. Şi în experienţa noastră > 1/3 de pacienţi aveau elemente de prolabare a fragmentelor de cuspe, apariţia clefturilor, formarea pseudocomisurilor, care sunt un mecanism aparte ce poate menţine jetul regurgitant în perioada postoperatorie. O tactică activă în corecţia acestora este argumentată.

Nu este încă clar definit, dacă deteriorarea funcţiei VD este reversibilă o dată cu corecţia ITF.

T. Suqimoto [20] a prezentat statistic o interdependenţă dintre debutul lucrativ al VD de modificările indexului de rezistenţă arteriolarea pulmonară.

P. M. McCarty [15] a stabilit o rată de 14% regurgitaţii reziduale după practicarea a 4 tipuri de annuloplastie a VT întermen de 6 luni postoperator. Această prevalenţă este mult mai înaltă decât în publicaţiile analogice ce se referă la plastiile de valvă mitrală, inclusiv în insuficienţa mitrală funcţională. Ca factori de risc preoperator al recidivului de regurgitare mai sunt menţionate – disfuncţiile VS, implantarea electozilor endocardiali pentru ECS permanentă, anuloplastiile cu suturi (Peri-Guard, De Vega). În contrast, utilizarea inelelor de suport rezultate stabile bune. Presiunea în VD, diametrul inelului aplicat, clasa funcţională NYHA preoperatorie, chirurgia concomitentă a altor patologii, nu este inclusă ca factor de risc al recidivului valvulopatiei. Conform datelor acestei publicaţii, reoperaţii au necesitat 3% de pacienţi timp de 8 ani, rata mortalităţii atingând 38%.

Una din cele mai mari experienţe în efectuarea operaţiilor repetate după o reconstrucţie a valvei tricuspide în antecedente a fost publicată de J. M. Bernal [3], analizând 1178 de procedee tehnice efectuate timp de 25 ani, cu o rată a reoperaţiilor de 7% (74 cazuri). Recurenţa patologiei tricuspidiene s-a manifestat intrinsec numai în 0,6% cazuri, celelalte 6,4% – în urma unui recidiv al patologiilor părţilor stângi ale cordului.

Dehiscenţa suturilor semicirculare de tip De Vega a fost menţionată de mai mulţi autori ca cauză a recidivului IT după operaţie [5, 19, 22].

Cu toate acestea, Carrier şi asociaţii [15] au raportat o experienţă de 25 ani în plastiile tricuspidiene o stabilitate a rezultatelor de 95%±3,0, 93%±3,0, 72%±8,0 la 5, 10,15 ani după annuloplastia De Vega.

În acest context, K. Kuwaki [7] este de părerea, că pentru a prevenii reoperaţiile tricuspidiene tardive, este important de a nu admite regurgitaţii reziduale în timpul operaţiei mai mari de gr. 2+.

Câteva studii au fost consacrate rezultatelor de lungă durată după o corecţie reconstructivă a patologiilor organice tricuspide şi substituirea acestor valve cu o proteză mecanică ori biologică [4, 21].

După părerea lui S. K. Singh, [21] repararea trebuie practicată ori de câte ori e posibil, în deosebi când experienţa chirurgicală îţi permite să utilizezi diverse tehnici chirurgicale în salvarea ţesuturilor cuspelor valvulare. Rata operaţiilor compromise a alcătuit 1%, mai des când patologia valvulară era asociată cu semne clare de disfuncţie a VD.

Studiind contractilitatea fracţionară a inelului fibrotic, ca o expresie a funcţiei VD, T. Colombo [2] menţionează o înaltă incidenţă (57,1%) a rezultatelor negative în urma reconstrucţiilor de valvă tricuspidă la pacienţii cu fracţia de scurtare inelului tricuspidian < 25%.

Comparând două grupuri de pacienţi cu stenoză mitrală, la care – în primul caz a fost efectuată annuloplastia tricuspidă şi în al II-lea – nu, J. Hayashi şi coautorii [13] constată, că presiunea sistolică în VD s-a micşorat în ambele grupuri, pe când volumul diastolic şi presiunea diastolică finală s-a micşorat numai în grupul cu IT corijată.

Studiile comentate confirmă încă o dată în plus afirmaţiile lui R. Frater, [12] cum că „insuficienţa tricuspidă este un marcher târziu al patologiilor valvulare neglijate".

Prezenţa acestora de fiecare dată confirmă o disfuncţie gravă, uneori ireversibilă, a VD. Pe parcursul mai multor secole acestor disfuncţii nu le-a fost acordată atenţia cuvenită, fapt ce s-a răsfrâns asupra supravieţuirii şi calităţii vieţii pacienţilor operaţi.

Mai recent au fost menţionaţi o serie de marcheri ai disfuncţiilor VD:

1. Indicii performanţei sistolice (FEVD, TAPSE, indicele miocardial de performanţă a VD).
2. Măsurările de presiune şi volum.
3. Înregistrarea elastanţei ventriculare.

Pentru a realiza aceste investigaţii e important de a cunoaşte şi profilul tisular a VD în diastolă, unele caracteristici electrofiziologice, gradul de acumulare a neurohormonilor şi citochinelor, etc. [24].

Concluzii

ITF în afecţiunile polivalvulare este în mare măsură cauzată atât de displazia complexului valvular tricuspidian, cât şi de dereglările funcţionale ale VD.

Managementul acestor patologii este activ chirurgical şi urmăreşte micşorarea suprasolicitării de volum al VD.

Tehnicile chirurgicale aplicate trebuie să fie complexe, înlăturând toate mecanismele posibile de dezvoltare a incompetenţei valvulare, pentru a asigura o stabilitate a corecţiei efectuate. Sunt necesare şi măsurile suplimentare de securizare a dehiscenţelor suturilor aplicate.

Durabilitatea reconstrucţiilor efectuate în mare măsură depind de condiţiile hemodinamice instalate postoperator.

Bibliografie

1. Ahraf, M., Anwar, Marcel L. Geleijnse, Folkert J. ten Cate et. al. Assessment of tricuspid valve annulus size, shape and function using real-time three-dimensional echocardiography. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2006; nr. 5; p. 683-687.
2. TIZIANO COLOMBO, CLAUDIO RUSSO, GUGLIELMA RITA CILIBERTO et. al. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: Tricuspid annulus function as guide to tricuspid valve repair. Cardiovascular Surgery. 2001; V.9; nr. 4; p. 369-377.
3. JOSE M. BERNAL, DIETER MORALES, CARMEN REVUELTA et. al. Reoperations after tricuspid valve repair. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2005; V.130; nr. 2; p. 498-502.
4. JOSE M. BERNAL, JESUS GUTIERREZ-MORLOTE, JAVIER LLORCA et. al. Tricuspid Valve Repair: An Old Disease, a Modern Experience. Ann Thorac Surg 2004; 78; p. 2069-75.
5. M. CHIDAMBARAM, SULTAN A. ABDULALI, B. GANESH BALIGA et. al. Long-term Results of DeVega Tricuspid Annuloplasty. Ann Thorac Surg. 1987; 43; p. 185-188.
6. KENNETH L. BAUGHMAN, CLAYTON H. KALLMAN SCM, PETER M. YAURCHAK et. al. Predictors of survival after tricuspid valve surgery. The American Journal of Cardiology. 1984; v. 54; p. 137-141.
7. KENJI KUWAKI, KIYOFUMI MORISHITA, MASARU TSUKAMOTO et. al. Tricuspid valve surgery for functional tricuspid valve regurgitation associated with left-sided valvular disease. European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2001; V. 20; p. 577-582.
8. R. MICHAEL KING, HARTZELL V. SCHAFF, GORDON K. DANIELSON et. al. Surgery for tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement. Circulation. 1984; V.70 (suppl I); p. 1-193.
9. KOJI ONODA, FUYUHIKO YASUDA, MOTOSHI TAKAO et. al. Long-term follow-up after carpentier – Edwards ring annuloplasty for tricuspid regurgitation. The Annals of Thoracic Surgery. 2000; V. 70; p. 796-799.
10. SHOTA FUKUDA, JONG-MIN SONG, MARC GILLINOV, et. al. Tricuspid Valve Tethering Predicts Residual Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty. Circulation. 2005; 111; p. 975-979.
11. FUKUDA SHOTA, GILLINOV A. MARC, MCCARTHY PATRICK M. et. al. Determinants of Recurrent or Residual Functional Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty. Circulation. 2006; V. 114 (1) suppl. I; p. 582-587.
12. ROBERT FRATER. Tricuspid insufficiency. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2003;125; p. 9-11.
13. JUN-ICHI HAYASHI, HIROFUMI OKAZAKI, SATOSHI NAKAZAWA et. al. Right Ventricular Systolic Performance Before and After Surgery for Tricuspid Regurgitation Associated With Mitral Stenosis. Japanese Circulation Journal. 1996; V. 60; N.2; p. 96-101.
14. HENEIN, M. Y., O'SULLIVAN, C.A., LI, W. et. al. Evidence for rheumatic valve disease in patients with severe tricuspid regurgitation long after mitral valve surgery: The role of 3D echo reconstruction. Journal of Heart Valve Disease. 2003; V. 12. p. 566-572.
15. PATRIC M. MCCARTHY, SUNIL K. BHUDIA, JEEVANANTHAM RAJESWARAN et. al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure.J. Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127; p. 674-685.
16. KATSUHIKO MATSUYAMA, MASAHIKO MATSUMOTO, TAKAAKI SUGITA et. al. Predictors of Residual Tricuspid Regurgitation After Mitral Valve Surgery. Ann Thorac Surg 2003; 75; 1826-8.
17. SANDRA I. REYNERTSON, RAMESH KUNDUR, G. MARTIN MULLEN et. al. Asymmetry of Right Ventricular Anlargement in Response to Tricuspid Regurgitation. Circ ulation. 1999; 100; 465-467.
18. BY JOSE M. REVUELTA. The Forgotten Functional Tricuspid Insufficiency: Is Valve Repair Necessary. The CardioThoracic Surgery Network. 2003.
19. RUGGERO DE PAULLS, MARIO BOBBIO, GLANMARIA OTTINO et. al. The De Vega tricuspid annuloplasty. Perloperative mortality and long term follow-up. J Cardiovasc Surg, 1990; V.31;512-17.
20. TAKAKI SUGIMOTO, MASAYOSHI OKADA, NOBUCHIKA OZAKI et. al. Influence of Functional Tricuspid Regurgitation on Right Ventricular Function. Ann Thorac Surg. 1998; 66; 2044-50.
21. STEVE K. SINGH, GILBERT H. L. TANG, MANJULA D. MAGANTI et. al. Midterm Outcomes of Tricuspid Valve Repair Versus Replacement for Organic Tricuspid Disease. Ann Thorac Surg. 2006; 82; 1735-41.
22. SHIGENOBU, M., SOGABE, O., TSUJI, K. et. al. Factors influencing the efficacy of De Vega´s annuloplasty for secondary tricuspid regurgitation. Acta Med Okayama. 1992; 46(2); 123-8.
23. TAKAKI SUGIMOTO, MASAYOSHI OKADA, NOBUCHIKA OZAKI et. al. Long-term avaluation of treatment for funcțional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: Characteristic differences based on primary cardiac lesion. The Journal of Thoraccic and Cardiovascular Surgery. 1999; V. 117; n. 3.
24. TAKAKI SUGIMOTO, MASAYOSHI OKADA, NOBUCHIKA OZAKI et. al. Influence of functional tricuspid regurgitation on right ventricular function. The Annals of Thoracic Surgery. 1998; V. 66; p. 2044-2050.

CORECȚIA UNIVENTRICULARĂ A VICIILOR CARDIACE CONGENITALE COMPLEXE

UNIVENTRICULAR REPAIR OF COMPLEX CONGENITAL HEART DEFECTS

Oleg REPIN, Liviu MANIUC, Vasile CORCEA, Eduard CHEPTANARU, Alexandru MOGÂLDEA, Anatol CIUBOTARU

IMSP Institutul de Cardiologie, laboratorul chirurgia viciilor cardiace congenitale

Rezumat

Scopul: Anastomoza cavopulmonară totală (ACPT) este un procedeu paliativ, care este aplicat la pacienții cu un singur ventricul funcțional şi are drept scop excluderea inimii din circuitul venos sistemic. Astfel, sângele din venele cave este redirecționat în artera pulmonară, ocolind cordul.

Metode: În perioada 2000-2008, 38 pacienți cu ventricul unic au suportat corecții univentriculare stadializate. Vârsta pacienților era cuprinsă între 2 luni şi 30 ani, cu o medie de 9,1 ani. Toți pacienții au suportat intervenții chirurgicale anterioare, precum banding de arteră pulmonară (18 pacienți), valvotomie pulmonară (1 pacient), şunt Blalock-Taussig modificat şi central (10 pacienți), atrioseptostomie (1 pacient). Anastomoza cavopulmonară bidirecțională s-a aplicat la 10 pacienți, iar anastomoza cavopulmonară totală – la 4 pacienți.

Rezultate: În perioada imediat postoperatorie a decedat un pacient. Restul au fost externați în stare relativ satisfăcătoare. Rezultatele la distanță nu au semnalat decesuri.

Concluzii: Procedeul Fontan a fost supus numeroaselor modificări timp de 30 ani, ceea ce a dus la scăderea morbidității şi mortalității pacienților cu ventricul unic. Totuşi, selecția pacienților şi operațiile stadializate în procedeul Fontan au contribuit enorm la o evoluție mai bună a acestor pacienți.

Summary

Objective: The total cavopulmonary connection (TCPC) is a palliative surgical procedure used in patients with one functioning ventricle that excludes the heart from the systemic venous to pulmonary artery pathway. Blood in the superior and inferior vena cava is diverted directly to the pulmonary arteries.

Patients and methods: From 2002 to 2008, 38 patients (mean age 9.1years, range 2 months to 30 years) with single ventricle underwent different types of staged one and one half ventricle repair. All patients underwent previous surgery which included: pulmonary artery banding in 18, pulmonary valvotomy-1, Blalock-Taussig - 10, and atrioseptostomy in one. Ten patients underwent a bidirectional Glenn shunt and four TCPC.

Results: There was one hospital death. All the patients were discharged home in good clinical conditions. There were no late deaths.

Conclusions: Operations of univentricular repair can be performed with low early mortality and good functional long-term results.

Introducere

Din spectrul larg de malformații cardiace se pot evidenția şi anomalii, ce se caracterizează prin lipsa dezvoltării celor doi ventriculi. Semnul esențial al ventriculului unic (VU) este reprezentată prin comunicarea celor două atrii prin intermediul valvelor mitrale şi tricuspide cu ventriculul comun, unic. În acest caz structura inimii este tricamerală. Există mai mulți termeni pentru acest viciu: „ventricul comun", „ventricul primitiv", „cord tricameral cu două atrii", „cord tricameral cu ventricul unic", „ventricul unic cu cameră rudimentară de ejecție", „cord univentricular".

Hemodinamica

Baza dereglărilor hemodinamice o constituie prezența compartimentului ventricular unic, unde se amestecă fluxul sangvin arterial cu cel venos. Aorta şi artera pulmonară au originea nemijlocit din ventricul sau din camera rudimentară. Presiunea în ambele vase va fi sistemică, astfel că în lipsa stenozei arterei pulmonare, din momentul naşterii copilului, se dezvoltă hipertensiunea în circuitul mic. Rezistența mică a vaselor pulmonare după naştere duce la o hipervolemie marcantă în circuitul mic. Odată cu mărirea minut-volumului circuitului pulmonar creşte volumul sângelui care vine din atriul stâng în ventricul, depăşind volumul sângelui din atriul drept. La aceşti pacienți hipoxemia arterială este nesemnificativă.

Existența îndelungată a fluxului sangvin mărit în circuitul mic duce la creşterea rezistenței vaselor pulmonare şi la micşorarea fluxului sangvin pulmonar, având drept consecință hipoxemia. Prezența stenozei sau atreziei arterei pulmonare duce deasemenea la micşorarea fluxului sangvin în circuitul mic, astfel că în ventricul se vor amesteca o cantitate relativ mai mică de sânge arterial cu o cantitate mai mare de sânge venos. Aceşti pacienți suferă de hipoxemie pronunțată.

Studiile efectuate de S. Rahimtoola şi coautorii [14] au demonstrat că în unele cazuri gradul hipoxemiei arteriale depinde nu doar de stenoza arterei pulmonare şi modificările structurale ale vaselor circuitului mic, dar şi de divizarea intraventriculară a fluxurilor sangvine şi poziția vaselor magistrale. În aceste cazuri şi în condiții egale autorii au arătat că gradul hipoxemiei

arteriale este mai mare la pacienţii cu vasele magistrale transpoziţionate, contrar cazurilor cu transpoziţie corijată.

Evoluţia naturală şi pronosticul

Datele literaturii arată o evoluţie şi pronostic nefavorabile pentru acest viciu [10, 12]. Aproximativ 75% de pacienţi cu VU decedează în primul an de viaţă [10, 12, 14, 15]. O mortalitate mai mare se determină la pacienţii cu hipertensiune pulmonară decât la cei cu stenoza arterei pulmonare.

Cauzele cel mai frecvente de deces sunt tulburările de ritm, insuficienţa cardiacă pe fondalul pneumoniei, hypoxemia progresantă.

Materiale şi metode

În perioada anilor 2002-2008 în secţia Chirurgia Malformaţiilor Cardiace Congenitale au fost operaţi 38 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 2 luni şi 30 ani, care au fost selectaţi pentru corecţia univentriculară.

Indicaţiile pentru efectuarea intervenţiilor etapizate au servit următoarele patologii: (Tab.1)

Tabelul 1

Tipurile de vicii cardiace

Patologia	№
Atrezia valvei tricuspide	11
Atrezia valvei mitrale	4
Cale dublă de intrare	10
Atrezia arterei pulmonare cu septul interventricular intact	1
Calea dubla de iesire din VD cu "struddling valve""noncommited" DSV	2
Anomalia Ebstein (tip D)	2
Canal atrioventricular complet cu ventriculi nebalansaţi	8
Total	38

În total au fost efectuate 44 operaţii. Tipurile de intervenţii sunt prezentate în Tabelul 2. Iniţial, în prima etapă, 28 pacienţi au suportat diverse intervenţii paliative: în caz de hipertensiune pulmonară – îngustarea arterei pulmonare, în caz de stenoză sau atrezie de arteră pulmonară – aplicarea anastomozei intersistemice. La 8 pacienţi s-a aplicat anastomoză modificată Blelock-Taussing din stânga, la 2 pacienţi – şunt central. La 2 pacienţi cu defect septal atrial şi restrictiv cu hipertensiune pulmonară venoasă s-a efectuat excizia septului interatrial: într-un caz – în condiţiile circulaţiei extracorporale, în alt caz – prin clamparea fără perfuzie a venelor pulmonare.

Tabelul 2

Operaţiile efectuate

Tipurile de operaţii	№
Anastomoze sistemico-pulmonare la malformaţii cu flux pulmonar scăzut	10
Îngustarea arterei pulmonare la malformaţii cu flux pulmonar mărit.	18
Excizia eptului interatrial (operaţia Blalock-Hanlon)	2
Anastomoza cavopulmonară bidirecţională – Glenn	10
Etapa finală a procedeului Fontan	4
Corecţia drenajului venos pulmonar total aberant	1
Plastia valvei atrioventriculare comune	1

Anastomoza cavopulmonară (Glenn) s-a aplicat în cazul când presiunea medie în artera pulmonară nu depăşea 15 mm Hg. Manometria s-a efectuat în timpul angiografiei la 6 pacienţi, intraoperator – la 8 pacienţi. Planul investigaţiei angiografice a inclus: 1) ventriculografia; 2) atriografia dreaptă sau stângă; 3) introducerea substanţei de contrast în camera accesorie; 4) angiopulmonografie în proiecţia axială a trunchiului pulmonar. Etapa finală a procedeului Fontan s-a realizat la 4 pacienţi. În toate cazurile anastomoza cavopulmonară s-a aplicat prin tehnica conduitului extracardiac.

Aspectele diagnosticului invaziv în caz de ventricul unic:

1. Evaluarea funcţională prin chocardiografie şi/sau ventriculografie:
   - Funcţia ventriculului sistemic (fracţia de ejecţie, dimensiunile, presiunea telediastolică);
   - Funcţia valvei atrioventriculare (insuficienţă).
2. Evaluarea anatomiei viciului prin angiografie:
   - Dimensiunea arterei pulmonare şi anatomia ei: hipoplazie, distorsiune, stenoză; Anatomia şicompetenţa-şunturilorsistemico-pulmonare;
   - Anatomia bandului arterei pulmonare;
   - Anatomia sistemului venos: dimensiunea venei cave superioare, prezenţa venei cave; superioare stângi, drenarea venei cave inferioare;
   - Anatomia tractului de ejecţie a ventriculului sistemic.
3. Evaluarea hemodinamicii prin cateterism cardiac:
   - Presiunile din artera pulmonară (direct sau POCP) şi rezistenţa;
   - Presiunea medie atrială şi telediastolică ventriculară;
   - Debitul cardiac şi raportul fluxului pulmonar către cel sistemic (Qp/Qs);
   - Saturaţiile sângelui arterial şi venos;
   - Gradientul presional al tractului de ejecţie din ventriculul sistemic.

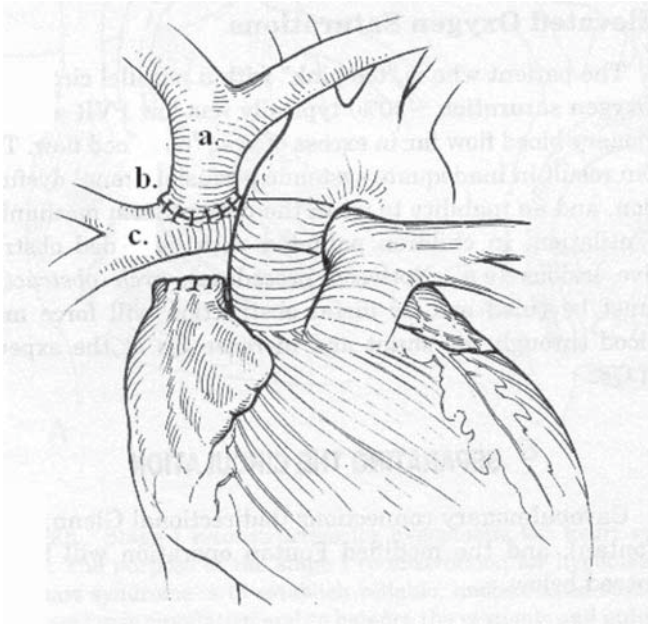

Figura 1. ***Anastomoză cavopulmonară superioară bidirecţională (Glenn) – schemă***

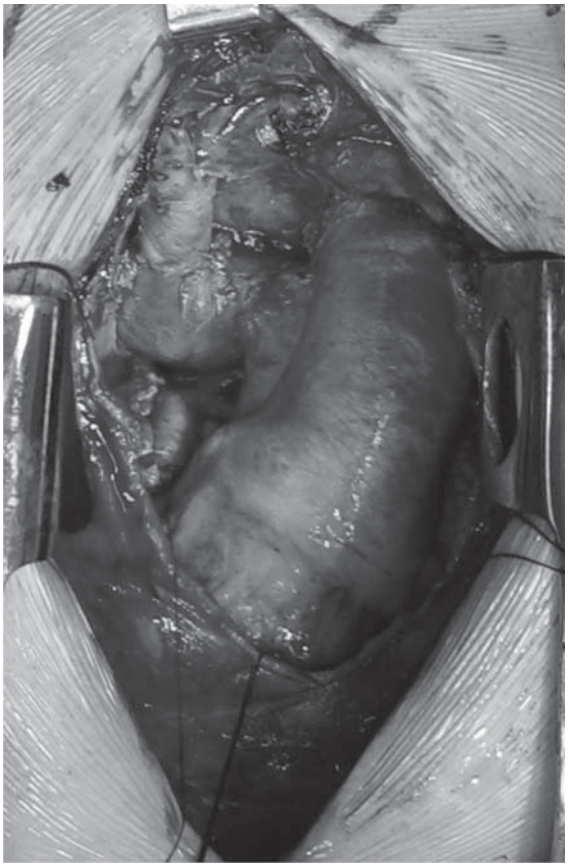

Figura 2. ***Anastomoză cavopulmonară superioară bidirecțională (Glenn) – aspect intraoperator; a. – vena cavă superioară; b. – anastomoza Glenn; c. – artera pulmonară dreaptă***

Rezultate

În perioada postoperatorie a decedat o pacientă (2,6%) cu ventriculi nebalansați în canalul atrioventricular complet. Ea a fost operată în mod urgent din cauza complicațiilor apărute în timpul cateterismului cardiac. Având în vedere că investigația nu a fost finisată și anomaliile concomitente – drenajul venos pulmonar total aberant și vena cavă superioară stângă – au fost depistate intraoperator, a fost modificată și tactica chirurgicală. S-a aplicat tehnica de dublu Glenn (anastomoza venei cave drepte și celei stângi cu artera pulmonară dreaptă și, respectiv, stângă) și corecția drenajului venos pulmonar total aberant. Pacienta a decedat la ziua a 8-a postoperator din cauza insuficienței poliorganice. Toate operațiile Fontan s-au efectuat în condițiile circulației extracorporale. Anastomoza Glenn (Fig. 1) la 6 pacienți a fost aplicată în condițiile circulației extracorporale și la 4 – fără circulație extracorporală, folosind un șunt temporar dintre vena cavă superioară și atriul drept cu heparinizarea parțială a sângelui. În toate cazurile, la aplicarea anastomozei Glenn, s-a păstrat fluxul prin artera pulmonară, iar în cazul atreziei ei – fluxul prin șunturile aplicate anterior. Într-un caz, din motivul hipertensiunii restante, s-a efectuat îngustarea arterei pulmonare. Tuturor pacienților postoperator li s-a indicat dopamină timp de 24-192 ore. Pentru micșorarea postsarcinii s-a indicat nitroprusiat de natriu. Nici la un pacient nu a fost nevoie de realizat comunicarea dintre conduit și atriu cu scop de decompresie. La toți 14 pacienții care au suportat operația Glenn și Fonten s-a determinat transudare pleurală, ceea ce a necesitat drenarea cavității pleurale drepte timp de 3-5 zile; 6 pacienți au necesitat puncții multiple timp de 30 zile postoperator. Într-un caz s-a determinat transudare pleurală peste 2 luni de la operație. Saturația sângelui după aplicarea anastomozei cavopulmonare a constituit 78%-94% (în medie 87,6%).

Discuții

Metoda optimală de tratament chirurgical al pacienților cu diverse variante de ventricul unic la momentul dat nu este complet rezolvată și depinde mult de nivelul de pregătire a ehipelor, care tratează acești pacienți (cardiolog, chirurg, anesteziolog-reanimatolog etc.) [4, 5, 7].

Letalitatea operatorie înaltă, dificultatea actului chirurgical, limitarea indicațiilor, tulburările frecvente ale ritmului, deseori necesitatea finisării prin corecție 1,5 ventriculară – iată doar unii din factori de care va depinde selecția procedeului operator. Iată de ce pacienții cu VU la momentul dat sunt supuși operațiilor atât paliative, cât și radicale.

Operațiile paliative sunt mai preferabil de efectuat copiilor de vârstă fragedă și pacienților cu vicii cardiace asociate, în prezența cărora corecția radicală este imposibil de realizat. Selectarea procedeului paliativ depinde de mărimea fluxului sangvin din mica circulație [12]. În caz de flux mărit în circuitul mic și hipertensiune pulmonară se va efectua îngustarea arterei pulmonare. Cu toate că această operație va duce la creșterea hipoxemiei arteriale, oportunitatea ei prezintă și unele dubii. Acest act chirurgical duce la micșorarea dereglărilor hemodinamice și asigură protecția circuitului mic de dezvoltarea formei sclerotice ale hipertensiunii.

În caz de stenoză marcantă a arterei pulmonare și hipoxemie arterială este indicată aplicarea anastomozei între vasele sistemice și cele pulmonare, de preferință după Blelock-Taussing.

Chiar și efectuarea acestor tipuri de operații necesită cunoașterea detaliată a anatomiei viciului. Astfel, îngustarea arterei pulmonare poate duce la dezvoltatea stenozei subaortice în caz de origine a aortei de la camera accesorie; aplicarea anastomozei în caz de un DSA restrictiv poate duce la dereglarea reîntoarcerii venoase pulmonare și agravarea stării pacientului [3, 8, 12].

În anul 1971 F. Fontan și E. Baudet [1] au descris un nou procedeu paliativ, aplicat în caz de atrezia valvei tricuspide. Principiul acestei metode este separarea circulației sistemice de cea pulmonară prin redirecționarea fluxului sangvin din atriul drept direct în artera pulmonară, ocolind ventriculul. În așa mod, în timpul operației nu se corijează structura cordului, ci doar dereglările hemodinamice. Astfel, acest procedeu a fost denumit metoda corecției hemodinamice sau operația Fontan.

De la implimentarea în clinică a operației Fontan au trecut mai bine de 35 ani. Având în vedere succesul care l-a avut această metodă, cu timpul indicațiile s-au lărgit. Au fost stabilite și criteriile de selectare a pacienților pentru această operație.

După părerea lui A. Choussat și coaut. [2], pacientul ideal pentru operația Fonten trebuie să corespundă următoarelor criterii:

Indicații (A. Choussat, 1977)

1. Vârsta cuprinsă între 4-15 ani;
2. Ritm sinusal;
3. Drenaj venos sistemic normal;
4. Dimensiuni normale ale AD;

5. Presiunea medie în AP mai mică de 15 mm Hg;
6. Rezistența vasculară pulmonară mai mică de 4 U/m;
7. Raportul dimensiunilor AP/Ao mai mic de 0.75;
8. FE ventriculară ≥ 60%;
9. Lipsa disfuncției valvei A-V;
10. Lispa efectelor negative ale șunturilor aplicate anterior.

Actualmente aceste criterii au fost lărgite (Tab. 3):

Tabelul 3

Criterii de operabilitate

	relative	**esențiale**
Vârsta	< 2	< 1 an
Rezistența vasculară pulmonară	> 2 Un.	> 4 Un.
Presiunea medie în artera pulmonară	>15 mm Hg	> 25 mm Hg.
Presiunea telediastolica	> 10 mm Hg	> 15 mm Hg
Fracția de ejecție	< 45%	< 30%
Regurgitarea la valva atrioventriculară	moderată	pronunțată

În urma acumulării experienței s-a demonstrat, că ipotezele inițiale despre funcția de pompă a atriului drept și posibilitatea dezvoltării ventriculului drept hipoplazic sunt eronate, și în realitate au efect negativ în perioada postoperatorie precoce și tardivă. M. de Leval et al. [2] în experiment au demonstrat, că utilizarea atriului și homografelor valvulare duc la flux turbulent al sângelui și ca rezultat la pierderea energiei cinetice a fluxului sangvin.

A fost propusă anastomoza cavopulmonară totală. Actualmente se utilizează două modificări ale operației date: 1) conduit extracardial; 2) tunel intraatial (Fig. 3 și 4). Un plus al acestei metode este micșorarea stazei venoase în canal, comparativ cu conexiunea atriopulmonară directă, de aceea se micșorează rata trombogenezei atriale. Având în vedere că partea cea mai mare a atriului este izolată de dilatare presională, probabilitatea apariției dereglărilor de ritm este foarte mică. Sinisul coronar deasemenea se află în zona cu presiune mică [4, 5].

În practica noastră am preferat utilizarea conduitului extracardiac din considerentele ratei mai joase de apariție a dereglărilor de ritm. Conform datelor expuse în literatura despecialitate, rata acestor complicații este mai joasă comparativ cu operația clasică și este mai puțin frecventă în varianta conduitului extracardiac [5, 8, 13].

O altă problemă importantă, apărută odată cu lărgirea indicațiilor pentru operația Fontan, este insuficiența valvei atrioventriculare sistemice și prezența ventriculului unic drept [3, 4].

Conform datelor multor autori cele mai bune rezultate au fost obținute în cazul atreziei valvei tricuspide și a ventriculului stâng cu cale dublă de intrare. În aceste variante anatomice există un ventricul stâng bine dezvoltat și valvă mitrală competentă, ce va face posibilă asigurarea unui statut funcțional pe pacursul vieții pacientului cu circulația Fontan [9, 10, 13].

O situație complet diferită apare în cazul ventriculului unic drept sau a canalului atrioventricular complet cu ventriculi nebalansați. În aceste cazuri ventriculul drept și valva tricuspidă lucrează în condițiile circulației sistemice, astfel că prezența chiar și a unor anomalii cardiace neînsemnate vor duce la o insuficiență valvulară gravă și la dezvoltarea timpurie a disfuncției ventriculare drepte. Conform datelor literaturii operațiile plastice pe valva atrioventriculară comună sunt tehnic dificile și, de regulă, fără succes. Dacă persită vreo suspiciune la incompetență este indicată protezarea [4, 7, 11].

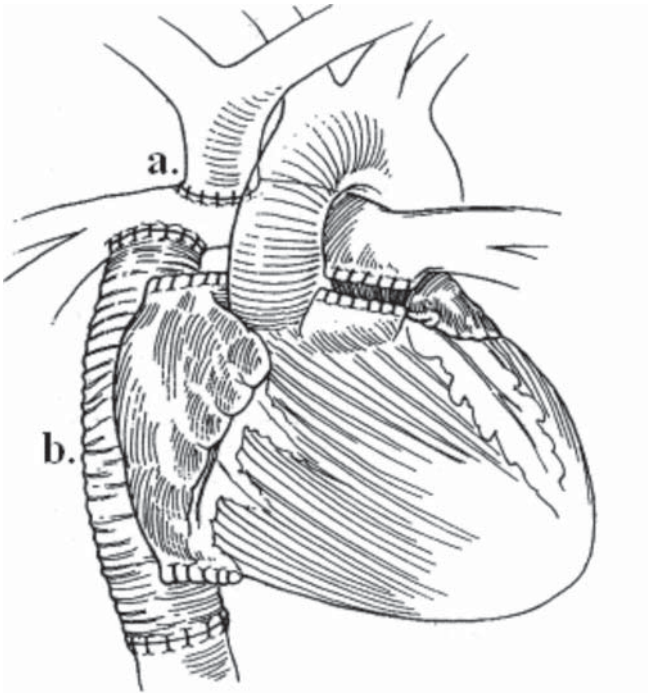

Figura 3. ***Operația Fontan – varianta condiutului extracardiac (anastomoză cavopulmonară totală)***

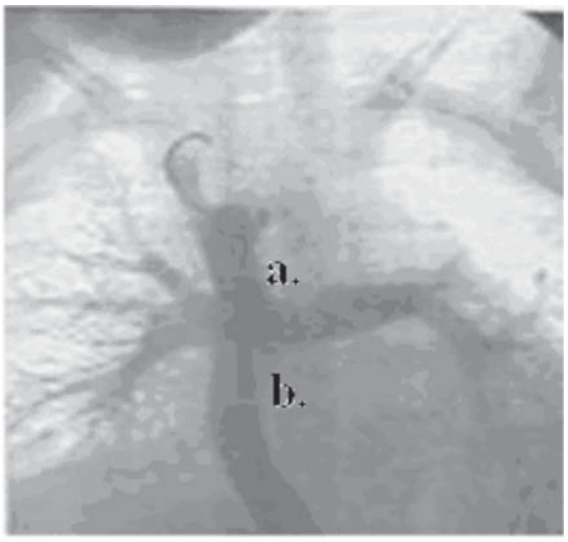

Figura 4. ***Aspect angiografic postoperator (anastomoză cavopulmonară totală): a) vena cavă superioară; b) conduit extracardiac***

În grupul nostru de pacienți într-un caz s-a efectuat anuloplastia prin suturarea valvei AV comune cu rezultat postoperator bun. În aceste cazuri aplicarea la timp a anastomozei cavopulmonare va șunta ventriculul sistemic, ceea ce va duce la evitarea supraîncărcării lui și la micșorarea impactului asupra valvei AV și va permite păstrarea contractilității pe o durată mai mare. În același timp anastomozele intersistemice duc la o supraîncărcare cu volum a ventriculului sistemic, ce poate fi fatală pentru pacient. În grupul nostru au fost 8 pacienți cu varianta anatomică preponderent de ventricul drept și la 2 din

ei s-a aplicat anastomoza cavopulmonară. Rezultatele la distanţă sunt satisfăcătoare în toate cazurile.

Cu toate că prima operaţie a fost efectuată mai mult de 6 ani în urmă, majoritatea intervenţiilor au fost înfăptuite în ultimii 2 ani. Între timp s-a mărit şi numărul pacienţilor de vârstă fragedă, care au nevoie de aceste operaţii.

Încheiere

Bazându-ne pe analiza experienţei proprii, dar şi pe datele de literatură, putem concluziona despre posibilitatea efectuării acestor tipuri de operaţii cu o letalitate joasă şi rezultate postoperatorii satisfăcătoare imediate şi la distanţă. Pentru alegerea etapei chirurgicale corecte este indicată efectuarea cateterismului cardiac.

Bibliografie

1. FONTAN, F., BAUDET, E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 26 (1971), p. 240–248.
2. DE LEVAL, M. R., KILNER, P. and GEWILLING, M. et al. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations: Experimental studies and early clinical experience, J Thorac Cardiovasc Surg 96 (1988), pp. 682–695.
3. ANDERSON, P. A., SLEEPER, L. A. and MAHONY, L. et al., Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study, J Am Coll Cardiol 52 (2008), pp. 85–98.
4. MAHLE, W. T., COHEN, M. S. and SPRAY, T. L. et al. Atrioventricular valve regurgitation in patients with single ventricle: impact of the bidirectional cavopulmonary anastomosis, Ann Thorac Surg 72 (2001), pp. 831–835.
5. KUMAR,. S. P., RUBINSTEIN, C. S. and SIMSIC, J. M. et al. Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: a concurrent comparison, Ann Thorac Surg 76 (2003), pp. 1389–1397.
6. KIM, S. J., KIM, W. H. and LIM, H. G. et al. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure, J Thorac Cardiovasc Surg 136 (2008), pp. 108–116
7. d'UDEKEM, Y., IYENGAR, A. J. and COCHRANE, A. D. et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes, Circulation 116 (Suppl) (2007), pp. I-157–I-164.
8. KHAIR, Y. P., FERNANDES, S. M. and MAYER, J. E. Jr. et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery, Circulation 117 (2008), pp. 85–92.
9. ONO M., BOETHING D. and GOERLER H. et al. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation—effect of fenestration on late morbidity, Eur J Cardiothorac Surg 30 (2006), pp. 923–929.
10. GERSONY, W. M. Fontan operation after 3 decades: what we have learned, Circulation 117 (2008), pp. 13–15
11. SCHEURER, M. A., HILL, E. G. and VASUKI, N. et al. Survival after bidirectional cavopulmonary anastomosis: analysis of preoperative risk factors, J Thorac Cardiovasc Surg 134 (2007), pp. 82–89.
12. FRANKLIN, R. C., SPIEGELHALTER, D. J., SULLIVAN, I. D., ANDERSON, R. H., THOELE, D. G., SHINEBOURNE, E. A. and DEANFIELD. J. E. Tricuspid atresia presenting in infancy. Survival and suitability for the Fontan operation, Circulation. 1993;87:427-439.
13. SITTIWANGKUL, R., AZAKIE, A., Van ARSDEL, G. S., WILLIAMS, W. G. and McCRINDLE, B. W., Outcomes of tricuspid atresia in the Fontan era, Ann. Thorac. Surg., 2004; 7(3):889-894.
14. RAHIMTOOLA, S. H., ONGLEY, P. A. and SWAN, H. J. C. The Hemodynamics of Common (or Single) Ventricle, Circulation, Jul 1966; 34: 14-23.
15.БУРАКОВСКИЙ, В. И., БОКЕРИЯ, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия, Москва. Медицина, 1989.

