

ARTICOLE ORIGINALE

TRATAMENTUL LAPAROSCOPIC AL PANCREATITEI ACUTE DISTRUCTIVE ÎN FAZA TIMPURIE A BOLII

LAPAROSCOPIC TREATMENT IN THE EARLY STAGE OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Ion Ciutac*

*- dr. în med., conf. univ.

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

Rezumat

Pentru realizarea acestui studiu fost analizate rezultatele tratamentului a 132 de bolnavi cu pancreatită acută distructivă (PAD) la care, în prima fază a bolii, pe fondal de terapie intensivă, li sa-u aplicat procedee miniinvazive laparoscopice: canularea ligamentului rotund al ficatului (CLRF), colecistostomia laparoscopică directă (CSLD) cu litextracție sau fără, colecistostomia laparoscopică transhepatică (CSLT), sanarea și drenarea laparoscopică a cavității abdominale și bursei omentale, instalarea lavajului fracționat. S-a constatat eficacitatea curativă înaltă a acestor metode precum și rolul lor important în profilaxia complicațiilor tardive necrotico-purulente, ceea ce a dus la micșorarea letalității la această grupă de bolnavi până la 9% – de 3,5 ori mai mică față de grupa de control.

Summary

Treatment results were analyzed in a group of 132 patients with acute destructive pancreatitis in which, in the first stage of the disease, miniinvasive laparoscopic procedures were applied parallel to intensive care: canulation of the round ligament of liver for continuous blockade, laparoscopic direct cholecystostomy with or without lith extraction, laparoscopic transhepatic cholecystostomy, laparoscopic lavage and drainage of abdominal cavity and lesser sac with installation of fractional lavage. These methods proved a high curative efficacy and seem to have an important role in prevention of late purulent necrotic complications, leading to reduction of mortality rate in this group of patients to 9% – up to 3.5 times lower than the control group.

Actualitatea problemei

Ultimii ani se caracterizează prin creșterea considerabilă a frecvenței pancreatitei acute (PA) care ocupă locul trei (6-9%) din numărul de bolnavi cu patologie acută chirurgicală a organelor cavității abdominale, cedând numai apendicitei și colecistitei acute [20, 27]. Formele distructive ale pancreatitei acute sunt considerate tradițional una din cele mai complicate probleme ale chirurgiei gastroenterologice din cauza mortalității înalte, care variază între 25-50% și mai mult [3, 19, 23].

Concepțiile tratamentului PA au fost revizuite nu doar o singură dată. Prin anii '50-'60 ai secolului trecut majoritatea absolută a chirurgilor pledau pentru tactică chirurgicală activă în cazul boalii pancreasului [24, 25]. Însă, mortalitatea considerabilă mult mai înaltă în cazul intervențiilor chirurgicale, în comparație cu rezultatele metodelor conservatoare, au dus la schimbarea concepțiilor în această problemă [11, 20]. Tot mai mulți cliniciști au ajuns la concluzia că metoda de preferință în tratamentul PA trebuie să fie terapie conservativă [2, 12, 19, 30]. Chiar și până în prezent există divergențe în aprecierea indicațiilor și contraindicațiilor în aplicarea feluritor metode chirurgicale în tratamentul pancreatitei [17, 25]. Chirurgii sunt unanimi în problema tratamentului formei edematoase a pancreatitei acute: metoda de elecție este terapia conservativă.

În pacreatita acută distructivă (PAD) majoritatea cliniciștilor intervin chirurgical în indicații speciale și în primul rând în pancreatita de origine biliară, peritonita pancreatogenă, precum și în apariția complicațiilor necrotico-purulente [12, 14].