DINAMICA MANIFESTĂRILOR CLINICE ŞI INDICILOR HORMONALI LA PACIENŢII CU GUŞĂ TOXICĂ DIFUZĂ DEPISTATĂ PRIMAR PE PARCURSUL TRATAMENTULUI

THE DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND HORMONE LEVELS IN PATIENTS WITH GRAVE'S DISEASE PRIMARY DETECTED DURING THE THERAPY

Dumitru HAREA

Catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemiţanu"

Rezumat

Introducere: Dinamica manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului hipertiroidiei subclinice (HS) simptomatice, comparativ cu hipertiroidia manifestă (HM), este puţin cunoscută. *Scopul lucrării:* constă în studierea dinamicii manifestărilor clinice şi statusului hormonal la pacienţii cu guşă difuză toxică (GDT) pe parcursul tratamentului. *Materiale şi metode:* studiul include 130 pacienţi (20 bărbaţi şi 110 femei) cu GDT, cu vârsta medie 38,23±10,52 ani şi durata medie a maladiei 6,88±3,26 luni, precum şi de 20 persoane sănătoase. Pacienţii au fost divizaţi în 4 grupe: cu hipertiroidie (tireotoxicoză) subclinică (15,38% pacienţi), uşoară (16,15%), medie (29,23%) şi gravă (39,23%). Pacienţii au fost supravegheaţi timp de 12 luni de tratament (cu thiamazol). La fiecare etapă a monitorizării (la prima adresare şi peste 0,5, 1, 3, 6 şi 12 luni de la iniţierea tratamentului) s-a efectuat examenul clinic şi apreciată funcţia glandei tiroide, prin dozarea hormonilor tiroidieni. *Rezultate*: Peste 3 luni de tratament la pacienţii cu GDT persistă fatigabilitatea, transpiraţiile, palpitaţiile, nervozitatea, iar cei cu HS devin asimptomatici. În tireotoxicoza subclinică şi uşoară normalizarea hormonilor tiroidieni survine peste 1-3 luni de tratament, iar în medie şi gravă peste 6-12 luni. Normalizarea nivelului tireotropinei (TSH) survine la toţi peste 6-12 luni. *Concluzii*: Eutiroidia clinică survine mai devreme comparativ cu eutiroidia biochimică. Normalizarea indicilor hormonali depinde de severitatea tireotoxicozei, fiind mai precoce în formele uşoară şi subclinică, comparativ cu formele medie şi gravă. Drept criterii de apreciere a eficacităţii tratamentului serveşte normalizarea nivelului atât de hormoni tiroidieni, cât şi de TSH. *Cuvinte-cheie*: hipertiroidie subclinică, guşă difuză toxică, tireotoxicoză, dinamica manifestărilor clinice, dinamica hormonilor tiroidieni, hormonul tireostimulator.

Summary

Compared with overt hyperthyroidism (OH), the dynamics of clinical manifestations of symptomatic subclinical hyperthyroidism (SH) during treatment is little known. *Objective Subjects and methods*: The study included 130 patients (20 men and 110 women) with Grave's disease, with average age 38,23±10,52 years and average disease duration of 6,88±3,26 months and 20 healthy people. Patients were divided into 4 groups: with subclinical (15,38% patients), mild (16,15%), medium (29,23%) and severe (39,23%) hyperthyroidism (thyrotoxicosis). Patients were supervised for 12 months of treatment (with tiamazol). At each stage of monitoring (on the first addressing and over 0.5, 1, 3, 6 and 12 months after initiation of treatment) is carried out clinical examination and thyroid function is assessed by thyroid hormone dosage. *Results*: After 3 months of treatment in patients with OH persist fatigue, sweating, palpitation, nervousness, but those with SH are asymptomatic. In SH and easy thyrotoxicosis normal thyroid hormone occurs over 1-3 months of treatment, but in medium and serious thyrotoxicosis on average over 6-12 months. Normalization of thyroid-stimulating hormone level (TSH) occurs at them all over 6-12 months. *Conclusions*: Clinical euthyroidism is achieving earlier compared with biochemical euthyroidism. Normalization of hormone level depends on the severity of thyrotoxicosis, being more in the early and mild forms of thyrotoxicosis compared with medium and serious forms. As criteria for assessing the effectiveness of treatment are the normalization of thyroid hormones and TSH levels. *Key words*: subclinical hyperthyroidism, Grave's disease, thyrotoxicosis, evolution of clinical manifestations, evolution of thyroid hormones levels, thyroid-stimulating hormone.

Introducere

Tabloul clinic în GDT la debutul bolii este bine cunoscut: este divers şi include semne şi simptome de afectare a diferitor organe şi sisteme, în primul rînd a sistemului cardiovascular şi sistemului nervos central [3, 10]. Spre deosebire de hipertiroidia manifestă, hipertiroidia subclinică se prezintă clinic mai des asimptomatic, iar cînd sunt prezente, manifestărilie clinice sunt mai puţin pronunţate şi nu atât de specifice [2, 17]. Sunt puţine studii care examinează manifestarile clinice şi calitatea vieţii la pacienţii cu HS [8]. În genere, importanţa clinică a HS rămâne încă de stabilit, tratamentul HS este controversat, iar dinamica manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului HS simptomatice este puţin cunoscută [2, 8, 17].

La pacienţii cu GDT, după câteva luni de tratament, cu toate că se obţine eutiroidie clinică şi nivelul hormonilor tiroidieni se normalizează, nivelul seric al TSH rămâne micşorat pe

parcursul a săptămâni ori luni. Deşi cauza veridică a persistenţei nivelului scăzut de TSH nu este cunoscută, aceasta poate fi atribuită recuperării tardive a interrelaţiei axului tiroidă-hipofiză după o durată îndelungată de exces de hormoni tiroidieni [9]. În ultimul timp sunt descrise alte mecanisme sugestive. Prummel et al. (2000) relatează faptul că celulele foliculo-stelate din hipofiza anterioară posedă receptori pentru TSH, iar secreţia de TSH poate fi reglată prin intermediul acestora cu ajutorul unui mecanism feed-back paracrin [14]. Astfel, anticorpii antireceptor TSH prin acţiune în calitate de ligand pe receptorii TSH intrahipofizari, pot cauza supresia secreţiei de TSH [14]. Brokken et al. (2001) relatează că anticorpii tireostimulatori suprimă nivelul seric de TSH independent de nivelul hormonilor tiroidieni periferici [4].

Scopul lucrării

Studierea dinamicii manifestărilor clinice şi statusului hormonal tiroidian la pacienţii cu guşă toxică difuză pe parcursul tratamentului.

Material şi metode

Studiul include 130 de pacienţi cu GDT primar depistată şi 20 persoane sănătoase (în total 150 subiecţi). Raportul bărbaţi-femei a constituit 1/5,5 (20 bărbaţi şi 110 femei), iar vîrsta medie a fost 38,23±10,52 ani (cuprinsă în limitele de la 18 pînă la 54 ani). Durata medie a maladiei a constituit 6,88±3,26 luni. Diagnosticul endocrin a fost stabilit prin examen clinic, determinări hormonale (nivel crescut al hormonilor tiroidieni totali – triiodtironina (TT3>2,8 nmol/l) şi tiroxina (TT4>160 nmol/l), asociat cu nivel scăzut al tireotropinei (TSH<0,1 mUI/l) şi examen ecografic al tiroidei (caracter difuz al modificărilor şi absenţa formaţiunilor de volum). Prezenţa procesului autoimun tiroidian a fost constatat prin determinarea anticorpilor antitireoperoxidază (AntiTPO) şi anticorpilor antireceptori TSH (ultimii au fost apreciaţi doar la 32 pacienţi). Drept HS au fost considerate cazurile cu nivelul de TSH<0,1 mUI/l şi nivelul TT3 şi TT4 în limitele valorilor normale de referinţă.

Lotul studiat a fost împărţit în 4 grupe în dependenţă de severitatea şi gradul de manifestare a tireotoxicozei. Astfel, repartiţia pe grupe a fost următoarea: pentru subclinică 20 pacienţi (15,38%) – grupul 1, pentru tireotoxicoza uşoară 21 pacienţi (16,15%) – grupul 3, pentru medie 38 pacienţi (29,23%) – grupul 4 şi pentru gravă 51 pacienţi (39,23%) – grupul 5. Persoanele sănătoase (grupul 1 din studiu) au format lotul martor.

Pacienţii au primit tratament antitiroidian după principul clasic de tratament şi supraveghere ale GDT. În calitate de preparat antitiroidian a fost utilizat thiamazolul. Dozele iniţiale, în dependenţă de severitatea tireotoxicozei, au constituit 20-40 mg/zi. După normalizarea hormonilor tiroidieni, dozele au fost scăzute treptat până la dozele de menţinere, care au constituit 5-15 mg/zi. În calitate de betablocatori a fost utilizat metoprololul (50-100 mg/zi) sau propranololul (30-120 mg/zi).

Toţi pacienţii au fost supravegheaţi pe o perioadă de 12 luni de la iniţierea tratamentului. La fiecare etapă a monitorizării (prima spitalizare momentul internării şi peste 0,5, 1, 3, 6 şi 12 luni de tratament) a fost efectuat examenul clinic, apreciate funcţia glandei tiroide (prin dozarea hormonilor serici TT3, TT4, TSH) şi persistenţa procesului autoimun intratiroidian (prin determinarea AntiTPO şi anticorpilor tireostimulatori).

Rezultatele proprii

La toţi pacienţii cu GDT au fost prezente semne şi simptome clinice caracteristice acestei afecţiuni. La pacienţii cu HS, similar HM, în tabloul clinic au predominat semnele şi simptoamele cardiovasculare şi neuropsihice. Manifestările clinice, evaluate iniţial până la începutul tratamentului, şi după 1 şi 3 luni de tratament sunt prezentate în Tabelul 1.

Analiza dinamică a manifestărilor clinice la pacienţii cu HM a prezentat o ameliorare continuă a tuturor semnelor şi simptoamelor clinice după 1 şi 3 luni de tratament. Concomitent, unele din acestea, regresând în prima lună, au dispărut spre luna a treia de tratament (Tabelul 1).

La pacienţii cu HS, comparativ cu HM, manifestările clinice regresează mai rapid, astfel încât în luna a 3-a de tratament toţi pacienţii au devenit asimptomatici.

Dinamica parametrilor clinici cardiovasculari în dependenţă de forma clinică şi gradul de severitate a hipertiroidiei. Grupele de studiu, iniţial au fost comparate între ele, apoi fiecare grup în parte a fost comparat cu grupul de control. Rezultatele obţinute la pacienţii cu tireotoxicoză subclinică şi uşoară sunt prezentate în Tabelul 2.

Analiza rezultatelor obţinute după 2 săptămâni de tratament a demonstrat evoluţie similară a manifestărilor clinice în tireotoxicoza subclinică şi uşoară. Astfel, frecvenţa contracţiilor cardiace (FCC) s-a micşorat semnificativ (P<0,001) în ambele grupe. Aceeaşi dinamică de normalizare a prezentat şi tensiunea arterială. Tensiunea arterială sistolică (TAS) şi tensiunea arterială pulsatilă (TAP) se micşorează semnificativ (P<0,001-0,01), iar tensiunea arterială diastolică (TAD) se majorează (P<0,01-0,05) pentru ambele grupe după tratament. Analiza comparativă a relatat dispariţia diferenţei (P>0,05) cu grupul martor, pe parcursul primelor 2 săptămâni de tratament, privind toţi parametrii clinici studiaţi (FCC, TAS, TAD şi TAP), atât la pacienţii cu HS, cât şi la cei cu tireotoxicoză uşoară. Din această cauză indicii cardiovasculari, la etapele de 1 şi 3 luni de tratament pentru pacienţii cu tireotoxicoză subclinică şi uşoară, nu au fost examinaţi.

Rezultatele obţinute la pacienţii cu tireotoxicoză medie sunt prezentate în Tabelul 3.

Comparativ cu valorile iniţiale, peste 2 săptămâni de tratament, se micşorează FCC (P<0,001), valorile TAS (P<0,05) şi TAP (P<0,01) şi creşte TAD (P<0,05). Aceeaşi tendinţa de micşorare a FCC (P<0,001), TAS (P<0,05-0,01), TAP (P<0,001) şi de creştere a TAD (P<0,05-0,01) se menţine pe toată perioada de evidenţă, în prima şi a treia lună de tratament. Concomitent, valorile obţinute devin similare celor din lotul martor (P>0,05) pentru TAS peste 2 săptămâni de tratament, pentru TAD şi TAP peste 1 lună de tratament, iar pentru FCC peste 3 luni de tratament.

Rezultatele obţinute la pacienţii cu tireotoxicoză gravă sunt prezentate în Tabelul 4.

După 2 săptămâni de tratament s-a stabilit următoarea dinamică a indicilor cardiovasculari (comparativ cu valorile iniţiale): a scăzut vădit FCC (P<0,001), TAS (P<0,05) şi TAP (P<0,001). Pe parcursul întregii perioade de tratament, la 1 şi 3 luni, continue scăderea semnificativă a valorilor FCC (P<0,001), TAS (P<0,01), TAP (P<0,001) şi creşterea TAD

Tabelul 1

Frecvența semnelor clinice la pacienții cu guşă difuză toxică inițial şi pe parcursul tratamentului

		Hipertiroidie manifestă			Hipertiroidie subclinică		
		inițial	1lună	3luni	inițial	1lună	3luni
Guşă	Guşă	100%		100%	100%		
	Uniformă	67%			100%		
	Predomină un lob	33%					
	Gr1-2	22%		31%	100%		
	Gr2-3	56%		63%			
	Gr3-4	22%		6%			
Semne oculare	Prezența cel puțin a 3 semne	62%		14%	20%	0	0
Oftalmopatie		73%	73%	73%	0	0	0
Semne de tireotoxicoză:							
Semne de hipermetabolism	Fatigabilitate	100%	76%	42%	95%	40%	0
	Transpirații	89%	52%	16%	55%	10%	0
	Termofobie	95%	47%	0	40%	0	0
	Subfebrilitate	37%	0	0	0	0	0
Manifestări cardiovasculare	Palpitații	93%	74%	23%	95%	15%	
	Tahicardie sinusală	86%	14%		30%	0	0
	Fibrilație atrială	14%	13%	13%	0	0	0
Manifestări neuro-psihice	Nervozitate	85%	31%	9%	90%	40%	
	Tremor	100%	57%	0	35%	0	0
	Emotivitate	76%	24%	6%	85%	35%	0
	Neliniște	76%	22%	0	0	0	0
	Insomnie	71%	0	0	0	0	0
	Anxietate	70%	16%	0	0	0	0
	Hiperchinezie	67%	12%	0	0	0	0
	Tahilalie	50%	0	0	0	0	0
Manifestări digestive	Apetit crescut	73%	17%	0	60%	0	0
	Apetit păstrat	27%			40%		
	Pierdere ponderală	86%	0	0	90%	0	0
	Până la 10 kg	63%			100%		
	Între 10-20 kg	26%					
	Mai mult de 20 kg	11%					
	Accelerarea tranzitului intestinal (inclusiv diaree)	50%	7%	0	10%	0	0

Tabelul 2

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză subclinică şi uşoară pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică					Uşoară				
		inițial	P 1-2	0,5 luni	P 2-2.1	P 1-2.1	inițial	P 1-3	0,5 luni	P 3-3.1	P 1-3.1
	1	2		2.1			3		3.1		
Ps	74,9± 4,79	86,5 ± 5,27	**	77,6 ± 5,90	***	a	92,8± 6,07	***	77,5± 6,05	***	a
TAS	127,25± 9,93	136,2 ±14,54	*	125,75 ± 7,5	**	a	138,5 ± 12,68	**	128,25± 8,2	**	a
TAD	71,25± 7,23	65,5 ± 6,86	*	69,75 ± 4,72	*	a	65,5 ± 6,05	**	70± 5,62	*	a
TAP	56± 6,86	72,3± 11,53	***	57,0 ±7,15	***	a	73,0 ± 12,18	***	58,25±8,8	***	a

*Notă: *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P<0,05; a - P>0,05;*

(P<0,001). În acelaşi timp, valorile TAS devin similare grupului martor (P>0,05) peste 2 săptămâni de tratament, iar valorile TAD, TAP şi frecvenței contracțiilor cardiace doar peste 3 luni de tratament.

Dinamica parametrilor hormonali în dependență de forma clinică şi gradul de severitate a hipertiroidiei

Parametrii s-au studiat până şi la 0,5, 1, 3, 6 şi 12 luni după inițierea tratamentului. Grupele de studiu, inițial au fost

Tabelul 3

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză medie pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Medie										
		inițial	P 1-4	0,5 luni	P 4-4.1	P 1-4.1	1 lună	P 4-4.2	P 1-4.2	3 luni	P 4-4.3	P 14.3
	1	4		4.1			4.2			4.3		
Ps	74,9± 4,79	105,57± 6,33	***	80,72 ± 4,01	***	***	78,71± 5,26	***	*	76,86± 5,82	***	a
TAS	127,25± 9,93	138,21± 12,49	**	128,39± 5,62	*	a	127,32± 7,76	*	a	125,18± 6,87	**	a
TAD	71,25± 7,23	63,21± 7,23	***	66,79 ± 7,1	*	*	68,93± 5,67	*	a	69,46± 4,38	**	a
TAP	56±6,86	75,71± 9,20	***	60,35± 7,32	**	*	58,39± 8,28	***	a	56,43± 6,65	***	a

*Notă: *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P<0,05; a - P>0,05;*

Tabelul 4

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză gravă pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică										
		inițial	P 1-5	0,5 luni	P 5-5.1	P 1-5.1	1 lună	P 5-5.2	P 1-5.2	3 luni	P 5-5.3	P 1-5.3
	1	5		5.1			5.2			5.3		
Ps	74,9± 4,79	125,84± 7,56	***	85,25± 5,44	***	***	81,06± 3,93	***	***	77,68± 5,79	***	a
TAS	127,25± 9,93	138,28± 12,48	**	131,09± 9,22	*	a	129,53± 7,97	**	a	128,91± 9,48	**	a
TAD	71,25± 7,23	59,38± 6,69	***	64,69± 4,74	***	***	67,19± 5,67	***	*	70,63± 6,19	***	a
TAP	56±6,86	78,91± 10,29	***	65,00± 10,31	***	***	61,93± 9,59	***	*	59,22± 8,34	***	a

*Notă: *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P<0,05; a - P>0,05;*

Tabelul 5

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu hipertiroidie subclinică pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.2
T3	1,73 ± 0,42	2,80 ± 0,16	2,69 ± 0,31	2,34± 0,35	1,9± 0,39	1,88± 0,37	1,73± 0,32
T4	119,85 ± 22,68	156,55 ± 9,33	154,6 ± 21,7	145,7± 19,81	134,35± 14,04	126,8± 22,63	107,2± 21,24
TPO	101,0 ± 0,00	477,5 ± 185,54	400 ± 182,6	280± 75,83	190± 65,19	153,2± 61,65	166,2± 154,77
TSH	1,83 ± 0,94	0,025 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,2± 0,2	1,01± 0,54	1,56± 0,81	2,48± 0,99

comparate între ele, apoi fiecare grup în parte a fost comparat cu grupul de control. Analiza dinamică a nivelului TT3 și TT4 a constatat persistența tendinței de scădere semnificativă a acestora pe parcursul întregii perioade de evidență comparativ cu nivelul inițial în toate grupele studiului. Evoluție similară, dar de creștere suportă TSH-ul începând cu prima lună de tratament.

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu HS pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelul 5, diferențele fiind descrise în text.

Cu toate că conform definiției HS se caracterizează prin valori normale ale hormonilor tiroidieni periferici în asociere cu nivel suprimat de TSH, analiza comparativă a valorilor grupului martor cu HS tratată arată menținerea unei diferențe semnificative (P<0,001) la 1 lună de tratament pentru toți hormonii (T3 T4 și TSH). Lipsa diferenței, comparativ cu lotul martor (P>0,05), atât pentru TT3 cît și pentru TT4, se observă doar la a 3-a lună de tratament, iar pentru TSH doar la a 6 lună de tratament. Spre lunile 6-12 de tratament se normalizează și nivelul anticorpilor antiTPO (P>0,05).

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu tireotoxicoză ușoară și medie pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelele 6 și 7 respectiv, diferențele fiind descrise în text.

La pacienții cu tireotoxicoză ușoară și medie, nivelul hormonilor TT3 și TT4, cu toate că se menține net mai mare (P<0,001-0,05) pe parcursul primelor 3 luni de tratament

Tabelul 6

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu tireotoxicoză ușoară pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Ușoară					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	3	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5
T3	1,73 ± 0,42	3,23 ± 0,57	2,42± 0,38	2,33± 0,31	1,96± 0,33	1,8± 0,29	1,78± 0,27
T4	119,85 ± 22,68	225,3 ± 48,94	175,65± 22,41	165,1± 15,7	137,9± 21,54	124,1± 21,13	115,3± 22,77
TPO	101,0 ± 0,00	400,0 ± 120,0	335± 137,23	270± 170,88	172,5± 71,82	125± 20,82	102,5± 12,58
TSH	1,83 ± 0,94	0,025 ± 0,026	0,12± 0,07	0,26± 0,22	0,77± 0,49	2,19± 0,99	2,81± 0,81

Tabelul 7

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu tireotoxicoză medie pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Medie					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	4	4.1	4.2	4.4	4.4	4.5
T3	1,73 ± 0,42	4,74± 0,94	3,05 ± 0,37	2,35± 0,37	1,95± 0,2	1,79± 0,28	1,82± 0,21
T4	119,85 ± 22,68	240,04± 44,15	185,1 ± 20,36	159,43± 19,65	136,68± 15,36	127,79± 17,32	117,1± 16,96
TPO	101,0 ± 0,00	852,0± 1207,5	665,4 ± 917, 18	614± 776,2	234± 155,18	176± 139,03	141± 100,15
TSH	1,83 ± 0,94	0,022± 0,03	0,04 ± 0,05	0,74± 0,48	0,8± 0,43	1,03± 0,32	1,63± 0,45

Tabelul 8

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu tireotoxicoză gravă pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Gravă					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	5	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5
T3	1,73 ± 0,42	7,64± 1,81	4,67± 1,25	4,04± 1,01	2,44± 0,38	2,15± 0,41	1,99± 0,38
T4	119,85 ± 22,68	299,97± 64,45	212,± 39,32	195,53± 25,67	158,19± 26,73	132,91± 22,35	126,19± 21,55
TPO	101,0± 0,00	852,0± 1207,5	665,4 ± 917, 18	348,89± 151,2	345,56± 151,34	177,78± 73,62	161,11± 80,38
TSH	1,83 ± 0,94	0,022± 0,03	0,04 ± 0,05	0,21± 0,16	0,8± 0,41	0,7± 0,3	1,87± 0,42

comparativ cu lotul martor, scade treptat și se cuprinde în limitele normei de referință peste 1 lună pentru TT3 și peste 3 luni pentru TT4. Dispariția diferenței, comparativ cu lotul martor a indicilor ambilor hormoni tiroidieni TT3 și TT4, s-a constatat peste 6 luni de tratament (P>0,05).

Nivelul TSH peste 2 săptămâni de tratament în tireotoxicoza medie a rămas în limitele semnalate până la tratament (P>0,05), iar în cea ușoară a crescut (P<0,001).

Având tendință constantă de creștere (P<0,001) pe toată durata evidenței, comparativ cu nivelul până la tratament, nivelul TSH devine similar (P>0,05) grupului de control peste 6 luni de tratament pentru tireotoxicoza ușoară și peste 12 luni pentru medie.

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu tireotoxicoză gravă pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelul 8, diferențele fiind descrise în text.

Analiza indicilor hormonali TT3 și TT4 a demonstrat tendință de scădere pentru ambii începând cu prima lună de tratament, însă normalizarea acestora se semnalează mult mai târziu, inițial nivelul TT4, care doar la 12 luni devine similar grupului martor (P>0,05), apoi și TT3. Nivelul TT3 și la 12 luni de tratament se mai menține mai mare comparativ cu grupul de control (P<0,05). Cu toate că nivelul de TSH crește progresiv (P<0,001) pe toată perioada de evidență, el rămâne scăzut comparativ cu norma (P<0,001) și doar peste 12 luni atinge limitele lotului martor (P>0,05).

Pentru toate grupele studiate, în cursul tratamentului titrul anticorpilor antiTPO, față de cu nivelul inițial, a scăzut, paralel cu scăderea nivelului hormonilor tiroidieni și creșterea TSH, totodată, comparativ cu lotul martor, acesta se menține constant crescut pe tot parcursul perioadei de evidență. De menționat faptul că la pacienții cu tireotoxi-

coză gravă şi medie valorile medii iniţiale ale antiTPO au fost mai mari (Tabelul 2), iar scăderea acestora mai lentă pe parcursul tratamentului comparativ cu tireotoxicoza subclinică şi uşoară. Titru pozitiv al anticorpilor antireceptor TSH (anti-rTSH) a fost prezent la toţi 32 pacienţi studiaţi (100%) şi a constituit la debutul bolii 21,51±14,14 U/l, fiind seminificativ mai mare (P<0,001) în comparaţie cu lotul martor (1,0±0,0 U/l). Analiza dinamică a nivelului anti-rTSH a constatat lipsa diferenţei semnificative (P>0,05) peste 1 şi 3 luni de tratament (respectiv 17,92±13,20 U/l şi 17,76±16,45 U/l) comparativ cu nivelul iniţial.

Discuţii

Unul din obiectivele studiului a fost aprecierea dinamică a manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului. Datele studiului nostru confirmă diversitatea manifestărilor clinice prezente la pacienţii cu GDT şi menţionată în literatura de specialitate [1, 3, 19, 20, 22]. Similar altor studii [10, 11, 20], în studiul nostru cele mai frecvente semne clinice au fost: fatigabilitatea, tremurul, palpitaţiile, intoleranţa temperaturilor ridicate, transpiraţiile, scăderea ponderală şi nervozitatea. Ameliorarea simptomelor clinice a fost observată în scurt timp după iniţierea terapiei specifice cu antitiroidiene de sinteză şi betablocatori. Scăderea semnificativă a FCC, îmbunătăţirea indicilor valorilor tensiunii arteriale, iar la unii pacienţi s-a observat adaos ponderal sau chiar dispariţia unor semne clinice, s-au înregistrat în primele săptămâni de tratament. Peste 1 lună de tratament tahicardia sinusală se menţinea doar la 14% pacienţi şi nu era prezentă la nici un pacient peste 3 luni de tratament. Concomitent, doar la 1 pacient cu fibrilaţie atrială s-a observat restabilirea ritmului sinusal. Similar datelor proprii, în studiul efectuat de F. Osman et al. [13], din parametrii hemodinamici FCC şi valorile tensiunii arteriale devin similare grupului de control după tratament, iar prevalenţa crescută a fibrilaţiei atriale persistă. În acest studiu, din manifestările clinice au predominat palpitaţiile care au persistat în ambele grupe de hipertiroidie (manifestă şi subclinică) chiar şi după restabilirea eutiroidiei.

Oftalmopatia endocrină, considerată afecţiune autoimună independentă [22, 23], ocupă un loc deosebit în tabloul clinic al GDT. La pacienţii investigaţi de noi oftalmopatia endocrină, în diverse grade de manifestare, s-a determinat la 73% pacienţi. Persistenţa oftalmopatiei, cu scăderea intensităţii manifestărilor peste 1 şi 3 luni de tratament se explică prin evoluţie independentă a oftalmopatiei comparativ cu cea a tireotoxicozei [22, 23].

În studiul nostru, la pacienţii cu HS manifestările clinice au fost similare HM, unele semne având aceeaşi frecvenţă (fatigabilitatea, palpitaţiile, nervozitatea, emotivitatea, pierderea ponderală). Aceste semne, într-o proporţie mult mai mică, persistau şi peste o lună de tratament specific, dar au dispărut spre luna a 3-a. Date similare au fost redate şi de alţi autori [16, 21] J. A. Sgarbi et al. [16] relatează că la pacienţii cu HS, similar HM, după atingerea eutiroidiei, a scăzut semnificativ FCC şi numărul total de bătăi cardiace, numărul de contracţii atriale şi ventriculare precoce pe parcursul a 24 ore. În studiul efectuat de O. Yönem et al. [21] în grupul de pacienţi cu HS supuşi tratamentului cu antitiroidiene frecvenţa tuturor manifestărilor clinice sa micşorat pe parcursul tratamentului. S-a observat că frecvenţa fatigabilităţii, nervozităţii, palpitaţiilor, transpiraţiilor, apetitului crescut s-a micşorat esenţial, iar tremurul a dispărut peste 3 luni de tratament.

Alt obiectiv al studiului a fost aprecierea dinamică a nivelului hormonilor tiroidieni şi TSH pe parcursul tratamentului. Scăderea nivelului hormonilor tiroidieni T3 şi T4 sub influenţa tratamentului a fost treptată şi, în dependenţă de severitatea tireotoxicozei, normalizarea lor se evidenţiază peste 1-3 luni în formele uşoară şi subclinică şi peste 6 luni în formele medie şi gravă de tireotoxicoză. Pe o perioadă mai îndelungată rămâne neschimbat (suprimat) nivelul seric al TSH-lui. Durata acestei persistenţe la fel este în dependenţă de severitatea tireotoxicozei, în formele uşoară şi subclinică atingând 6 luni, iar în formele medie şi gravă până la 12 luni. Aceste particularităţi ale evoluţiei bolii sub tratament se observă şi în alte studii de specialitate [5, 6, 7]. În studiul efectuat de Y. J. Chung et al. [7] normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni se atinge respectiv peste 2,5±1,6 luni pentru TT3, 2,4±1,5 luni pentru TT4 şi 2,0±1,2 luni pentru fT4, în timp ce nivelul seric al TSH se restabileşte peste 8,7±5,9 luni. În plus, în acest studiu, se remarcă că persistenţă supresiei nivelului TSH la pacienţii cu GDT pe parcursul tratamentului poate fi explicată prin severitatea tireotoxicozei şi timpul de normalizare a hormonilor tiroidieni. În studiul efectuat de L. J. S. Brokken et al. (2003) [5] eutiroidismul a fost obţinut la toţi pacienţii după 6,7±1,5 luni de tratament cu antitiroidiene; la acest moment nivelul hormonilor serici, cu excepţia TSH, fiind în limitele normale de referinţă. În studiul efectuat de C. Carella et al. [6] toţi pacienţii au devenit eutiroizi clinic şi biochimic peste 7-9 luni de la începutul tratamentului. În acest studiu, din momentul când hormonii tiroidieni ating limitele valorilor de referinţă, au fost necesare 6-12 luni pentru ca nivelul seric de TSH să devină mai mare de 1,0 mUI/l.

Similar dinamicii TSH, pentru dispariţia anti-rTSH de asemenea este necesară o perioadă îndelungată de tratament. În studiul nostru am observat că peste 3 luni de tratament nivelul anti-rTSH, având tendinţă de scădere, rămâne similar celui iniţial. M. Tătaru-Abagiu et al. [18] relatează despre prezenţa nivelului crescut la 83,33% pacienţi cu GDT, iar evaluarea după 1 an de tratament a evidenţiat normalizarea acetora în procent de 31,03%.

Privitor la tireotoxicoza subclinică, în studiul nostru diferenţa semnificativă a valorilor TT3 şi TT4, comparativ cu lotul martor, dispare în luna a treia, iar a TSH în luna a şasea de tratament. În studiul efectuat de J. A. Sgarbi et al. [16] la pacienţii cu HS, peste 6 luni de tratament, la obţinerea eutiroidiei, nu s-a înregistrat o diferenţă semnificativă comparativ cu grupul de control pentru hormonii tiroidieni şi TSH. În acest studiu nivelul seric al fT4, fiind în limitele normale la iniţierea tratamentului, scade semnificativ după obţinerea eutiroidiei, iar nivelul seric al TSH atinge valorile normale în mediu peste 2,5 luni. În studiul efectuat de S. Gulseren et al. [12] durata de recuperare a hipertiroidiei subclinice de la începutul tratamentului a constituit 9,1±6,9 luni.

Datele obţinute în dinamica tratamentului demonstrează că în procesul de echilibrare a tireotoxicozei simptomele clinice determinate de efectul nivelului crescut al hormonilor tiroidieni asupra sistemului simpato-adrenal se ameliorează în perioada iniţială de tratament, pe când scăderea veridică a nivelului de hormoni tiroidieni se desfăşoară mai treptat şi depinde de gravitatea tireotoxicozei. La pacienţii cu tireotoxicoză uşoară, normalizarea indicilor hormonali are loc la etapele mai timpu-

rii, peste 3 luni, pe când în formele gravă şi medie peste 6-12 luni de tratament.

Totodată, păstrarea de durată a fenomenului de supresie a TSH (timp de peste 6-12 luni) demonstrează dereglarea interrelaţiei inverse în axa tiroidă – hipofiză în GDT drept una din verigile esenţiale în patogenia acestei afecţiuni. Astfel, persistenţa supresiei nivelului de TSH în dinamica tratamentului poate servi drept confirmare a valorii acestui parametru pentru supravegherea de durată a tratamentului cu antitiroidiene de sinteză la pacienţii cu GDT şi indică necesitatea continuării tratamentului cu antitiroidiene după normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni T3 şi T4.

Concluzii

- Utilizarea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză şi beta-blocatori asigură ameliorarea simptomelor clinice în primele săptămâni de tratament.
- Manifestările clinice sunt prezente şi atunci când nivelul hormonilor tiroidieni ating valori în limitele normale de referinţă.
- Eutiroidia clinică survine mai devreme comparativ cu eutiroidia biochimică. În dependenţă de severitatea şi gradul de manifestare a tireotoxicozei, eutiroidia clinică se obţine în prima lună de tratament pentru tireotoxicoză uşoară şi subclinică şi în luna a 3-a pentru tireotoxicoza medie şi gravă.
- Eficacitatea tratamentului în sensul normalizării indicilor hormonali depinde de severitatea tireotoxicozei, fiind mai evidentă şi mai precoce în formele uşoară şi subclinică (la 3-6 luni de tratament), comparativ cu forme medie şi gravă (peste 6-12 luni de tratament).
- Pentru obţinerea normalizării nivelului TSH este nevoie de tratament cu antitiroidiene în doze de menţinere pe o perioadă mai îndelungată (6-12 luni).
- Drept criterii de apreciere a eficacităţii tratamentului servesc nu doar normalizarea nivelului de hormoni tiroidieni, dar şi normalizarea nivelului de TSH.

Bibliografie

1. BECHER, K.L. Principles and Practice of Endocrinology an Metabolism second edition Philadelphia 1995: p. 404-412.
2. BIONDI, B., COOPER, D. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction Endocrine Reviews 2008; Vol. 29 (1): p. 76-131.
3. BRENT, G. Graves' disease New England Journal of Medicine 2008 Vol. 358(24): p. 2594-25605.
4. BROKKEN, L.J.S., SCHEENHART, J.W.C., WIERSINGA, W.M., PRUMMEL, M.F. Suppression of serum TSH by Graves' IgG: evidence for a functional pituitary TSH receptor. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 Vol. 86(10): p. 4814–4817.
5. BROKKEN, L.J.S., WIERSINGA, W.M., PRUMMEL, M.F. Thyrotropin receptor autoantibodies are associated with continued thyrotropin suppression in treated euthyroid Graves' disease patients. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2003 Vol.88(9): p. 4135–4138
6. CARELLA, C., MAZZIOTTI, G., SORVILLO, F., PISCOPO, M., CIOFFI, M, PILLA P, NERSITA R, IORIO S, AMATO G, BRAVERMAN LE, ROTI E. Serum Thyrotropin Receptor Antibodies Concentrations in Patients with Graves' Disease Before, at the End of Methimazole Treatment, and After Drug Withdrawal: Evidence That the Activity of Thyrotropin Receptor Antibody and/or Thyroid Response Modify During the Observation Period Thyroid. 2006, Vol. 16(3): p. 295-302
7. CHUNG, Y.J., LEE, B.W., KIM, J.Y., JUNG, J.H., MIN, Y.K., LEE, M.S., LEE, M.K., KIM, K.W., CHUNG, J.H. Continued suppression of serum TSH level may be attributed to TSH receptor antibody activity as well as the severity of thyrotoxicosis and the time to recovery of thyroid hormone in treated euthyroid Graves' patients Thyroid. 2006 Vol.16(12): p.1251-1257.
8. COOPER, D. Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; Vol. 92(1): p. 3-9.
9. FRANKLYN, J.A. 1994 The management of hyperthyroidism. The New England Journal of Medicine Vol. 330: p.1731–1738.
10. GINSBERG, J. Diagnosis and management of Graves' disease The Canadian Medical Association Journal 2003 Vol. 168 (5): p. 575-595.
11. GREENSPAN, F.S., The Thyroid Gland in Greenspan F.S., Gardner D.G. Basic and Clinical Endocrinology. Seventh edition. Lange and McGraw-Hill 2004: p. 215-295.
12. GULSEREN, S., GULSEREN, L., HEKIMSOY, Z., CETINAY, P., OZEN, C., TOKATLIOGLU, B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction Archives of Medical Research 2006 Vol. 37(1): p. 133–139.
13. OSMAN, F., FRANKLYN, J.A., HOLDER, R.L., SHEPPARD, M.C., GAMMAGE, M.D. Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improve with treatment in patients with hyperthyroidism. Journal of the American College of Cardiology 2007; Vol. 49(1): p. 71– 81.
14. PRUMMEL, M.F., BROKKEN, L.J.S., MEDURI, G., MISRAHI, M., BAKKER, O., WIERSINGA, W.M. Expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in the folliculo-stellate cells of the human anterior pituitary. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000 Vol.85(11): p. 4347–4353
15. ROSS, D.S., DANIELS, G.H., GOUVEIA, D. 1990 The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 71: p. 764–769
16. SGARBI, J.A., VILLACA, F., GARBELINE, B., VILLAR, H.E., ROMALDINI, J.H. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2003 Vol. 88(4): p. 1672–1677.
17. SURKS, M.I., ORTIZ, E., DANIELS, G.H., SAWIN, C.T., COL, N.F., COBIN, R.H., FRANKLYN, J.A., HERSHMAN, J.M., BURMAN, K.D., DENKE, M.A., GORMAN, C., COOPER, R.S., WEISSMAN, N.J. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004; Vol. 291(2): p. 228–238.
18. TĂTARU-ABAGIU, M., BISTRICEANU, M., POPESCU, M., BISTRICEANU, I., ZAMFIR, G. Cercetarea evoluţiei sub tratament a anticorpilor antitiroidieni la pacienţii cu afecţiuni autoimmune tiroidiene Revista Română de Endocrinologie şi Metabolism 2006 Vol. 5(1); p. 11-21.
19. WEETMAN, A.P. Autoimmune Diseases in Endocrinology Humana Press Totowa, New Jersey; 2008: p. 117-137.
20. WEETMAN, A.P. Graves' disease. The New England Journal of Medicine. 2000 Vol. 343(17): p. 1236-1248.
21. YÖNEM, O., DÖKMETAŞ, H.S., ASLAN, S.M., ERSELCAN, T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? Endocrine journal 2002; Vol. 49(3): p. 307-314.
22. ДЕДОВ, И.И., МЕЛЬНИЧЕНКО, Г.А., ФАДЕЕВ, В.В. Эндокринология. Москва 2000: с. 172-189.
23. ПОТЕМКИН, В.В. Эндокринология Москва, Медицина 1999: с. 140-191.

NEVRALGIA DE TRIGEMEN. ABORDARE MODERNA A TEHNICEI PERCUTANE CLASICE

TRIGEMINAL NEURALGIA. MODERN APPROACH TO CLASSICAL PERCUTANEOUS TECHNIQUE

Marcel IVANOV[1] MD, PhD, BSc, Ion POEATA[2] MD, PhD, Professor

[1]Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Liverpool, United Kingdom
[2]Spitalul Clinic de Urgență « Sf. Treime », Iași, Romania

Rezumat

Scopul acestei lucrări este de a prezenta termocoagularea percutana cu radiofrecvența transforamen oval ghidata de neuronavigație în tratamentul nevralgiei de trigemen esențiale. Metode. Utilizarea neuronavigatiei în vederea localizării cu precizie maxima a foramenului oval a fost utilizata la 4 pacienți cu nevralgie de trigemen în perioada 01.12.2006 – 30.04.2007. Toți patru pacienți au dezvoltat farmacorezistenta la tratamentul medicamentos al nevralgiei de trigemen. Vârsta pacienților a fost intre 62 si 78 ani. Rezultate. Neuronavigatia oferă o precizie crescuta în timpul localizării foramenului oval în vederea termocoagulării cu radiofrecvența a ganglionului Gasser, ducând la sporirea confortului neurochirurgului în momentul atingerii țintei si reducerea riscului de posibile complicații ale acestei proceduri. Concluzii. Termocoagularea cu radiofrecvența percutană transforamen oval ghidata de neuronavigatie este o metoda sigura si promițătoare pentru tratamentul nevralgiei de trigemen primare rezistent la medicamente, oferind controlul bun al durerii si reducerea riscului complicațiilor existente în timpul «vanatorii» foramenului oval în metoda clasica.