După părerea unor autori (Saveliev V. S. et al., 1998, A. I. Galperin et al., 2000, D. A. Blagovestnov et al., 2004) tactica chirurgicală de tratament variată și letalitatea înaltă în majoritatea cazurilor este cauzată de mai mulți factori:

1. Erori diagnostice (diagnostica tardivă);
2. Lipsa unei concepții unice în privința formelor de boală și clasificări a pancreatitei;
3. Aplicarea terapiei intensive neadecvate, fără aprecierea stării de gravitate a bolnavului;
4. Efectuarea nejustificată a intervențiilor chirurgicale timpurii sau tardive;
5. Contrapunerea intervențiilor chirurgicale tradiționale celor miniinvazive sau invers.

În același timp problemele, care persistă în această patologie, pot fi rezolvate cu ajutorul laparoscopiei, procedură miniinvazivă care, spre deosebire de laparotomie, este mai puțin riscantă din motivul excluderii anesteziei generale (în majoritatea cazurilor) și agresiunii chirurgicale păstrându-se totodată proprietățile adecvate ale operației.

Scopul lucrării

Ameliorarea rezultatelor tratamentului în pancreatita distructivă prin utilizarea procedurilor miniinvazive laparoscopice în faza timpurie a bolii.

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 132 bolnavi cu PAD cărora li s-a aplicat laparoscopia diagnostică-curativă: bărbați – 69, femei – 63, vârsta pacienților fiind între 21 și 83 ani. Forma lipolitică a fost depistată la 40, hemoragică – la 56 și cea mixtă la 32 pacienți. Pancreonecroza de origine biliară era prezentă la 64 bolnavi și cea nonbiliară – la 68. Peritonita fermentativă a fost depistată în 123 (93,2%) cazuri: locală – 11, difuză – 59, și generalizată – 53. Gradul de endotoxicoză gravă cu manifestări de insuficiență poliorganică sau șoc pancreatogen – depistat la 87, iar la 45 endotoxicoza a fost de gravitate medie.

Au fost aplicate următoarele procedee laparoscopice: canularea ligamentului rotund al ficatului (CLRF) pentru blocul analgetic, colecistostomia laparoscopică directă decompresivă (CSLD) la 75, din care cu litextracție la 60 pacienți, colecistostomia laparoscopică transhepatică (CSLT) la 24, papilosfinceterotomia endoscopică efectuată la 16, cu coledocolitiază după CSLD. Sanarea și drenarea laparoscopică a cavității abdominale a fost aplicată unui număr de 123 pacienți, din care la 77 au fost supuși lavajului peritoneal, iar de sanarea și drenarea bursei omentale au beneficiat 35 bolnavi.

Clasificarea și evoluția pancreonecrozei

Pentru o orientare mai eficientă a tacticii curative o importanță deosebită o atribuim clasificării pancreatitei acute. După cum se știe, există mai multe clasificări a PA în dependență de semne cardinale: etiologie, caracterul evoluției, forma morfologică, gradul de gravitate a bolii etc. Din punct de vedere clinic, este rezonabilă clasificarea adoptată în 1992 la Atlanta (SUA), în cadrul simpoziului internațional privind pancreatita acută. La baza acestei clasificări sunt prevăzute principiile dezvoltării pe faze a procesului distructiv, ținându-se cont de localizarea și caracterul infectării țesuturilor necrotizate ale glandei pancreatice și spațiului retroperitoneal. Conform acestei clasificări, deosebit pancreatita edematoasă (interstițială), pancreonecroza sterilă, pancreonecroza infectată, pseudochist, abces pancreatogen.

Însă PAD include în ea câteva forme morfologice, gradația cărora nu este prevăzută de clasificarea "Atlanta". În legătură cu aceasta, în proiectul deciziilor congresului IX al chirurgilor din Rusia (Volgograd, 2000), ea a fost completată cu caracteristica pancreonecrozei (lipolitică, hemoragică, mixtă, purulentă). Diferențierea formelor de pancreonecroză este în primul rând o realizare a laparoscopiei și are o importanță practică, deoarece constatăm că forma lipolitică se deosebește de cea hemoragică sau mixtă, deosebiri atât cantitative, cât și calitative, cu amprente felurite în privința complicațiilor și mortalității.