Summary

The objective of this work is to present preliminary results of neuronavigation-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation în the treatment of trigeminal neuralgia. Methods. Percutaneous radiofrequency thermocoagulation guided by neuronavigation was used în four patients with trigeminal neuralgia admitted to our hospital between 01.12.2006 and 30.04.2007. All patients developed pharmacoresistence to drugs used în the treatment of trigeminal or have had adverse effects due to drug toxicity. The age of the patients was between 62 and 78 years. Results. All the patients had an immediate pain relief after the percutaneous thermocoagulation guided by neuronavigation. în one case where, trigeminal neuralgia was secondary to petroclival meningioma the pain has recurrence shortly after the operation. Neuronavigation is a useful tool that gives to the neurosurgeon the comfort of direct visualization of instrument position în any time of the operation. It helps preoperative planning of the optimal trajectory for needle insertion and together with intraoperative stimulation provides an increased precision of foramen ovale targeting, reducing the risk of complication associated with this procedure. Conclusion. Percutaneous thermocoagulation guided by neuronavigationin the treatment of essential neuralgia is a safe and promising procedure. It gives a good pain control and reduce the risk of postoperative complications caused by hunting of foramen ovale.

Introducere

Nevralgie esențială de trigemen, afecțiune cu incidență de 3-5 cazuri la 100 000 pupulație6,7,14 caracterizată prin dureri deosebit de puternice în teritoriul unui sau a mai multor ramuri ai nervului trigemen are propusă mai multe tehnici de tratament. Din momentul descrierii de către Hartel în 1912 a rizotomiei trigemenale transovale percutane, infiltrația cu glicerol4 sau alcool, termoleziune prin radiofrecventa14,16, compresiune cu balon12, radiochirurgia stereotactica8,11 – toate au fost folosite pentru distrugerea fasciculelor nervoase ai nervului trigemen în vederea tratamentului nevralgiei de trigemen. Astăzi termocoagularea prin radiofrecventa percutana3,14,16 alături de radiochirurgia stereotactică8,11 reprezintă metodele ablative de prima alegere în tratamentul acestei afecțiuni, la pacienți la care terapia medicamentoasa s-a dovedit a fi ineficienta sau pacientul a dezvoltat rezistenta la medicamente1,16. Se pare ca termocoagularea cu radiofrecventa percutana este mai eficienta metodă când se dorește dispariția durerii, însa este asociata cu o rata de complicații mai mare comparativ cu radiochirurgia stereotactica10. în mod clasic termocoagularea cu radiofrecvența trans foramen oval este ghidata de fluoroscopie care nu întotdeauna poate oferi o precizie înalta în vederea ştintirii foramenului oval. Numeroase complicații datorate „vânătorii" de foramen oval au fost descrise în literatura3,8. Mai târziu ghidarea de către CT a punctiei foramenului oval a ameliorat acuratețea punctionării şi a redus rata de complicații. Termocoagularea cu radiofrecvență percutana ghidata de neuronavigație a vost descrisă relativ recent de neurochirurgi din Japonia şi China9,16,17 (din 2003). Noi prezentăm experiența noastră asupra primelor 4 cazuri de nevralgie de trigemen tratați în clinica noastră prin termocoagularea cu radiofrecvență transforamen oval percutana ghidata de neuronavigație.

Material şi metode

Toți pacienți incluși în studiul nostru au fost diagnosticați cu nevralgie de trigemen conform criteriilor Clasificării Internaționale a Cefaleei (International Classification of Headache Disorders). Nevralgia de trigemen este definită de Asociația

Internaţionala pentru Studiul Durerii ca afecţiune unilaterală caracterizată prin dureri scurte de intensitate mare, sub formă de curent electric, cu instalare şi terminare bruscă limitata la distribuţia la unul sau mai multe ramuri ai nervului trigemen. Durerea este adesea provocata de stimuli triviali, inclusiv spălarea, bărbieritul, curăţitul dinţilor sau alimentaţia şi adeseori începe spontan. Mici arii din pliul nasolabial sau mandibulă pot fi în mod particular susceptibile la percepţia durerii. Durerea dispare după perioade variabile. Trei din patru pacienţi au avut o nevralgie de trigemen esenţiala, care nu răspunde la tratament conservator timp de cel puţin 6 luni. Al patrulea pacient a avut o nevralgie de trigemen secundară unui meningism petroclival. Toţi pacienţi diagnosticaţi cu nevralgie primară a trebuit să corespundă următoarelor criterii:

A. Atacuri paroxistice de durere care durează de la o fracţiune de secundă până la doua minute şi afectează una sau mai multe ramuri ai nervului trigemen
B. Durerea are cel puţin una din următoarele caracteristici:
   i. Intensă, ascuţită, superficială
   ii. Este precipitată de factori declanşatori
C. Atacurile au caractere stereotipice la un pacient dat, având întotdeauna aceleaşi caracteristici (topografie, intensitate etc.)
D. Nu există un deficit neurologic evident

Examenul CT sau RMN a fost folosit în studiul nostru în primul rând pentru a exclude o patologie asociată nevralgiei de trigemen şi în al doilea rând pentru realizarea de reconstrucţii 3D necesară pentru planificarea operaţiei şi pentru neuronavigaţie.

PROCEDURA ŞI TEHNICA

Toţi pacienţi au primit premedicaţie cu Atropina (0,5 mg intramuscular) şi sedaţi cu Propofol intravenos de către anestezist, conform protocolului din spitalul nostru. Pe durata intervenţiei au fost monitorizate frecvenţa cardiaca, presiunea arterială şi saturaţia sanguină în oxigen.

Tehnica chirurgicală

Achiziţia de imagini şi planificarea preoperatorie. La fiecare pacient s-a realizat scanarea CT cu secţiuni de maxim 2 mm. Imaginile obţinute au fost transferate la staţia de lucru a sistemului de neuronavigaţie (Radionics). în staţia de lucru FIG.1a s-a realizat reconstrucţia 3D a bazei craniului. FIG.2. De asemenea s-a realizat conturarea pe secţiuni CT a foramenului oval şi a structurilor anatomice importante din vecinătate la nivelul bazei craniului (sinus cavernos, canalul carotidian etc.) cu reconstrucţia ulterioara în 3D Pe imaginea reconstruită se stabileşte punctul-ţintă (foramen oval) şi punctul de intrare (aproximativ la 2-3 cm lateral de comisura labiala de aceiaşi parte) FIG.3. Traseul puncţionării realizat de softul sistemului de neuronavigaţie (Radionics) este verificat pe parcursul aprofundării pentru a exclude unele structuri osoase din calea puncţionării şi la nevoie se modifică punctul de intrare la fiecare pacient în parte, în funcţie de particularităţile anatomice individuale.

Înregistrarea intraoperatorie a pacientului

Pacientul este poziţionat pe masa de operaţie în decubit dorsal, cu faţa în sus. Pe capul se aplica un cadru de referinţa dinamic (DRF) care pe tot parcursul intervenţiei trebuie să rămână în aceiaşi poziţie fixă, alunecarea lui pe cap putând duce la erori de precizie. O alta varianta fiind fixarea capului pacientului în cadru Mayfield cu fixarea la aceasta a cadrului de referinţă, astfel încât raportul spaţial între acesta şi pacient să fie constant pe tot parcursul operaţiei. Pentru înregistrarea pacientului noi am folosit marcherii adezivi sau cei anatomici (tragus, unghiul intern şi extern al ochiului, vârful nasului şi inserţia piramidei nazale). Cu aceasta metodă pe care am folosit-o la 3 pacienţi precizia obţinută a fost de egală sau mai bună de 4 mm. O altă variantă este recunoaşterea automata a conturului feţei, după selectarea aleatorie a minim 25 de puncte de la acest nivel. Softul sistemului de navigaţie recunoaşte spaţial punctele selectate la nivelul feţei şi le suprapune peste conturul 3D virtual realizat din imaginile CT/RMN. Astfel la doi pacienţi la care s-a folosit aceasta metodă precizia obţinută a fost mai mare de 1,6 mm. Menţionăm că la un pacient a fost folosit înregistrarea folosind atât repere anatomice cât şi recunoaşterea automată a conturului feţei, acurateţea fiind de 4 şi 1,6 mm respectiv.

Procedura operatorie

După înregistrarea pacientului se găseşte locul de intrare stabilit preoperator (la aproximativ 2 cm lateral de comisura labiala omolaterala) şi se infiltrează locul de intrare cu xilina 1%. Pe acul de puncţionare introdus în teacă se aplică aşa zisa unealta de recunoaştere a instrumentului universal (UIR) şi acest instrument se înregistrează. FIG. 1d Drept urmare, acul devine vizibil pentru sistemul de navigaţie. Se stabileşte unghiul de intrare şi se introduce acul pe direcţia stabilită preoperator.

După atingerea ţintei prestabilite (foramen oval) pacientul este trezit din anestezie şi se stabileşte prin stimulare cu curent electric de intensitate mica (sub 1 V) şi frecvenţă de 100 Hz localizarea sa în ganglionul Gasser. Pentru aceasta se foloseşte un genererator de curent cu intensitate, frecvenţă şi putere variabilă (Radionics) FIG.1b,c În cazul în care pacientul declară ca simte parestezii pe acelaşi traiect pe care a fost durerea, sau daca se declanţează criza dureroasa stereotipica, înseamnă că poziţia este corectă. Se fac trei leziuni cu temperaturi de 60, 65 şi 70 grade Celsius şi durata de 60, 70, 70 secunde respectiv. Înaintea începerii leziunii pacientul trebuie din nou anesteziat cu propofol. La sfârşitul operaţiei pacientul ar trebui să simtă o discretă hipoestezie la testarea dermatomului corespunzător ramului de trigemen afectat.

Discuţii

Nevralgia de trigemen esenţială este un sindrom relativ rar, asociat cu simptomatologie devastatoare. Deşi majoritatea pacienţilor răspund iniţial la tratamentul medicamentos, în timp aproximativ 50% dezvolta rezistenţă sau intoleranţă la acest tratament. Tratamentul recomandat pentru aceşti pacienţi este fie decompresiunea microvasculară a rădăcinii nervului trigemen (la pacienţi tineri) fie terapie invazivă, din care termocoagularea prin radiofrecvenţa şi radiochirurgia stereotactică sunt procedurile de elecţie.

Deşi decompresiunea microvasculară neurochirurgicală pare a oferi cele mai bune rezultate pe termen lung, tehnicile minim invazive au devenit tot mai populare prin controlul bun al durerii, prin invazivitate redusă şi prin posibilitatea de a repeta cu uşurinţă procedura în cazul de recidivă.

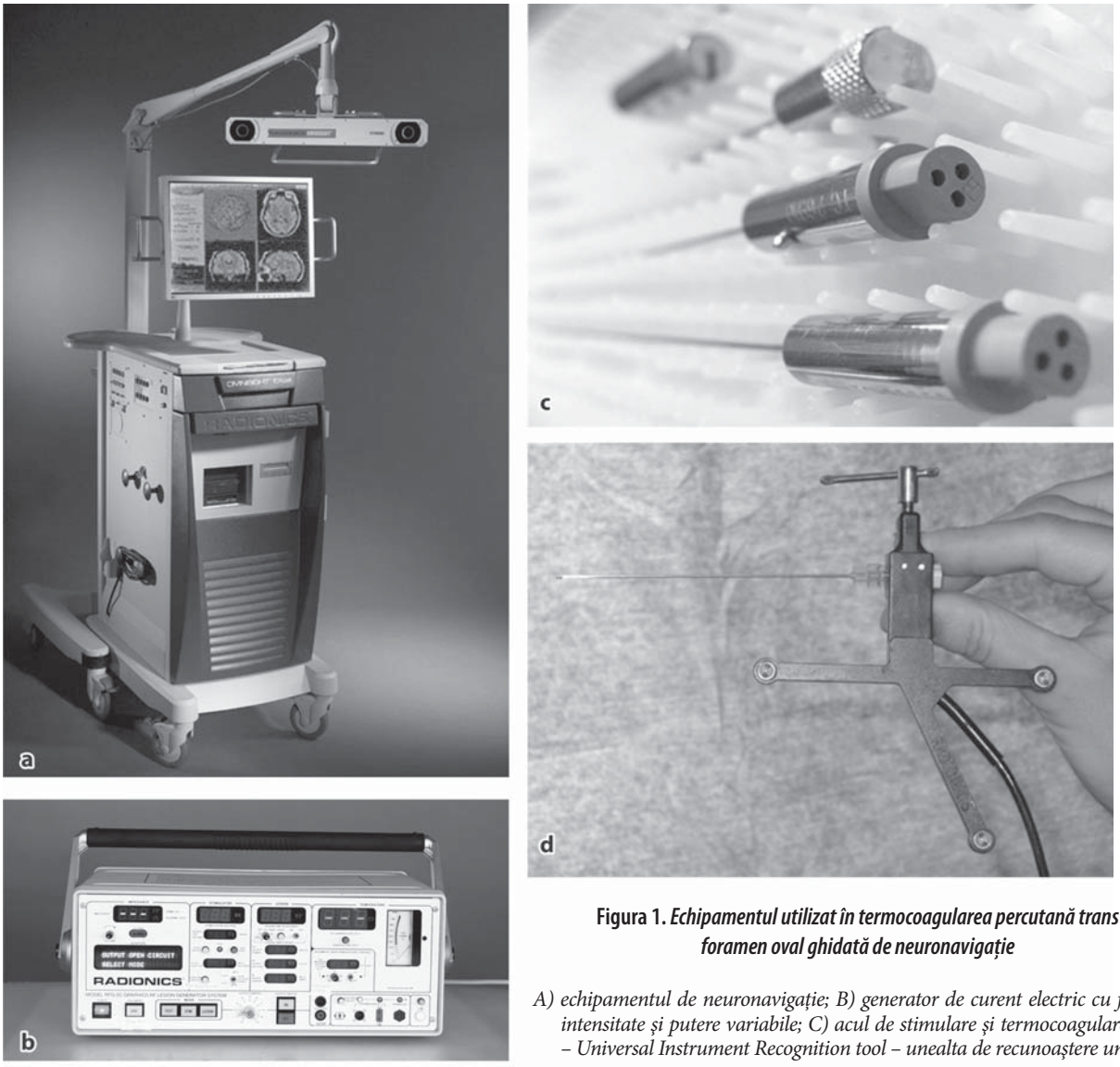

Figura 1. ***Echipamentul utilizat în termocoagularea percutană trans foramen oval ghidată de neuronavigație***

A) echipamentul de neuronavigație; B) generator de curent electric cu frecvența, intensitate și putere variabile; C) acul de stimulare și termocoagulare D) UIR – Universal Instrument Recognition tool – unealta de recunoaștere universală

Puncționarea corectă a foramenului oval este unul din cei mai importanți pași în tehnicile percutane, iar pentru realizarea cu succes a acesteia traiectoria de intrare a acului este deosebit de importanta. Zona de intrare ideală în foramenul oval se află la limita posteromedială a foramenului16. Rata complicațiilor datorate puncționării incorecte a acestui foramen descrisă de diverși autori este cuprinsă între 5%-7%. Complicațiile descrise pot fi de gravitate diferita, aici fiind descrise leziuni de nerv optic, hemoragie intracraniană, leziuni de arteră carotidă, fistulă carotido-cavernoasă, leziuni de alți nervi cranieni, hematom facial etc2,5,6,15.

În metoda clasica de reperaj al foramenului oval se folosește radiografia / radioscopia care presupune iradierea repetata atât a pacientului cat si a personalului din sala de operație, alături de necesitatea impusă de a purta echipament de protecție pe toata durata intervenției pentru personalul din sală. Alți autori au propus ca această puncționare să fie efectuată sub control CT3. Tehnica de neuronavigație prezentată în articol elimina necesitatea expunerii intraoperatorii la radiații, oferind posibilitatea de a naviga pe baza imaginilor CT și RMN achiziționate în prealabil cu o precizie ridicată. Pe toată durata intervenției se cunoaște poziția vârfului acului de termocoagulare în raport cu ținta (ganglionul Gasser) dar și în raport cu alte structuri anatomice importante care nu trebuiesc lezate. Acestea din urmă pot fi ușor conturate pe imaginile CT și RMN și reconstruite ulterior în 3D intraoperator. Astfel șansa de a produce o leziune a acestor structuri scade considerabil.

Din dificultățile întâmpinate de autori, dar care pot fi cu ușurința eliminate de producătorii de echipamente medicale trebuiesc menționate următoarele:

- lungimea acului de termocoagulare la pacienți cu un cap mai mare uneori pare a fi insuficienta din cauza reducerii lungimii „utile" prin aplicare asupra acului a UIR (Universal Instrument Recognition tool). Aceasta poate uneori împiedica pătrunderea vârfului acului la adâncimea necesară.

- Echipamentul de neuronavigație nu știe să recunoască modificarea curburii a acului, adesea întâmpinată la trecerea prin țesuturi cu densitate mai crescută, astfel încât pot apărea erori de precizie la nivelul vârfului instrumentului. Această problemă poate fi redusă prin creșterea durității a acului de puncționare (modificarea materialului sau a grosimii acului).

Metoda de termocoagulare percutană a ganglionului Gasser ghidată de neuronavigație este multpromițătoare, oferind neurochirurgului o șansă de a planifica mai bine intervenția cu reducerea riscului de complicații. Tehnica de neuronavigatie recent dezvoltata este o metoda simpla de localizare în

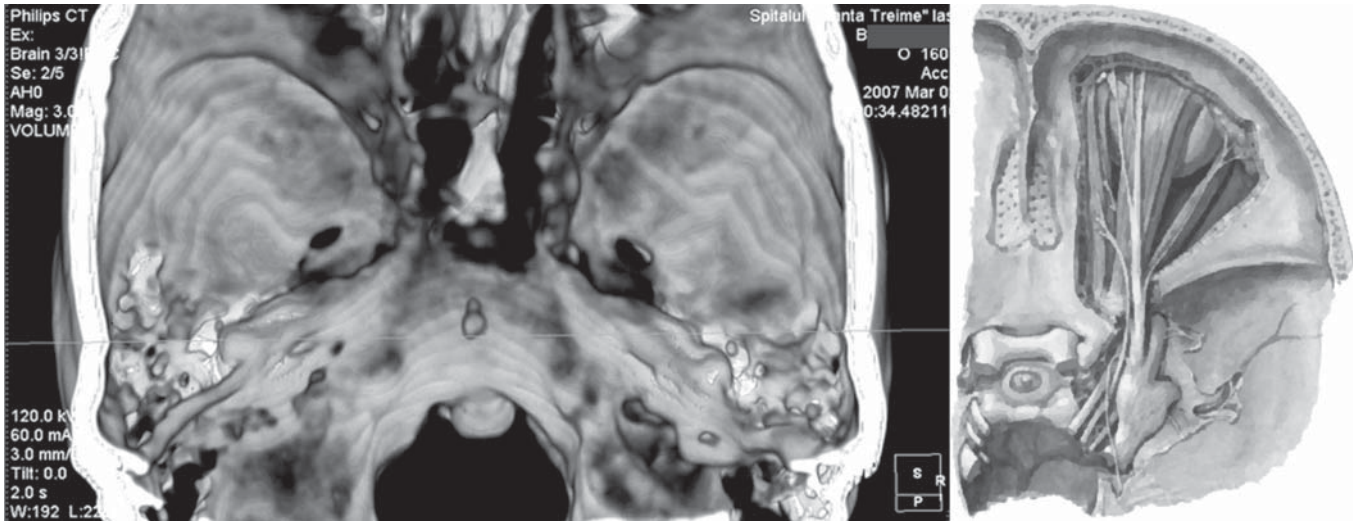

Figura 2. *Imagine de reconstructie 3D a bazei craniului pentru planificarea opearatorie*

neurochirurgie care este practic o veriga intre neurochirurgia stereotactica si cea clasica, fiind în acelaşi timp o veriga intre imaginile CT/RMN digitale si structurile anatomice reale a fiecărui pacient în parte. în ciuda dificultăţilor iniţiale legate de curba de invitare de manipulare a echipamentului, rezultatele preliminare a utilizării acestei tehnici în tratamentul nevralgiei de trigemen sunt încurajatoare si mult promiţătoare. De asemenea al doilea control intraoperator (funcţional) realizat prin stimulare cu curent electric de intensitate mica după intrarea în foramen oval permite termocoagularea fibrelor corespunzătoare ramului afectat al nervului trigemen cu păstrarea celorlalte ramuri13.

În concluzie rezultatele noastre sprijină ideea că neuronavigaţia creşte rata de succes şi reduce rata de complicaţii majore în timpul termocoagularii percutane a ganglionului Gasser pentru nevralgia de trigemen.

Studii ulterioare asupra unui lot mai mare de pacienţi cu o perioadă de urmărire mai prelungită vor încerca să definească parametrii optimi pentru terapia cu radiofrecvenţă a pacienţilor cu nevralgia de trigemen.

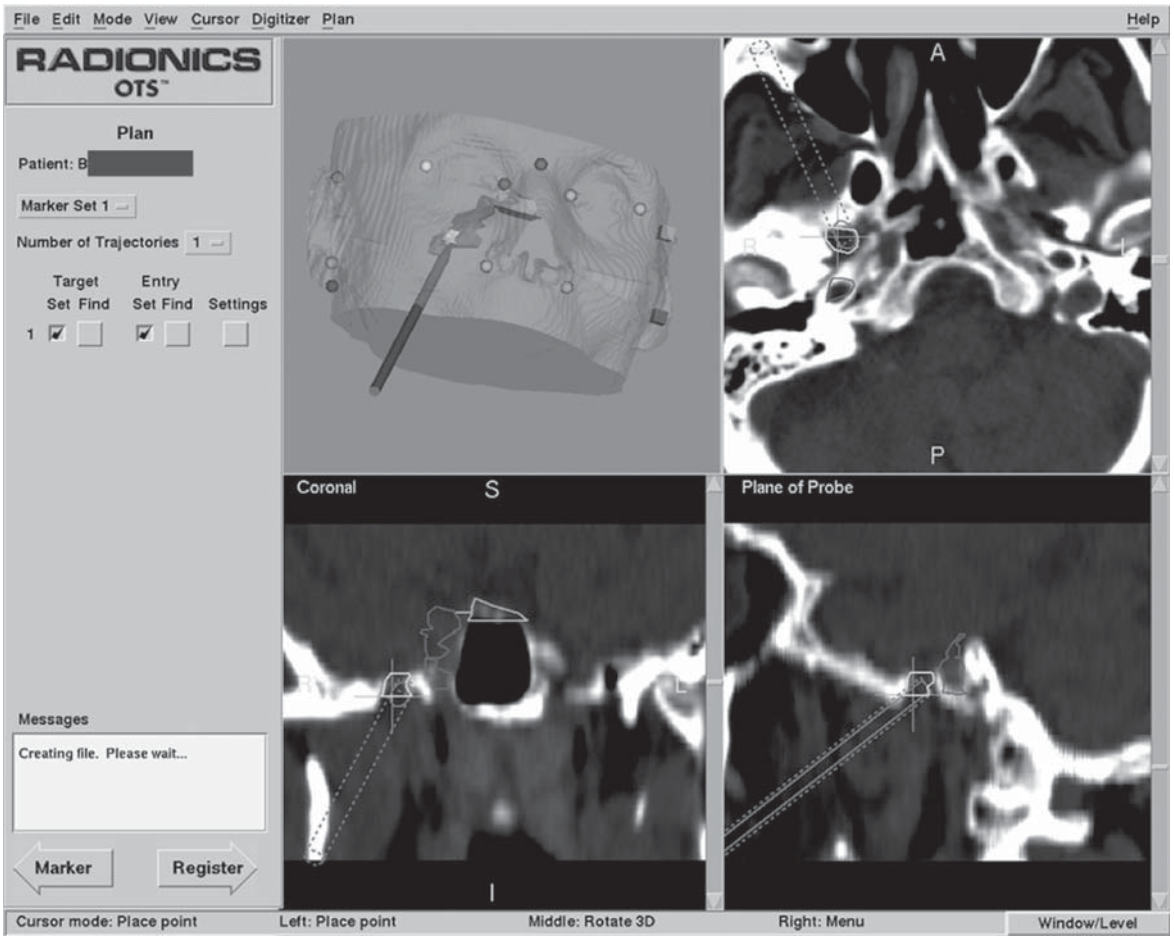

Figura 3. *Imagine de planificare a abordului de foramen oval de pe sistemul de neuronavigatie*

Bibliografie

1. BALE RJ, LAIMER I, MARTIN A, et al: Frameless stereotactic cannulation of the foramen ovale for ablative treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 59:ONS394-401; discussion ONS402, 2006
2. GOKALP HZ, KANPOLAT Y, TUMER B: Carotid-cavernous fistula following percutaneous trigeminal ganglion approach. Clin Neurol Neurosurg 82:269-272, 1980
3. GUSMAO S, OLIVEIRA M, TAZINAFFO U, et al: Percutaneous trigeminal nerve radiofrequency rhizotomy guided by computerized tomography fluoroscopy. Technical note. J Neurosurg 99:785-786, 2003
4. HAKANSON S: Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. Neurosurgery 9:638-646, 1981
5. HERRENDORF G, STEINHOFF BJ, VADOKAS V, et al: Transitory fourth cranial nerve palsy due to foramen ovale electrode placement. Acta Neurochir (Wien) 139:789-790, 1997
6. KANPOLAT Y, SAVAS A, BEKAR A, et al: Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. Neurosurgery 48:524-532; discussion 532-524, 2001
7. KITT CA, GRUBER K, DAVIS M, et al: Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. Pain 85:3-7, 2000
8. KONDZIOLKA D, LUNSFORD LD, FLICKINGER JC: Stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 18:42-47, 2002
9. LEE JY, LUNSFORD LD, SUBACH BR, et al: Brain surgery with image guidance: current recommendations based on a 20-year assessment. Stereotact Funct Neurosurg 75:35-48, 2000
10. LOPEZ BC, HAMLYN PJ, ZAKRZEWSKA JM: Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 54:973-982; discussion 982-973, 2004
11. MATHEWS ES, SCRIVANI SJ: Percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia. Mt Sinai J Med 67:288-299, 2000
12. NATARAJAN M: Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression: experience în 40 patients. Neurol India 48:330-332, 2000
13. SINDOU MP: Neurophysiological navigation în the trigeminal nerve: use of masticatory responses and facial motor responses evoked by electrical stimulationof the trigeminal rootlets for RF-thermorhizotomy guidance. Stereotact Funct Neurosurg 73:117-121, 1999
14. SWEET WH, WEPSIC JG: Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. J Neurosurg 40:143-156, 1974
15. TAHA JM, TEW JM, Jr.: Comparison of surgical treatments for trigeminal neuralgia: reevaluation of radiofrequency rhizotomy. Neurosurgery 38:865-871, 1996
16. XU SJ, ZHANG WH, CHEN T, et al: Neuronavigator-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation în the treatment of intractable trigeminal neuralgia. Chin Med J (Engl) 119:1528-1535, 2006
17 YANG Y, SHAO Y, WANG H, et al: Neuronavigation-assisted percutaneous radiofrequency thermocoagulation therapy în trigeminal neuralgia. Clin J Pain 23:159-164, 2007

Referate generale

ENDOCARDITELE PROTEZELOR VALVULARE (ARTICOL DE SINTEZĂ)

PROSTHETIC VALVE ENDOCARDITIS (REVIEW ARTICLE)

Aureliu BATRÎNAC, Andrei URECHE, Vitalie MOSCALU, Gheorghe MANOLACHE

IMSP Institutul de Cardiologie,
Laboratorul ştiinţific de chirurgie al viciilor cardiace dobândite

Rezumat

Scopul lucrării: sunt puse în discuţie unele aspecte ce ţin de patogeneza, microbiologia, morfologia, diagnosticul clinic şi instrumental, metodele de tratament al endocarditei protezelor valvulare (EPV).

Materiale şi metode: articolul prezintă o sinteză a literaturii ce cuprinde mai multe surse bibliografice de ultima oră la aceasta temă.

Rezultate: datele expuse nu confirmă o diferenţă clară în frecvenţa EPV între protezele mecanice şi cele biologice. Riscul infecţiilor cauzate de proteză este cel mai mare în primele 3-6 luni postoperator, ulterior scade cu câte 0,4-1,2 % pe an. Ca agent patogen în primul an postoperator predomină S.epidermidis, 87% din acestea sunt meticilin rezistente. Ecografia transesofagiană are o sensibilitate de diagnostic al disfuncţiilor cauzate de EPV în proporţie de 82-96%.

Concluzii: standardul de aur în diagnosticul EPV rămâne obţinerea culturilor sangvine şi controlul ecocardiografic în dinamică. Tratamentul chirurgical este obligatoriu în cazurile de EPV agresivă, având avantaje în comparaţie cu tratamentul conservator şi având o recurenţă mică a infecţiei în perioada de durată.

Summary

Objective: Some aspects that care about pathogenesis, microbiology, morphology, clinical diagnosis and best treatment strategies of prosthetic valve endocarditis (PVE), are put into the discussions.

Methods and materials: The article presents a synthesis of the literature that holds many bibliographical resources of this subject of latter-days.

Results: The exposed data do not confirm a clear difference in the frequency of PVE with mechanical and biological prosthesis. The risk of prosthetic infections is the biggest in the first postoperative 3-6 months, subsequently diminishing to 0.4-1.2% per year at late follow-up. As the pathogen agent in the first postoperative year with prevalence of S.epidermidis, 87% of these are meticillin resistant. The transoesophageal EcoCG has a sensibility of diagnosis caused by dysfunctions of PVE of 82-96%.

Conclusion: The golden standard in diagnosis of PVE remains the obtaining of blood culture and dynamic Ecocardiografic examinations. In the aggressive course of PVE the surgical treatment is necessary, considerably diminishing the mortality comparing with conservative treatment and having a low recurrence of the infection in the long-term period.

Introducere

Endocardita infecţioasă, care afectează atât valvele native cât şi cele protezate, reprezintă o infecţie foarte serioasă. Este de menţionat faptul, că atunci când o proteză valvulară devine infectată, consecinţele pot fi mult mai grave, iar managementul acestei patologii este complex [2, 7]. De aceea, este important de a discuta separat patogeneza, microbiologia, patologia, particularităţile clinice, diagnoza şi metodele de tratament al endocarditei protezelor valvulare (EPV).

Patogeneza

EPV poate apărea precoce sau tardiv postoperatoriu. EPV care se stabileşte până la 30 zile postoperatoriu (unii autori insistă la termenul de 6-12 luni) se defineşte ca fiind precoce. Endocardita tardivă este declanşată, de obicei, după 6-12 luni de la momentul chirurgical [1, 4]. Timpul de la operaţie până la apariţia infecţiei pe protezele valvulare reflectă diferite mecanisme patogenice, care la rândul lor pot influenţa epidemiologia, microbiologia, patologia şi manifestările clinice.

Infecţia precoce

Microorganismele pot atinge protezele valvulare prin contaminarea directă intraoperatore sau, cel mai des, prin răspândirea hematogenă în decursul primelor zile sau săptămâni postoperator. Agenţii patogeni au acces direct pe manjeta sintetică a protezei valvulare, dar pot afecta şi ţesutul perivalvular împreună cu suturile plasate pentru fixarea protezei, dat fiind faptul că toate aceste structuri nu sunt endotelizate in decursul a 3-4 luni după implantarea protezei [1]. Iniţial, postoperatoriu, manjeta protezei valvulare, inelul cardiac, suturile care fixează proteza se acoperă cu proteinele gazdei, cum ar fi fibronectina şi fibrinogenul, la care pot adera şi iniţia infecţia diferite microorganisme. Infecţia apărută în decursul a câteva luni

postoperatoriu este cel mai des cauzată de microorganisme care fac parte din infecţiile nozocomiale, cel mai des întâlniţi fiind stafilococii, bacilii gram negativi şi speciile Candida [3, 14]. EPV precoce postoperatoriu deseori se complică cu infecţii perivalvulare, formarea abceselor şi dehiscenţa suturilor, ce rezultă în formarea jetului regurgitat paravalvular. Se consideră că valvele mecanice ar fi mai predispuse la EPV precoce comparativ cu cele biologice (presupunerea este bazată pe nişte studii mai vechi, iar datele din studiile recente nu confirmă acest lucru) [5, 18].

Infecţia tardivă

Infecţiile tardive sunt variate. Patogeneza EPV tardivă, în general, a fost postulată ca fiind asemănătoare cu cea a endocarditei pe valvele native. Pe protezele valvulare se poate forma trombus, care serveşte ca bun aderent pentru microorganismele ce cauzează infecţia. Aşadar, germenii patogeni, care produc EPV tind a fi bacteriemic izolaţi şi abili să adere la trombii formaţi pe valvele protetice şi, deci, sunt similari cu agenţii patogeni care provoacă endocardita valvelor native. Cu excepţia cazurilor, când EPV tardivă este cauzată de stafilococul auriu sau de alţi agenţi înalt virulenţi, ţesuturile perivalvulare sunt mai rar afectate, deoarece ele sunt deja endoteliatizate şi astfel sunt protejate de acţiunea directă a agenţilor patogeni. EPV tardivă se caracterizează ca fiind mai puţin evazivă, mai rar se complică cu abcese perivalvulare şi dehiscenţa protezei, în majoritatea cazurilor infecţia fiind localizată izolat pe inelul sintetic al protezei sau pe cuspele protezelor biologice [1, 3, 4, 10].

În acest context ar fi de menţionat faptul că pe parcursul anilor, după implantarea protezelor biologice, cuspele lor încep să se calcifice, suprafaţa lor se modifică şi devin un bun substrat pentru formarea trombilor şi a ulterioarei infecţii. Ca rezultat, rata infecţiilor pe protezele biologice creşte în timp, comparativ cu protezele mecanice [10].

Epidemiologia

Riscul dezvoltării EPV este o expresie tipică în funcţie de noroc sau probabilitatea apariţiei infecţiei la un moment dat în timp şi nu este uniformă după înlocuirea valvulară. Riscul apariţiei EPV este cel mai mare în decursul primelor 3 luni postoperatoriu, rămâne acelaşi timp de 6 luni, ca mai apoi să se stabilească la cifra de aproximativ 0,4-1,2% pe an, care se va menţine practic constant pe parcursul vieţii purtătorului de proteză cardiacă. Procentul pacienţilor la care se dezvoltă EPV în decursul primului an de la operaţie este de 1-3%, confirmat de studiile cu urmărire activă postoperatorie; la 5 ani procentajul cumulativ este de 3-6% [3].

Cu toate că în unele studii concluziile diferă, în general, în decursul primului an după operaţie, endocardita se dezvoltă aproape egal pe protezele aortice şi pe cele mitrale, tot în egală măsură sunt afectate protezele mecanice şi cele biologice. Însă, după cum s-a menţionat mai sus, protezele biologice în comparaţie cu cele mecanice poartă un risc mai mare pentru dezvoltarea EPV tardive de la 18 luni postoperatoriu [18]. Ţinem să atenţionăm, că atunci când o valvă cardiacă este înlocuită pentru endocardită infecţioasă indiferent de faptul, infecţia era activă sau era tratată până la operaţie, probabilitatea declanşării EPV, atât precoce, cât şi tardive, este mult mai înaltă. Bacteriemia nozocomială suportată de un purtător de proteză cardiacă este un factor important în dezvoltarea EPV.

Microbiologia

În timp ce diferiţi germeni pot provoca cazuri sporadice de EPV, în mod obişnuit, microbiologia acestei patologii este relativ predictibilă când EPV sunt împărţite în precoce şi/sau tardive. Cei mai frecvenţi agenţi patogeni întâlniţi în cazul EPV precoce (de obicei în primele 2-3 luni de la implantare) sunt stafilococii coagulaso-negativi, urmaţi de S.aureus, bacilii gram-negativi, enterococii şi fungii. Când EPV apare între 3 şi 12 luni postoperatoriu, microorganismele responsabile de dezvoltarea infecţiei sunt stafilococii coagulaso-negativi, S.aureus şi în proporţie mai mică enterococii şi streptococii [5].

EPV apărută tardiv postoperatoriu (după 12 luni de la intervenţia chirurgicală) este în general cauzată de aceeaşi agenţi patogenii ca şi endocardita valvelor native, deoarece, cum s-a mai menţionat, EPV tardivă apare în urma bacteriemiei tranzitorii la pacienţii ambulatori. Stafilococii coagulaso - negativi sunt responsabili, în cel puţin 10% din cazurile EPV tardive. Alţi agenţi patogeni, care provoacă EPV tardivă, în ordinea descreşterii frecvenţei sunt: Streptococii, S.aureus, Enterococii, bacilii din grupul HACEK (Haemophilus aphrophilus, Actinobacilus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, speciile Eikenella şi Kingella) [10].

Aproape în exclusivitate, printre stafilococii coagulaso – negativi, care cauzează EPV în decursul primului an după operaţie, se însămânţează S. epidermis. Până la 87% din aceşti agenţi sunt meticilin-rezistenţi şi, prin urmare, rezistenţi la toate antibioticele beta-lactamice. În contrast, aproape jumătate din stafilococii coagulazo-negativi, ce cauzează EPV tardivă, sunt specii non-epidermicus şi doar 22-30% sunt meticilin-rezistenţi [24] .

Patologia

Patologia intracardiacă provocată de infecţia protezelor mecanice, mai ales, în decursul primelor luni după operaţie, indică necesitatea iniţierii cât mai urgente a terapiei ţintite. Invazia perivalvulară, de obicei în asociere cu dehiscenţa protezei valvulare şi cu regurgitare paravalvulară, este depistată în 40% din cazuri; în 15% din cazuri se determină abces miocardial. Într-un articol, apărut recent în literatura de specialitate, la 80% din bolnavi cu EPV precoce s-a observat o extensie perivalvulară a infecţiei [7, 9, 13, 19, 20]. Uneori, infecţia protezei valvulare aortice poate să se extindă transanular, ceea ce cauzează pericardită. Adesea, însă, ea se extinde spre porţiunea membranoasă a septului interventricular cu disruperea sistemului conductor, ce rezultă blocuri cardiace de diverse gradaţii. Vegetaţiile masive pot bloca elementul de închidere a protezei cu dezvoltarea regurgitaţiei importante sau pot uzurpa orificiul protezei, cauzând stenoză funcţională.

Manifestările clinice

Pacienţii cu EPV prezintă simptome şi semne similare celor întâlnite în endocardita valvelor native. Sunt însă cazuri, când EPV apare precoce postoperatoriu, înainte ca pacientul să fie externat şi atunci manifestările stării după operaţie sau a altor complicaţii pot predomina, împiedicând diagnosticul corect.

Semnele şi simptomele infecţiei invazive

Frecvenţa înaltă a infecţiilor invazive rezultă, în primul rând, în rata înaltă de modificare a murmurelor cardiace; în al doilea rând – progresarea insuficienţei cardiace şi modificările parvenite pe traseul ECG (tulburări de conductibilitate), care

survin mai des ca în cazurile endocarditei pe valvele native. Un alt semn, care apare cu frecvenţa de aproape 40% în cazurile de EPV, este embolia arterială. Complicaţiile din partea sistemului nervos central, cum ar fi ictusul primar ischemic sau hemoragic, apar la 20-40% dintre bolnavii cu EPV [15,16,17].

Disfuncţiile protezelor valvulare, febra ce persistă mai mult de 9-10 zile în ciuda unei terapii intense cu antibiotice, noi tulburări de conductibilitate apărute la ECG şi mai cu seamă, evidenţa ecocardiografică a formării abceselor perivalvulare sunt manifestările tipice ale infecţiei invazive. Aceste semne se întâlnesc cu o frecvenţă de 60-70% în toate cazurile de EPV. Semnele sunt cu mult mai accentuate atunci când este afectată proteza valvei aortice şi atunci când EPV se dezvoltă în decursul primului an după operaţie [4, 22].

Diagnosticul

Rezultatele investigaţiilor de laborator în EPV sunt similare celor obţinute în cazurile de endocardită pe valvele native.

Culturile sangvine

În absenţa unei terapii cu antibiotice culturile sangvine vor fi pozitive la 90% din pacienţii cu EPV. Deoarece bacteriemia este continuă, culturile vor fi pozitive, indiferent de momentul prelevarii – atunci când febra atinge punctul cel mai înalt, sau la subfebrilitate.

Culturile sangvine pot fi negative atunci când se obţin de la pacienţii care s-au aflat timp îndelungat sub tratament cu antibiotice sau atunci când EPV este cauzată de microorganisme greu de însămânţat cum ar fi: speciile Legionella, speciile Bartonella, Coxiella burneti, Mycoplasma hominis, specii de fungii diferiţi de speciile Candida şi organismele din grupul HACEK [17, 19].

Ecocardiografia

În prezent s-a ajuns la un acord unanim, precum că posibilitatea efectuării ecocardiografiei transesofagiene poate îmbunătăţi semnificativ diagnosticul şi rezultatele tratamentului EPV. Chiar dacă ecocardiograma transtoracică şi transesofagială se completează una pe alta în diagnosticul acestei patologii, ţinem să menţionăm, că după datele multiplelor studii, ecocardiografia transesofagiană are o sensibilitate de 82-96% în comparaţie cu numai 17-36% pentru cea transtoracică. Diagnosticul precis se poate obţine indiferent de poziţia protezei valvulare – aortică, mitrală sau tricuspidiană. Ecocardiografia transtoracică permite o vizualizare suficientă a suprafeţelor ventriculare a protezelor mitrale, aortice şi tricuspidiene, pe când ecocardiografia transesofagiană furnizează imagini de o calitate superioară a suprafeţelor atriale a protezelor mitrale şi tricuspidiene, cât şi a suprafeţei dintr-o parte aortei şi a valvei în această poziţie. Ecocardiografia transesofagiană este indiscutabil superioară în vizualizarea mai ales a protezelor în poziţia mitrală.

De asemenea, ecocardiografia transesofagiană este de un mare folos în detectarea abceselor, fistulelor şi a leak-ului paraprotetic, în disfuncţiile valvulare.

Atunci când EPV este în stadiul de debut, rezultate negative ecocardiografice pot fi obţinute la 86-94% din cazuri. În atare situaţii, dacă sunt motive pentru suspectarea EPV, investigaţia trebuie repetată peste 7-10 zile şi, de obicei, atunci se pot depista semnele evidente de afectare infecţioasă a protezelor valvulare [6, 19].

Rezumat

Pentru identificarea pacienţilor cu EPV este nevoie de un index înalt de suspiciune şi o apreciere cât mai corectă a semnelor subtile a endocarditei. Obţinerea a trei sau patru culturi sangvine pe o anumită perioadă de timp şi a unei investigaţii ecocardiografice este extrem de importantă în perioada de evaluare.

Criteriile Duke pentru diagnosticul EI generează o abordare complexă în diagnosticarea atât a endocarditei pe valvele native, cât şi a endocarditei protezelor cardiace. Conform unui studiu criteriile Duke pentru EPV definită s-au depistat numai în 76% dintre toate cazurile de EPV confirmate patomorfologic, pe când 24% au fost clasificate ca EPV posibilă. Implementarea mai pe larg a ecocardiografiei transesofagiene ar putea mări sensibilitatea criteriilor Duke pentru diagnosticul pozitiv al EPV [6,11,15,17,23].

Aşadar, standardul de diagnosticare a pacienţilor cu suspecţie la EPV include obţinerea culturilor sangvine şi controlul ecocardiografic, rezultatul acestor investigaţii fiind interpretate în conformitate cu criteriile Duke pentru diagnosticul EI. Folosind acest algoritm, am putea obţine un diagnostic rapid şi precis al acestei patologii complicate, ce ar permite iniţierea promptă a tratamentului selectiv pentru fiecare caz în parte.

Tratamentul endocarditelor pe protezele valvulare

Infecţia protezei valvulare poate fi greu atât de diagnosticat cât şi de menajat. Tratamentul optimal al endocarditei de proteza valvulara (EPV) necesită:

- identificarea microorganismul cauzativ;
- selectarea regimului bactericid de o eficacitate demonstrată;
- înţelegerea patologiei intracardiace şi a complicaţiilor secundare ale EPV;
- intervenţia chirurgicală de cele mai multe ori este indicată, in special atunci când infecţia se răspândeşte pe ţesutul perivalvular şi structurile cardiace adiacente.

Tratamentul EPV doar cu agenţi antimicrobieni în multe cazuri nu dă rezultate pozitive din cauza disfuncţiei protezei valvulare, care deseori complică evoluţia patologiei. In aşa mod tratamentul EPV trebuie început în spital, de preferinţă în instituţiile în care există serviciul cardiochirurgical. Pacienţii trebuie sa rămână internaţi până când dispare febra şi decade necesitatea intervenţiei chirurgicale.

Este foarte important sa fie izolat agentul cauzal la pacienţii cu suspecţie de EPV. Din acest punct de vedere se recomandă stoparea administrării antibioticului pe 2-3 zile pentru prelevarea hemoculturii în cazul în care evoluţia patologiei nu este agresivă şi hemodinamica este compensată. Această amânare permite obţinerea culturilor de sânge adăugătoare fără a fi influenţate de acţiunea antibioticelor şi este îndeosebi indicată pacienţilor, care sau aflat timp îndelungat sub tratament antimicrobian cu hemoculturi iniţial negative. Totodată, antibioticoterapia empirică poate fi iniţiată imediat după prelevarea primelor însămânţări sangvine la pacienţii cu debut acut sau instabilitate hemodinamică şi la cei care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă [21].

Terapia antimicrobiană

Regimurile antimicrobiene folosite in tratamentul EPV cauzate de agenţi specifici, în general, sunt identice cu cele

folosite în tratamentul EI pe valve native. Stafilococii, care deseori cauzează EPV, reprezintă o excepție. Durata terapiei de obicei este mai îndelungată la EPV comparativ cu endocardita valvelor native. EPV ar trebui să fie tratată cu un agent sau cu o combinație de agenți antimicrobieni, care acționează bactericid în privința microorganismului depistat, într-un termen de cel puțin șase săptămâni.

EPV de origine stafilococică

Opțiunile de tratament al EPV cauzată de stafilococ sunt aceleași, indiferent de faptul este agentul patogen coagulazo-negativ sau Staphylococcus aureus. În alegerea agentului antimicrobian este importantă sensibilitatea microorganismului la meticilină și/sau la alte antibiotice beta-lactamice.

Sensibilitatea la meticilină

Penicilina semisintetică rezistentă la penicilinază (nafcilina, oxacilina) reprezintă un remediu de primă imortanță în tratamentul EPV cauzate de stafilococul sensibil la meticilină, pe când vancomicina rămâne o opțiune valoroasă în tratamentul EPV cauzate de agenți rezistenți la meticilină. La pacienții cu reacții alergice la penicilină, dar fără reacții anafilactice, oxacilina sau nafcilina pot fi înlocuite cu o cefalosporină din prima generație [24].

Menționăm și faptul că terapia combinată ar trebui luată în considerație în fiecare caz aparte de EPV stafilococică. Atunci, când agentul patogen este sensibil la gentamicină, aceasta din urmă poate fi folosită ca al doilea preparat antimicrobian în regimul de triplă antibioticoterapie (care în mod ideal conține si rifampicină). Aminoglicozidul trebuie administrat în primele doua săptămâni de tratament, după care trebuie exclus si se va continua terapia cu ceilalți doi agenți antimicrobieni pe termen de cel puțin patru săptămâni. În caz că microorganismul/e este rezistent la gentamicină, se folosește un aminoglicozid alternativ, la care se determină sensibilitatea agentului cauzativ al infecției.

Dacă se stabilește că stafilococul este rezistent la toți aminoglicozizii existenți, atunci, ca al doilea preparat în combinația de trei antibiotice se folosește un fluoroquinolone, la care microorganismul este sensibil. În acest caz se recomandă de a administra cele trei preparate pe toată perioada de tratament [2, 24].

Rifampicina

Despre rifampicină se spune ca ar avea capacitatea deosebita de a nimici stafilococii aderați la materialele implantate, afirmare bazată pe date obținute in vitro, modele experimentale pe animale, dar și în observații clinice. Acest antibiotic este un component esențial în diferite regimuri de tratament al EPV de origine stafilococică. Trebuie însă de reținut că celulele bacteriene posedă o rată înaltă de mutații intrinsece pentru gena ce controlează locul de acțiune al rifampicinei.

Pentru prevenirea apariției rezistenței la rifampicină, schemele recomandate în tratamentul EPV vor conține două antibiotice adiționale, care vor fi deja indicate pacientului până la administrarea rifampicinei. În caz că agentul izolat nu este sensibil la cele două antibiotice selectate pentru tratament, monoantibioticoterapia cu un preparat specific antistafilococic trebuie inițiată cu cel puțin 3-5 zile înainte de administrarea rifampicinei. Această strategie poate reduce numărul total de stafilococi la locul infecției și în așa mod ar diminua riscul apariției tulpinilor rifampicin-rezistente [2, 24].

EPV de origine streptococică

Regimul penicilină plus gentamicină este recomendat pentru inițierea terapiei EPV cauzată de streptococii penicilin-sensibili. Gentamicina trebuie administrată doar în primele două săptămâni de tratament. În caz că microorganismul izolat nu se dezvolă într-un mediu ce conține streptomicină cu o concentrație de 1000 μg\mL, streptomicina poate fi folosită în locul gentamicinei. Penicilina, un cephalosporin sau vancomicina pot fi folosite ca monoterapie în cazul când administrarea aminoglicozidelor este contraindicată.

Dacă se apreciază că streptococul este relativ rezistent la penicilină, aminoglicozidul trebuie administrat pe toată perioada tratamentului, care este de patru-șase săptămâni. Administrarea aminoglicozidului într-o priza zilnică nu este recomandată.

Pacienților, care prezintă reacții alergice imediate (urticarie, anafilaxie) la penicilină, li se va indica vancomicina, pe când la cei cu reacții alergice întârziate vor fi utile cefotaxima sau ceftriaxona [2, 20,23].

EPV de origine enterococică

Pentru a obține un efect bactericid asupra enterococilor avem nevoie de o interacțiune sinergică al unui agent cu activitate asupra membranei celulare (penicilina, ampicilina sau vancomicina) cu un aminoglicozid (gentamicină sau streptomicină). Condițiile pentru a obține această interacțiune sunt: microorganismul trebuie să nu prezinte rezistență la preparatele cu acțiune asupra membranei celulare la concentrații serice, care pot fi obținute in vivo; trebuie să nu fie rezistent la gentamicină în concentrații de 500 μg\ml și de 1000 μg\ml la streptomicină. Creșterea în mediu ce conține astfel de concentrații de aminoglicozide indica rezistența înaltă la aceste preparate și nu permite de a obține sinergismul dorit în cazul folosirii lor. Rezistența la gentamicină în asemenea concentrații presupune că sinergismul nu poate fi obținut nici cu netilmicină, tobramicină, amicacină ori canamicină. Rezistența înaltă la gentamicină și streptomicină se datorează existenței a două gene separate; din care considerente, sensibilitatea microorganismului trebuie testată separat pentru fiecare din aceste medicamente.

Cefalosporinele nu sunt active în privința enterococilor și, de asemenea, nu interacționează cu aminoglicozidele în vederea obținerii sinergismului bactericid. Această clasă de medicamente nu trebuie folosită în tratamentul EPV enterococice. În ultimii ani a crescut incidența rezistenței la antibiotice printre enterococi, necesitând ca fiecare specie de enterococi ce cauzează endocardita să fie minuțios testată cu scopul de a obține un regim sinergistic. Rezistența la penicilină/ampicilină de cele mai multe ori este cauzată de alterări în proteinele ce leagă penicilina. În atare situații vancomicina este agentul de elecție cu acțiune asupra membranei celulare a microorganismului; ocazional E.fecalis poate fi rezistent la penicilină și ampicilină din cauza producției ß-lactamazei. În cazurile expuse mai sus, ca opțiune se mai poate administra și ampicillina-sulbactam.

Atunci când enterococul este rezistent atât la streptomicina cât și la gentamicină, sinergismul este imposibil de obținut și aminoglicozidele nu trebuie folosite. În situația în care rezistența înaltă a enterococilor nu permite obținerea efectului bactericid, este indicat un curs îndelungat de 8-12 săptămâni cu un agent activ asupra membranei celulare. Menționăm faptul că

în acest caz şansa tratamentului antimicrobian de a fi eficient se situează sub 40%.

Terapia optimala a EPV cauzată de E.faecum rezistent la vancomicină, care de asemenea este rezistent la penicilină, ampicilină şi cu orezistenţă înaltă la gentamicină şi streptomicină încă nu a fost stabilită. Deşi quinupristin-dalfopristin si linezolidul sunt menţionaţi în câteva studii ca fiind activi în privinţa acestui germene, eficacitatea lor în tratamentul EPV cauzată de E.faecum nu este cunoscută [2, 20, 23, 24].

Intervenţia chirurgicală trebuie indicată cât mai precoce în cazul infecţiei înalt rezistente cu enterococi. În perioada pre- şi intraoperatorie se administrează terapia supresivă bacteriostatică, care trebuie să fie obligatoriu continuată în decurs de până la 4 luni postoperator.

EPV fungică

Amfotericina B (în doză de 0,7-1,0 mg/kg corp/24 ore) este preparatul de elecţie în tratamentul EPV fungice. În cazul EPV cauzate de micelii (speciile Aspergillus sau Mucor), se vor utiliza doze mai mari de amfotericină B (1,0-1,5mg/ kg corp/24 ore). Deseori, pentru a obţine un efect sinergistic mai bun în tratamentul EPV fungice, amfotericina B este combinată cu flucitozina (150 mg/kg corp/24 ore divizată în patru prize, doza fiind ajustată în dependenţă de funcţia renală).

Trebuie însă de luat în consideraţie că majoritatea experţilor insistă asupra intervenţiei chirurgicale precoce, care este considerată ca element standard în tratamentul EPV fungice. Într-un studiu realizat referitor la tratamentul EPV fungice s-a stabilit că din 15 pacienţi operaţi, pe fondal de administrare a preparatelor antifungice menţionate mai sus, 10 (67%) au supravieţuit pe parcursul supravegherii de 4,5 ani şi, dimpotrivă, printre cei trataţi numai medicamentos letalitatea a fost peste 90%. Luând în consideraţie faptulcă mai mulţi experţi menţionează riscul înalt de recidivă a EPV fungice, terapia supresivă cu fluconazol (200-400 mg per os/ 24 ore) este de obicei prescrisă pentru o perioada îndelungată [14, 18, 20].

EPV cauzată de germenii din grupul HACEK

Unii dintre aceşti germeni sunt rezistenţi la ampicilină graţie posibilităţii de a produce ß-lactamaza. Dar, deoarece toţi aceşti germeni sunt deosebit de sensibili la acţiunea cefalosporinelor din generaţia III, terapia recomandată în aşa cazuri va conţine ceftriaxona sau cefotaxima, administrate pentru o perioadă de timp, de cel puţin 6 săptămâni. Atunci când nu sunt semne de disfuncţie a protezei, EPV cauzată de germenii din grupul HACEK poate fi cu succes vindecată utilizând numai terapia antimicrobiană [2, 24].

EPV cu culturi negative

În absenţa datelor clinice pentru o etiologie specifică, terapia EPV cu culturi negative trebuie să includă cel puţin vancomicina şi gentamicina, iar pentru EPV tardivă (după 12 luni de la operaţie) regimul de tratament va fi completat cu ceftriaxonă sau cefotaximă, pentru a cuprinde în spectrul antimicrobian şi germenii din grupul HACEK. Trebuie totuşi întreprinse măsuri energice pentru a identifica agentul cauzativ al infecţiei.

În caz că febra persistă în ciuda tratamentului empiric administrat, este indicată intervenţia chirurgicală, unul din scopuri fiind obţinerea intraoperatorie a vegetaţiilor pentru evaluarea lor microbiologică [2, 3, 4, 18].

Tratamentul chirurgical al EPV

Simptomele specifice patologiei date, cum ar fi apariţia de sufluri noi, care presupun disfuncţia valvulară, insuficienţa cardiacă congestivă moderat-severă, febra persistentă mai mult de 10 zile în ciuda antibioticoterapiei ţintite, apariţia dereglărilor noi de conductibilitate intracardiacă, sunt asociate cu o rată înaltă de mortalitate. Aceste semne servesc şi ca indicatoare ferme a extinderii infecţiei spre ţesutul perivalvular şi a disfuncţiei protetice, complicaţii severe în EPV, care nu pot fi tratate numai cu antibioticoterapie. Infecţia agresivă este caracteristică pentru EPV, în special când apare în primele 12 luni după operaţie şi mai cu seamă când se implică proteza aortică [1, 7, 9].

Printre pacienţii cu EPV complicată rata de supravieţuire precoce este mai înaltă la cei trataţi chirurgical în comparaţie cu cei care au primit numai tratament conservator; totodată, pacienţii operaţi au o mai mică rată de recidivă, reinternare şi mortalitate tardivă [8, 11, 21].

Indicaţiile pentru tratamentul chirurgical la pacienţii cu EPV sau dezvoltat în baza înţelegerii mai precise a patologiei intracardiace şi conştientizării prezenţei riscului de reinvazie a infecţiei pe valvele din nou implantate. Unele dintre indicaţii sunt absolute, pe când altele necesită o analiză prudentă a raportului risc/beneficiu. Spre deosebire de pacienţii cu una sau mai multe indicaţii majore pentru chirurgie, există şi pacienţi, la care tratamentul antimicrobian de unul singur poate fi încununat de succes. Pentru aceşti pacienţi este caracteristic instalarea mai tardivă a infecţiei (mai mult de 12 luni după implantarea protezei), infecţia cu streptococ viridans, grupul HACEK, enterococi şi absenţa semnelor clinice şi instrumentale de răspândire a infecţiei sau de disfuncţie a protezei [6, 9, 13, 19].

Disfuncţia de proteză

Reuşita tratamentului pacienţilor cu EPV, ce prezintă insuficienţă cardiacă congestivă moderată sau severă cauzată de disfuncţie de proteză, creşte în cazul efectuării operaţiei cât mai precoce. Sunt foarte puţini pacienţi cu EPV care supravieţuiesc până la 6 luni în cazul tratamentului doar cu antibiotice, pe când, după intervenţiile chirurgicale efectuate la timp, supravieţuirea constituie 44-64%. Bolnavii cu proteze instabile şi hipermobile, din cauza dehiscenţei suturilor de ancorare, au tendinţa de a se decompensa rapid, fapt care duce la insuficienţă cardiacă progresivă. Ca şi în cazurile de EI pe valvele native, intervenţia chirurgicală pentru corecţia disfuncţiei valvulare şi a insuficienţei cardiace trebuie efectuată până la dezvoltarea insuficienţei cardiace severe şi incurabile. Nu există dovezi care ar demonstra că amânarea intervenţiei cu scopul de a stabiliza starea bolnavului ar duce la rezultate mai bune sau ar reduce recurenţa endocarditei. De fapt, mortalitatea operatorie la aceşti pacienţi este proporţională cu severitatea dereglărilor hemodinamice către momentul intervenţiei.

Totuşi, există un număr mic de pacienţi care răspund adecvat la terapia antibacterială şi rămân hemodinamic compensaţi în pofida existenţei disfuncţiei valvulare. Deşi aceşti pacienţi au nevoie de tratament chirurgical, are sens de a amâna implantarea protezei după un curs prelungit de antibioticoterapie.

Pacienţii cu EPV, complicată cu invazia perivalvulară a infecţiei, au o rată înaltă de mortalitate în cazul tratamentului doar medicamentos. Dimpotrivă, printre cei operaţi, chiar şi când se practică proceduri reconstructive complexe, supra-

vieţuiesc până la 80%. În caz că EPV recidivează, intervenţia chirurgicală este deseori indicată, fiindcă recidiva este de obicei cauzată de o infecţie perivalvulară nerecunoscută [17, 18, 25].

Microorganismele care impun tratament chirurgical

Persistenţa bacteriemiei necătând la tratamentul antimicrobian ghidat impune intervenţia chirurgicală ca ultima măsură. EPV cauzată de S.aureus se asociază cu o rată de mortalitate de 70% când este tratată doar medicamentos (J. P. Kuyvenhoven et al., 1994). Complicaţiile intracardiace survenite la aceşti bolnavi măresc de 13,7 ori riscul de deces. Dimpotrivă, mortalitatea poate fi redusă de 20 ori prin intervenţia chirurgicală efectuată prompt, pe fondal de tratament antimicrobian ţintit (B. W. Lytle et al., 1996). Supravieţuire înaltă a fost obţinută chiar dacă erau prezente sau absente complicaţiile intracardiace. Maimulte studii concluzionează că EPV, cauzată de S.aureus, îndată ce este diagnosticată, trebuie tratată chirurgical pe fondal de administrare de antibiotice [11, 13].

Practica curentă denotă că şi în cazul EPV provocate de alţi germeni (cum ar fi P.aeruginosa, speciile Candida ori alţi fungi, enterococii), care sunt rezistenţi la tratamentul antimicrobian modern, intervenţia chirurgicală este opţiunea cea mai recomandată [14].

Emboliile

Frecvenţa complicaţiilor embolice este mai înaltă la pacienţii cu EI pe valvele native cu vegetaţii mai mari de 10 mm în diametru, în comparaţie cu cele cu dimensiuni mai mici. Date comparative pentru pacienţii cu EPV nu există. Totodată, numărul complicaţiilor embolice este asemănător în EI pe valve native şi EPV, iar rata emboliilor scade progresiv sub tratament efectiv cu antibiotice.

Deşi prevenirea emboliilor ce cauzează morbiditate inaltă este un obiectiv oportun, până în prezent încă nu a fost demonstrat că intervenţia chirurgicală reduce incidenţa emboliilor la pacienţii cu EPV cu vegetaţii masive, dar fără alte complicaţii. Respectiv, riscul de embolizare, fără a servi o indicaţie chirurgicală propriu-zisă, ar trebui luat în consideraţie în evaluarea clinică generală şi în planul de menajare a acestor pacienţi [10, 12, 16].

Rezultatul tratamentului chirurgical în EPV

Tehnici complexe de reconstrucţie a valvei aortice sau mitrale şi a structurilor de suport sunt indicate pentru eficientizarea tratamentului pacienţilor cu EPV. Practica demonstrează că în centrele cardiochirurgicale cu experienţă bogată, nivelul mortalităţii operatorii a bolnavilor cu EPV agresivă variază de la 10 la 30%, atunci când fără intervenţie chirurgicală mortalitatea atinge 100%.

Recurenţa EPV după operaţia repetată apare la 6-15% dintre bolnavi; tratamentul chirurgical în recidiva EPV sau în disfuncţia valvei reprotezate este necesar în 18-26% de cazuri. Deşi aceste cifre par a fi semnificative, ele sunt totuşi cu mult mai mici în comparaţie cu cele ale mortalităţii anticipate la folosirea în exclusivitate a tratamentului antimicrobian.

Supravieţuirea la 5 ani după intervenţia chirurgicală pentru EPV este satisfăcătoare şi se situază între 54 şi 82% [1, 5, 6, 18, 21].

Bibliografie

1. ABE, T., TSUKAMOTO, M., KOMATSU, S. Surgical treatment of active infective endocarditis - early and late results of active native and prosthetic valve endocarditis // Jpn. Circ. J. - 1996. - Vol. 57. – n. 11. - P. 1080-1088.
2. ALESTIG, K., HOGEVIK, H., OLAISON, L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. Scand J Infect Dis 2000; 32: 343–56.
3. ARVAY, A, LENGYEL, M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. Eur J Cardiothorac Surg 1988; 2:340.
4. BEN ISMAIL, M., HANNACHI, N., ABID, F. et al. Prosthetic valve endocarditis. A survey. Br Heart J 1987; 58:72.
5. CHASTRE, J., TROUILLET, J .L. Early infective endocarditis on prosthetic valves // Eur. Heart. J. - 1999. - Vol. 8. - P. 21-28.
6. DZAVIK, V., COHEN, G., CHAN, K. L. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 18.- №7. - P. 1829-1833.
7. FINK. A. M. Endocarditis – after valve replaccement surgery. AJN. Febr. 2006. vol 106, N 2
8. HABIB, G., TRIBOUILLOY, C., THUNY, F. et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. Heart 2005;91;954-959
9. GORDON, S. M., SERKEY, J. M., LONGWORTH, D. L. et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: The Cleveland Clinic experience 1992-1997. Ann Thorac Surg 2000; 69:1388.
10. HORSKOTTE, D., PIPER, C., NIEHUES, R. et al. Late prosthetic valve endocarditis. European Heart J 1995; 16 (Suppl B):39.
11. KUYVENHOVEN, J. P., VAN RIJK-ZWIKKER, G.L., HERMANS, J. et al. Prosthetic. Valve endocarditis: analysis of risk factors for mortality. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8:420
12. OLAISON, L., PETTERSSON, G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. Cardiol Clin 2003;21:235–251
13. LYTLE, B. W., PRIEST, B. P., TAYLOR, P. C. et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:198.
14. MUEHRCKE, D. D. Fungal Prosthetic valve endocarditis // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1995. - Vol. 7. - №1. - P. 20.
15. NETTLES, R.E., McCARTY, D. E., COREY, R. G. et al. An evaluation of the Duke criteria in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve endocarditis. Clin Infect Dis 1997; 25:1401.
16. PANSINI, S., DI SUMMA, M., PATANE, F. et al. Risk of recurrence after reoperation or prosthetic valve endocarditis. J Heart Valve Dis 1997; 6:84.
17. ROE, M .T., ABRAMSON, M. A., LI, J. et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. Am Heart J 2000; 139:945.
18. RUTLEDGE, R, KIM, B. J., APPLEBAUM, R. E. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. Arch Surg 1985; 120:469.
19. STEWART W. J., SHAN K. The diagnosis of prosthetic valve endocarditis by echocardiography: [Rewiew] // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 1995.- Vol. 7. - № 1. - P. 7-12.
20. TORNOS P. Management of prosthetic valve endocarditis: a clinical challenge. Heart 2003;89:245–246
21. YU, V.L., FANG, G. D., KEYS, T. F. et al. Prosthetic valve endocarditis: Superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. Ann Thorac Surg 1994; 58:1073.
22. БЕЛОВ Б. С. Инфекционный эндокардит (часть I). Русский медицинский журнал 2003; Том 11, № 15.
23. БЕЛОВ Б. С. Инфекционный эндокардит (часть II). Русский медицинский журнал 2003; Том 11, № 18.
24. ГУРЕВИЧ М. А., ТАЗИНА С. Я. Особенности современного инфекционного эндокардита. Русский медицинский журнал 1998; Том 6, № 16.
25. ДЗЕМЕШКЕВИЧ С. Л., ИВАНОВ В. А., ШЕВЕЛЕВ И. И. Новые методические подходы к хирургии инфекционного протезного эндокардита // Второй Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. и сообщ. - СПб.,1993. - Ч. 1. - С. 45-46.

FUNCŢIA DIASTOLICĂ A VENTRICULULUI STÂNG ŞI ROLUL EI ÎN PERFORMANŢA CARDIACĂ

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND ITS ROLE IN MYOCARDIAL PERFORMANCE

Nadejda SAPOJNIC

cercetător ştiinţific
IMSP „Institutul de Cardiologie", laboratorul „Hipertensiuni arteriale"

Rezumat

Funcţia diastolică a ventriculului stâng (VS) joacă un rol important în fiziologia cardiacă şi performanţa miocardică. Lusitropia este abilitatea cardiomiocitului de a se relaxa. Statutul lusitropic este determinat atât de influenţe biochimice cât şi biomecanice ale inimii. Stimularea β-adrenergică alterează funcţia diastolică prin fosforilarea fosfolambanului. Troponina I, o proteină reglatorie a procesului de cuplare excitaţie-contracţie, este vitală pentru menţinerea statului diastolic. Colagenul extracelular determină rigiditatea camerală. Proprietăţile pasive ale ventriculului stâng sunt evaluate în faza diastazei şi contracţiei atriale. Disfuncţia diastolică este responsabilă pentru 1/3-1/2 din toate cazurile de insuficienţă cardiacă congestivă.

Examenul Doppler ecocardiografic este o metodă neinvazivă şi sigură de evaluare a funcţiei diastolice şi se realizează prin măsurarea presiunilor şi volumelor cu obţinerea unei curbe, care ilustrează relaţia presiune-volum sistolică şi diastolică. Tratamentul farmacologic este selectat în dependenţă de tipul şi stadiul disfuncţiei diastolice.

Summary

Left ventricular diastolic function plays an important role in cardiac physiology and myocardial performance. Lusitropy, the ability of the cardiac myocytes to relax, is affected by both biochemical events within the myocyte and biomechanical evnts in left ventricle. ß-Adrenergic stimulation alters **diastole** by enhancing the phosphorylation **of** phospholamban. Troponin I, a regulatory protein involved in the coupling **of** excitation to contraction, is vital to maintaining the diastolic state; depletion **of** troponin I can produce diastolic dysfunction. Extracellular collagen determines myocardial stiffness. The passive properties **of** the left ventricle are most accurately measured during the diastasis and atrial contraction phases **of diastole.** Diastolic dysfunction is responsable for more than 1/3 to ½ of congestive heart failure cases. Doppler echocardiogfaphy is the accepted, reliable method for diagnosing diastolic dysfunction. Diastolic abnormalities can be conceptualized by using pressure-volume loops that illustrate myocardial work and both diastolic and systolic pressure-volume relationships. Pharmacological therapy is tailored to the cause and type of diastolic dysfunction.

Introducere

Funcţia diastolică a ventriculului stâng (VS) joacă un rol important în fiziologia cardiacă şi performanţa miocardică. Lusitropia este abilitatea cardiomiocitului de a se relaxa. Statutul lusitropic este determinat atât de influenţe biochimice şi biomecanice (relaxarea activă), cât şi de proprietăţile biofizice ale inimii (rigiditatea pasivă).

Conceptual, diastola ventriculară poate fi divizată în 4 faze [1]:

1. Relaxarea isovolumetrică – perioada de la închiderea valvei aortice (VAo) până la deschiderea valvei mitrale (VM). Este ergodependentă şi nu contribuie la umplerea ventriculară.
2. Umplerea rapidă – survine imediat după deschiderea VM şi este responsabilă pentru 80-85% din umplerea VS [1]. Este determinată de gradientul transmitral de presiune.
3. Umplerea lentă sau diastasis – determină doar 5% din capacitatea de umplere ventriculară.
4. Contracţia atrială – contribuţia reprezintă doar 15% din volumul ventricular restant, dar rolul devine crucial în menţinerea debitului cardiac în timpul efortului fizic, tahicardiei, funcţiei sistolice/diastolice compromise la vârstnici, la care umplerea ventriculară pasivă precoce se alterează, dar umplerea globală este menţinută datorită unei importante contribuţii ale sistolei atriale. La ei, 30% din debitul cardiac depinde de această contracţie.

Relaxarea miocardică are loc în mai multe etape ergodependente, care încep prin disocierea Ca2+ de la troponina C, detaşarea actino-miosinică, fosforilarea fosfolambanului (inhibitor reversibil al pompei Ca2+-ATP-azei sarcoplasmatice) cu sechestrarea Ca2+ în reticulul endoplasmatic (RE), urmată de extruzia Ca2+ din citoplasmă şi revenirea sarcomerelor la starea de repaus. Stimularea ß-adrenergică alterează diastola prin catalizarea fosforilării fosfolambanului. Troponina I, proteină reglatorie-cheie în cuplarea excitaţiei-contracţie, este vitală pentru realizarea normală a funcţiei diastolice; depleţia de troponină I poate induce disfuncţie diastolică. La nivel cameral, acest proces rezultă în declinul presiunii în VS la un volum constant al camerei ventriculare (relaxare isovolumetrică), apoi urmează umplerea ventriculară, care se realizează la presiuni variabile (relaxare auxotonică). Relaxarea auxotonică este influenţată de rigiditatea pasivă. Relaxarea pasivă (rigiditatea) reprezintă modificarea presiunii intracamerale indusă de modificările

de volum (dP/dV), invers proporţional distensibilităţii. Ea este influenţată de proprietăţile viscoelastice ale miocardului. Matricea extracelulară include colagen, fibronectină şi elastină, dar şi mai este o sursă de factori de creştere. Adeziunea cardiomiocitului către matricea extracelulară este realizată via integreline, receptori membranari, care transduce excitaţia mecanică din ambianţa celulei într-o cascadă de evenimente enzimatice intracelulare. Matricea de colagen este determinanta majoră a rigidităţii miocardului, iar excesul acesteia cauzează disfuncţie diastolică.

Definiţie şi importanţă clinică

Insuficienţa cardiacă diastolică (ICD) este un sindrom clinic caracterizat prin semne şi simptome ale IC în prezenţa unei FE păstrate (≥0.50) şi funcţiei diastolice anormale[2].

Disfuncţia diastolică (DD) este definită ca anomalii de umplere şi relaxare ventriculară [2].

Deci, dacă DD descrie o anomalie a proprietăţilor mecanice ale cordului, ICD descrie un sindrom clinic.

DD este responsabilă pentru circa 40% din toate cazurile de insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) [2]. Prevalenţa este semnificativ mai înaltă la afro-americani, femei şi progresează odată cu vârsta, astfel că după 80 ani depăşeşte pe cea a IC sistolice. O anchetă Framingham arată că 50% din pacienţi cu IC au funcţie sistolică păstrată, mortalitatea anuală fiind de 6,2%, comparativ cu 18,9% la pacienţi cu IC prin disfuncţie sistolică [3]. Rata anuală a mortalităţii prin ICD reprezintă 2-3% [4]. Studiile prospective, care examinează prevalenţa ICD printre pacienţii spitalizaţi, au arătat că aceasta reprezintă aproximativ 50% printre pacienţii cu vârstă peste 70 ani [3]. Dovezile demonstrează că la această categorie de pacienţi rata mortalităţii prin ICD este virtual similară cu cea prin IC sistolică [2]. Costul estimat al tratamentului pacienţilor cu ICD reprezintă 25% din costul total al tratamentului ICC [2].

Tabloul clinic

Semnul cel mai precoce al ICD este dispneea la efort. Rigiditatea camerală sporită determină impotenţa creşterii volumului telediastolic la efort. Ca rezultat, volumul-bătaie nu va spori adecvat necesităţilor şi se va instala congestia venoasă pulmonară, care poate să se manifeste prin dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee în caz de puseu hipertensiv, tahidisritmii.

Examenul fizic evidenţiază distensie venoasă cervicală (50%), fibrilaţie atrială (peste 75% din pacienţi cu ICD), zgomotul III-IV cardiac, raluri pulmonare, deplasarea apexului cardiac [2].

Cauzele principale ale ICD sunt [3]:

1. Reducerea distensibilităţii diastolice VS prin:
- diminuare primitivă a distensibilităţii camerei VS prin alterare intrinsecă a miocardului (cardiomiopatii restictive prin hemocromatoză, fibroză şi amiloidoză);
- o îngroşare parietală prin remodelare concentrică a VS, întâlnită în HTA, stenoză aortică şi cardiomiopatie hipertrofică. VS se contractă bine, dar rigid, se umple greu, antrenând o reducere a volumului telediastolic şi o creştere importantă a presiunii telediastolice şi a presiunii in amonte;
- o prelungire ischemică a relaxării;
- compresie extrinsecă (tamponada pericardică).

2. Încetinirea relaxării. Relaxarea VS poate fi prelungită în caz de remodelare concentrică a VS (HTA, cardiomiopatii hipertrofice, ischemie miocardică, infiltraţie parietală cu substanţă nemusculară), când umplerea este încetinită şi necesită pentru a fi optimă toată durata diastolei. Când aceasta e redusă, de ex. în tahicardie, umplerea este insuficientă cu condiţionarea: creşterii presiunii in amonte în atriul stâng cu periclitarea golirii acestuia, rezamorsarea VS cu reducerea volumului sistolic şi oferind explicaţia absenţei simptomelor funcţionale între puseuri.

3. Dereglări de ritm. În tahidisritmii (fibrilaţie atrială), când relaxarea este încetinită, contracţia atrială poate furniza 40% din umplere, iar dispariţia ei duce la apariţia unui puseu congestiv.

ICD se caracterizează printr-o creştere a presiunii de umplere a VS, coexistând cu o funcţie sistolică păstrată. În primul timp, VS se umple prin creşterea presiunii in amonte (atriul stâng, apoi capilarul pulmonar) cu apariţia semnelor congestive şi riscului de disritmii atriale. Într-un stadiu mai evoluat, VS nu se poate umple complet în telediastolă, deoarece volumele telediastolic şi sistolic sunt reduse.

Se cunosc 3 stadii ale DD [2]:

Stadiul I: reducerea umplerii ventriculare în protodiastolă în prezenţa unei presiuni normale în VS şi AS cu complianţă nealterată. Complianţa reprezintă distensibilitatea VS sau modificările de volum faţă de variaţiile de presiune (dV/dP). Clinic, pacientul este asimptomatic în repaus, dar poate prezenta reducerea capacităţii de efort, datorită umplerii ventriculare anormale.

Satadiul II (pseudonormalizare): presiunea de umplere a AS şi VS sporesc, iar complianţa VS scade semnificativ. Clinic pacienţii prezintă dispnee de efort.

Stadiul III (final): alterare restrictivă severă a umplerii ventriculare şi complianţă ventriculară redusă sever. Clinic, pacienţii prezintă diminuarea marcată a capacităţii funcţionale, disritmii atriale (fibrilaţie atrială, aritmii supraventriculare). Acest stadiu reprezintă, de fapt, insuficienţa cardiacă diastolică.

The European Study Group on Diastolic Heart Failure propune 3 condiţii obligatorii pentru diagnosticarea ICD [5]:
- Semne sau simptome de ICC;
- Funcţie sistolică normală sau uşor compromisă
- Dovezi ale anomaliilor de relaxare, umplere, distensibilitate sau rigiditate diastolică.

Aceste criterii au fost supuse numeroaselor critici, astfel că Levi şi Vasan înaintează criteriile proprii pentru diagnosticarea ICD [6]:
- Semne şi simptome clinice certe de ICC, care răspund la tratament diuretic;
- Dovezi obiective ale funcţiei sistolice păstrate (FE>0.50) timp de 72 ore de la un eveniment acut, asociat ICC;
- Dovezi obiective ale DD.

Explorări complementare

Examenul radiologic denotă stază venocapilară pulmonară perihilară, cardiomegalie sau indice cardiotoracic normal.

Măsurarea funcţiei diastolice

Cateterismul stâng permite evaluarea funcţiei diastolice pasive a VS prin calculul rigidităţii camerale, conţinând presi-

unea telediastolică şi volumul VS, presiunea diastolică minimă, presiunea diastolică cu/sau fără umplere rapidă şi contribuţia atrială. Metoda este considerată „standard de aur" în evaluarea funcţiei diastolice VS.

Examenul Doppler ecocardiografic este o metodă neinvazivă şi sigură de evaluare a funcţiei diastolice şi se realizează prin măsurarea presiunilor şi volumelor cu obţinerea unei curbe, care descrie în telesistolă o linie dreaptă, care caracterizează elastanţa maximă şi în diastolă o curbă, care caracterizează complianţa ventriculară. Alterarea funcţiei sistolice modifică curba elastanţei, iar alterarea funcţiei diastolice modifică curba complianţei. În ICD organismul are de ales între a restaura presiunile normale şi a suporta un debit cardiac scăzut sau să menţină debitul cu preţul unei presiuni crescute, astfel că curba respectivă se deplasează în sus şi la stânga.

Evaluarea funcţiei diastolice poate fi divizată în mod arbitrar în determinarea parametrilor relaxării active şi rigidităţii pasive. Parametrii relaxării active sunt:

• Viteza maximă a fluxului mitral (E) – viteza fluxului transmitral în protodiastolă. Pe parcursul relaxării ventriculare, odată cu descreşterea presiunii VS, viteza fluxului transmitral creşte, generând unda E la examenul Doppler ecocardiografic. În mod normal, viteza cea mai mare a fluxului transmitral se înregistrează în diastola precoce (protodiastolă), imediat după deschiderea valvei mitrale (VM). Creşterea treptată a presiunii în VS determină descreşterea gradientului presional transmitral. Rata descreşterii gradientului presional este denumită timpul de decelerare a undei E (TD), care este un indicator al complianţei ventriculare; cu cât presiunea în VS creşte mai rapid, cu atât devine mai scurt TD.