În ceea ce privește evoluția procesului distructiv, ne conducem după concepția evoluției în faze a procesului patologic, descris prin anii '70-'80 al secolului trecut, de fondatorul școlii de pancreatologie din Sankt Petersburg V. I. Filin [28, 29]. Conform teoriei evoluției în faze, substratul morfologic al PAD este necroza aseptică primară a glandei pancreatice (faza fermentativă) urmată de reacția inflamatorie sistemică (faza reactivă). A treia fază o constituie sechestrarea focarelor de

necroză, care derulează ori aseptice, sau în condiții de infectare necrotico-purulentă. Schematic, dar în același timp detaliat, aceasta poate fi prezentată în felul următor:

1. Faza I-a – fermentativă (toxemie pancreatică) – cuprinde primele 5 zile ale bolii. În această perioadă are loc formarea pancreonecrozei cu răspândire diferită, declanșarea endotoxicozei, iar la o parte din pacienți este însoțită de apariția insuficienței poliorganice sau a șocului pancreatogen. Durata maximală de formare a focarelor de pancreonecroză este de 3 zile, după care ele nu progresează. Însă, în pancreatita gravă, perioada de formare a pancreonecrozei este cu mult mai mică (24-36 ore). În dependență de substratul morfologic se deosebesc două forme clinice: cea gravă și cea de gravitate medie. Substratul morfologic al pancreatitei grave este pancreonecroza răspândită (focare masive și total-subtotală) și care declanșează o endotoxicoză gravă. Substratul morfologic al pancreatitei de gravitate medie sunt necrozele în focar până la 1 cm, cu o răspândire mai mult locală. Pancreatita de gravitate medie este însoțită de endotoxicoză, intensitatea căreia nu ajunge la starea gravă.

2. Faza a II-a (a 2-a săptămână a bolii). Se caracterizează prin reacția organismului la focarele formate de necroză atât în pancreas, cât și țesutul parapancreatic și care se manifestă clinic prin infiltrat parapancreatic (componentul local al bolii) și febra rezorbtivă (componentul sistemic al inflamației), însoțită de datele de laborator (sindromului reacției inflamatorii sistemice – SRIS), leucocitoză cu devierea formulei în stânga, limfopenie, creșterea VSH, mărirea concentrației fibrinogenului, fracției C proteice etc. La bolnavul cu endotoxicoză gravă de obicei persistă semnele de insuficiență poliorganică.

3. Faza a III-a începe cu săptămâna a 3-a și poate dura câteva luni. Sunt posibile trei variante evolutive a acestei faze: 1) resorbția focarelor de necroză cu cicatrizarea lor; 2) sechestrarea aseptică cu formarea chisturilor pancreatice și fistulelor; 3) sechestrarea septică cu apariția complicațiilor purulente.

Forma clinică a ultimei variante a bolii este pancreatita și parapancreatita necrotico-purulentă, abcese ale spațiului retroperitoneal și cavității abdominale, hemoragii gastrointestinale și erozive, fistule digestive, septicemie etc.

Această teorie lămurește dezvoltarea evolutivă la pacienți a câtorva forme clinice ale bolii cu necesități cantitative și calitative diferite, în alegerea unui sau altui tip de tratament.

Experiența clinică și rezultatele multiplelor investigații experimentale atrag atenția clinicienilor în primul rând la faza timpurie fermentativă a PAD, în timpul căreia are loc formarea pancreonecrozei cu răspândire diversă de la efectul patobiochimic abia vizibil până la necroza totală [28, 29]. Aname volumul de țesuturi necrotizate exercită o acțiune decisivă asupra celor mai importanți indici clinici cum ar fi gravitatea evoluției bolii, frecvența complicațiilor, letalitatea postoperatorie și generală, activitatea chirurgicală, durata zilelor-pat, costul tratamentului etc. [27]. După părerea noastră, această ipoteză presupune utilizarea cât mai rapidă a metodelor miniinvazive, laparoscopice cu menire etiopatogenetică, care ar stopa sau ar diminua evoluția formării focarelor de necroză.