• Contracţia atrială (unda A) – reprezintă gradientul presional transmitral în telediastolă, produs de contracţia atrială. Presiunea în AS creşte odată cu contracţia atrială în faza IV a diastolei (telediastolă), sporind gradientul presional transmitral şi producând o nouă deflecţie la examenul Doppler ecocardiografic, determinând viteza undei A mitrale. Contracţia atrială depinde de complianţa, volumul şi contractilitatea AS, deoarece aceasta are loc în mod normal după relaxarea completă a VS. Dat fiind faptul, că contribuţia contracţiei atriale la umplerea VS în diastolă reprezintă ~ 30%, la examenul ecocardiogradic unda A mitrală are o amplitudine mai mică comparativ cu unda E mitrală, iar raportul E/A>1.

Modificările ecocardiografice conform stadiilor de progresie a DD sunt:

Stadiul I – dimensiunile AS sunt normale, dar la examenul ecocardiografic poate apărea „hipocontractil". Funcţia sistolică este normală. Velocitatea fluxului transmitral în protodiastolă (unda E) e puţin redusă, velocitatea undei A puţin majorată, raportul E/A≤1 şi TD prelungit.

Stadiul II – velocitatea fluxului transmitral apare normală (creşterea vitezei undei E şi diminuarea vitezei undei A), iar TD e normal din cauza sporirii presiunii în AS în contrapunere descreşterii presiunii în VS în protodiastolă. Această pseudonormalizare poate condiţiona erori de diagnostic ai DD. AS este mărit în dimensiuni, iar presiunea telediastolică în AS şi VS sunt crescute.

Stadiul III – presiunile de umplere sunt marcat majorate, AS hipocontractil, mărit în dimensiuni. Presiunea în AS e mărită, dar viteza fluxului transmitral protodiastolic scade brusc din cauza majorării rapide a presiunii în VS necompliant, astfel că telediastola produce o umplere minimă sau chiar absenţa ei.

Mai recent, relaxarea activă isovolumetrică este cuantificată prin calculul

- peak-ului descreşterii instantanee a presiunii VS imediat după închiderea VAo (-dP/dt);
- timpului de relaxare isovolumetrică (TRIV) – intervalul de timp de la închiderea VAo şi până la deschiderea VM;
- timpului descreşterii presiunii isovolumetrice a VS (τ). Acesta este cel mai utilizat parametru de evaluare a relaxării isovolumetrice şi reflectă timpul necesar descreşterii presiunii în VS cu 2/3 de la iniţial.

Distensibilitatea sau complianţa VS (relaxarea auxotonică) (dV/dP) promovează dovezi diagnostice suplimentare pentru DD şi se caracterizează prin creşterea presiunii telediastolice VS sau presiunii venopulmonare medii în prezenţa unui volum telediastolic normal sau scurtarea TD a undei A. Poate fi examinată atât prin examen Doppler ecocardiografic, cât şi prin metode radionuclide şi RMN.

Rigiditatea se contrapune distensibilităţii şi e definită ca modificarea presiunii indusă de modificările de volum (dP/dV). Este de fapt, rezistenţa VS la presiunea sistolică înaltă; este mai mică la volume mici şi sporeşte la volume mai mari.

Dopplerul tisular evaluează viteza de relaxare regională. Ventriculografia isotopică determină indicii de umplere ventriculară rapidă şi e mai practică decât Dopplerul cardiac, datele furnizate fiind mai uşor de interpretat.

În final, determinarea nivelului seric al neurohormonului peptidului natriuretic B este un test sanguin important în evaluarea ICD. Peptidul natriuretic atrial (ANP) şi peptidul natriuretic B (BNP) sunt sintetizaţi de către miocitele atriale şi respectiv ventriculare. Sporirea presiunii în AS se soldează cu eliberarea imediată a ANP, în timp ce BNP reflectă o suprasolicitare cu volum sau presiune de durată. Ca răspuns la stresul hemodinamic, BNP este eliberat în circulaţia sangvină cu inducerea natriurezei, vasodilataţiei, inhibiţiei sistemului renin-angiotensină-aldosteron. BNP este un marcher biochimic puternic al disfuncţiei diastolice atunci, când disfuncţia sistolică este absentă. Activitatea plasmatică sporită a BNP este un predictor independent pentru ICC, este mai exact decât datele clinice pentru diferenţierea cauzelor de dispnee.

Tratamentul DD

La fel ca şi în IC sistolică, se recomandă evitarea efortului fizic marcat şi dieta cu restricţie de sare. Suprasolicitarea fizică determină creşterea frecvenţei contracţiilor cardiace şi scurtarea diastolei cu majorarea anormală a presiunii în AS.

Nu există un tratament farmacologic lusitrop specific ICD. Principiile generale de management, recomandate de ACC/AHA [7], prevăd controlul hipertensiunii arteriale, prezervarea ritmului sinusal, înlăturarea ischemiei miocardice şi diminuarea suprasolicitării cu volum.

Reglatorii fluxului ionic includ blocantele canalelor de Ca2+ şi agenţi Ca2+-sensibilizatori. Antagoniştii canalelor de Ca2+ ameliorează relaxarea miocardică şi cresc umplerea ventriculară. Ele scad concetraţia citosolică de Ca2+ şi reduc postsarcina. Antagoniştii nondihidropiridinici (diltiazem, verapamil) pot fi benefici în această situaţie, deoarece nu

produc vasodilatație periferică și activare simpatică. Agenții Ca2+-sensibilizatori sporesc sensibilitatea miofilamentelor către Ca2+ cu efect inotrop pozitiv. Levosimendanul prezintă un inotropism moderat, iar la pacienții cu stadii finale de ICC acesta sporește rata relaxării miocardice. La concentrații înalte, levosimendanul inhibă fosfodiesteraza III.

Intervenții asupra sistemului nervos autonom. Agoniștii ß-adrenergici, ca Xamoterolul, sporesc AMP-c intracelular și prin aceasta acționează direct asupra lusitropiei, prezentând o potență lusitropică de 4 ori mai înaltă decât inotropică. Totuși, utilizarea de durată a acestui grup de medicamente este însoțită de creșterea mortalității și morbidității prin IC. ß-adrenoblocantele sunt recomandate pentru efectul lor bradicardisant, prelungesc diastola și ameliorează condițiile de umplere ventriculară și ale relaxării. Carvedilolul, ß-blocant cu proprietăți de α1-antagonist, determină vasodilatație cu diminuarea postsarcinii și tensiunii parietale ale VS, ameliorează sensibilitatea baroreceptorilor cu devierea sistemului nervos autonom de la hiperreactivitate simpatică și micșorează stressul oxidativ. Datorită acestor efecte carvedilolul este recomandat în tratamentul IC.

Inhibitorii de fosfodiesterază, enzimă care catalizează degradarea ATP cu formarea AMP-c, amplifică contractilitatea miocardică. Milrinona pare să accelereze captarea Ca2+ de către reticulul endoplasmatic (RE) via creșterea activității Ca2+-ATP-azei reticulare. Acest grup de medicamente poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu exacerbări acute ale ICC, dar cu probabilitatea sporirii mortalității.

Agenți neurohumorali – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC), antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA) și antagoniștii aldosteronului, sunt utilizați pentru ameliorarea relaxării ventriculare și încetinirea /reversia remodelării VS.

Astfel, cel mai bun tratament al DD/ICD este cel etiologic.

Concluzii

DD joacă un rol major în ICC și progresia majorității patologiilor cardiovasculare. Semnele și simptomele cele mai precoce ale ICD includ dispnee de efort și fibrilația atrială. Chiar dacă cateterismul cardiac rămâne a fi „standardul de aur" în evaluarea diagnostică a DD, ecocardiografia Doppler reprezintă o metodă practică și de încredere pentru stadializarea ICD.

În pofida absenței unor date certe referitoare la tratamentul specific al ICD, recomandările curente prevăd identificarea cauzelor, înlăturarea factorilor de risc modificabili, controlul semnelor și simptomelor și încetinirea progresiei proceselor cardiomiopatice.

Bibliografie

1. PENELOPE, S.,VILLARS, SHANNAN K. HAMLIN et all.-Role of Diastole in Left Ventricular Function, I: Biocnemical and Biomechanical Events. Am J of Critical Care. 2004; 13(5):394-402.
2. PENELOPE S.VILLARS, SHANNAN K. HAMLIN et all.-Role of Diastole in Left Ventricular Function, II: Biocnemical and Biomechanical Events. Am J of Critical Care. 2004; 13(6):453-468.
3. RADU S., MĂDĂLINA RADU – Insuficiența cardiacă diastolică. EMC.ro/23.03.2004.
4. ZILE M., DIRK L. – New concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. Diagosis, Prognosis and Measurements of Diastolic Function. Circulation.2005; 105:1387-1393.
5. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J.1998; 19:990-1003.
6. VASAN R. S., LEVY D. –Defining diastolic heart failure: a call for standartized diagnostic criteria. Circulation.2000; 101:2118-2121.
7. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult . Circulation. 2005;112:e154-e235.

MODELUL CONCEPTUAL AL GENEZEI PROCESELOR DISPLASTICE DIN SEGMENTUL LOMBOSACRAL AL COLOANEI VERTEBRALE (studiu analitic)

THE CONCEPTUAL MODEL OF GENESIS OF DYSPLASTIC PROCESS AT LOMBAR-CROSS REGION OF VERTEBRAL COLUMN

Nicolae Şavga jr.[1], Nicolae Şavga[2], В. А. Куценко[3]

[1] - doctor în medicină, conferenţiar cercetător, Centrul Naţional Ştiinţifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu", Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF; „Nicolae Testemiţanu", laboratorul „Infecţii chirurgicale la copii"

[2] - doctor habilitat în medicină, professor universitar, Centrul Naţional Ştiinţifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu", Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF; „Nicolae Testemiţanu"

[3] - доктор медицинских наук, ГУ Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко, АМН Украины, Харьков

Rezumat

Echilibrul vertebro-pelvian sagital al persoanelor sănătoase înseamnă o combinaţie adecvată între parametrii de formă ai coloanei şi bazinului. Forma bazinului, definită de indicele pelvic, determină poziţionarea capătului sacral. Forma coloanei se modifică de la un spate plat până la un spate cifotic. Forma coloanei se adaptează configuraţiei bazinului, iar gradul lordozei creşte în paralel cu valoarea înclinaţiei sacrale, asigurând un raport favorabil între coloană şi bazin. În unele cazuri, însă, acest raport este incorect, iar coloana poate fi îndoită inclusiv la un indice pelvic inferior sau poate aparte plată la valori elevate ale indicelui pelvic. Aceste combinaţii pot fi mecanic ineficiente şi astfel se poate explica apariţia durerilor posturale în segmentele inferioare ale spatelui. Eventuale studii ulterioare, care să compare bazele de date ale populaţiei normale cu cele apreciate pe fond de patologie (dereglări vertebrale), ar putea descifra dacă există în realitate forme mai bune de bazin şi nişte proporţii mai adecvate între coloană şi bazin pentru realizarea unui echilibru sagital perfect, şi dacă se poate explica printr-un scenariu mecanic apariţia durerii spinale joase.

Summary

The vertebral-basin sagital balance at healthy persons – is a combination between the vertebral and basinal parameters of form. The form of the basin quantatively determined as basin member, shows the position of the cross end. The form of the vertebral column changes, from flat to bent back. The form of the vertebral column is adapted to the basin form, the grade of lordosis grows along with the meaning of the cross bending, ensuring a god relationship between the vertebral column and basin. But in some cases, this interrelation is incorrect, and the vertebral column can be bended at at a lower basin rate or flat at a higher rate of the basin number. This combination in mechanically ineffective and this can be one of the reasons of appearance of the positions diseases in lower back sides. The further studies, comparing normal population database with pathology database (with vertebral breaches), will allow to define, is there best forms of the basin and the best correlations between spine and basin for optimum sagital balance, and will be able mechanically to explain the pain in lower division of the back.

Reperele teoretice de constituire a modelului conceptual

Conform clasamentelor de sistem elaborate de V. M. Gluşkov şi colab. (1), toate sistemele se subdivid în trei clase.

Sisteme deterministe (genetice), care se manifestă obligatoriu, indiferent de factorii aleatorii de mediu, când deteriorarea sistemului este condiţionată doar de calităţile interioare ale sistemului în sine.

Sisteme probabilistice (aleatorii), condiţionate doar de acţiunea mediului, indiferent de calităţile interioare ale organismului uman, de exemplu suprasolicitările, prin care dereglarea sistemului se relaţionează doar de factorii externi.

Sisteme probabilist-deterministe (plurifactoriale), condiţionate atât de proprietăţile interioare ale organismului uman, cât şi de influenţa factorilor de mediu exterior, care sunt de caracter aleator.

Homeostazia sistemului poate rămâne în echilibru un termen indefinit, dacă nu intervine acţiunea factorilor din afară, dar atunci când calităţile interioare ale sistemului acţionează concomitent cu factorii patogeni din exterior sistemul se poate defecta.

Afecţiunile policondiţionate apar datorită calităţilor interioare deficiente în condiţia expunerii la factori de mediu patogeni. Factorii interiori sunt definiţi de predispunerea ereditară, care însumează o multitudine de caracteristici. Cantitatea acestor caracteristici depinde de anomaliile condiţionate genetic, de statutul sistemului endocrin, cardiovascular, a celui imun, digestiv, de starea sistemului nervos central şi periferic etc. Factorii patogeni de mediu extern sunt la fel de numeroşi: gravitaţia, radiaţiile ionizante, factorii meteo, infecţiile bacte-

riene şi virale, fumatul, alcoolul etc.Modelarea teoriei despre originea (geneza) afecţiunii multifactoriale este posibilă doar dacă se iau în calcul toate calităţile interioare ale organismului în raport cu toţi factorii de mediu patogen care concură, dar pentru că şirul de proprietăţi ale mediului intern tinde spre infinit, iar numărul de factori patogeni ai mediului este nelimitat, adevărata origine a deformaţiilor de coloană, cum ar fi cazului domeniului abordat de noi, se poziţionează tot mai aproape, dar nu se poate atinge la modul definitiv. Iată de ce singura cale posibilă la momentul actual este cea de cunoaştere a caracteristicelor umane dominante, condiţionate de predispoziţiile ereditare şi a factorilor primordiali de mediu exterior cunoscuţi la moment. Orice teorie modernă despre deformarea coloanei, cât de perfectă ar fi, este doar de eatpă şi se va perfecţiona pe măsura afluxului de cunoştinţe noi sub acest aspect .

Noţiuni (poziţii) de suport

Pentru crearea modelului conceptual al genezei displazice este neaparată prezenzarea poziţiilor incipiente care pot fi considerate demonstrate sau anxiome.

Principalele motive ale factorilor, patologiilor multifactotiale se înpart în două grupe:

- caracteristica particularităţilor interne ale organismului;
- factorii mediului extern.

Factorii de mediu intern se disting sub aspect funţional şi structural.

Factorii funcţionali se considereă drept reacţii ale organismului în anasamblu: adaptarea, homeostazia, compensarea, degenerarea, factorii trofici. La cei structurali se atribuie factorii de ordin antomic şi cei histologici. În ceea ce se referă la geneza proceselor displastice ţin segmentul lombosacral al coloanei vertebrale, atunci printre cauzele de gen structural cele mai importante se consideră următoarele circumstanţe:

- displaziile segmentelor vertebrale motorii (SVM);
- parametrii anatomici ai echilibrului vertebro-pelvian;
- modificarea histopatologică a elementelor SVM în urma proceselor degenerative.

Deformabilitatea complexului anterior al SVM creşte în cazul corpilor vertebrali de formă alungită, la majorarea înălţimii discale, diminuarea apofizelor vertebrale trasverse (suprafaţă de ≤ 3 cm2). Fermitatea complexului posterior de sprijin descreşte (deformabilitatea creşte) în caz de: aplazia sau hipoplazia apofizelor articulare, spina bifida oculta, hipoplazia apofizelor spinoase şi arcurilor vertebrale, hipoplazia segmentului interarticular al arcului sau defectele acestuia. Şi din contra, fermitatea complexului de sprijin posterior creşte (deformabilitatea scade) în: hiperplazia apofizelor articulare, hiperplazia arcurilor şi apofizelor spinoase.

Fermitatea SVM se diminuează în urma proceselor destructive patologice sau poate creşte din nou în urma proceselor reparative.

Complexul vertebro-sacral, fiind un element al sistemului locomotor, are funcţia de menţinere a poziţiei de verticalitate a corpului prin minimizarea efortului muscular şi repartiţia optimă a sarcinilor. Construcţia şi funcţionarea complexului vertebro-sacral se defineşte prin noţiunea de pârghie vertebro-sacrală frontală şi sagitală (PVS), care se implică definitoriu în geneza proceselor displastice din segmentul lombosacrat al coloanei vertebrale.

Parametrii PVS se compun din parametrii coloanei şi ai bazinului. Există câţiva parametri definiţi. Cei mai adecvaţi şi recunoscuţi sunt parametrii definiţi de către G. Duval-Beaupere [10, 11]. Conturul sagital al coloanei vertebrale variază şi este specific pentru fiecare subiect. Modificarea conturului sagital este legată intim cu deviaţiile centurii scapulare. Parametrul anatomic principal al bazinului, denumit înclinarea bazinului (incidenţa), este esenţial pentru reglarea echilibrului pelvian (parametrii PVS sunt arătaţi în Fig. 1).

Parametrii vertebrali includ şi cifoza toracică (CT) şi lordoza lombară (LL) măsurată în grade. La parametrii pelvieni se referă de asemenea: I – înclinarea bazinului, ST – înclinarea în sens orizontal a suprafeţei superioare a sacrului, PT – deviaţia pe verticală a bazinului. I parametru este stabil la fiecare individ, parametrii ST şi PT sunt valori constante, suma lor fiind egală cu 1.

Parametrii PVS sunt interdependenţi. Conform datelor de analiză regresională Legaye et al. (20,21,22) la un subiect normal: LL = 0,32TK - 0,06PI + 1,12ST - 0,79 PT ± 5,51.

După datele lui Duval-Beaupere [233, 234]:
LL = (1,087 SS + 21,61) ± 4,16
ST = (O,548PI + 12,07) ± 6,39
La persoane sănătoase după Duval-Beaupere [233,234]:
ST=40,54□ , PT=10,84□, I=51,4□(la copii I= 47,4□), LL=59,6□

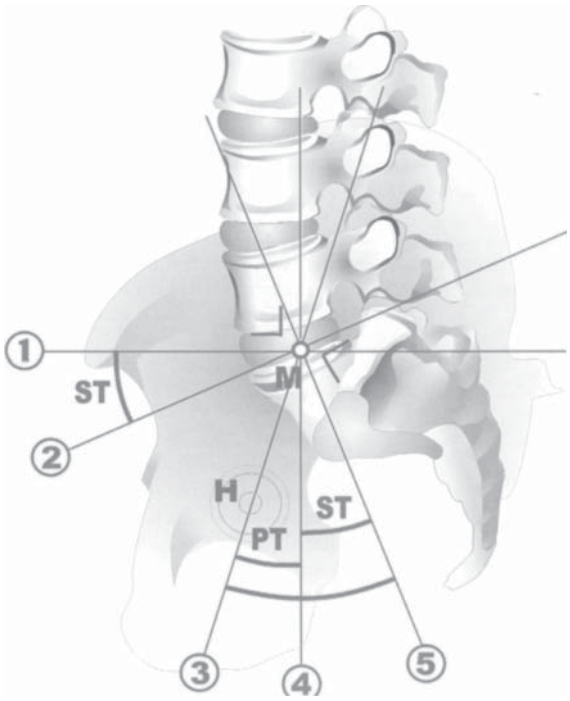

Figura 1. ***Modificarea deviaţiei sacrului (ST),înclinării bazinului (PT) şi a ungiului de expresie (incidence) (I) pe radiografiilede profil.***

Drept repere servesc punctul median M al laminei superioare de joncţiune a vertebrei S1, planul laminei superioare a vertebrei S1 (2) şi centrul H al capurilor osului femural, suprapuse una peste alta pe radiografii (linia 5) perpendicular la planul laminei superioare de joncţiune (S1). ST desemnează unghiul dintre liniile 1 şi 2, PT . unghiul între liniile 3 şi 4, şi 1 unghiul între liniile 3 şi 5. Dar pentru că liniile 4 şi 5 sunt perpendiculare cu liniile 1 şi 2, atunci ST de asemenea se poate prezenta ca fiind unghiul dintre liniile 4 şi 5, aşa că I = PT + ST

Prin urmare, configuraţia coloanei în secţiune sagitală se determină de următorii parametri (Fig. 2): cu cât mai mare

este I, cu atât mai accentuată este lordoza în poza verticală. Şi din contra, în cazul unor valori mai reduse ale parametrilor bazinului este mai puţin exprimată lordoza lombară şi cifoza toracică.

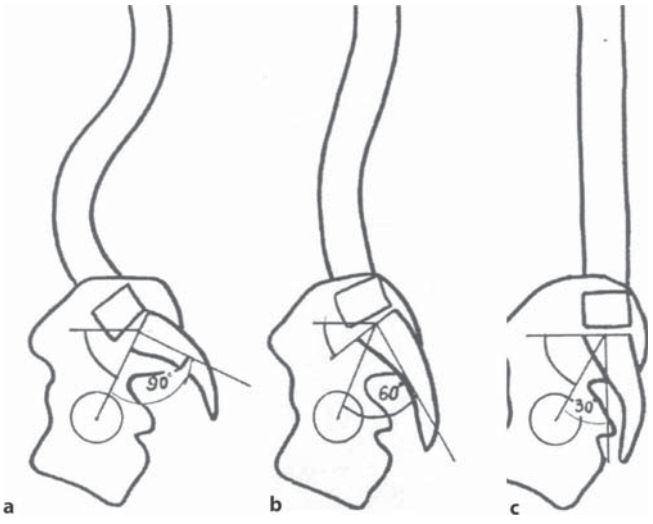

Figura 2. ***Variante de configuraţie a coloanei vertebrale în funcţie de parametrii bazinului:***
a) I=90° (hiperlordotică); b) I=60 (normală); c) I=30° (hipolordotică).

Reflecţiile relatate anterior se referă la parametrii EVPS, dar exact la fel se pot interpreta şi parametrii echilibrului sagital regional şi intsegmental.

Funcţia de menţinere sau de schimbare a poziţiei aparatului locomotor în spaţiu este determinată de sistemul de control postural. Acest sistem deţine un rol important în susţinerea echilibrului vertebro-pelvian, iar dereglarea subsistemului senzorial, ca şi a celui motor, generează dezechilibre, redistribuirea patogenă a solicitărilor şi tensiuni excesive diformizante pe anumite elemente ale SVM.

Sistemul de control al poziţiei spaţiale a corpului, în particular a poziţiei verticale se compune din două subsisteme: senzorial şi motor. Subsistemul senzorial dispune de un acceptor de informaţie proprioceptivă, vestibulară şi vizuală despre poziţia posturală, un bloc de ghidare cu element care decide corectitudinea sau incorectitudinea pozei şi semnalizează subsistemului motor.

Datele emise de subsistemul senzorial parvin în calitatea de date iniţiale spre acceptorul sistemului motor, iar informaţia este prelucrată de către blocul de ghidare a subsistemului motor după care se decide strategia de menţinere a poziţiei adoptate sau corectarea acesteia.

Rezultatul de acţiune a aparatului locomotor este analizat de subsistemul senzorial şi se emite o nouă decizie etc.

Eroarea subsistemului senzorial, când se adoptă o soluţie incorectă vizavi de poziţia adecvată sau faţă de o poziţie inadecvată, conduce la emiterea unei decizii eronate a subsistemului motor în raport cu strategia de menţinere a pozei incorecte sau cu strategia motorie de modificare a pozei corecte. Şi în primul şi în al doilea caz erorile subsistemului senzorial conduc la destabilizarea echilibrului vertebro-pelvian.

În fiecare din aceste situaţii discorecţia posturală stabilă conduce la blocajul funcţional al SVM prin concursul reflexelor, redistribuirea miotonice necondiţionate, prin suprasolicitările miogene ale anumitor elemente ale SVM, redistribuirea solicitărilor şi prin stările de încordare deformantă.

Forţele gravitaţionale şi momentele miogene care acţionează asupra SVM se sumează algebric. Gravitaţia, mai exact solicitările excesive sau discordante, constituie un factor patologic universal în majoritatea covârşitoare a maladiilor ortopedice, în particular şi acelor ce afectează coloana şi articulaţiile.

În biomecanică unul din parametrii de suport este geometria maselor, care reprezintă o totalitate de parametri, ce permit determinarea masei oricărui segment de corp uman, modelarea axelor de inerţie a unor segmente separate de corp sau a corpului în ansamblu. Cel mai important parametru de geometrie a maselor este centrul comun de greutate (CCG).

În raport cu coloana şi bazinul centru CCG se apreciază pe zona suprasacrală a corpului. În punctul marcat de coordonatele CCG acţionează o forţă de gravitaţie, care echivalează cu masa şi este orientată vertical spre inferior (spre centrul Pământului). Cu ajutorul metodei barocentrometrice G. Duval-Beaupere [11] s-a determinat că CCG se poziţionează de asupra segmentullui coxofemural al corpului în faţa corpului vertebral Th9. După datele lui G.Duval-Beaupere, raportul dintre axul CCG al coloanei şi bazinului defineşte EVPS. Axul CCG trece prin faţa premontoriumului, la distanţa de 3,5 cm spre înapoia centrului schiţat între capurile de os femural (al articulaţiilor coxofemurale).

Factorii patogenetici şi sanogenetici la care ne-am referit şi care determină dezvoltarea procesului displastic au fost redaţi panoramic în Tabelul 1.

Tabelul 1

Factorii patogenetici şi sanogenetici care concură la developarea procesului displastic

Factori patogenetici	Factori sanogenetici
Dezechilibru vertebro-pelvian sagital (diminuarea sau majorarea I, ST, deviaţia în sens negativ sau pozitiv a axului CCG în raport cu articulaţiile coxofemurale şi segmentul lombosacral).	Echilibru vertebro-pelvian sagital (I şi ST optime, poziţionarea optimă a axului în raport cu articulaţiile coxofemurale şi segmentul lombosacral)
Displazii ale segmentului lombosacral care diminuează fermitatea (cresc deformabilitatea) sau, din contra, cresc exagerat rigiditatea segmentului lombosacra	Structură normală a segmentului lombosacral.
Procese degenerative	Procese reparatorii
Defecţiunea sistemului senzorio-motor de control al poziţiei (apariţia blocajelor funcţionale şi a suprasolicitărilor musculare în SVM)	Funcţionarea normală a sistemului de control senzorio-motor.

Coraportul dintre factori patogenetici şi factori sanogenetici este cel care determină apariţia procesului displastic şi progresiunea acestuia, stoparea apariţiei sau anularea progresiunii acestuia.

Unica modalitate directă de lichidare a dezechilibrului pozitiv sau negativ al segmentului lombosacral este apariţia (formare) listezei anterioare sau posterioare a vertebrei (ante- sau retrolistezis).

Reieşind din mecanismele de apariţie a dislocării vertebrale ca modalitate directă de restabilire a EVPS, ipotetic se cere desenarea unui mecanism indirect de diminuare a disbalanţei pe calea luxaţiei sacrului în raport cu oasele bazinului la nivelul articulaţiilor sacroiliace.

Se ştie că în antilisteză pentru reducerea parametrului ST, adică creşterea suprafeţei de sprijin a corpului vertebral Ls, se produce retroversia bazinului cu verticalizarea osului sacral. Planşeul superior SI se situează mai orizontal, în schimb articulaţiile coxofemurale se detaşează şi mai mult de la axul CCG şi dezechilibrul vertebro-pelviană se accentuează şi mai mult. În caz de retrolistezis apare un tablou inversat.

Acţiunea suprasarcinii gravitaţionale asupra segmentului lombosacral din cauza dezechilibrării suportului sacral (creştere sau diminuare) determină posibilitatea potenţială de formare a ante- sau retrolistezei, care se poate realiza sau nu. Cât de puternice nu ar fi forţele gravitaţionale, care acţionează asupra segmentului lombosacral, ele nu vor atinge limita de rezistenţă ce li se opune prin DIV şi complexul posterior de suport şi nu vor produce leziuni, dar ele suscită forţe reactive de orientare inversă dezvoltate de tensiunile interioare ale ţesuturilor vizate, adică stări de tensiune deformantă a SVM. Cu cât mai mică este siguranţa şi rezistenţa SVM, cu atât mai mare devine probabilitatea transformării deformaţiei posibile în una reală. Anume generarea de tensiuni excesive repetate şi cumulative determină modificarea SVM conform legii lui J. Wolffa [22].

În caz de defecţiune a sistemului senzorial-motor de control postural, pe lângă forţele de gravitaţie, asupra SVM acţionează forţele miotonice, prin blocajul funcţional.

În condiţia rezistenţei scăzute a SVM (displastice sau destructive) suprasolicitarea lui prin dezechilibrarea vertebrosacrală şi blocadele funcţionale cu tensionare musculară persistentă (în principal a m. iliopsoas), generează starea de tensiune deformantă a SVM, care conform legii lui J. Wolffa, va aduce la remodelarea acestuia în vederea atenuării sau anulării disbilanţului sagital. Ante- sau retrolisteza sunt o modalitate specială de compensare a dezechilibrului vertebro-pelvian.

De rând cu displazia, un alt factor cauzativ al deformaţiilor din segmentul vertebral lombar sub formă de hiperlordoză sau cifoză, precum s-a menţionat pe exemplul antelistezei şi retrolistezei, este dezechilibrul VPS (creşterea sau reducerea parametrilor I şi ST). Prin urmare, legităţile de suscitare a deformaţiilor adverese de acest gen sunt similare.

Concluzii

Echilibrul vertebro-pelvian sagital al persoanelor sănătoase înseamnă o combinaţie adecvată între parametrii de formă ai coloanei şi bazinului. Forma bazinului, definită de indicele pelvic, determină poziţionarea capătului sacral. Forma coloanei se modifică de la un spate plat până la un spate cifotic. Forma coloanei se adaptează configuraţiei bazinului, iar gradul lordozei creşte în paralel cu valoarea înclinaţiei sacrale, asigurând un raport favorabil între coloană şi bazin. În unele cazuri, însă, acest raport este incorect, iar coloana poate fi îndoită inclusiv la un indice pelvic inferior sau poate aparte plată la valori elevate ale indicelui pelvic. Aceste combinaţii pot fi mecanic ineficiente şi astfel se poate explica apariţia durerilor posturale în segmentele inferioare ale spatelui. Eventuale studii, care să compare bazele de date ale populaţiei normale cu cele apreciate pe fond de patologie (dereglări vertebrale), ar putea descifra dacă există în realitate forme mai bune de bazin şi nişte proporţii mai adecvate între coloană şi bazin pentru realizarea unui echilibru sagital perfect, şi dacă se poate explica printr-un scenariu mecanic apariţia durerii spinale joase.

Bibliografie

1. ГЛУШКОВ, В. М. Методы математической биологии: общие методы анализа биологических систем. Киев.: Вища школа, 1980. 289 с.
2. КОЗЫРЕВ, Г. С. Возрастные особенности положения центра тяжести у человека. Ученые записки Харьковского гос. университета. Труды института биологии. 1947. Т. 25. с. 259-274.
3. КОЗЫРЕВ, Г. С. Методика определения центра тяжести и ее значение при исследовании ортопедических больных. Ортопедия, травматология и протезирование. 1939. №2. с. 82-89.
4. КОРЖ, Н. А., ПРОДАН, А. И., КОЛЕСНИЧЕНКО, В. А. Концептуальная модель патогенеза остеохондропатии позвоночника. Ортопедия, травматололгия, протезирование. 2001.№3.с.81-90.
5. МИТБРЕЙТ, И. М., БЕЛЕНЬКИЙ, В. Е. О положении равнодействующей веса тела у больных спондилолистезом. Труды Рижского НИИ травматологии и ортопедии. 1975. Т.13. с. 407-411.
6. СИМЕНАЧ, Б. И. Теоретико-методологическое обоснование концепции "Ортопедическая артрология". Ортопедия, травматология и протезирование, 1994. – N 23. - С. 49-51.
7. ШМИДТ, И. Р., ЗАСЛАВСКИЙ, Е. С., РИЦНЕР, М. С. Некоторые генотипические и средовые факторы при остеохондрозе позвоночника. Геронтология и гериатрия. Киев, 1980.
8. AIHARA, T., TAKAHASHI, K., YOMAGATA, M. Biomechanical functions of the iliolumbar ligament in L5 spondylolysis. Orthop. Scien., 2000. p. 238-242.
9. CHOSA, E., TOTORIBE, K. Biomechanical study of lumbar spondylolysis based on a three-dimensional finite element method . Orthop. Res., 2004 Jan.-22(1):158–63.
10. DUVAL-BEAUPERE, G., BOISANBERT, B., HESQUET, J. Sagital profile of normal spine, changes in spondylolistehesis. Severe spondylolisthesis. Darmstadt: Springer, Steinkoptt, 2003. p.21-32.
11. DUVAL-BEAUPERE, G., ROBAIN, G. Les rapports anatomiques du point d´application de la masse du srgment corporel supportive par chaque etage vertebral. Ann. Kinesither. 1989. V.16. p. 1-7.
12. DIAEONESCU, N. VELEANU, C. KLEEP, H. Coloana vertebrala. Bucureşti: Ed. Med., 1977.
13. FURDUI, T., LACUSTA, V. Sistemul somato-visceral regulatorenergetic system fiziologic de regulare a homeostaziei informaţonal-energetice a organismului uman. The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy. 2000. №24. p. 99-102.
14. LEE, C. K. Accelerated degeneration of the segment adjacent to lumbar fusion . Spine. 1988. V. 13. p. 375-377.
15. LEE, C. K., CHUNG, S. S., KIM, Y. S. Postoperative changes of pelvic parameters and sagittal alignment in isthmic spondylolisthesis . Eur. Spine J. 2006.V. 15, Suppl. 4. p. S449.
16. LEE, L., CHUNG, S. S. PARK , M. S. Significance of pelvic incidence in the evolution of abnormal sagittal curvature. Eur. Spine J. 2002. V.11.p.26.
17. LEGAYE, J. Pelvic incidence: a fundamental pelvic parameter for three dimensional regulation of spinal sagittal curves . Eur. Spine J. 1998. V.7. p. 99-103.
18. LEGAYE, J. Sagittal equilibration of the spine: relationship between pelvic and sagittal spinal curves in the standing position . Fachis. 1993. V.5. p.215-226.
19. LEGAYE, J. The femoro-sacral posterior angle: an anatomical sagittal pelvic parameter usable with dome-shaped sacrum . Eur. Spine J. 2007. V. 16. p. 219-225.
20. PARIS, S.V., Movement, stability and low back pain. New York, 1997. p. 319-330.
21. VAZ, G., ROUSSOULY, E., BERTHONAUND, E., DIMNET, J. Sagittal morphology and equilibrium of pelvis and spine. Eur.: Spine J, 2002. V. 11. p. 80-87.
22. WOLFF, J., Das Gesetz der transformation des khochens. Berlin: Hirschwald, 1892.

ALCOOLUL, METABOLISMUL ŞI IMUNITATEA

ALCOHOL, METABOLISM AND IMMUNITY

Anatolie VIŞNEVSCHI

Doctor în ştiinţe medicale, cercetător ştiinţific coordonator, Laboratorul Fiziopatologie USMF "N. Testemiţanu"

Rezumat

Prezenta revistă a presei are ca scop reflectarea aspectelor contemporane privind metabolismul alcoolului etilic, modificările homeostazice în cazul consumului acut sau cronic al acestuia, precum şi rolul metaboliţilor în patogenia dezvoltarii patologiilor ficatului, pancreasului, sistemului nervos central şi periferic, sistemului cardiovascular, pulmonar, sistemului digestiv. Hipoglicemia severă este una din complicaţiile dramatice rezultată în cadrul intoxicaţiei acute cu etanol şi survine la indivizii care şi-au epuizat rezervele de glicogen ca urmare a carenţei alimentare sau pe fondal de dismetabolisme glucidice preexistente. Hiperglicemia este consecinţa pancreatitei alcoolice sau a nivelului crescut de catecolamine circulante. Alcoolul împiedică transportul în plasmă a proteinelor destinate exportului, iar acumularea acestora în hepatocit determină distrofii. Etanolul influenţează reactivitatea imunologică: abuzul cronic este asociat cu imunosupresie iar intoxicaţia acută cu alcool scade nivelul mediatorilor proinflamatori. La un consum cronic de alcool creşte nivelul de lipolizaharide în sânge care contribuie la activarea celulelor Kupffer. În cadrul consumului excesiv de alcool are loc permeabilizarea barierei intestinale cu translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în patul sanguin. Consumul cronic de alcool reduce activitatea citotoxică a celulelor NK. *Concluzii.* 1. Metabolismul alcoolului este un proces complex, cu variaţii individuale privind absorbţia, distribuţia şi eliminarea acestuia. 2. Alcoolul induce dishomeostazii glucidice, lipidice, protidice cu repercusiuni negative asupra organismului integru. 3. Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înnăscută cât şi imunitatea dobândită.

Summary

Presented literature review reflects some contemporaneous aspects regarding ethylic alcohol metabolism, homeostatic changes în case of acute or chronic consumption of this, as well as the role of its metabolites în pathogenetic mechanism of liver, pancreas, central nervous system, cardiovascular system, pulmonary system and digestive system diseases development. Severe hypoglicemia is one of the most dramatic complications în acute alcohol intoxication and occur în individuals with exhausted glycogen storages as results of alimentary insufficiency or în combination with preexisting carbohydrates dishomeostasias. Hyperglycemia is a result of associated pancreatitis or is due to increased catecholamine level în the blood stream. Alcohol impedes plasma transportation of protein for export and their accumulation în the liver cause dystrophy. Alcohol influences the immunological reactivity; chronic alcohol abuse is associated with immunosuppression and acute alcohol intoxication decrease the proinflammatory mediators level. During a chronic alcohol intake the blood level of lipopolysaccharide is increased that contribute to activation of Kupffer cells. în excessive alcohol intake there is increased permeability of intestinal barrier with translocation of bacteria from intestinal lumen into vascular bed. Chronic alcohol consumption decrease cytotoxic activity of NK cells. *Conclusions.* 1. Alcohol metabolism is a complex process with large individual variations related to absorption, distribution and elimination. 2. Alcohol induces carbohydrates, lipids and protein dyshomeostasis with negative effects on the integrative physiologic functions of the body. 3. Long-term ethanol abuse affects both innate and adaptive immunity.

Introducere

Potrivit unui studiu realizat de compania Nielsen referitor la consumul de produse alcoolice pe plan mondial, republica Moldova se regăseşte în topul ţărilor cu o rată de consum de alcool ridicată pe locul al patrulea, cu o medie de 13,2 litri/cap locuitor matur. Abuzul cronic de alcool reprezintă o problemă medicală majoră cu repercusiuni socio-economice importante [13, 28, 33]. Ciroza hepatică este una din cauzele de bază a decesurilor în populaţia de vârstă mijlocie, în special la bărbaţi, rata mortalităţii fiind direct proporţională cu rata consumului de alcool [23]. Etanolul şi metaboliţii acestuia provoacă leziuni neurologice, cardiace, pancreatice, determinând şi incidenţa crescută a tumorilor tractului digestiv şi respirator. Efectul toxic al etanolului este în relaţie directă cu nivelul alcoolemiei. În farmacocinetica alcoolului se urmăresc trei procese consecutive: absorbţia în stomac şi intestinul subţire, distribuţia în organism şi metabolizarea cu eliminarea acestuia din organism. Cea mai mare parte a alcoolului este metabolizată în ficat prin convertirea iniţială în aldehidă acetică şi ulterior în acetate. Atât aldehida acetică, cât şi acetatul sunt responsabili de dezvoltarea diferitor leziuni hepatice în cadrul abuzului cronic de alcool.