Reieșind din importanța majoră a acestei faze am ajuns la concluzia că laparoscopia diagnostică-curativă are un caracter de urgență sau chiar de urgență imediată (Tab. 1).

Tabelul 1
 Repartizarea bolnavilor în dependență de intervalul de timp de la internare până la laparoscopie

Timpul în ore	Primele 6 ore	6-12 ore	12-24	24-48	48-72	Total
Numărul de bolnavi	26 (19,7%)	25 (18,9%)	41 (31%)	3 (25%)	7 (5,3%)	132 (100%)

Indicațiile pentru laparoscopia diagnostico-curativă

Majoritatea autorilor (V. P. Sajin et al., 2004, A. D. Tolstoi et al., 2005, S. V. Paskari, 2008) recomandă laparoscopia în când există o incertitudine diagnostică, în cazul pacienților cu sindrom peritoneal, printre care și acei la care la USG se depistează în cavitatea abdominală în stare de lichid liber. În opinia noastră indicațiile pentru laparoscopie în PA trebuie să lărgite și ar fi următoarele, sprijinindu-ne pe practica acumulată:

1. Diagnosticarea diferențială a PA cu altă patologie acută abdominală (25 cazuri);
2. Pancreatita acută de origine biliară sau posibil de origine biliară (45 cazuri);
3. Prezența sau apariția sindromului peritoneal la bolnavii cu pancreatită indiferent de datele USG (prezența sau absența lichidului la USG) (29 cazuri);
4. Neeficacitatea terapiei conservative intensive timp de 12-16 ore (33 cazuri).

Contraindicații

1. Instabilitate hemodinamică.
2. Operații multiple în anticidente și hernii gigantice ventrale.

Obiectivele laparoscopiei sunt: diagnostică, prognostică și curativă.

Diagnostic

- **Diagnosticarea diferențială** – presupune excluderea altor patologii (perforația ulcerului, ocluzie intestinală, tromboză mezenterică etc.) ce necesită intervenții chirurgicale de urgență.
- **Verificarea caracterului pancreatitei acute: edematoasă sau distructivă.** În forma distructivă se apreciază formele morfologice ale ei – hemoragică, lipolitică sau mixtă.
- **Gradul de răspândire a pancreonecrozei:** necroza glandei, țesutului parapancreatic, retroperitoneal.
- **Răspândirea peritonitei pancreatogene** (locală, difuză, generalizată) – caracterul exudatului, culoarea lui, cantitatea, nivelul de L-amilază.
- **Schimbările din partea colecistului** (intact, colecistită cronică, colecistită acută catarală sau distructivă).
- **Identificarea hipertensiunii colecistului și căilor biliare, etiologia ei** (biliară, non-biliară) prin utilizarea colecistocolangiografiei anterograde laparoscopice.
- **Prezența altor complicații timpurii ale PAD:** omentobursita, colecistita fermentativă.
- **Gradul de pareză gastrointestinală și hipertensie intra-abdominală.**

Menționăm că nici una din investigațiile moderne (USG, TC, etc.) nu poate concura cu laparoscopia în privința volumului și calității informației diagnostice în faza timpurie a bolii.

Pronostice (depistarea semnelor laparoscopice grave ale pancreatitei)

- Prezența lichidului hemoragic de culoare roșie cu nuanțe felurite (roză, zmeurie, vișinie, vișinie-închisă) în cantități mari, nivelul ridicat de L-amilază.
- Steatonecrozele cu răspândire masivă în aria abdominală.
- Inhibiția hemoragică masivă a țesutului retroperitoneal ce depășește zona pancreasului.

Cu cât schimbările sus-numite sunt mai pronunțate în raport cu timpul scurs de la debutul bolii (viteza de evaluare a proceselor necrotice), cu atât prognosticul bolii este mai nefavorabil, atât în privința complicațiilor timpurii sau tardive ale pancreatitei, cât și al letalității.

Procedee curative

După etapa de diagnosticare, laparoscopia oferă posibilitatea de a trece la etapa curativă. Având în vedere starea gravă a majorității pacienților, însoțită de insuficiență poliorganică sau șoc pancreatogen, sunt fost indicate următoarele procedee laparoscopice miniinvasive.

- Canularea ligamentului rotund al ficatului pentru analgezia continuă.
- Decompresia biliară directă cu litextractie, ca gest etiopatogenetic în PA.
- Decompresia biliară transhepatică.
- Sanarea și drenarea cavității abdominale în peritonita fermentativă (detoxicație laparoscopică).
- Sanarea și drenarea bursei omentale în omentobursită.

Canularea ligamentului rotund al ficatului (CLRF) pentru analgezia continuă a fost efectuată la 103 (78%) bolnavi.

Cercetările noastre pe cadavre au demonstrat că albastrul de metilen introdus în ligamentul rotund al ficatului pătrunde în ligamentul hepatoduodenal, țesutul retrooduodenal și în jurul cefalului pancreasului. Acesta ne-a îndemnat de a utiliza canularea ligamentului rotund pentru introducerea soluției de novocaină cu țel de blocadă prelungită în pancreatita acută cu sindromul algic pronunțat.

Tehnica CLRF

Sub control laparoscopic se apreciază proiecția ligamentului rotund mai sus și dreapta de ombilic în raport cu peretele abdominal. În această zonă se efectuează o anestezie infiltrativă a peretelui abdominal după ce cu acul se pătrunde în grosimea ligamentului, introducându-se 50-60 ml de novocaină până când țesutul ligamentului se îngroașă până la 2-3 cm. Această manieră facilitează introducerea în ligament a unui ac gros cu mandrin, deoarece lezarea foițelor ligamentului duce la scurgerea novocainei în cavitatea abdominală și lipsa efectului de blocadă. Mandrinul se înlătură, prin ac continuă injectarea novocainei (până la 200-250 ml), totodată acul împingându-se și adâncindu-se maximal prin ligament spre poarta ficatului. Prin lumenul acului se introduce un cateter cu diametrul de 2-2,5 mm, după ce acul se scoate. Cateterul este fixat de piele cu o sutură.

Soluția de novocaină ajunsă în ligamentul hepatoduodenal acționează asupra formațiunilor nervoase vegetative pericoleodociene micșorând spasmul hepaticocoloducului, sfincterului Lutkens și Oddi, hipertensiunea ductelor biliare și pancreatice,

ameliorând pasajul bilei și sucului pancreatic. Acest fenomen l-am observat de multe ori în colecistopancreatită, când în timpul laparoscopiei colecistul tensionat la început, după blocadă devine moale, deci se goleşte spontan. Răspândirea novocainei în țesutul retroduodenal și în jurul cefalului pancreasului lămu-rește efectul de blocadă în pancreatită și colecistopancreatită. Efectul analgetic al blocadei apare după 10-15 min pe masa de operație și durează până la 6-12 ore.

Postlaparoscopic administrăm prin cateter un cocktail cu soluție de novocaină caldă 0,25%-200 ml, adăugând spasmolitice, antibiotice și remedii antisecretorii (contrical), introdus sub formă de picurătoare de 3 ori pe zi, peste fiecare 8 ore timp de 4-5 zile.

S-a observat influența pozitivă a blocadei în restabilirea peristaltizmului în pareza intestinală provocată de peritonita fermentativă. Presupunem de asemenea că adăugarea antibioticelor în soluția de novocaină realizează o concentrație înaltă în țesutul retroperitoneal, contribuind posibil și la micșorarea infectării focarelor de necroză în această zonă. În rest, la 29 bolnavi prelaparoscopic a fost efectuată anestezia peridurală.