Scopul prezentei reviste a presei constă în reflectarea aspectelor contemporane privind metabolismul alcoolului etilic, modificările homeostazice în cazul consumului acut sau cronic al acestuia, precum şi rolul metaboliţilor în patogenia dezvoltarii patologiilor ficatului, pancreasului, sistemului nervos central şi periferic, sistemului cardiovascular, pulmonar, sistemului digestiv.

Metabolismul alcoolului

Hepatocitele posedă sisteme capabile de a metaboliza etanolul, localizate în trei compartimente celulare diferite: alcool dehidroge-

naza (ADH) localizată în citosol, sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE) situat în reticulul endoplasmatic şi catalaza, localizată în peroxisomi [7, 16]. Iniţial, etanolul este metabolizat spre acetaldehidă, care ulterior, sub acţiunea acetaldehid dihidrogenazei (ALDH), se metabolizează în acetat (Fig. A).

Sistemul alcool dehidrogenazei (ADH)

Alcool dehidrogenaza umană (EC 1.1.1.1) este o metaloenzimă zinc dependentă, codificata pe cinci locusuri diferite a cromozomului 4, fiind reprezentată de şapte izoenzime ADH1-ADH7 [1, 3, 20]. Cu toate acestea, isoenzimele, care participă în procesul de metabolizare a alcoolului se referă la clasele I, II şi IV. Izoenzimele din clasa I sunt localizate la nivelul ficatului şi constau din de trei subunităţi: α, β, şi γ (ADH1, ADH2 şi ADH3) respective, izoenzima din clasa II este reprezentată de ADH4 şi este de asemenea localizată la nivel de ficat, izoenzima clasa IV (ADH7) este o formă homodimerică σσ localizată în stomac. Clasa III include ADH5 (χ ADH), care posedă o afinitate redusă pentru etanol şi, prin urmare, nu participă la procesul de oxidare a acestuia. Unele studii au demonstrat prezenţa la nivelul ficatului şi stomacului a ADH6.

Figura A. ***Metabolismul hepatic al alcoolului***

ADH gastrică

Prezenţa izoenzimelor ADH din clasa I, III şi IV în stomacul uman este deja demonstrată [4, 5]. Nivelul seric de alcool este semnificativ mai redus atunci când alcoolul este administrat pe cale orală, decât în cadrul administrării intravenoase a volumelor egale. Acest fenomen pote fi lămurit prin faptul că metabolizarea etanolului începe la nivelul mucoasei stomacale sub influenţa izoenzimei σADH a alcool dehidrogenazei. ADH gastrică este responsabilă pentru unele particularităţi etnice şi dependente de vârstă în procesul de metabolizare a alcoolului. Izoenzima σADH este prezentă la majoritatea populaţiei din Caucaz, în timp ce la populaţia asiatică această izoenzimă lipseşte sau prezintă nivel foarte redus [24, 25, 32]. Diferenţe marcante privind nivelul acestei izoenzime au fost raportate la indivizii de sex diferit [6]. Administrarea inravenoasă a alcoolului în doze egale, determină concentraţii similare în ser la bărbaţi şi la femei. Din contră, atunci când aceeaşi doză de etanol se administrează pe cale orală, nivelul alcoolemiei este semnificativ mai mare la femei decât la bărbaţi, deşi această diferenţă dispare după vârsta de 50 de ani. Această diferenţă în valoarea alcoolemiei este determinată de activitatea scăzută la femei a izoenzimelor σADH stomacale. În plus, diferenţele în procesul de metabolizare a alcoolului la femei şi bărbaţi devin evidente în cadrul alcoolismul cronic. La femeile cu alcoolism cronic nivelul alcoolemiei nu depinde de modul de administrare (orală sau intravenoasă) a alcoolului. Astfel, la femeile alcoolice se apreciază o pierdere totală a barierii gastrice faţă de alcool. Acest fenomen poate fi unul dintre factorii de bază care cresc susceptibilitatea femeielor faţă de efectele toxice ale alcoolui. Importanţa stomacului în procesul de metabolizare a alcoolului de asemenea este susţinută de faptul că utilizarea frecventă a medicamentelor precum aspirina sau antagoniştii H_2 receptorilor scad activitatea ADH gastrice şi/ sau cresc viteza de evacuare a conţinutului stomacal şi respectiv contribuie la creşterea nivelului de alcool în sânge. Aceste, efecte negative sunt mai evidente după consumul de alcool în doze moderate.

Rolul ADH bacteriocolonice în metabolizarea alcoolului

Prezintă interes şi calea bacteriocolonică de metabolizare a alcoolului. În cadrul acesteia, etanolul intracolonic este iniţial oxidat la acetaldehidă sub acţiunea ADH bacteriene, apoi acetaldehida este oxidată fie de acetaldehid dehidrogenaza mucoasei colonice fie de acetaldehid dehidrogenaza bacteriană la acetat. O parte din acetaldehidă poate fi absorbită în circulaţia portală şi metabolizată în ficat. Această cale bacteriocolonică explică reducerea unora dintre caloriile corespunzatoare cantitatii de alcool ingerat. Datorită activitatii scăzute a acetaldehid dehidrogenazei din mucoasa colonică, cantităţi crescute de acetaldehidă pot fi depistate în colon (de fapt cele mai mari cantităţi de acetaldehidă în timpul metabolismului alcoolului, se pot depista în colon şi nu în ficat).

Acetaldehida colonică induce şi unele fenomene clinice:

1. 1) diareea asociată consumului de alcool;
2. 2) riscul de polipi colonici şi cancer asociate consumului crescut de alcool;
3. 3) poate acţiona hepatotoxic, datorită absorbţiei în circulaţia portală şi metabolizării ei în ficat; în plus ea antrenează şi o endotoxină derivată din intestin, care contribuie la hepatotoxicitatea asociată alcoolului.

Calea catalazei de metabolizare a alcoolului

Oxidarea alcoolului în afara sistemului ADH se produce în proporţie de 20-50%. Sistemul catalazic detine un rol minor datorită capacităţii limitate a hepatocitului de a genera H_2O_2, iar reducerea activităţii catalazei afecteaza nesemnificativ procesul de metabolizarea a alcoolului.

Sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE)

Studii experimentale demonstrează că administrarea cronică de etanol produce o creştere a vitezei de metabolizare intrahepatică a acestuia, fără creşterea activităţii alcooldehidrogenazei. În acest mod s-a pus în evidenţă un alt nivel subcelular de degradare a etanolului – sistemul microsomal.

În cadrul acestui sistem există doua cai distincte de metabolizare: una care utilizează radicalii liberi şi se desfasoară în prezenţa NADPH-ului ca donator de electroni, iar alta, independentă de radicalii liberi şi de prezenţa NADPH-ului, care utilizează pentu metabolizare hidroperoxizii organici. SMOE utilizează pentru metabolizarea etanolului radicalul hidroxil, NADPH-ul ca donator de electroni (ioni de hidrogen) şi citocromul P-50 (implicat în activitatea de detoxifiere a drogurilor). Studii experimentale ale ratei epurării etanolului din sânge prin metabolizarea lui pe calea SMOE, au dovedit o viteză de epurare mult mai mare decât pe calea ADH-ului citoplasmatic.

SMOE viteza de epurare = 10 mM / l

ADH viteza de epurare = 1mM / l

$$CH_3 - CH_2OH + OH^{\cdot} \text{ ----------> } CH_3 - CH_2 - OH^{\cdot} + H_2O$$

$$2CH_3 - CH_2 - OH \text{ ----------> } CH_3 - CH_2 - OH + CH_3CH{=}O$$

Sursa de radicali liberi (mai ales de OH) este reprezentată de reducerea univalentă a oxigenului molecular cu formarea succesivă a formelor sale reactive: superoxidul, hidroxiradicalul şi în final, apa oxigenată.

Modificările metabolice induse de oxidarea etanolului de către ADH

Oxidarea alcoolului este efectuată predominant pe calea alcooldehidrogenazei, care reclamă drept acceptor $NADH^+$. Din reacţie rezultă un exces de NADH. Reoxidarea acestuia necesită creşterea sintezei acizilor graşi, transformarea piruvatului în lactat, creşterea nivelului de glicerofosfat şi a sintezei acidului aminolevulinic [36]. Regenerarea NAD este desăvîrşită prin translocarea echivalenţilor reduşi din citosol în mitocondrii, unde furnizează echivalenti de H^+ lanţurilor de transport ai electronilor prin cedarea fosfaţilor macroergici.

Întârzierea reoxidării NADH duce la scăderea raportului NAD/ NADH, această inversare fiind incriminată în majoritatea dezordinilor metabolice provocate de intoxicaţia alcoolică. Inversarea raportului NAD/NADH induce proliferarea reticulului endoplasmatic neted şi creşterea nivelului enzimelor microsomale implicate în sinteza trigliceridelor (acilcoenzima A, glicerofosfat aciltransferaza, fosfataza acidă). Acetatul este deviat spre sinteza de acizi grasi. Cercetari în vivo, pe ficatul de soareci au demonstrat existenţa unui şunt al acizilor graşi în trigliceride, cu reducerea formării de fosfolipide.

La concentraţii mari, de peste 1,1 g‰, oxidarea alcoolului determină producerea unui exces de acetaldehidă, substanţă de o mare toxicitate. Catabolizarea acetaldehidei se face predominant în mitocondrii, rata de metabolizare fiind mai redusă decât a alcoolului. Nivelul acetaldehidemiei scade prompt când concentraţia alcoolului în sânge ajunge sub 1g‰. Acest efect este mai evident în intoxicaţia cronică cu alcool faţă de cea acuta, evocând implicarea SMOE. Acetaldehida provoacă leziuni mitocondriale, care în continuare vor impiedica metabolizarea acetaldehidei (cerc vicios). Producerea de acetaldehida creşte, iar conversia la acetat este redusa. Hidrogenul este utilizat la convertirea acidului piruvic la acid lactic, care va fi produs în exces. Hiperlactacidemia conduce la acidoză metabolică, precum şi la o creştere a nivelului seric de acid uric. Scăderea globală a cantităţii de acid piruvic la nivelul căii de metabolizare a glucozei duce la hipoglicemie.

Acetaldehida este implicată în producerea leziunilor patognomonice hepatitei alcoolice: condensarea proteinei intracelulare, care determină distrucţia structurilor microtubulare şi tumefierea hepatocitelor. Aceste leziuni sunt responsabile de dezvoltarea proceselui de necroza şi a inflamaţiei, prezente în cadrul hepatitelor alcoolice acute.

Inversarea raportului NAD/NADH induce de asemenea creşterea disponibilitaţii de glicerofosfat, principalul factor responsabil de esterificarea acizilor graşi. În procesul de oxidare a alcoolului, prin modificarea potenţialului de oxidoreducere, echilibrul dintre glicerolfosfat/ dihidroxiaceton-fosfat este deplasat în favoarea compusului redus. Sinteza trigliceridelor creste paralel cu cresterea nivelului de glicerofosfat. Sau studiat efectele alcoolului asupra sintezei de trigliceride cu ajutorul glicerolului marcat şi s-a demonstrat formarea dublă sau triplă a trigliceridelor, în timp ce cantitatea de fosfolipidele rămâne neinfluenţată. Concomitent cu creşterea sintezei de trigliceride, scade nivelul acizilor graşi liberi din plasma sanguină.

Anumiţi echivalenţi de H^+ sunt transferaţi în mitocondrii prin intermediul diferitor mecanisme de transport. Datorită reducerii activităţii ciclului Krebs, mitocondriile vor utiliza echivalenţii H^+ proveniţi din oxidarea alcoolului şi nu pe cei rezultaţi din oxidarea acizilor graşi în cadrul ciclului Krebs. În acest fel, acizii graşi, care în mod normal reprezintă principala sursă de energie pentru ficat, sunt inlocuiţi de alcool. Reducerea oxidării acizilor graşi sub acţiunea alcoolului a fost demonstrată pe secţiuni de ficat, pe ficat perfuzat şi pe hepatocite izolate şi poate fi explicată prin blocarea beta-oxidării acizilor grasi. Din oxidarea alcoolului rezultă cantităţi importante de acetat, care ar putea fi convertite în corpi cetonici de către ficat. în plus, blocarea ciclului Krebs poate contribui la supraproducerea de acetil-CoA, care provine din oxidarea acizilor graşi. Creşterea nivelului de NADH şi scăderea piruvatului conduc la dezvoltarea cetoacidozei datorită creşterii nivelului de hidroxibutirat. Dacă raportul hidroxibutirat/ acetoacetat în condiţii normale este egal cu unu, la etilici acesta creşte la valoare doi.

Oxidarea alcoolului interferează, de asemenea, cu metabolismul glucidic determinând blocarea metabolismului galactozei şi mai ales blocarea neoglucogenezei protidice. Aceste perturbări sunt implicate în producerea hipoglicemiei la etilici. Hipoglicemia severă este una dintre complicaţiile dramatice intoxicaţiei acute cu alcool şi se datoreşte cel puţin în parte, blocării neoglucogeneziei hepatice drept consecinţă a inversării raportului NAD/NADH. Hipoglicemia survine cu predilecţie la indivizii care şi-au epuizat rezervele de glicogen ca urmare a carenţelor alimentare sau la care prexistau dismetabolisme glucidice. Sunt descrise şi hiperglicemii atribuite pancreatitelor de origine alcoolică sau creşterii nivelului catecolaminelor circulante. Perturbările în toleranţa glucozei s-ar putea datora şi scăderii utilizării periferice a glucozei.

Implicarea alcoolului în metabolismul proteic hepatocitar este similară acţiunii asupra metabolismului lipidic. În stadiile precoce, proteinele se acumulează în hepatocit, iar cresterea cantităţii de proteine solubile este insoţită de retenţie hidrică. Alcoolul împiedică transportul în plasmă a proteinelor destinate exportului şi abolește sinteza mitocondrială a acestora.

Influenţa etanolului asupra reactivităţii imunologice

Abuzul cronic de etanol este asociat cu imunosupresie, persoanele care consumă abuziv alcool sunt mai puţin rezistente faţă de infecţiile de origine bacteriană sau virală [18]. La alcoolici de asemenea este crescută incidenţa maladiilor cardiovasculare (cardiomiopatii, hipertensiune arterială, infarct miocardic) şi a sindromului de detresă respiratorie a adultului [17]. Abuzul cronic de alcool poate conduce la dezvoltarea leziunilor hepatice toxice, care în 20% cazuri rezultă în ciroză hepatică [19, 38]. De menţionat faptul că intoxicaţia acută ocazională cu etanol creşte riscul apariţiei afecţiunilor cardiovasculare, iar consumul moderat de etanol (15- 45 gr/24 ore) exercită efecte pozitive asupra organismului, manifestate prin descreşterea ratei patologiilor cardiovasculare, scăderea riscului dezvoltării demenţei şi a maladiei Alzheimer la persoanele în etate [17].

Studiile epidemiologice privind studierea consecinţelor etanolului asupra organismului au demonstrat că unul din factorii-cheie, care determină efectele pozitive sau negative, este nivelul alcoolemiei. Consumul alcoolului în doze mici poate provoca starea de anxietate şi tensiune a organismului, dozele mari de alcool provoacă depresie profundă a sistemului nervos central.

Efectele etanolului asupra răspunsului inflamator

Inflamaţia este reacţia de răspuns a organismului la leziune şi reprezintă prima linie de apărare împotriva microorganismelor patogene.

Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înnăscută, cât şi imunitatea dobândită. Spre exemplu, intoxicaţia acută cu etanol este asociată cu scăderea producerii de mediatori proinflamatori, iar abuzul cronic de alcool induce nivel crescut de citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul necrozei tumorale (TNF), interleukinele 1 şi 6 (IL-1; IL-6) [14, 18, 26].

Mai multe studii efectuate în *vivo* şi în *vitro* demonstrează că alcoolul utilizat în doze mari înhibă producerea de citokine proinflamatorii ca răspuns la acţiunea componenţilor microbieni. Etanolul inhibă sinteza de TNF şi IL-1β de către macrofagii alveolari, indusă de lipopolisaharidele microbiene [10, 21]. În cadrul expunerii acute a organismului la doze mari de etanol are loc atenuarea răspunsului inflamator, dar totuşi acest tip de consum al alcoolului este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a unor boli de origine inflamatorie. Acest efect paradoxal poate fi determinat de inducerea sintezei proteinelor fazei acute (care sunt marcheri ai reacţiei inflamatorii) în cadrul consumului etanolului în doze exagerate. La populaţia umană, cel mai redus nivel al proteinelor fazei acute este apreciat la persoanele care utilizează etanol în doze moderate; pe când persoanele care nu utilizează alcool şi cei care fac abuz de alcool prezintă un nivel crescut al acestor marcheri proinflamatori [2, 29].

În afara efectelor exercitate asupra nivelului de citokine, etanolul de asemenea tulbură producerea mediatorilor inflamatori nonproteici, în particular sinteza metaboliţilor acidului arahidonic [15, 35]. În cadrul intoxicaţiei acute cu etanol la şobolani s-a observat o creştere a nivelului metaboliţilor acidului arahidonic. Nivel crescut al prostaglandinei E_2 (PGE_2) a fost determinat la stimularea cu etanol a monocitelor umane. Efectele biologice relevate de creşterea nivelului $PGE_{2,}$ apreciate la alcoolici, se manifestă prin scăderea funcţiei fagocitare a monocitelor, scăderea producerii de citokine precum şi proliferarea T limfocitelor.

Corelaţia dintre consumul cronic de alcool şi incidenţa infecţiilor pulmonare este deja stabilită [34]. Mecanismele care determină creşterea riscului dezvoltării infecţiilor pulmonare implică tulburarea funcţiilor macrofagilor alveolari, manifestată prin creşterea nivelului de specii reactive ale oxigenului cu scăderea nivelului de glutation în fluidul epitelial [12, 22]. În afară de aceasta, etanolul poate afecta aparatul mucociliar al sistemului respirator. Mişcarea constantă a cililor aparatului mucociliar joacă un rol esenţial în procesul de epurare a căilor aeroconductorii. S-a demonstrat că etanolul exercită efect bifazic asupra mobilităţii ciliare, concentraţiile joase ale alcoolemiei (0.01%- 0.1%) cresc motilitatea cililor, iar concentraţiile mari de etanol (2%) scad motilitatea acestora. Deci, expunerea organismului la nivele moderate de etanol poate augmenta, iar abuzul de etanol poate reduce procesul de epurare mucociliară.

Efectului proinflamator al etanolului utilizat cronic este confirmat prin dezvoltarea la persoanele respective a leziunilor hepatice, patogenia cărora are la bază reacţia inflamatorie. Celulele Kupffer – macrofagii rezidenţi din ficat – servesc ca sursă majoră de mediatori proinflamatori (TNF şi specii reactive de oxigen). Aceşti mediatori sunt implicaţi în procesul de moarte celulară, inflamaţie şi fibroză hepatică. În cadrul abuzului cronic de alcool creşte nivelul de lipopolizaharide (LPS) în sânge, care contribuie la activarea celulelor Kupffer [8]. Bacteriile prezente în lumenul ileonului şi în colon prezintă sursa potenţială de lipopolizaharide în sânge. În condiţii normale LPS nu penetrează epiteliul intestinal, dar în cadrul consumului excesiv de etanol are loc permeabilizarea barierei intestinale cu translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în patul sanguin. Odată pătrunse în sânge, lipopolizaharidele bacteriene activează celulele Kupffer care secretă TNF, IL-1, IL-6 şi chemokine. Aceste molecule cresc permeabilitatea sinusoidelor hepatice şi contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare.

Celulele NK (natural killer) reprezintă circa 15% din totalul limfocitelor sanguine. Ele derivă din măduva osoasă şi au origine comună ca şi celulele T. Din punct de vedere morfologic, celulele NK sunt mari, granulate, având citoplasma mai bogată decât celelalte limfocite cu granulaţii azurofile. Celulele NK nu au nici unul din receptorii de antigen caracteristici limfocitelor T sau B şi de aceea sunt numite celule „nule". Celulele NK au viaţa scurtă şi reprezintă o linie importantă, primordială în evoluţie, cu rol esenţial în mecanismele de apărare înnăscută a organismului: sunt active în respingerea grefelor şi a celulelor modificate sub raport genetic. Funcţia celulelor NK este de a recunoaşte şi a liza anumite celule tumorale şi celule infectate cu virusuri. Acţiunea definitorie a celulelor NK este citotoxicitatea.

Atât consumul ocazional în doze mari cât şi consumul cronic de etanol scad activitatea citotoxică a celulelor NK. În plus, consumul cronic de alcool reduce numărul celulelor NK. Scăderea reactivităţii imune mediate de celulele NK în cadrul alcoolismului cronic poate explica incidenţa crescută a cancerului la alcoolici. Celulele NK activate sunt implicate în reducerea fibrozei hepatice prin distrugerea celulelor stelate care produc colagen în ficat [30].

Etanolul şi fagocitoza

Un alt component de bază al imunităţii înnăscute este abilitatea celulelor fagocitare de a fagocita şi a prezenta antigenul celulelor T. Atât consumul ocazional, cât şi consumul cronic de alcool afectează potenţialul fagocitar şi abilitatea celulelor prezentatoare de antigen de a expresa antigenul şi moleculele costimulatorii pe suprafaţa lor [9, 27]. Studii experimentale au demonstrat efectul imunomodulator al etanolului asupra procesului de fagocitoză. Investigaţiile recente au aprofundat cunoştinţele despre efectul etanolului asupra fagocitozei. Administrarea intratraheală a endotoxinelor (LPS) induce procesul de migrare şi activare a polimorfonuclearilor, precum şi activarea macrofagilor alveolari. Studiile efectuate de Zhang et. al. arată că în cadrul intoxicaţiei acute cu etanol are loc nu numai inhibiţia procesului de migrare a neutrofilelor, dar şi blocarea procesului de activare a acestora, manifestată prin diminuarea expresiei CD11b. Aceste studii denotă că etanolul inhibă producerea peroxidului de hidrogen de către macrofagii alveolari. Datele complementare arată că expunerea acută la alcool scade expresia receptorilor CD11b/c, CD18 pe suprafaţa fagocitelor indusă de endotoxine. Unele studii experimentale efectuate, demonstrează un raspuns celular specific în cadrul expunerii la etanol. După trei ore de la administrarea alcoolului la animale s-a observat o amplificare a chemotaxiei şi eliberărea de superoxid de către neutrofilele circulante. Din contra, aceeaşi perioadă de expunere la alcool scade eliberarea superoxidului şi chemotaxia celulelor Kupffer. Ingestia cronică de etanol scade atât viabilitatea cât şi capacitatea fagocitară a macrofagilor alveolari. Acest fenomen de atenuare a activităţii fagocitare a macrofagilor alveolari poate contribui la creşterea riscului dezvoltării proceselor inflamatorii în pulmoni.

Concluzii

1. Metabolismul alcoolului este un proces complex, cu variații individuale privind absorbția, distribuția și eliminarea acestuia.

2. Alcoolul induce dishomeostazii glucidice, lipidice, protidice cu repercusiuni negative asupra organismului integru.

3. Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înnăscută, cât și imunitatea dobîndită.

Bibliografie

1. AGARWAL D. P., Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes, Pathol Biol 49 (2001), pp. 703–709.
2. AVERINA M., NILSSEN O., ARKHIPOVSKY V. L., KALININ A. G. BROX, J. C-reactive protein and alcohol consumption: is there a U-shaped association? Results from a population-based study în Russia. The Arkhangelsk study, Atherosclerosis 188 (2006), pp. 309–315.
3. BOSRON W. F., EHRIG T., LI T-K. Genetic factors în alcohol metabolism and alcoholism. Sem Liver Dis 1993; 13: 126-135.
4. BORRAS E., COUTELLE C., ROSELL A., FERNANDEZ-MUIXI F., BROCH M., CROSAS B., HJELMQVIST L et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase în europeans: The ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. Hepatology 2000; 31: 984-989.
5. BLASCO C., CABALLERÍA J., PARÉS A., LLIGOÑA A., DEULOFEU R., LLUIS J., CABALLERÍA L., et al. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes do not influence the evelopment of alcoholic liver disease. J Hepatol 2002; 36 (suppl 1): 143.
6. BARAONA E., ABITTAN C. S., DOHMEN K., MORETTI M., POZZATO G., CHAYES Z. W., SCHAEFER C., LIEBER C. S., Gender differences în pharmacokinetics of alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 502-507.
7. ZAKHARI, S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? Alcohol. Res. Health 2006; 29, 245–254.
8. BAUTISTA A. P., Chronic alcohol intoxication primes Kupffer cells and endothelial cells for enhanced CC-chemokine production and concomitantly suppresses phagocytosis and chemotaxis, Front. Biosci. 7 (2002), pp. a117–a125.
9. BLANDER J. M., Coupling Toll-like receptor signaling with phagocytosis: potentiation of antigen presentation. Trends Immunol. 28 (2007), pp. 19–25.
10. BOE D.M., NELSON S., ZHANG P., QUINTON L. and BAGBY G.J., Alcohol-induced suppression of lung chemokine production and the host defense response to Streptococcus pneumoniae. Alcohol Clin. Exp. Res. 27 (2003), pp. 1838–1845.
11. BRODIE M.S., SCHOLZ A., WEIGER T.M. and DOPICO A.M., Ethanol interactions with calcium-dependent potassium channels. Alcohol Clin. Exp. Res. 31 (2007), pp. 1625–1632.
12. BROWN L. A., PING X. D., HARRIS F. L. and GAUTHIER T. W., Glutathione availability modulates alveolar macrophage function în the chronic ethanol-fed rat. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 292, 2007, pp. L824–L832.
13. CALABRESE E. J. and BALDWIN L. A., Ethanol and hormesis. Crit. Rev. Toxicol. 33, 2003, pp. 407–424.
14. DAI Q. and PRUETT S.B., Ethanol suppresses LPS-induced Toll-like receptor 4 clustering, reorganization of the actin cytoskeleton, and associated TNF-alpha production. Alcohol Clin. Exp. Res. 30, 2006, pp. 1436–1444.
15. DOLGANIUC A., BAKIS G., KODYS K., MANDREKAR P. and SZABO G., Acute ethanol treatment modulates Toll-like receptor-4 association with lipid rafts. Alcohol Clin. Exp. Res. 30, 2006, pp. 76–85.
16. GINTER E., SIMKO V. Alcoholism: recent advances în epidemiology, biochemistry and genetics. Bratisl Lek Listy. 2009;110(5):307-11.
17. GIGLEUX I., GAGNON J., ST-PIERRE A., CANTIN B., DAGENAIS G.R. and MEYER F. et al., Moderate alcohol consumption is more cardioprotective în men with the metabolic syndrome. J. Nutr. 136, 2006, pp. 3027–3032.
18. GORAL JOANNA, KARAVITIS JOHN, KOVACS ELIZABETH J., Exposure-dependent effects of ethanol on the innate immune system. Alcohol, Volume 42, Issue 4, june 2008, p.237-247.
19. HINES I.N. AND WHEELEr M. D., Recent advances în alcoholic liver disease III. Role of the innate immune response în alcoholic hepatitis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 287, 2004, pp. G310–G314.
20. JORNVALL H., HÖÖG J-A. Nomenclature of alcohol dehydrogenases. Alcohol 1995; 30: 153-161.
21. JOSHI P. C., APPLEWHITE L., RITZENTHALER J. D., ROMAN J., FERNANDEZ A. L. and EATON D. C. et al., Chronic ethanol ingestion în rats decreases granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression and downstream signaling în the alveolar macrophage. J. Immunol. 175, 2005, pp. 6837–6845.
22. KOOP, D. R. Alcohol metabolism's damaging effects on the cell: a focus on reactive oxygen generation by the enzyme cytochrome P450 2E1. Alcohol. Res. Health 2006; 29, 274–280.
23. LIEBER C. S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. Clin. Chim. Acta 1997; 257: 59-84.
24. LI T-K., YIN S-J., CRABB D, O'CONNOR S., RAMCHANDANI VA. Genetic and enviromental influences on alcohol metabolism în humans. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 136-144.
25. LI T-K. Pharmacokinetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. J Stud Alcohol 2000; 61: 5-12.
26. MITZI G., B. CHENG, R. FAN and S. PRUETT. The role of stress mediators în modulation of cytokine production by ethanol. Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 239, Issue 1, 15 August 2009, Pages 98-105.
27. OAK S., MANDREKAR P., CATALANO D., KODYS K. and SZABO G., TLR2- and TLR4-mediated signals determine attenuation or augmentation of inflammation by acute alcohol în monocytes. J. Immunol. 176, 2006, pp. 7628–7635.
28. O'BRIEN M. JR., LU B., ALI N.A., MARTIN G. S., ABEREGG S. K. and MARSH C. B. et al., Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. Crit. Care Med. 35, 2007, pp. 345–350.
29. PRUETT B. S. and PRUETT S. B., An explanation for the paradoxical induction and suppression of an acute phase response by ethanol. Alcohol 39, 2006, pp. 105–110.
30. RADAEVA S., SUN R., JARUGA B., NGUYEN V. T., TIAN Z. and GAO B., Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells în NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. Gastroenterology 130, 2006, pp. 435–452.
31. SAEED R. W., VARMA S., PENG T., TRACEY K. J., SHERRY B. and METZ C.N., Ethanol blocks leukocyte recruitment and endothelial cell activation în vivo and în vitro. J. Immunol. 173, 2004, pp. 6376–6383.
32. SHEN Y. C, FAN J. H, EDENBERG H. J, LI T-K, CUI Y-H, WANG Y-E et al. Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups în China an effects upon the risk for alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21: 1272-1277.
33. SIMPURA J. Trends în alcohol consumption în EU countries. în Peters TJ de. Alcohol misuse: An European perspective. Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1996: 1-22.
34. SISSON J. H., Alcohol and airways function în health and disease.Alcohol 41, 2007, pp. 293–307.
35. SZABO G., DOLGANIUC A., DAI Q. and PRUETT S. B., TLR4, ethanol, and lipid rafts: a new mechanism of ethanol action with implications for other receptor-mediated effects. J. Immunol. 178, 2007, pp. 1243–1249.
36. THIELE, G. M. et al. The chemistry and biological effects of malondialdehyde- acetaldehyde adducts. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001; 25, 218S–224S.
37. WHITFIELD J. B. Alcohol and gene interactions. Clin Chem Lab Med. 2005;43(5):480-7.
38. ZENG T, XIE KQ. Ethanol and liver: recent advances în the mechanisms of ethanol-induced hepatosteatosis. Arch Toxicol. 2009 Jul 9.
39. ZHANG P., G. J. BAGBY, M. XIE, D. A. STOLTZ, W. R. SUMMER and S. NELSON, Acute ethanol intoxication inhibits neutrophil beta2-integrin expression în rats during endotoxemia. Alcohol Clin. Exp. Res. 22 (1998), pp. 135–141.

Studii clinice

EVALUAREA MODIFICĂRILOR HEMODINAMICII CENTRALE SUB INFLUENȚA IZOTURONULUI ÎN COMPARAȚIE CU DOPAMINA LA PACIENȚII CU HIPOTENSIUNE ARTERIALĂ

THE EVALUATION OF CENTRAL HAEMODYNAMICS CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF ISOTURANE COMPARE TO DOPAMINE, AT THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPOTENSION

Oxana GHECEV

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemițanu"
Clinica de anestiziologie şi reanimatologie nr. 2.

Rezumat

Rezultatele acumulate în urma mai multor studii experimentale şi clinice demonstrează cu certitudine, că evoluția clinică şi pronosticul pacienților cu hipotensiune arterială de diversă geneză în mare măsură depinde de capacitățile adaptive şi compensatorii ale organismului. În acelaşi timp, tot mai frecvent se menționează că un indicator al proceselor de adaptare a organismului agresat poate fi considerată starea funcțională de adaptare a sistemului cardiovascular (SCV) şi în special hemodinamica centrală cu mecanismele cardiace şi extracardiace de compensare a perturbărilor activității sistemului cardiovascular. Analiza dinamică a schimbărilor unor parametri ai hemodinamicii centrale şi ai mecanismelor de reglare extracardiacă, după părerea multor autori, permite de a preciza starea proceselor adaptive a organismului precum şi rezolvarea unor probleme de diagnostic, tratament şi reabilitare a pacienților în stare gravă şi critică. În acest context, în scopul ralizării obiectivelor actualului studiu, au fost apreciate modificările hemodinamicii centrale sub influența terapiei inotrope cu izoturon versus dopamină, la pacienții cu hipotensiune arterială, provocată de factori diferiți. Au fost studiate şi evaluate modificările hemodinamicii centrale sub influența izoturonului, în comparație cu dopamina, la pacienții cu hipotensiune arterială. Studiul a fost efectuat pe 101 bolnavi cu stări de şoc. Bolnavii au fost împărțiți în 2 loturi: lotul A (lotul de studiu) a inclus 51 bolnavi cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă, cu administrare de izoturon şi lotul B (lotul martor) care a inclus 50 de bolnavi, cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă cu administrarea dopaminei. Analiza comparativă a stării funcționale a hemodinamicii la utilizarea dopminei şi izoturonului, arată că ambele mențin funcția de pompă cardiacă, ameliorează perfuzia tisulară, mențin metabolismul oxibiotic. *Cuvinte-cheie*: şoc, hipotensiune arterială, hemodinamică centrală, sistem cardiovascular, izoturon, dopamină.

Summary

It was estimated due to experimental and clinic studies the clinical evolution of the patients with arterial hypotension of various genesis depends on adaptive and compensatory abilities of the human organism. In that time adaptive function of cardiovascular system and especially central hemodynamics with cardiac and extracardiac compensatory mechanisms can be considered as indicators of adaptive processes of affected organism. Many authors consider that the strict monitoring of the central hemodynamics and extracardiac compensatory mechanisms offers information about the real estate of adaptive processes as well as resolving some problems in diagnosis, treatment and clinical rehabilitation of the critical patients. As well, doing with seeking the objectives of this study, we've appreciated the evolution of the central hemodynamics under the inotrop therapy with izoturon VS dopamine drug medication, in the any hypotonic patients. It has been studied the central haemodynamics changes under the influence of Isoturane compare to dopamine, at the patients with severe arterial hypotension.The research has been made on 101 patients in shock. These patients were separated into two groups: A (study cohort) that included 51 patients who were administered complex intensive care with the Isoturane and B (witness cohort) that included 50 patients who were administered complex intensive care with the dopamine. The comparative analysis of the functional haemodynamic state after the use of Dopamine and Isoturane, relates that both of them maintain the function of cardiac pump, ameliorates the tisular perfusion, maintain oxibiotic metabolism. *Key words:* shock, arterial hypotension, central hemodynamics, izoturon, dopamine, cardiovascular system.

Introducere

Rezultatele acumulate în urma mai multor studii experimentale şi clinice cu certitudine demonstrează, că evoluția clinică şi pronosticul pacienților cu hipotensiune arterială de diversă geneză depinde în mare măsură de capacitățile adaptive şi compensatorii ale organismului [2, 3].

În acelaşi timp, tot mai frecvent se menționează că un indicator al proceselor de adaptare a organismului agresat

poate fi considerată starea funcţională de adaptare a sistemului cardiovascular şi în special hemodinamica centrală cu mecanismele cardiace şi extracardiace de compensare a perturbărilor activităţii sistemului cardiovascular [1, 4].

Analiza dinamică a schimbărilor unor parametri ai hemodinamicii centrale şi a mecanismelor de reglare extracardiacă, după părerea multor autori, permite de a preciza starea proceselor adaptive a organismului, precum şi rezolvarea unor probleme de diagnostic, tratament şi reabilitare a pacienţilor în stare gravă sau critică.

Scopul lucrării

Evaluarea modificărilor hemodinamicii centrale sub influienţa terapiei inotrope cu izoturon versus dopamină la pacienţii cu hipotensiune arterială.

Materiale şi metode

Obiectivul de studiu al acestor investigaţii l-au alcătuit 101 bolnavi cu şoc de diferită geneză aflaţi în stare critică, care au beneficiat de tratament intensiv în secţiile ATI a IMSP SCM „Sfânta treime" şi IMSP SCM nr. 1.

Toţi pacienţii au urmat un tratament convenţional conform principiilor generale de terapie intensivă a stărilor critice, apelând la următoarele mijloace: contracararea dereglărilor hemodinamice şi ale ritmului cardiac în cadrul hipotensiunii arteriale, reechilibrarea metabolică prin corecţia echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic, aport caloric şi nutritiv, corecţia anemiei, suportul activităţii vitale a organelor afectate care prezintă un anumit grad de insuficienţă funcţională.

Grupul de pacienţi aflaţi în studiu au fost împărţiţi în două loturi egale, conform scorului APACE II, fără diferenţe semnificative de vârstă, sex şi greutate, cu o conduită de terapie intensivă complexă.

Lotul A (lotul de studiu) a inclus 51 bolnavi cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă cu administrarea de izoturon.

Lotul B (lotul martor) a inclus 50 bolnavi cărora li s-a aplicat terapie intensivă complexă cu administrarea dopaminei.

Lotul C (lotul de control) a inclus 20 de persoane cu hemodinamică euchinetică, cu valori optimal fiziologice.

Vârsta pacienţilor a fost variată, cu prevalenţa celor de 40-60 ani. Vârsta medie obţinută a fost cea de 45,7±2,3 ani. Diferenţe relevante după acest indice în loturile de studiu nu au fost remarcate.

Monitoring-ul bolnavilor a inclus: reografia integrală computerizată după Tişcenko, TAs, TAd, TAm, ECG, PVC, SaO_2, frecvenţa respiraţiei, volumele respiratorii, echilibrul acidobazic (pH-ul, PaO_2, PvO_2, $PaCO_2$, $PvCO_2$, bicarbonatul actual – AB, bazele tampon – BB, bicarbonatul plasmatic – SB, excesul de baze – BE, bioxidul de carbon total – CO_2 total), radiografia cutiei toracice, coagulograma, hemograma, indicii biochimici, diureza orară.

Au fost iniţiate 5 etape de studiu: etapa I-a – la depistrea stării de şoc, etapa a II-a – după 15 min, etapa a III-a după 30 min, etapa a IV-a – după 45 min, etapa a V-a – dupa 60 min de la administrarea terapiei vasopresorii.

Doza utilizată pentru Izoturon: iniţial s-a administrat i/v în bolus 0,6-0,9-1,2 mg/kg, cu instalarea perfuziei prin seringă automată i/v 10 mg/kg/min.

Doza utilizată pentru dopamină: prin seringă automată perfuzie i/v 10-15 mcg/kg/min.

Rezultate şi discuţii

În scopul realizării obiectivelor actualului studiu iniţial au fost apreciaţi parametrii hemodinamicii centrale la indivizii lotului de control, valorile obţinute fiind considerate în continuare optimal fiziologice şi utilizate pentru analiza comparativă a rezultatelor obţinute în loturile de studii.

Parametrii principali ai hemodionamicii centrale, determinaţi în loturile de studiu la etapele de cercetare, sunt expuşi în *Tabelul 1*.

La etapa a II-a de studiu, după iniţierea tratamentului cu inotrope, valorile PAS exprimau o tendinţă uşoară de majorare cu 6% în lotul B şi cu 9% în lotul A, faţă de nivelul iniţial, dar rămâneau în continuare scăzute cu 26,6-28,5% comparativ cu lotul sănătos.

La etapa a III-a de studiu PAS continua să crească, atingând o majorare de 15,6% faţă de etapa iniţială în lotul B şi peste 20,7% – corespunzător în lotul A de studiu.

La etapa a IV-a de studiu PAS exprima în ambele loturi o creştere semnificativă cu 34,5-35,2% comparativ cu etapa I-a ($p<0,05$) şi constituia 126,00±1,29 mm col Hg pentru lotul B şi 127,17±1,32 mm col Hg pentru lotul A, atingând practic nivelul valorilor optimal fiziologice.

Spre etapa a V-a de cercetare s-a observat aceeaşi tendinţă, PAS manifestând o creştere faţă de etapa iniţială cu 37,2% pentru pacienţii lotului B şi peste 40,9% – pentru pacienţii lotului A.

Nivelul PAD la etapa iniţială de cercetare la fel s-a dovedit a fi micşorat cu 31,7-35,5% ($p<0,05$) faţă de valorile optimal-fiziologice şi constituia 55,22±3,04 mm col Hg în lotul B şi 52,16±2,27 mm col Hg în lotul A, comparativ cu 80,80±0,76 mm col Hg în lotul convenţional sănătos.