Colecistostomia laparoscopică decompresivă

Scopul colecistectomiei laparoscopice este decompresia căilor biliare și pancreatice, procedură, care efectuată la timp pune la adăpost evoluția distructivă a pancreasului, deci având o viză etiopatogenetică. În colecistita litiazică suplimentar se efectuează litextracția din colecist, manieră care favorizează cu mult efectul decompresiv al colecistostomiei.

Indicațiile colecistostomiei decompresive au fost utilizate în cazuri de:

1) pancreatită acută de origine biliară: colecisto-pancreatită acută, colecistită cronică litiazică, colecistolitiază asimptomatică, coledocolitiază, icter mechanic (64 bolnavi). În cazurile noastre la 16 bolnavi s-a depistat patologia căilor biliare (coledocolitiază, papilostenoză), dintre care 7 pacienți aveau calculi inclavați ai papilei Vateri, în același timp fiind și unele din cauzele regurgitației bilei în canalul Wirsung, ale apariției hipertenziei ductale sau a declanșării pancreatitei. Totodată experiența noastră arată că patologia căii biliare și a papilei Vateri nu este singura cauză a pancreatitei de origine biliară. La majoritatea pacienților din această grupă o cauză majoră a fost colecistolitiază (colecistită litiazică acută, cronică, colecistolitiază asimptomatică). În asemenea cazuri calculi migranți prin căile biliare pot conduce la un spasm sever și îndelungat al sfincterului Oddi, și care în condițiile "canalului comun" au condiționat refluxul biliopancreatic și dezvoltarea pancreatitei. Un interes deosebit îl reprezintă 12 bolnavi cu microlitiază, care nu a fost depistată la USG, însă a fost descoperită în timpul colecistostomiei laparoscopice, dovedindu-se a fi cauza apariției pancreatitei. Această constatare laparoscopică a concretizat etiologia pancreatitei și a redus până la minimum numărul cazurilor de pancreatită idiopatică în lotul de bolnavi.

2) colecistita fermentativă (din cauza refluxului invers pancreato-biliar) (12 bolnavi);

3) tensionarea veziculei biliare în pancreatita acută de origine nonbiliară din cauza stazei biliare provocată de comprimarea părții distale a coledocului de țesutul pancreatic inflammat sau edemul papilei Vateri (18 bolnavi);

4) colecistostomia preventivă – în cazurile când colecistul nu este tensionat, dar în timpul laparoscopiei s-a stabilit

că procesul distructiv este localizat în cefalul pancreasului (7 bolnavi).

Colecistostomia laparoscopică decompresivă se efectuează prin 2 metode:

- 1) colecistostomia laparoscopică directă (CSLD) cu litextracția sau fără și fixarea pereților fundului veziculei de aponevroză (77 bolnavi);
- 2) colecistostomia laparoscopică transhepatică (CSLT) (24 bolnavi).

Tehnica CSLD cu litextracție

După etapa de diagnosticare, sub control laparoscopic, vezicula biliară se punctează cu un ac în zona fundului. După aspirația bilei, cu un instrument de prehensiune introdus în rebordul costal drept în proiecția colecistului, ultimul se fixează în jurul orificiului punțional. Pentru obținerea unui confort operator, mai sus și mai jos de instrumentul fixator în locul viitoarei stome se face o incizie a pielii și țesutului subcutanat de 2-3 cm până la nivelul aponevrozei (incizie în formă de triunghi cu vârful spre aponevroză). Cu instrumentul de prehensiune fundul colecistului fixat se tracționează prin stratul muscular al peretelui abdominal până la aponevroză. Pneumoperitoneumul este suprimat. Mai departe manipulațiile se desfășoară extraperitoneal. Sub control vizual pe pereții fundului veziculei se aplică 2 suturi de reper, instrumentul fixator se înlătură, vezicula se deschide, se înlătură concremențele și bila restantă. Controlul litextracției se face prin colicistoscopie. În lumenul colecistului se instalează un dren care se fixează și se ermetizează prin o sutură în bursă. Pereții veziculei se fixează de aponevroză cu 3-4 suturi. În cazul lipsei concremențelor în colecist, după extraabdominizarea fundului acestuia, se porcede imediat la instalarea colecistostomei. Plaga subcutană se închide cu o sutură. Avantajul metodei este că pereții veziculei nu sunt fixați de peritoneu ca în metoda tradițională, care necesită laparotomie, ci sunt tracționați prin o incizie mică a peretelui abdominal până la aponevroză. Litextracția și decompresia se efectuează extraperitoneal în condițiile lichidării pneumoperitoneumului și practice nu influențează asupra stării bolnavului. Astfel, operația are un caracter miniinvaziv inofensiv și este suportată de cei mai gravi pacienți. Metoda este simplă și durează 15-20 min și poate fi înfăptuită sub anestezie locală. Stoma efectuată asigură o decompresie adecvată a căilor biliopancreatice în pancreatită de etiologie biliară și nonbiliară. După 2-3 zile prin colecistostomă se efectuează colecistocolangiografia anterogradă pentru detalizarea schimbărilor din CBP (coledocolitiază, strictură etc.).

Când necesitatea decompresiei dispare 10-15-20 zile (n dependență de situația clinică concretă) drenul din colecist este suprimat.

Indicațiile metodei:

1. Pancreatită acută de origine biliară (colecistită litiazică acută, cronică, colecistolitiază, coledocolitiază etc.);
2. Pancreatita acută non-litiazică când alte metode sunt imposibile.

Tehnica colecistostomiei laparoscopice transhepatice (CSLT)

Sub control laparoscopic cu un ac special (diametrul acului – 3,5 mm) cu mandrin introdus prin spațiul intercostal,

iar apoi prin marginea ficatului și patul biliar, vezicula biliară este punctată. Mandrinul acului se înlătură, bila se scurge după ce prin lumenul acului se introduce un cateter (diametrul extern al cateterului trebuie să coincidă cu diametrul intern al acului) în lumenul colecistului. Acul se înlătură, iar cateterul se fixează de piele. Sub colecist în spațiul subhepatic este amplasat un dren de protecție.

Metoda este indicată cu preponderență în pancreatita acută de etiologie nonbiliară. Procedura mai poate fi indicată și în pancreatita de origine biliară, atunci când colecistul este situat nefavorabil mai sus de rebordul costal, sau intrahepatic și este imposibilă tracțiunea fundului colecistului în grosimea peretelui abdominal. Metoda de CSLT este lejeră, atraumatică și se înfăptuiește sub anestezie locală.

Indiferent de metodă, decompresia externă a căilor biliare duce la micșorarea și dispariția refluxului biliopancreatic, scăderea hipertensiunii intraductale și stoparea leziunilor în glanda pancreatică. În primele zile ale decompresiei cantitatea de bilă evacuată variază de la 250-300 până la 600-700 ml, uneori și mai mult. Starea bolnavului se ameliorează, sindromul algic cedează repede, în caz de icter bilirubinemia scade, se normalizează febra și alți indici. După colecistostomia decompresivă la colecistocolangiografia retrogradă (contrastul se introduce prin colecistostomă), la 16 bolnavi s-a depistat coledocolitiază. La toți acești bolnavi efectuată papilosfinterotomia endoscopică cu litextracția ca etapa a doua a tratamentului miniinvasiv, asigurându-se drenarea dublă a căilor biliopancreatice. Menționăm că papilosfinterotomia endoscopică efectuată după colecistostomia laparoscopică are o serie de priorități cum ar fi diagnosticul precis al patologiei căilor biliare deja constatate la colecistocolangiografia anterogradă, dozarea agresiunii chirurgicale miniinvasive în două reprize, efectuarea sfinterotomiei pe fonul ameliorării stării bolnavului, precum și avantajul existenței drenării externe la momentul căilor biliare, care diminuează efectele negative ale edemului papilei provocat de incizia endoscopică. Bolnavilor cu litiaza a colecistului, care au suportat în prima etapă colecistostomia cu litextracție, operație radicală, colecistectomia, poate fi efectuată într-o perioadă mai tardivă, după recuperarea pancreatitei distructive, de obicei după o internare repetată.