După iniţierea tratamentului cu inotrope, la etapa a II-a de studiu, PAD s-a majorat cu 7,3% faţă de nivelul iniţial la pacienţii lotului B şi cu 12,8% în lotul A, continuând a rămâne scăzut cu 22,7-24,4 % în comparaţie cu lotul sănătos.

La etapa a III-a de studiu valorile PAD în lotul B exprimau o majorare de 20,4% faţă de etapa iniţială. În lotul A această creştere era mai semnificativă, atingând peste 29,9% ($p<0,05$). În acelaşi timp, comparativ cu valorile lotului sănătos, acestea rămâneau scăzute cu 5,6-11,3%.

Spre etapa a IV-a de cercetare nivelul PAD sa majorat cu 30,4% în lotul B şi constituia 79,76±1,37 mm col Hg, rămânând cu 1,3% mai jos de norma fiziologică.

În lotul A PAD a crescut cu 35,5%, constituind 80,80±0,76 mm col Hg, corelând cu nivelul valorilor optimal fiziologice.

La etapa a V-a de cercetare, pe fondalul terapiei aplicate, PAD s-a menţinut în limitele valorilor optimal fiziologice, exprimând o creştere faţă de etapa iniţială cu 33,1% pentru lotul B şi circa 37,8 % – pentru pacienţii lotului A.

Modificări similare au fost observate şi în dinamica valorilor PAM la etapele de cercetare, care au corelat cu dinamica PAS şi PAD în ambele loturile de studii.

Evaluarea parametrilor înregistraţi la etapa iniţială în ambele loturi de studiu a scos în evidenţă o tahicardie semnificativă, frecvenţa contracţiilor cardiace (FCC) fiind majorată cu 58,7-64,4% comparativ cu valorile înregistrate în lotul convenţional sănătos ($p<0,05$) şi constituia 117,2±2,38 b/min în lotul B şi 121,41±2,1 b/min în lotul A, faţă de 73,86±2,0 la cei sănătoşi.

Tabelul 1

Parametrii hemodinamicii centrale sub influența izoturonului versus dopmina la pacienții cu hipotensiune arterială

	Lot sănătos	Loturi de studiu	etapele studiului				
			I	II	III	IV	V
PAS (mm col Hg)	126,00 ±1,29	Lot B	82.50±4.07**	90.10±3.12**	102,18± 2,61**	126,00±1,29**	129,42±1,67**
		Lot A	80.83±3.59*	92.5±2.31**	109,17± 2,04	127,17±1,32	132,12±2,36**
PAD (mm col Hg)	80,80 ±0,76	Lot B	55.22±3.04*	61.13±3.84	71,67 ± 3,07	79,76±1,37	81,92±0,92
		Lot A	52.16±2.27*	62.45±2.61*	76,25 ± 2,39	80,80±0,76	82,69±1,28**
PAM (mm col Hg)	100,12 ±0,81	Lot B	68,33± 1,67*	75.61±4.16*	86.92±2.84	102.88±1.02	105.55±2.59**
		Lot A	63,41± 2,07**	77.47±3.25	92.92±2.21	103.98±1.04	107.41±1.82**
FCC (b/min)	73,86 ±2,0	Lot B	117,2±2,38**	110,1±2,33**	104,4±2,17	101,7±0,97	99,82±0,82*
		Lot A	121,41±2,1**	109,2±31,79	99,77±1,77	96,72 ± 2,05	85,83±1,46**
VE (ml)	76,85 ±0,96	Lot B	58,02±1,65**	63,46±1,62	68,55±1,51	74,04 ± 2,5	77,63 ± 2,8*
		Lot A	59,17 2,02***	65,98±1,60	69,51±1,65	76,96 ± 2,5	80,40 ±3,42
MVC (l/min)	4,86 ±0,12	Lot B	3,63± 0,17*	3,76± 0,15**	4,03 ± 0,39	5,01±0,13***	5,20±0,17**
		Lot A	3,57±0,15***	3,68± 0,18**	4,26 ± 0,32	5,14±0,14**	5,26±0,2***
IE (ml/m^2)	44,14 ±1,21	dopmină	32,59± 1,47	35,31± 1,15*	38,97±1,08	41,15±0,94*	42,62±0,79
		izoturon	30,58± 0,66**	35,31± 1,37	39,68±1,5	41,90±1,49*	43,81±1,44***
IC ($l/min/m^2$)	3,74 ±0,09	Lot B	2,20± 0,08**	2,30 ± 0,07	2,78 ± 0,1	3,89±0,16***	3,90±0,17**
		Lot A	2,39 ± 0,05	2,65± 0,16**	2,98± 0,24**	3,93±0,16*	3,96±0,18*
RVP (n×sec×cm^{-}5×m2)	1508,3 ±39,3	Lot B	1114,6± 39,3**	1369,05± 58,4*	1524,21± 62,8	1643± 41,11***	1714,6± 49,26*
		Lot A	1146.3± 42,6**	1224,21± 51,8	1484± 35,14	1587,9± 43,9**	1669,0 ± 55,4
LVS (kg/m^2)	71,68 ±1,07	Lot B	56,51± 3,77**	57,64± 4,99	62,4 1± 4,94	66,05±3,04	70,99±1,55
		Lot A	54,11± 1,9*	59,41± ,90**	65,18± 2,83**	69,10±2,72*	73,42±1,03*
Saturația Hb în O2(%)	98,1 ± 1,9	Lot B	92,02±1,6***	93,65± 1,84***	94,72± 1,76**	95,51± 1,84**	96,72± 2,05**
		Lot A	91,72±1,5*	92,65± 1,67	95,11 ± 1,55	96,62± 1,9	97,31 ± 2,1
Necesitatea în O2 a miocardului (ml)	92.9,27 ±1,21	Lot B	96,69±2,24**	99,85± 1,90***	107± 1,67*	126,6± 1,48*	127,4± 1,61*
		Lot A	98.14±1,82**	99,01 ±2,83**	106± 2,1**	121,3± 1,42*	112± 1,25*

Semnificația P <0,05, P <0,01**, P <0,001****

FCC, la etapa a II-a de cercetare, în lotul B a manifestat o ușoară tendință de micșorare cu 9,63% față de inițial, exprimând totodată valori încă crescute, cu 49% în comparație cu parametrii optimal-fiziologici. În același timp în lotul A de studiu, această scădere a atins 16,5% față de etapa I-a iar valorile rămâneau cu 47,8% majorate comparativ cu parametrii optimal fiziologici.

La etapa III-a de studiu FCC în lotul B s-a micșorat cu 17,3% comparativ cu etapa I de cercetare, dar rămânea majorată cu 41,4% față de lotul C, convențional sănătos, valorând 104,4±2,17 b/min față de 73,86±2,0 b/min. În lotul A aceste modificări au fost mai evidente FCC atingând 29,3% față de nivelul inițial și rămânea majorată cu 35,1%(p<0,05), față de lotul C convențional sănătos, constituind 99,77±1,77 b/min versus 73,86±2,0 b/min la sănătoși.

La etapele a IV-a și a V-a în lotul B FCC s-a menținut sporită cu 37,7-35,15% față de valorile optimal fiziologice, deși exprima o scădere nesemificativă cu 21-23,5% față de etapa inițială. În lotul A, FCC s-a micșorat semnificativ cu 33,9-48,2% comparativ cu etapa inițială (p<0,05), iar față de lotul convențional sănătos valorile rămâneau a fi sporite cu 30,9-16,2%.

Volumul de ejecție (VE) la etapa inițială de cercetare constituia 58,02±1,65 ml în lotul B și 59,17±2,02 ml în lotul A, față de 76,85±0,96 în lotul sănătos (p<0,05), ceea ce exprima o diminuare cu 23-24,5% .

La etapa a II-a de studiu la pacienții ambelor loturi, VE s-a majorat nesemnificativ cu 7,1-8,8% față de nivelul inițial, menținându-se la valori scăzute cu 17,4-14,2% în comparație cu lotul sănătos.

La etapa a III-a valorile VE în loturile de studiu au manifestat modificări identice. Astfel, față de etapa inițială, VE s-a majorat cu 13,2-13,7%. În același timp, comparativ cu valorile lotului sănătos, acestea rămâneau scăzute cu 9,5-10,8%.

La etapa a IV-a de cercetare VE s-a majorat cu 20,8% față de stadiul inițial în lotul B și constituia 74,04±2,5 ml, rămânând cu 3,7% micșorat față de norma fiziologică.

În lotul A VE a crescut cu 23%, față de etapa inițială, atingând astfel nivelul valorilor optimal fiziologice.

La etapa a V-a de cercetare, pe fondalul terapiei aplicate, VE s-a menținut în limitele valorilor optimal fiziologice, exprimând o creștere față de etapa inițială cu 25,5% pentru lotul B și circa 27,6 % – pentru pacienții lotului A.

Studiul datelor recepționate la etapa inițială a depistat și o scădere autentică a minut volumului cardiac (MVC) în ambele loturi cu 25,3-26,5% și alcătuia 3,63±0,17 l/min în lotul B și 3,57±0,15 în lotul A, față de 4,86±0,12 l/min în lotul convențional sănătos.

La etapa a II-a de cercetare, după inițierea tratamentului cu inotrope, MVC a manifestat o creștere nesemnificativă cu 2,2-2,7% față de nivelul inițial atât în lotul cu dopamină, cât și cu izoturon.

La etapa a III-a s-a menţinut aceleaşi tendinţe, însă mai evident în lotul A, unde MVC a atins o majorare de 14,2% faţă de etapa iniţială (p<0,05), pe când în lotul B această creştere era doar de 8,2% comparativ cu nivelul iniţial.

Spre etapa a IV-a MVC a crescut în lotul B cu 28,4% şi constituia 5,01±0,13 l/min, iar în lotul A cu 32,3%, constituind 5,14±0,14 l/ min, depăşind cu 3,1-5,8% valorile lotului convenţional sănătos.

La etapa a V-a MVC a atins o creştere de 32-34% în comparaţie cu etapa I-a, în acelaşi timp depăşind valorile optimal fiziologice cu 6,7-8,2% mai evident în lotul A.

Modificările indicelui de ejecţie (IE) şi indicelui cardiac (IC) în loturile de studiu s-au dovedit a fi asemănătoare cu dinamica VE şi MVC la etapele de cercetare.

IE la etapa iniţială era vădit micşorat în comparaţie cu valorile convenţional fiziologice cu 26,2% pentru lotul B şi cu 30,7% pentru lotul A (p<0,01).

La etapa a II-a de studiu, IE s-a majorat cu 6,5% faţă de nivelul iniţial în lotul B şi cu 11,6% în lotul A, continuând a rămâne scăzute cu 19,1-20,1% în comparaţie cu lotul sănătos.

La etapa a III-a IE în lotul B exprima o majorare de 14,5% faţă de etapa iniţială. În lotul A majorarea era mai semnificativă, acesta atingând peste 20,6% (p<0,01). În acelaşi timp IE comparativ cu valorile lotului sănătos, rămânea scăzut cu 10,1-11,7%.

Spre etapele IV şi V de cercetare IE a atins un nivel majorat cu 19,4-22,8% în lotul B, rămânând cu 6,8-3,4% încă micşorat faţă de norma fiziologică.

În lotul A IE creştea mai semnificativ – cu 25,6-29,7% faţă de nivelul iniţial, corelând la etapa a V-a cu nivelul valorilor optimal-fiziologice.

Pentru IC, valorile înregistrate la etapa iniţială exprimau o scădere cu 36,1% pentru lotul B şi cu 41,2% pentru lotul A (p<0,01) şi constituiau 2,20±0,08 l/min/m^2 în lotul B şi 2,39±0,05 l/min/m^2 în lotul A, faţă de 3,74±0,09 l/min/m^2 în lotul convenţional sănătos.

Aceste valori ale IC au corelat conform datelor din literatură cu tipul hipochinetic de hemodinamică centrală şi a fost apreciat la majoritatea pacienţilor.

La etapa a II-a de cercetare în ambele loturi s-a observat o creştere uşoară a IC – cu 6,95-12,7% faţă de nivelul iniţial, însă valorile rămâneau cu 28,5-29,15% scăzute faţă de valorile optimal fiziologice.

La etapa a III-a IC a crescut în ambele loturi cu 15,5-15,7% faţă de etapa iniţială (p<0,05), dar comparativ cu lotul sănătos sau dovedit a fi vădit micşorat cu 20,4-25,7%. La etapele IV şi V de cercetare, IC în lotul B de studiu a atins o creştere de 45,2-45,5% în comparaţie nivelul iniţial, în acelaşi timp depăşind valorile fiziologice cu 4,01-4,3%. În lotul A de studiu la aceleaşi etape de cercetare, IC exprima o creştere de 41-42% în comparaţie cu nivelul iniţial la etapa I-a şi depăşea valorile optimal fiziologice din lotul sănătos cu 5,01-5,9%.

Rezistenţa vasculară periferică (RVP) la etapa iniţială s-a dovedit a fi micşorată în ambele loturi de studiu cu 24-26,1% (p>0,05) şi constituia 1114,6±39,3 pentru lotul B şi 1146.3±42,6 pentru lotul A, comparativ cu 1508,3±39,3 valori înregistrate în lotul convenţional sănătos. La etapa a II-a de cercetare RVP a manifestat o creştere în ambele loturi cu 5,2-16,9% faţă de etapa I-a şi valorile ei rămâneau scăzute cu 9,2-18,8% faţă de valorile lotului convenţional sănătos. De menţionat că în lotul B aceste modificări erau mai manifeste.

La etapa a III-a în lotul B RVP se majora faţă de nivelul iniţial cu 27,15%, depăşind cu 1,05% chiar şi nivelul valorilor optimal fiziologice. În lotul A RVP creştea cu 22,4% faţă de etapa iniţială, rămânând cu 1,3% mai mică comparativ cu valorile optimal fiziologice (p<0,01).

La etapele IV şi V de cercetare RVP a continuat să crească cu 35-39,7% faţă de perioada de început în lotul B şi cu 29,3-34,7% în lotul A, depăşind nivelul optimal-fiziologic cu 8,9-13% pentru lotul B şi cu 5,3-10,7% pentru lotul A.

Lucrul ventricolului stâng (LVS) la etapa I-a de cercetare era evident micşorat cu 21,2-24,5% comparativ cu valorile optimal fiziologice şi valorifica 56,51±3,77 kg/m^2 pentru lotul B şi 54,11±1,9 kg/m^2 pentru lotul A, faţă de 71,68±1,07 kg/m^2 în lotul convenţional sănătos.

După cum se vede, la etapa a II-a de cercetare LVS s-a majorat nesemnificativ cu 1,6% faţă de etapa iniţială în lotul B şi cu 7,4% corespunzător în lotul A (p<0,05). În acelaşi timp, comparativ cu lotul sănătos, valorile LVS exprimau o scădere de 17,1-19,6%.

La etapa a III-a în lotul B LVS exprima o creştere de 8,3% faţă de etapa I-a, iar comparativ cu lotul sănătos manifesta o scădere de 12,9%. În lotul A schimbările erau mai semnificative, atingând o majorare de 15,4% faţă de perioada incipientă şi menţinând o scădere de 9,1% comparativ cu valorile lotului sănătos (p<0,05).

La etapele IV şi V de cercetare LVS în lotul B, a continuat să crească cu 13,3-20,2% faţă de etapa I-a, dar rămânea micşorat cu 7,9-1% comparativ cu lotul sănătos. Concomitent, LVS creştea mai evident în lotul A cu 20,9-26,9%, variind în limitele nivelului optimal-fiziologic.

Analizând nivelul Saturaţiei Hb în oxigen, s-a depistat o scădere substanţială cu 6,2-6,5% în ambele loturi, comparativ cu valorile optimal fiziologice (p<0,05).

La etapa a II-a valorile s-au schimbat nesemnificativ cu 1-1,7%, în ambele loturi, menţinând un nivel scăzut cu 4,5-5,6% comparativ cu lotul sănătos.

La etapa a III-a schimbările au fost în egală măsură în ambele loturi şi valorau 2,8-3,4% faţă de etapa iniţială, menţinându-se încă la un nivel scăzut cu 3,1-3,4% comparativ cu valorile optimal fiziologice.

Etapele IV şi V s-au caracterizat prin creşterea treptată a valorilor Sat cu O_2 cu 3,6-4,8% pentru lotul B şi cu 5,0-5,7% pentru lotul A, care sau dovedit a fi mai semnificative (p<0,01).

După datele noastre valorile necesităţii de utilizare a oxigenului de către miocard pentru lotul convenţional sănătos constituiau 92,27±1,21ml O_2.

În loturile de studiu la etapa iniţială necesitatea de utilizare a O_2 pentru miocard s-a dovedit a fi crescută cu 4,8-6,4% şi constituia 96,69±2,24 ml pentru lotul B şi respectiv 98.14±1,82 ml pentru lotul A.

La etapa a II-a de cercetare necesitatea de utilizare a O_2 de către miocard a crescut faţă de etapa iniţială nesemnificativ în ambele loturi cu 1,0% lotul B şi cu 3,4% – respectiv în lotul A.

La etapa a III-a de cercetare valorile necesităţii de utilizare a O_2 de către miocard au crescut cu 11,2% faţă de etapa iniţială în lotul B şi respectiv cu 8,5% în lotul A.

În lotul B această tendinţă s-a manifestat şi la etapele IV şi V de cercetare, unde valorile atingeau 32,4-33,3% comparativ cu nivelul iniţial (p<0.01).

În lotul A valorile necesităţii de utilizare a O_2 de către miocard la etapa a IV-a se menţineau majorate cu 25,1%, faţă de iniţial şi cu 31,5% comparativ cu lotul convenţional sănătos, iar la etapa a V-a s-au micşorat, valorând 15% faţă de iniţial şi 21,4% comparativ cu lotul convenţional sănătos.

Concluzii

Disfuncţia hemodinamică în stările critice se prezintă ca fiind o evoluţie de tip hipochinetic, manifestată prin indici de bază scăzuţi cu 40-50% faţă de valorile optimal-fiziologice. Gradul avansat al dereglărilor hemodinamice necesită utilizarea unei terapii intensive complexe, asociată cu preparate vasoactive. Analiza comparativă a stării funcţionale a hemodinamicii la utilizarea dopaminei şi izoturonului demonstrează că ambele menţin funcţia de pompă cardiacă, ameliorează perfuzia tisulară, menţin metabolismul oxibiotic, însă ultimul nu posedă dezavantaje şi reacţii adverse caracteristice dopaminei (tahicardie, creşte necesitatea în oxigen a miocardului, administrare numai pe cale i/v). Tratamentul cu izoturon ameliorează parametrii hemodinamicii sistemice, nu provoacă acidoză metabolică şi pot fi administrate pe diferite căi. Răspunsul terapeutic al izoturonului, asociat cu substituienţi de volum plasmatic şi cardiostimulante moderate, ar putea constitui un element de bază în tratamentul şocului.

Bibliografie

1. COPOTOIU, SANDA-MARIA, AZAMFIREI, LEONARD, Actualităţi în anestezie şi terapie intensivă, University Press-Târgu Mureş, 2006, p. 472.
2. HARISON, T. R., Principiile medicinei interne. Teora, 2001, p. 305-314.
3. CHIOREAN, M., CARDAN, E., CRISTEA, I., Medicină intensivă, Târgu Mureş, 1999, p. 11-44.
4. PURCARU, Fl. et al., Sepsis. Şoc septic, MODS, 2000, Craiova, p. 154-166.

DIFETURUL (INHIBITOR AL NO-SINTETAZEI) ÎN STABILIZAREA ŞI MENŢINEREA HEMODINAMICII LA PACIENŢII CARDIOCHIRURGICALI

DIFETUR (NO-SYNTETASE INHIBITOR) – IN STABILISATION AND SUPPORT ON HEMODYNAMIC AT CARDIOSURGICAL PATIENT

Nelli GHICAVÎI

I.M.S.P. Institutul de Cardiologie, Departamentul Chirurgie a Inimii, Chişinău, Moldova

Rezumat

Scopul studiului a fost aprecierea siguranţei şi eficienţei Difeturului, administrat suplimentar pentru controlul hemodinamicii în comparaţie cu medicamente vasoactive tradiţionale, cât şi optimizarea corecţiei dereglărilor hemodinamice şi metabolice.

Material şi metode: În studiu au fost incluşi 36 pacienţi. Difeturul s-a administrat în timpul CEC-ului şi primele ore postoperatoriu. Indicaţia a fost hipotensiunea arterială asociată cu scăderea PVC. Preparatul s-a administrat i/v bolus, urmată de infuzie. Au fost monitorizate semnele vitale, indicii hemodinamici, parametrii respiraţiei, bilanţul hidric, oxigenarea sângelui.

Rezultate: La injectarea medicamentului s-a atestat o creştere a TA cu stabilizarea indicilor hemodinamici la sfârşitul primului minut de administrare. A fost constatată o scădere nesemnificativă a FCC, în cazuri unice – bradicardie.

Concluzii: Difeturul este efectiv, are o acţiune rapidă şi uşor manevrabilă, o rată minimă de complicaţii şi efecte adverse.

Summary

Objectives: The appreciation of efficacy and safety of Difetur administered supplementary for checking of hemodynamic compare to the traditional vasoactive. Moreover, the optimization of the correctness of the hemodynamic and metabolic.

Materials and methods: The research work included 36 patients. Difetur was administrating during the ECC and post-surgery. The indication was the arterial hypotension in association with diminishes CVP. The drug was administrate i/v bolus followed of infusion. During this time the vital signs, hemodynamic indices, respiration parameters, hydric balance, blood gas was monitore.

Results: After injection was establish a growing of arterial pressure with the stabilization of hemodynamic indices at the end of the first minute of administration. Insignificant diminution of FCC was established in unique bradicardia cases.

Conclusion: Difetur is an effective vasopressor drug with rapid action, easy to manageable and with a minim rate of complications and adverse effects.

Introducere

Circulaţia extracorporală în timpul intervenţiei chirurgicale pe cord deschis necesită un efort de coordonare impecabilă a echipei chirurgicale dacă urmează să fie obţinut rezultatul optimal. Consecinţele circulaţiei extracorporale şi asocierea hipotermiei sistemice, apoi încălzirea rapidă, este însoţită cel puţin parţial cu eliberarea de citokine, care la rândul lor cauzează vasodilataţie sistemică ce duce la instalarea bruscă a hipotensiunii arteriale [1, 2]. Producerea în exces şi eliberarea monoxidului de azot are o implicare nemijlocită în dezvoltarea acestei stări [3, 4]. Hipotensiunea arterială este o stare obişnuită şi destul de caracteristică pentru bolnavii operaţi în condiţii de circulaţie extracorporală (CEC). Motivele ei sunt atât insuficienţa cardiacă, cât şi vasodilataţia pronunţată ca consecinţă a hipotermiei aplicate în timpul circulaţiei extracorporale. Pe fondalul încălzirii rapide la sfârşitul circulaţiei extracorporale se dezvoltă o vasoplegie semnificativă şi îndelungată a vaselor ce duce la hipovolemie relativă, atunci când volumul patului vascular nu corespunde volumului sângelui circulant. Una din sarcinile de bază a terapiei intensive în perioada postoperatorie, după intervenţiile chirurgicale pe cord deschis, este stabilizarea nivelului tensiunii arteriale, menţinerea perfuziei adecvate a ţesuturilor, utilizând în acest scop diverse posibilităţi şi preparate medicamentoase, inclusiv cele cu acţiune vasopresorie.

Combaterea hipotensiunii arteriale, în timpul şi după CEC, implică deseori infuzii masive de lichid, urmată în perioada postoperatorie precoce de supraîncărcare cu volum. Infuzia de lichid este de obicei completată de administrarea diverselor substanţe vasoactive. Totuşi, este prezentă hipotermia necesară pentru CEC, are loc acumularea anormală de metaboliţi şi de aceea medicamentele au deseori efecte negative şi pot induce reacţii adverse nedorite ca hipotensiune, aritmie, creşterea consumului de oxigen [5], fiind posibilele cauze ale ischemiei regionale. Aceste măsuri nu întotdeauna sunt destul de efective şi, deşi sporesc presiunea arterială sistemică, nu sunt în stare să restabilească pe deplin dereglările circulatorii şi să corijeze tulburările metabolice. Mai mult ca atât, utilizarea lor este însoţită deseori de mai multe fenomene nedorite. Astfel, adrenomimeticile, fiind agenţi vasoconstrictori de forţă, la rândul lor, dereglează microcirculaţia, echilibrul acidobazic cu acidoză

metabolică, provoacă hipoxie, hiperglicemie, aritmii, sporesc consumul de oxigen de către ţesuturi şi organism, exercită acţiune excitantă asupra SNC.

În aceste condiţii a apărut necesitatea utilizării unui remediu care trebuie efectiv să reducă cantitatea de lichid infuzat şi să posede beneficii clinice importante.

Diethylphosphat S-ethylizoturoniu (Difetur) are acţiune rapidă asupra NO-sintetazei, inhibând producerea ei. La administrarea parenterală a preparatului s-a observat o creştere a tensiunii arteriale şi o limitare vădită a efectelor adverse.

În studiul nostru am folosit acest preparat şi anume Difeturul, care are un diapazon terapeutic mare şi îşi manifestă efectul hipertensiv la administrare i/m , i/v sau s/c. În comparaţie cu adrenomimeticile, Difeturul măreşte tensiunea arterială în condiţiile blocării a1-adrenoreceptorilor, nu acţionează negativ asupra echilibrului acido-bazic, nu cauzează hipotensiune secundară, îmbunătăţeşte indicii hemodinamici, posedă acţiune sedativă, scade temperatura corpului, reduce consumul de oxigen al organismului. La hipertensiunea provocată de preparat creşte rezistenţa vasculară periferică, volumul bătaie, volumul central de sânge circulant, complianţa ventriculului stâng, micşorează frecvenţa contracţiilor cardiace.

Scopul lucrării

Aprecierea siguranţei şi eficienţei Difeturului, administrat suplimentar pentru controlul hemodinamicii în comparaţie cu medicamente vasoactive tradiţionale (dopamina, norepinefrina, fenilefrina), cât şi optimizarea corecţiei dereglărilor hemodinamice şi metabolice prin contracararea hipotensiunilor arteriale severe intra şi postoperatorii la bolnavii adulţi, operaţi pe cord deschis în condiţii de CEC şi hipotermie.

Material şi metode

În studiu au fost incluşi 36 pacienţi (14 bărbaţi şi 22 femei cu vârsta cuprinsă între 20-64 ani, cu o medie de 44,1 ani) cu vicii cardiace dobândite, cărora li s-a efectuat intervenţii chirurgicale pe cord deschis: protezări şi/sau plastii valvulare, by-pass aortocoronarian.

Criteriile de selectare a pacienţilor pentru studiul au fost:

Criteriile de includere

1. Pacienţi în vârsta de 20-70 ani.
2. Necesitatea efectuării intervenţiei chirurgicale
   a) protezare monovalvulară sau plastia ei
   b) protezare bivalvulară sau plastia lor
   c) by-pass aortocoronarian
3. Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng >45%
4. Lipsa patologiilor cardiace concomitente.

Criterii de excludere

1. Endocardită infecţioasă.
2. Operaţii în antecedente pe cord deschis sau plămâni
3. Accidente cerebrovasculare sau alte episoade neurologice
4. Insuficienţă renală
5. Insuficienţă respiratorie
6. Patologii vasculare periferice severe
7. Insuficienţă hepatică
8. Antecedente a bolilor de sistem, colagenoze
9. Patologii oncologice
10. Bolnavii alergici
11. Gravidele sau mamele care alăptează

A fost utilizată hipotermia moderată cu temperatura în esofag de 27-28°C. Aparatul de circulaţie extracorporală a urmat o rată de 2.5-2.6 l/min/m² la normotermie şi 2.2-2.3 l/min/m² la hipotermie. Hemodiluţia acceptabilă a fost permisă pentru Ht 24-25%. Presiunea arterială medie pe parcursul CEC-ului a fost menţinută la 60-80 mmHg.

La toţi pacienţii transcutanat s-a cateterizat artera radială şi s-a efectuat monitoringul PA, FCC cu ajutorul monitorului „Siemens Sirecust 1260". Printr-un cateter introdus prin vena jugulară internă sau vena subclaviculară s-a monitorizat presiunea venoasă centrală. S-a efectuat cateterizarea arterei pulmonare cu cateterul Swan-Ganz pentru monitorizarea permanentă a presiunii în artera pulmonară, PVC, aprecierea periodică a presiunea de inclavare în artera pulmonară şi rezistenţa vasculară sistemică şi pulmonară.

Difeturul (flacoane cu sol. 10% – 1 ml-100 mg/ml) s-a administrat în timpul CEC-ului şi în primele ore postoperatoriu. Indicaţia a fost hipotensiunea arterială (TA sistolică < 100 mmHg) asociată cu scăderea PVC. Preparatul s-a administrat i/v bolus în doza de 0,5-0,6 mg/kg urmată de infuzie cu viteze de la 30 până la 80 mcg/kg/min, în dependenţă de statusul hemodinamic. Rezultatele s-au înregistrat după stabilizarea efectului clinic al preparatului şi au fost comparate cu datele iniţiale. Pentru determinarea mai precisă a eficacităţii preparatului, în timpul administrării Difeturului dozele medicamentelor inotrope (dopaminei, epinefrinei) şi de asemenea viteza infuziei de bază (soluţii fiziologice, Ringer, soluţii poliionice etc.), regimul ventilaţiei artificiale etc. au fost sau nu schimbate, în dependenţă de necesitatea la moment.

Rezultatele s-au înregistrat după stabilizarea efectului clinic al preparatului şi au fost comparate cu datele primare.

Rezultate

Loturile de pacienţi au fost asemănătoare, cu excepţia că pacienţii cărora s-a administrat doza de Difetur 50 mcg/kg/min prezentau istoric de hipertensiune preoperatorie mai frecventă decât pacienţii din celelalte două grupuri.

Tipul operaţiilor efectuate:

- 33 pacienţi – operaţii pe valve
- 3 pacienţi – by-pass aortocoronarian

Redistribuirea pacienţilor în grupe:

a) după tipul intervenţiei chirurgicale:

Tabelul 1

Redistribuirea pacienţilor după tipul intervenţiei chirurgicale

Tipul operaţiei	Numărul pacienţilor	Exprimarea procentuală
PVM şi A/Plastia VTr	25	69.4%
pentru PVAo	2	5.5%
PLVM şi A/Plastia VTr	1	2.7%
PVM şi PVAo	3	8.3%
PVM şi PLVAo	1	2.7%
PVTr	1	2.7%
by-pass coronarian pe 3 artere	3	8.3%

b) după tipul tratamentului medicamentos:

Tabelul 2

Redistribuirea pacienților după tipul tratamentului medicamentos

Lotul	Tipul tratamentului	Nr. de pacienți
1	placebo	12
2	Sol .Difetur 10 mcg/kg/min	12
3	Sol .Difetur 50 mcg/kg/min	12
TOTAL		36

Majoritatea pacienților au fost în a cincia decadă a vieții şi aveau FE >50%. Aproape 1/3 de pacienți au fost în CF IV NYHA, jumătate din ei aveau fibrilație atrială şi 75% au avut concomitent plastie de valvă tricuspidă din cauza regurgitării severe.

Administrarea Difeturului a fost asociată cu creşterea valorilor tensiunii arteriale sistemice medii (Fig. 1).

În prima oră de la începutul administrării medicamentului, presiunea arterială a crescut cu aproximativ 16% comparativ cu ultima măsurare înainte de incizia pielii; creşterea ei a continuat circa 2 ore după terminarea administrării medicamentului, atingerea importanței statistice pentru doza de 50 mg măsurată între 1-8 oră. Deoarece tensiunea arterială creştea, în general, nu depăşea 110 mmHg în mediu la această doză – rata de administrare a dopaminei a fost micşorată cu aproximativ 50 % în timpul infuziei Difeturului comparativ cu grupul placebo (p=0.02; tab.3).

Rezistența vasculară sistemică a fost în creştere în ambele grupuri de tratament cu Difetur (Fig. 2).

În acelaşi timp indexul cardiac a fost în descreştere în ambele grupuri cărora li s-a infuzat Difetur. Nu au fost determinate modificări semnificative a ritmul cardiac (Fig. 3).

Pentru mai multe comparări diferențele hemodinamice la administrarea dozei de 10 mg sau 50 mg nu au avut semnificări statistice.

Tabelul 3

Infuzia concomitentă a Dopaminei (mg/kg)

Perioada	Placebo (n=12)	Difetur 10 mg (n=12)	Difetur 50 mg (n=12)	p
În timpul infuziei Difeturului	1.610± 1.101	1.409± 603	773± 650	0.02
După infuzia Difeturului	1.671± 1.486	3.044± 2.290	1.654± 2.160	0.29

Tabelul 4

Bilanțul hidric, perioada de intubare şi timpul aflării în terapia intensivă

Perioada	Placebo (n=12)	Difetur 10 mg (n=12)	Difetur 50 mg (n=12)	p
Bilanțul hidric, ml	1.670± 3.020	2.015± 2.910	2.100± 2.950	0.24
Perioada de intubare, ore	21± 2	24± 4	22± 5	0.31
timpul aflării în terapia intensivă, ore	66± 52	50± 11	56± 19	0.22

Nu au fost nici diferențe semnificative în grupurile ce au administrat Difetur pentru frecvența contracțiilor cardiace, presiunea în artera pulmonară, presiunea venoasă centrală. Cantitatea de lichide infuzate, timpul de respirație artificială şi timpul petrecut în terapia intensivă nu diferă între grupele de tratament (Tab. 4).

Testele de laborator, inclusiv analiza sângelui, coagulograma, analiza biochimică a sângelui, analiza de urină şi gazele sangvine nu au relevat diferențe semnificative în ambele grupuri ce au administrat Difetur. Timpul de înjumătățire pentru Difetur 10 mg era 4.1±0.8 h şi pentru Difetur 50 mg – 4.45±0.92 h. În timpul spitalizării 3 pacienți au decedat (doi în grupul placebo din cauza insuficienței cardiace şi unul din grupul cu Difetur 50mg din cauza hemoragiei necontrolabile).

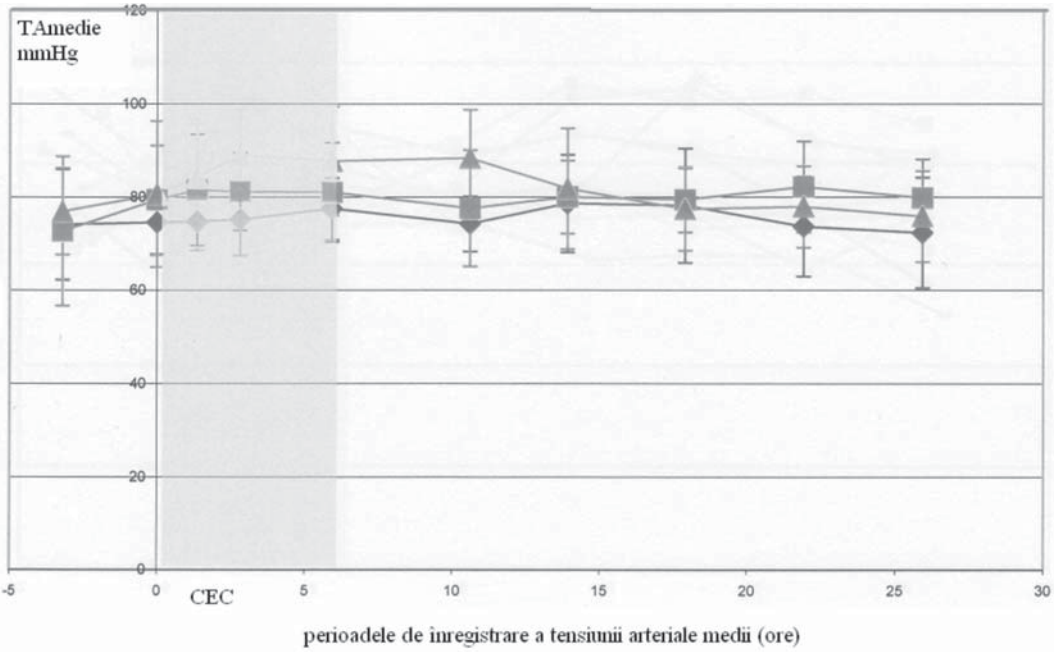

Figura 1. ***Evaluarea TA sistemice medii în cele 3 grupuri de tratament***

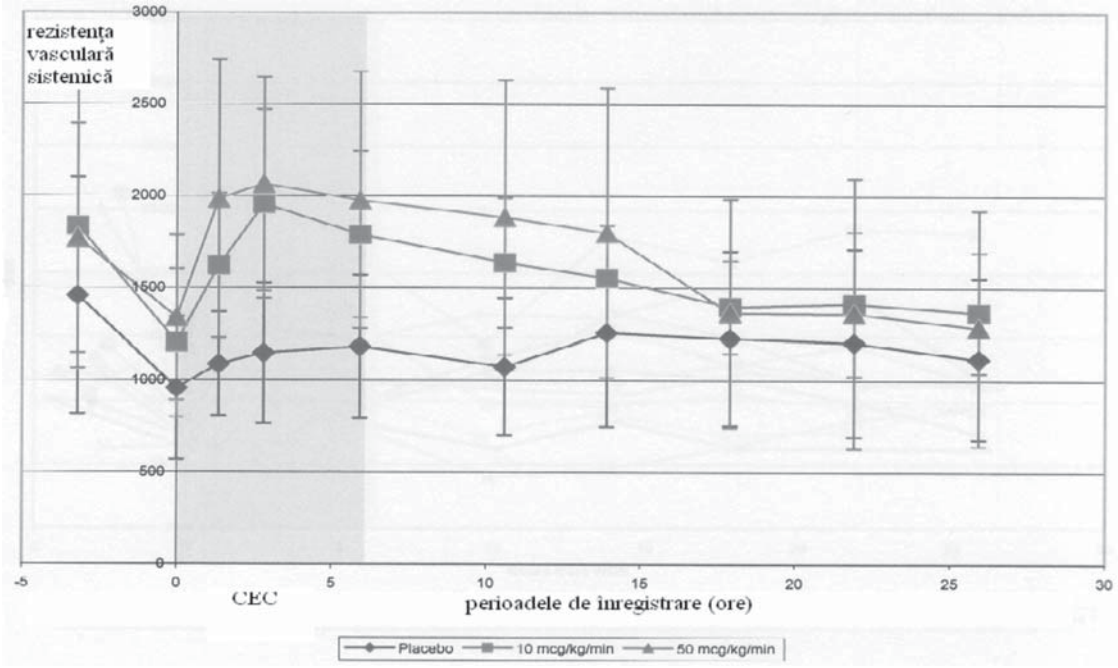

Figura 2. ***Evaluarea rezistenței vasculare sistemice în cele 3 grupuri de tratament***

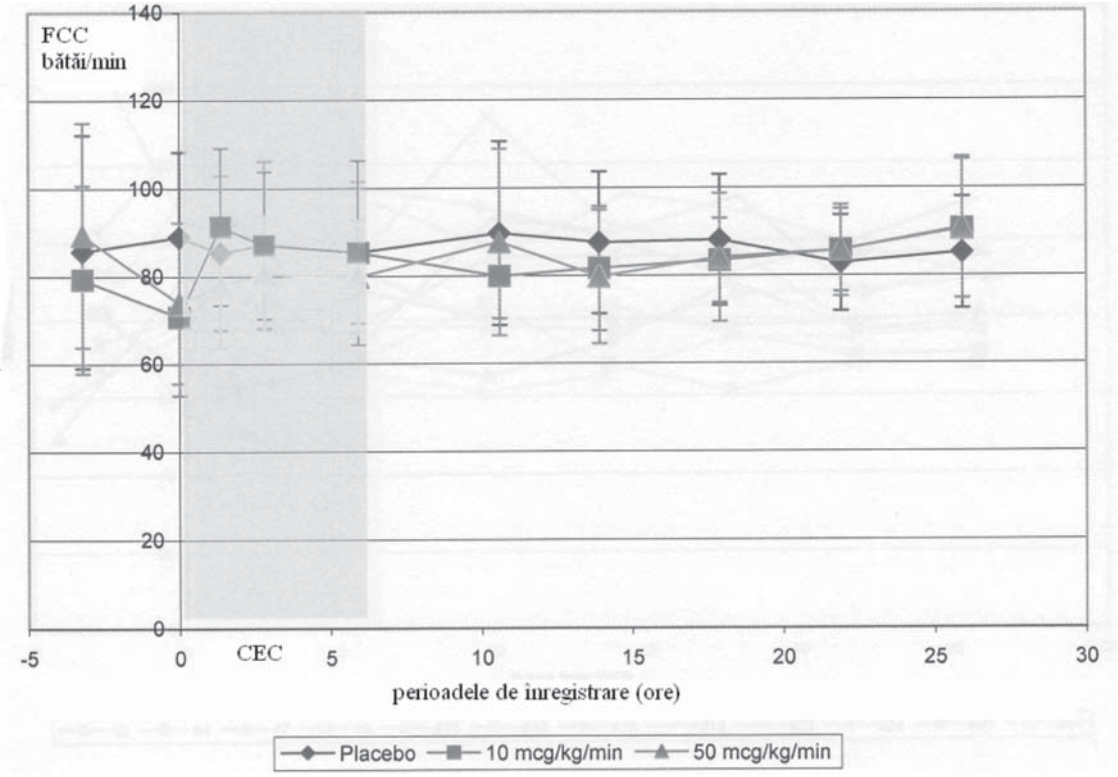

Figura 3. ***Evaluarea frecvenței contracțiilor cardiace în cele 3 grupuri de tratament***

Reacții adverse semnificative în grupurile cu administrarea Difeturului nu au fost semnalate.

Discuții

Informațiile care le avem la ora actuală sunt că Difeturul, derivat izotioureic (diethylphosphat S-ethylizoturoniu) și membru a familiei amidinelor, poate ridica și stabiliza tensiunea arterială și previne hipotensiunea, care este o urmare obișnuită a circulației extracorporale și reîncălzirii sistemice. Eficacitatea lui în inhibarea monoxidului de azot este binevenită, mai ales că, e bine cunoscut că NO e mediatorul vasodilatației care apare ca o urmare a circulației extracorporale și reîncălzirii sistemice, probabil stimulată în parte de eliberarea citokinelor [1, 2]. Producerea NO este direct proporțională cu dependența de temperatură a reglării rezistenței vasculare sistemice în timpul circulației extracorporale [5]. În plus datele clinice recente ne sugerează că creșterea sintezei NO în timpul circulației extracorporale este responsabilă în parte pentru disfuncțiile

cardiace precoce post-CEC [3, 4]. Inhibarea experimentală a sintezei NO post CEC îmbunătăţeşte contractilitatea ventriculului stâng [6]. Efectul sintezei NO asupra contractilităţii este dependent de concentraţie şi e bifazic: concentraţia relativ joasă a NO o sporeşte, în timp ce concentraţia ridicată o reduce [7]. Într-adevăr, NO inhibă răspunsul inotrop pozitiv la stimularea β-adrenergică la pacienţii cu disfuncţii a ventriculului stâng [8, 9], consecvent cu rezistenţa relativă la preparatele β-adrenergici observată în timpul încălzirii post CEC [10]. Acesta e urmată de creşterea infuziei lichidelor pentru menţinerea presiunii arteriale şi perfuziei. Importanţa NO timpuriu post-CEC este ulterior propus experimental prin creşterea fluxului coronarian în cordul ischemic izolat după inhibarea NOS [11]. Astfel, deşi unii cercetători au suferit eşec în demonstrarea legăturii dintre creşterea producerii NO şi CEC sau cu vasodilataţia post-CEC [12, 13] majoritatea datelor demonstrează rolul important a NO în patofiziologia hipotensiunii post-CEC. Difeturul este înregistrat şi aprobat pentru utilizarea în Republica Moldova sub denumirea comercială de Raviten. Acest remediu a fost iniţial descoperit ca substanţă radioprotectoare [14, 15]. Totuşi amidinele, precum Difeturul, au fost demonstrate ca fiind posesoare a efectului presor la animale şi oameni [16-20]. A fost demonstrat faptul că efectul antihipotensiv al derivaţii izotiureici este bazat pe proprietatea de a inhiba NOS [21-24]. Aceste studii au demonstrat clar că prin inhibarea NOS şi producerea NO în cardiomiocite şi reducerea în plasmă a concentraţiei NO la dozele clinice acceptabile, avem o acţiune rapidă, cu normalizarea tensiunii arteriale în 1-2 min. după injectarea în bolus. Deşi modest, difeturul s-a dovedit a fi efectiv, cu o acţiune rapidă şi uşor manevrabilă, nu are efecte negative asupra funcţiei contractile a miocardului ritmului cardiac şi perfuziei tisulare. Este uşor de dozat şi nu provoacă hipertensiune arterială "overshot".

Important faţă de alţi vasopresori este faptul că Difeturul nu influenţează semnificativ ritmul cardiac. Această constatare este în concordanţă cu observările anterioare asupra efectelor diferitor NOS inhibitori în tratamentul şocului cardiogen nonchirurgical [25].

Cât despre doza Difeturului folosită în acest studiu pentru menţinerea valorilor normale a tensiunii arteriale s-a observat că la pacienţii cărora li s-a administrat Difetur în perfuzie câte 50 mcg/kg/min, a fost necesară o micşorare semnificativă a suportului de Dopamină pentru menţinerea tensiunii arteriale. Totuşi a fost observată o scădere temporară nesemnificativă a indicelui cardiac cazuri unice de bradicardie. Efecte adverse clinic semnificative nu au fost determinate.

Concluzii

Acest studiu a demonstrat că Difeturul este efectiv în stabilizarea şi menţinerea tensiunii arteriale optime la pacienţii care au suportat o intervenţie chirurgicală în condiţii de circulaţie extracorporală, are o acţiune rapidă şi uşor manevrată, o rată minimă de complicaţii şi efecte adverse. Aplicarea Difeturului e justificată la bolnavii operaţi pe cord deschis pentru obţinerea şi menţinerea nivelului optimal al TA, stabilizarea tonusului vascular, optimizarea terapiei de infuzie. El nu are efecte negative asupra ritmului cardiac şi perfuziei tisulare.

Bibliografie

1. BORGDORFF, P., FEKKES, D., TANGELDER, G. J. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers nitric oxide release. Circulation 2002;106: p. 2588–2593.
2. SPEZIALE, G., RUVOLO, G., MARINO, B. A role for nitric oxide in the vasoplegic syndrome. J Cardiovasc Surg (Torino) 1996;37: p. 301–303
3. MAYERS, I., HURST, T., PUTTAGUNTA, L., RADOMSKI, A., MYCYK, T., SAWICKI, G., JOHNSON, D., RADOMSKI, M. W. Cardiac surgery increases the activity of matrix metalloproteinases and nitric oxide synthase in human hearts. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122: p. 746–752.
4. MEHLHORN, U., BLOCH, W., KRAHWINKEL, A., LAROSE, K., GEISSLER, H. J., HEKMAT, K., ADDICKS, K., DE VIVIE, E. R. Activation of myocardial constitutive nitric oxide synthase during coronary artery surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17: p. 305–311.
5. OHATA, T., SAWA, Y., KAGISAKI, K., SUZUKI, K., MATSUDA, H. Role of nitric oxide in a temperature dependentregulation of systemic vascular resistance in cardiopulmonary by-pass. Eur J. cardiothorac surg. 2000; 18: p. 342-347.
6. CHATURVEDI, R. R., HJORDAL, V. E., STENBOG, E. V., RAVN, H. B., WHITE, P., CHRISTENSEN, T. D. et all. Inhibition of nitric oxide synthesis improves left ventricular contractility in neonatal pigs late after cardiopulmonary by-pass Heart 1999; 82: p. 740-744.
7. MOHAN, P., BRUTSAERT, D. L., PAULUS, W. J., SYS, S. U. Myocardial contractile response to nitric oxide and cGMP. Circulation 1996; 93: p.1223-1229.
8. DREXLER, H., KASTNER, S., STROBEL, A., STRUDER, R., BRODDE, O. E., HASENFUSS, G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 32: p. 955-963.
9. HARE, J. M., GIVERTZ, M. M., CREGER, M. A., COLUCCI, W. S. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of β- adrenergic inotropic responsiveness. Circulation 1998; 97: p. 161-166.
10. WEINER, N. Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines; in Gilman A. G., Goodman L. S., Rall T. W., Murad F.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Maomillan, 1990, p. 145-180.
11. PARRINO, P. E., LAUBACH, V. E., GAUGHEN, J. R. et all. Inhibition of inducible nitric oxide synthase after myocardial ischemia increases coronary flow. Ann. Thorac. Surg. 1998; 66: p. 733-739.
12. BRETT, S. J., QUINLAN, G. J. MITCHELL, J. et all. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary by- pass. Crit Care Med 1998; 26: p. 272-278.
13. MYLES, P. S., LEONG, C. K., CURREY, J. Endogenous nitric oxide and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary by- pass. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1997;11: p. 571-574.
14. IL'IUCHENOK, T. I. Radiopratective properties of some phosphorus- containing derivatives of isothironium. Farmacol. Toxicol. 1976;39: p. 191-198.
15. ZAV'IALOV, I., IAKOVLEVA, N. D. Toxicity of single and multiple administrations of some phosphorus- containing isothironium derivatives possessing radioprotective proprieties. Farmacol. Toxicol. 1980;43: p. 212-215.
16. FASTIER, F. N. Circulatory properties of ami- dine derivatives: pressor analogues of me- thylisothiourea. Br J Pharmacol 1948;3: p. 198–206.
17. FASTIER, F. N. Structure activity relationships of amidine derivatives. Pharmacol Rev 1962; 14: p. 37–90.
18. McGEORGE, M., SHERIF, M., SMIRK, F. H. Observations on the properties of S-methylisothio-urea sulfate, with particular reference to the circulatory effects. J Physiol 1942;100: p. 474– 483.
19. SMIRK, F. H. Preliminary note on the proper- ties of S-methylisothiourea sulfate. Br Med J 1941;11: p. 510–511.

20. SMIRK, F. H., MCGEORGE, M. S-methylisothio- urea sulfate for maintaining blood pressure in spinal anesthesia. Lancet 1942; 11: p. 301–303.
21. FURFINE, E. S., HARMON, M. F., PAITH, J. E., KNOWLES, R. G., SALTER, M., KIFF, R. J., DUFFY, C., HAZELWOOD, R., OPLINGER, J. A., GARVEY, E. P. Potent and selective inhibition of human nitric oxide synthases. J Biol Chem 1994;269: p. 26677–26683.
22. SOUTHAN, G. J., SZABÓ, C., THIEMERMANN, C. Isothioureas: potent inhibitors of nitric oxide synthases with variable isoform selectivity. Br J Pharmacol 1995;114: p. 510–516.
23. SOUTHAN, G. J., SZABÓ, C., CONNOR, M. P., SALZMAN, A. L., THIEMERMANN, C. Amidines are potent inhibitors of nitric oxide synthases: preferential inhibition of the inducible isoform. Eur J Pharmacol 1995;291: p. 311–318.
24. VROMEN, A., SZABÓ, C., SOUTHAN, G. J., SALZMAN, A. L. Effects of S-isopropyl isothiourea, a potent inhibitor of nitric oxide synthase, in severe hemorrhagic shock. J Appl Physiol 1996; 81: p. 707–715.
25. COTTER, G., KALUSKI, E., BLATT, A., MILOVANOV, O., MOSHKOVITZ, Y., ZAIDENSTEIN, R., SALAH, A., ALON, D., MICHOVITZ, Y., METZGER, M., VERED, Z., GOLIK, A. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. Circulation 2000; 101: p. 1358– 1361.

Cazuri clinice

SINDROMUL DE DISFUNCȚIE MULTIPLĂ DE ORGANE (MODS) DE ETIOLOGIE NON-SEPTICĂ PE FONDALUL SINDROMUL DE CID (SINDROMUL DE COAGULARE INTRAVASCULAR DISEMINAT) DECOMPENSAT. CAZ CLINIC

SYNDROME OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION (SMOD) OF NON-SEPTIC ETIOLOGY ON THE BASIS SYNDROME OF CID. CLINICAL CASE

Victor COJOCARU, Vladimir HOTINEANU, Adrian TĂNASE, Natalia STOICA, Doriana COJOCARU, Svetlana CALAŞAN, Elena MORARU, Aurel TOVIȚĂ, Olga CUŞNIR

Catedra Anesteziologie şi Reanimatologie nr. 2, USMF „ N. Testemițanu"
IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Sindromul de disfuncție multiplă de organe este deseori complicația finală a stărilor grave (critice), fiind una dintre cele mai importante cauze de mortalitate în unitățile de terapie intensivă, însoțită deseori de sindromul de CID. Prezentăm conduita de diagnostic şi terapie intensivă în cazul unei paciente în vârstă de 21 ani, cu sindrom de disfuncție multiplă de organe de etiologie nonseptică, internată în mod urgent în stare critică la SCR. Datorită investigațiilor ample au fost concretizate componentele sindromului MODS: insuficiență renală acută (anurie, uremia, creatinemie, hipercaliemie); insuficiență respiratorie (scor ALI-12 puncte); insuficiență cerebrală (scor Glasgow – 3 puncte); insuficiență cardiovasculară (bradicardie, hipotensiune); insuficiență hemostazică (sindromul de coagulare intravasculară diseminată); insuficiența gastroenterală (ilius paralitic mai mult de 24 de ore); disfuncția hepatică (ALT /AST mai mare de 0,45-0,68mmol/l). Terapia intensivă timp de o lună în secția reanimare a SCR a fost urmată de o evoluție stagnantă a MODS, determinată de insuficiența renală acută. Evoluția sindromului MODS este cu atât mai gravă, cu cât sunt mai multe organe afectate.

Summary

The Syndrome of multiple organ dysfunction is often a final complication of grave (critical) conditions, being one of the most important causes of death in unities of intense therapy, in many times accompanied by the syndrome of CID. There is a case presented, of a patient with a syndrome of multiple organ dysfunction of the non-septic etiology, which was exposed to many necessary investigations for determining the cause of SMOD and nosologic diagnostics. Later, the components of the syndrome SMOD were specified: Acute renal insufficiency (anuria, uremia, Creatininemia, hyperkalemia); Respiratory failure (score ALI-12 points). Cerebral insufficiency (score Glasgow-3 points). Cardiovascular collapse (bradycardia, hypotension). Haemostasis insufficiency (syndrome of disseminated intravascular coagulation). Gastroenteral insufficiency (paralitic ilius more than 24 hours). Hepatic dysfunction (ALT/AST more than 0,45-0,68 mmol/l). Hemostasis insufficiency – syndrome of CID. Administrated intense therapy. During the evolution of congestive SMOD, determined by the acute renal insufficiency. SMOD is an evolving and cumulative syndrome, having numerous causes.

Introducere

Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS), este frecvent – complicația finală a stărilor grave (critice), fiind una dintre cele mai dese cauze a mortalității în unitățile de terapie intensivă, însoțită deseori de sindromul de CID.

Ideea de a utiliza noțiunile de disfuncție/insuficiență a apărut pentru prima dată în literatura de specialitate în anii '60 ai secolului XX. Savanții s-au străduit să definitiveze corelațiile dintre noțiunea de disfuncție şi insuficiență multiorganică sau multisistemică.

Disfuncția de organ prezintă o noțiune largă, ce exprimă o gamă importantă de perturbări funcționale ale organului, iar insuficiență de organ înseamnă oprirea activității unui organ (de ex., anurie în caz de insuficiență renală acută).

În anii '70 ai secolului XX, s-a adoptat o nouă definiție – insuficiență multiorganică (MOF), care prezintă alterații ale funcțiilor diferitor organe la un bolnav, a cărui homeostazie nu poate fi menținută fără intervenție terapeutică [1, 2]. Această definiție adoptată a noțiunii a fost considerată ca fiind imprecisă de mulți autori. La întrunirile societăților (medicilor reanimatologi, de urgență, etc.), încă prin anii '80, acest sindrom a fost redenumit în sindromul de insuficiență multiorganică (MOSF) – o deteriorare progresivă a două sau mai multe organe sau sisteme a căror homeostazie nu poate fi menținută în echilibru

fără intervenţie terapeutică, încadrându-se în noţiunea generală de şoc, definit la nivel celular. În 1991, la Conferinţa de consens americană, s-a adoptat unanim că disfuncţia multiorganică este o noţiune mai largă şi include diverse stadii de disfuncţie organică, până la cel de insuficienţă multiorganică. În acest context s-a stabilit termenul de MODS [1, 2, 4].

MODS este însoţit de sindromul SIRS, care reprezintă un răspuns inflamator generalizat mai larg decât sepsisul [9]. Ea apare la un număr mare de pacienţi gravi aflaţi la terapie intensivă, cu potenţial de infecţie în următoarele zile. MODS este un sindrom evolutiv şi cumulativ, provocat de numeroase cauze: pancreatita acută hemoragică, şoc, hipoxemia acută severă, leziuni tisulare extinse (termice, politraumatizme, etc.), transfuzii masive, intoxicaţii acute, resuscitare tardivă, abuz de alcool, infarct intestinal, vârsta mai mare de 65 de ani, etc. [1, 5, 8].

O explicaţie unică a patogeniei acestui sindrom este dificilă – ea cuprinde afectarea precoce pulmonară. Ulterior, sub acţiunea agenţilor agresori, progresează leziunea endoteliului vascular pulmonar, urmat de edem interstiţial, edem alveolar şi apoi atelectazie alveolară. Concomitent cu instalarea edemului se realizează şi infiltraţia celulară a spaţiului interstiţial şi apoi alveolar. Apar alterări morfologice cu fenomene de agregare plachetară şi tromboze. Edemul, atelectazia, bronhoconstricţia şi vasoconstricţia determină maldistribuţie aeriană şi sangvină, iar dispneea, tahipneea şi hiperventilaţia determină hipoxie şi concomitent hipocapnie [4, 5, 9].

Sistemul cardiovascular este afectat şi el precoce datorită eliberării de substanţe cardiodepresoare, precum şi în urma modificării influxului ionilor de calciu [8, 11].

Rinichiul suferă leziuni interstiţiale, tubulare şi glomerulare ca consecinţă a fenomenelor de ischemie şi hipoxie, edemul celulelor endotelial va afecta filtratul glomerular, rata filtrării glomerulare este profund afectată de necroza tubulară, fenomen caracteristic. Afectarea funcţiei renale este reflectată de uremie şi createninemiei indiferent de amploarea diurezei. Rinichiul îşi pierde şi capacitatea de a menţine o balanţă corectă a echilibrului hidroelectrolitic. Rinichiul îşi pierde şi capacitatea de eliminare a moleculelor mari, ceea ce determină acumularea de oligopeptide cu efecte toxice asupra inimii şi plămânilor (MDF, PLF), precum şi creşterea în circulaţie a titrului mediatorilor stimulanţi ai sistemului imun nespecific, care menţin starea de autoagresiune [10, 11].

Tubul digestiv suferă leziuni şi alterări funcţionale prin ischemie şi hipoxie, mai târziu prin infecţie, imunodepresie şi oprirea aportului enteral. Staza digestivă, leziunile mucoasei, hemoragia intraluminală, decompensarea imună a mucoasei permit dezvoltarea unei flore patogene agresive. Toxinele microbiene, polipeptidele cu efect agresiv (MDF, PLF), uneori chiar germeni, sunt oprite în ficat la nivelul celulelor Kupfer. Cum însa ischemia va afecta şi celulele Kupfer, acestea vor deveni şi ele insuficient funcţionale [8, 9, 11].

Suferinţa cerebrala include precoce tulburări de senzoriu, obnubilarea sau agitaţia, putând evolua către coma cu grade diferite de profunzime [4, 5, 9].

În sistemul fluidocoagulant se declanşează fenomene trombotice în teritoriile afectate direct dar şi în focare inflamatorii aflate în alte organe, ducând la apariţia coagulării intravasculare diseminate (sindromul de CID) cu depleţie de factori, cu fibrinoliza secundară (urmata de hemoragie) şi hipoxia teritoriilor irigate de vasele trombozate [3, 11].

Caz clinic

Bolnava P., 21ani, f.o. 24788, or. Tighina, a fost transferată în regim de urgenţă din sectia reanimare a SCR de Psihiatrie în Clinica ATI a SCR în stare extrem de gravă: comă, (Clasgo 3 puncte), respiraţie artificială prin sonda endotraheală.

La internare avea tegumente pale, reci, cu numeroase echimoze şi peteşii hemoragice. Retard fizic. Pe toată aria pulmonară se ascultă raluri buloase de divers calibru, spută abundentă roză din sonda orotraheală. Bolnava a fost conectată la maşina de ventilaţie „Savina-Drager", ajustată în regim SIMV, la FiO2 0,8, Vt 550 ml, FR 16 r/min, PEEP 10, raport inspiraţie/expiraţie 1,5:1. A fost instalat monitoringul noninvaziv cardiopulmonar, Sa 86-70%. Zgomote cardiace ritmice, atenuate alura ventriculară 40-45 b/min. TA 60/40-50/0mmHg pe fondalul administrării sol. dopmină şi adrenalinei în jet, pulsul 40-45 b/min, filiform, bradicardic. Abdomen moderat tensionat. Anurie.

Istoricul bolii. Din spusele mamei boala a debutat lent, din septembrie (2008), cu apariţia inapetenţei şi dezvoltarea deficitului ponderal, labilitate psiho-emoţională însoţită de ideea de sinucidere. Peste 2 luni de la debutul bolii, pacienta refuză să se alimenteze din cauza intoleranţii alimentare, greţurilor, vomei incoercibile şi diareei. Pacienta a fost internată la Spitalul or. Tighina, pentru investigaţii. Analiza generală a sângelui: Hb 132 gr/l, eritrocite 4,2x10/l,Ht 0,32, leucocite 15x10/l, ,VSH 4 mm/h. Analiza biochimică a sângelui: glicemia 4,9 mmol/l , Hormonii tiroidieni în normă. Examenul USG: schimbări moderate a rinichiului pe stânga. Examenul FGDS: gastrită de reflux . La CT cranianâ: structurile cranio-cerebrale în normă, prezenţa ventriculului V (adăugător), aplazia sinusurilor frontale. La consultaţia psihiatrului sa constatat diagnosticul – anorexie nervoasă. A fost îndrumată pentru consultaţie şi tratament în clinică specializată de psihiatrie.

La 24 decembrie 2008 bolnava este internată în secţia reanimare a SCR de psihiatrie. Din extrasul de trimitere s-au constatat rezultatele investigaţiilor în acest spital: analiza generală a sângelui – Hb 114-79gr/l; eritrocite – 3,8-2,9x10/l leucocite – 12-20x10/l; limfocite – 4-6%; VSH – 25-20 mm/h; analiza biochimică a sângeri – glicemia 9mmol/l; protrombina – 78-88%; fibrinogen – 2gr/l; K 5,9 mmol/l, Na 139mmol/l, ureea 46; amilaza sângelui – 158-154gr/l/h. Date despre tratamentul aplicat in clinica psihiatrică, in extrasul de trimitere lipsesc. Pacienta la insistenţa rudelor (bolnava fiind netransportabilă la apecierea reanimatologilor) este transferată în clinica ATI a SCR, cu diagnosticul de trimitere: insuficienţă renală acută, insuficienţă cardio-pulmonară acută, anorexie nervoasă.

În clinica ATI a SCR, concomitent cu măsurile de resuscitare şi monitorizare, s-a efectuat consiliul în componenţa specialiştilor: reanimatolog, nefrolog, chirurg, internist, neuropatolog, ginecolog ş.a.

A fost stabilit diagnosticul de MODS, cu prevalenţa insuficienţei renale şi cardio-pulmonare. Cu scopul stabilirii cauzei MODS şi diagnosticului nozologic, s-a pus la punct planul de investigaţii, care a inclus: analiza sângelui generală şi biochimică, echilibrul acido-bazic şi electrolitic, coagulograma, analiza generală a urinei, radiografia pulmonară, ECG, marcherii virali, statusul hormonal tiroidian, cercetări bacteriologice ale sângelui urinei, sputei şi determinarea sensibilităţii microbilor la antibiotice, HIV\SIDA, USG a abdomenului, laparascopie de diagnostic, FEGDS.

Analiza generală a sângelui : hemoglobina – 59 g/l , eritrocite – 2,1x1012/l , trombocite – 79x109/l, leucocite – 7,6x109/l, nesegmentate 16% , limfocite – 15% , monocite – 7%, VSH 45 mm/h, Ht 0,20l/l, granule toxice ++ (Sindrom anemic sever, trombocitopenie, devierea formulei leucocitare spre stânga). Analiza biochimică a sângelui: bilirubina generală – 12,6mcmol/l, bilirubina directă – 0 mcmol/l, bilirubina indirectă – 12,6mcmol/l, ureea – 40,8mmol/l, creatinina -822mpmol/l, AST – 0,43 mmol/l, ALT0,86mmol/l, amilaza sângelui 25gr/l/h, proteinele47gr/l albumina29,2gr/l.

Echilibrul acidobazic şi electrolitic: prima examinare a determinat o acidoză care depăşea parametrii de limită a aparatului: Na 138 mmol/l, K – 6,8 mmol/l, Ca – 1,9 mmol/lCl – 78 mmol/l, pH-6,92,pCO2 – 46, BB – 16 mmol/l, BE – 25 mmol/l, SB – 7 mmol/l, AB – 9 mmol/l, pO2- 43, FiO2 0,8 (acidoză mixtă metabolică, hipercapnia severă, hipocalciemie, hipocloremie). Coagulograma: timpul coagulării Li-Wait – 18-15 min, APTT 40, protrombina 78%, fibrinogenul 2,8g/l, testul cu etanol – neg.,timpul de trombină 28, activitatea fibrinolitică 300, antitrombina III – 83% (hipoprotrombinemie, hipofibrinogenemie). Radiografia pulmonară : Infiltraţie preponderent în hilurile pulmonare şi bazală bilaterală. Edem pulmonar (Figura 1).

Pe baza rezultatelor obţinute s-a concretizat componentele MODS :

- Insuficienţă renală acută – anurie, uremie severa, hiprcalemie severă, creatinemie.
- Insuficienţă respiratorie – Scorul ALI -12 p. (ARDS).
- Insuficienţă cerebrală – Scorul Glasgow 3p. (Coma).
- Insuficienţă cardiovasculară – bardicardie, AV<50b/min, hipotensiune – Tas < 60 mmHg (Şoc circulator).
- Insuficienţă hemostazică – sindrom de CID.
- Insuficienţă gastroenterală – ileus paralitic pe o perioadă mai > de 24 de ore. Disfuncţie hepatică – ALT/AST > 0,45-0,68mmol/l [4, 6, 7].

Tratamentul intensiv a inclus : terapie respiratorie, oxigenoterapia, preparate şi componente sangvine, antibioticoterapie, diuretice, plasmafereză izooncotică-izovolemică, heparină nefracţionată, aminoacizi, vitamine, corticosteroizi, spasmolitice, antacide, lipofundin MCT, tratament eferent, tratament anticitochinic.

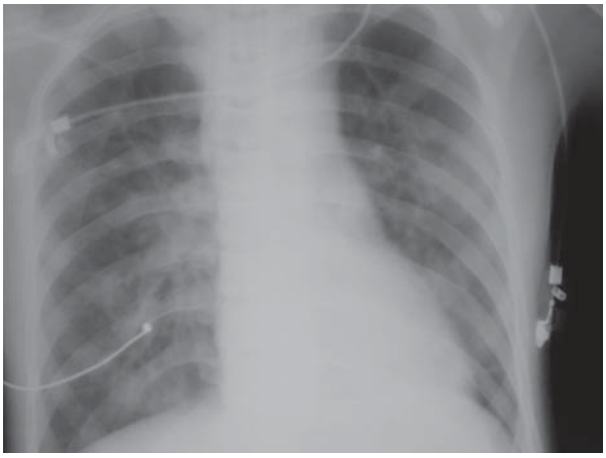

Figura 1. ***Radiografia pulmonară – Infiltraţie preponderent în hilurile pulmonare şi bazal bilateral. Edem pulmonar***

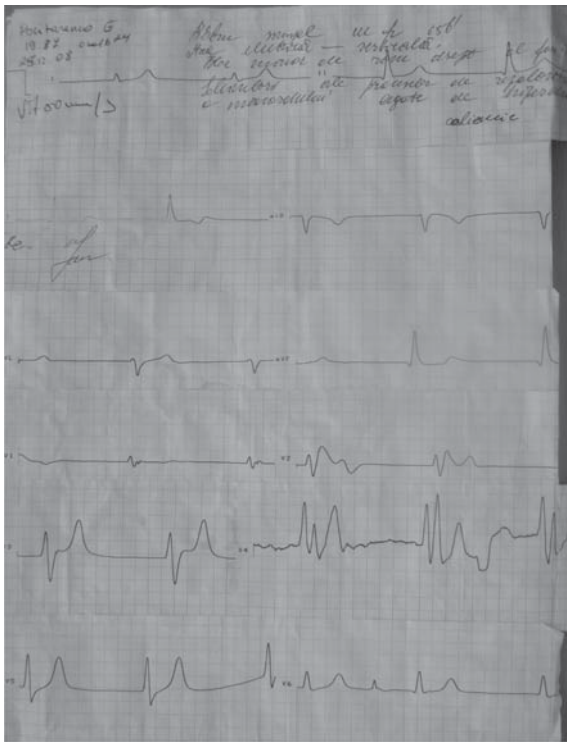

Figura 2. ***ECG – Dereglări electrolitice, specifice hipercaliemiei***

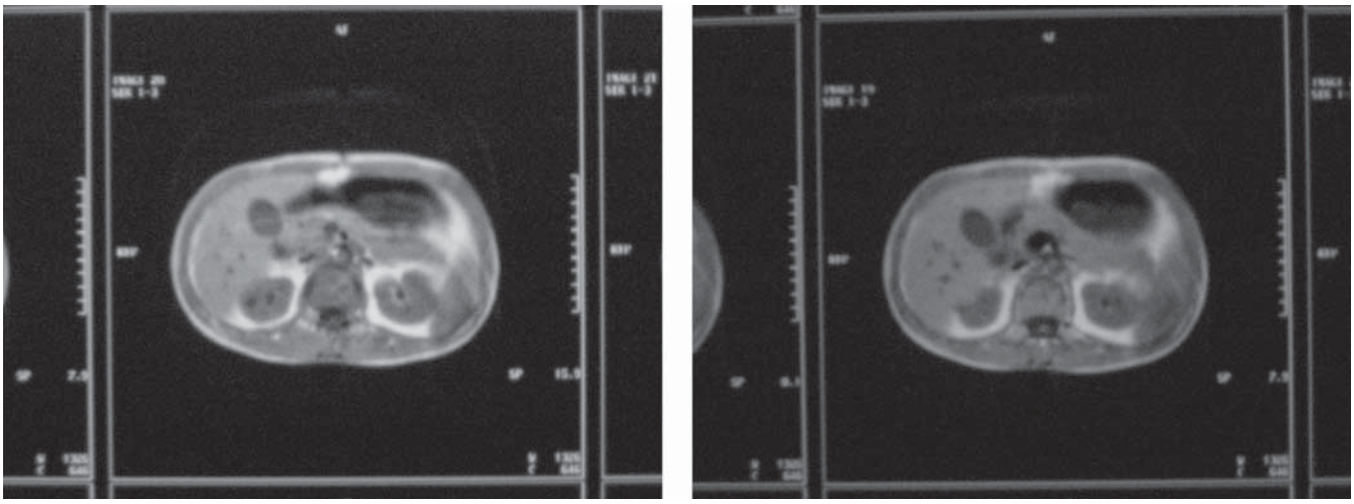

Figura 3. ***CT abdominal - Pancreatită acută hemoragică la nivelul cozii pancreasului***

Pe fundalul tratamentului administrat, peste 2 ore, a survenit stopul cardiac. S-au aplicat masuri de resuscitare, funcția cardiacă restabilită în 2 min.

După repleția volemică, la indicații vitale (ca măsură de resuscitare), cu risc major, cu hemodinamica stabilă doar pe fondalul administrării catecolaminelor, s-a efectuat hemodializa cu aparat HD-5 HPS. S-a extras 700 ml de lichid. În următoarele 5 zile starea pacientei era extrem de gravă, cu evoluție trenantă: bolnava era conştientă, cu hemodinamica stabilă (catecolaminele sistate, TA-110/60 mmHg, AV 65 b/min).

Celelalte componente patologice ale MODS continuau să fie prezente, unele cu agravare severă. S-a presupus pancreatita acută severă, în baza datelor de laborator: bilirubina generală 12,6 mcmol/l, bilirubina directă 0 mcmol/l, bilirubina indirectă 12,6 mcmol/l, ureea 42,8 mmol/l, creatinina 796 mpmol/l, AST 0,43 mmol/l, ALT 0,86 mmol/l, amilaza sângelui 69gr/l/h, proteinele 58 gr/l, albumina 29,2 gr/l. La laparascopia de diagnostic s-a exclus patologia acuta abdominală, peste 30 min de la sfârşitul laparascopiei prin dren din cavitatea abdominală s-a eliminat conținutul hemoragic.

La laparatomia diagnostică în cavitatea peritoneală – 1500 sânge. Sursa hemoragiei – plaga laparascopică. Pentru confirmarea diagnosticului de pancreatită acută s-a efectuat TC abdominal: Modificări imagistice sugestive pentru pancreatită acută hemoragică la nivelul cozii pancreasului (Figura 3).

În a 4-a zi de la internare, insuficiența respiratorie a cedat, s-a efectuat sevrajul de ventilator la respirație spontană prin sondă pH-ul – 7,46, pCO2 – 32 mmHg, BB – 45 mmol/l, BE – 1mmol/l, SB – 23 mmol/l, AB – 22 mmol/l, paO2 – 94 mmHg, FiO2 – 0,3, indicele FiO2/PaO2 = 300.

În a 5-a zi s-a dezvoltat sindromul de CID, confirmat prin datele de laborator şi clinice (figura 4): hemoglobina – 67 g/l , eritrocite – 2,2x1012/l, trombocite – 120x109/l, timpul coagulării LiWait >11min, APTT45, protrombina67%, fibrinogenul 1,3 g/l, testul cu etanol- neg., timpul de trombină 28, activitatea fibrinolitică 300, antitrombina III – 83% (sindrom anemic pronunțat, hipofirinogenemie, hipoprotrombinemie).

Pe fondalul terapiei intensive administrate, evoluția MODS stagnantă, starea generală gravă, determinată preponderent de insuficiența renală acută, faza poliurică. Parametrii paraclinici : persistă uremia (48-49 mmol/l), creatinemia (429 mpmol/l), amilazemia 42-120 gr/l/h, hipoproteinemia (58gr/l). Continuă terapia intensivă aferentă: hemodializă (6 ședințe), plasmafereză membranară (10 ședințe), hemofiltrare (3 ședințe).

Figura 4. ***Sindromul de coagulare intravasculară diseminată***

La a 25 zi de la internare au apărut erupții cutanate (vezicule herpetiforme pe mâini şi față, figura 5). S-a presupus: piodermie, herpes zoster, dermatită alergică. Medicul dermatolog a stabilit diagnosticul de Impetigo Ghebra.

Pe parcurs pacienta a fost consultată de numeroşi specialişti, care au participat la stabilirea diagnosticului clinic: sindromul de disfuncție multiplă de organe, edem pulmonar, ARDS? Insuficiență cardiorespiratorie acută. Insuficiență renală acută; hepatită cronică; sindrom de coagulare intravasculară; pancreatită acută hemoragică; ilius paralitic; insuficiență renală acută, prerenală; depresie hematopoietică (schimbări a hemogramei secundare) cauzate de MODS. Sindromul Moscovici.

Pacienta s-a aflat la tratament intensiv până la 30 ianuarie, fiind transferată în secția de nefrologie cu datele de laborator specifice pentru insuficiența renală acută.

Discuții şi concluzii

Pronosticul MODS depinde de cauza care a inițiat disfuncțiile, de natura şi gravitatea leziunilor primare, de amploarea leziunilor secundare de nivelul inițial al insuficienței, de vârstă, de bolile cronice etc. Evoluția sindromului este cu atât mai gravă cu cât sunt mai multe organe afectate. Prevenirea sindromului

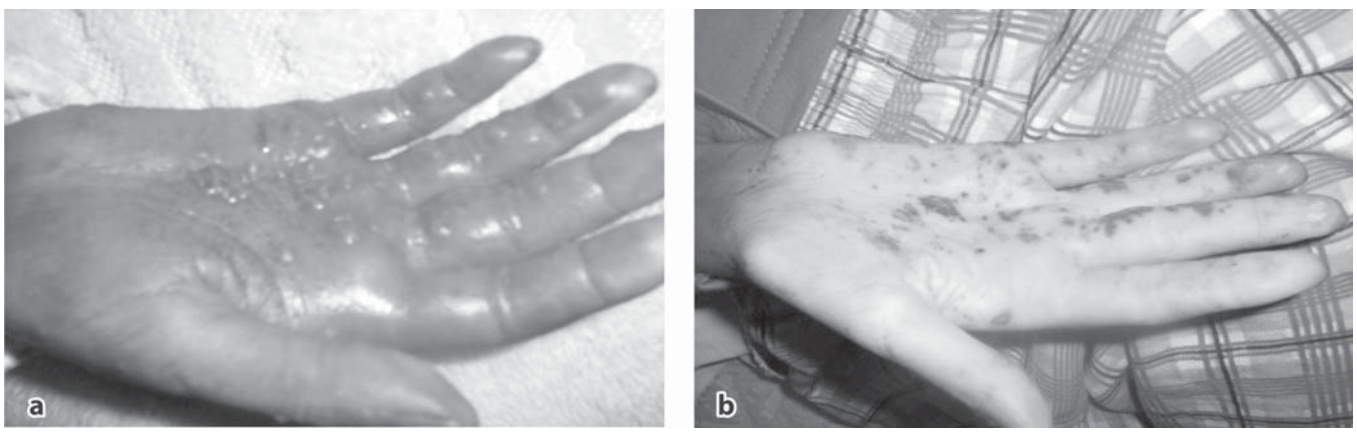

Figura 5. Impetigo Ghebra. a) În evoluție. b) În remisie.

este dificilă, se efectuează prin terapia de resuscitare şi sportivă: refacerea volemică, oxigenoterapia, prevenirea şi terapia infecţiei, decelarea din timp a complicaţiilor, evaluarea repetată a pacientului şi tratamentului, nutriţie adecvată.

Mortalitatea creste odată cu numărul de insuficienţe si durata lor. Mortalitatea este determinată de gradul de insuficienţă, numărul de organe afectate, durata patologiei. După 3 zile disfuncţia unui singur organ reprezintă mortalitate 30%, 2 organe – 60%, 3 organe peste – 90% [1, 5, 6, 8, 10].

Bibliografie

1. BAUE, A. E., Multiple organ Failure Patient Care and Prevention; St. Louis Baltimore boston London Toronto Sydney: Mosby Year Book 1990.
2. BONE, R. C., ISHER, C. J. JR, CLEMMER, T. P., A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987 Sep 10;317(11): p. 53-89
3. BONE, R. C., Immunologic dissonance – a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med 1996 Oct 15; 125(8): p. 680-799.
4. COJOCARU, V., Dereglările hemostazice în stările patologice critice, RM, Chişinău 2006.
5. CRISTEA, I., CIOBANU, M., Ghid de anestezie Terapie Intensivă, Bucureşti, 2003.
6. KNAUS, W.A., WAGNER, D.P., DRAPER, E.A., The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991 Dec; 100(6): p. 19-36.
7. MARINESCU, S., CAFRITA, A., Stări patologice cu evoluţie critica. Ed. RAI, Bucuresti, 1996.
8. MARSHAII, J. C., COOK, D. J., CHRISTOIU, N. V., Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995 Oct; 23 (10): p. 38-52.
9. PROCA, E., LITARCIZEC, G., Tratat de patologie chirurgicala – Terapia pre-, intra- şi postoperatorie a bolnavului chirurgical, Ed. Medicală, Bucureşti, 1998.
10. PINSKY, M. R., MATUSCHAK, G. M., Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. Crit Care Clin 1989 Apr; 5 (2): p. 199-220.