Drenarea laparoscopică a cavității abdominale și lavajul peritoneal

Cercetările mai multor autori (S. A. Savțov et al., 2001, V. P. Sajin et al., 2004, N. A. Kuznețov et al., 2008) au demonstrat că în fazele timpurii ale bolii, o cauză esențială a declanșării schimbărilor morfologice, fiziopatologice, biochimice, atât în pancreas și spațiul parapancreatic, cât și în alte organe, îl are exsudatul fermentativ toxic. Intoxicația endogenă duce la dezvoltarea mai multor sindroame patologice: respirator, dereglări hemodinamice, sindromul peritoneal, pareza intestinală, insuficiența hepatorenală, tulburări timpurii hidroelectrolitice etc.

În opinia noastră drenarea abdominală este indicată la prezența în cavitatea abdominală a exsudatului pancreatogen în orice cantitate. În peritonita fermentativă locală cu exsudat până la 150-250 ml se instalează un drenaj în fosa Winslow cu diametrul de 5 mm și, extraabdominalizat, prin linie axilară anterioară. Un dren de control se instalează în bazinul mic, prin abord din fosa iliacă dreaptă. Dacă exsudat este mai mult de 400-500 ml, după evacuarea lui un al treilea dren este amplasat

pe flancul drept sau stâng în dependență de sediul acumulării. În peritonită fermentativă difuză sau generalizată cu acumulări lichidiene mai masive (1000-2000 ml și mai mult), se instalează 4-5 drenuri, din care 2 în etajul superior, iar 2 în bazinul mic cu țel nu numai de drenare, dar și pentru aplicarea lavajului peritoneal. Indiferent de gradul de răspândire a peritonitei, în cazurile de imbițiție hemoragică a mezenterului colonului transvers sau revărsat retroperitoneal (sursa suplimentară de exsudație și transsudație), un al cincilea drenaj este amplasat mai în dreapta rădăcinii mezenterului intestinului subțire pentru a preveni acumularea de lichid între ansele intestinale a sinusului abdominal drept. Dializa peritoneală a fost efectuată la 77 bolnavi. În timpul laparoscopiei, după înlăturarea exsudatului, cavitatea abdominală se spală abundant cu soluție fiziologică în volum de 4-5 l. Postlaparoscopic, în secția de reanimare, dializa fracționară se efectuează cu ser fiziologic a câte 2 l de 3 ori pe zi. Soluția este introdusă pacientului prin drenurile superioare, cele inferioare fiind blocate. După 15-20 min pacientul este situat în poziția Fowler al patului funcțional, tuburile se deschid și se urmărește cantitatea de lichid extras din cavitatea abdominală. Diferența de lichid introdus și scurs din cavitatea abdominală trebuie socotit în volumul terapiei voleme, deoarece perfuzatul nedrenat și absorbit de peritoneu poate provoca o hiperhidratație a pacientului la bolnavii în vârstă sau cu tare concomitente cardio-vasculare. Dializa peritoneală se înfăptuiește în primele 2-3 zile după laparoscopie, iar apoi stopată. După acest termen în cavitatea peritoneală se poate declanșa un proces adeziv cu posibilitatea sechestrării lichidului între ansele intestinale, bazinului mic cu primejdia ulterioară a infectării lui. Efectul clinic al dializei se apreciază prin ameliorarea stării bolnavului, micșorarea parezei intestinale, stabilizarea hemodinamică, scăderea amilazei în exsudat și în sânge, decolorarea rapidă sau treptată a lichidului din cavitatea abdominală, lipsa formării infiltratului pancreatic.

Drenarea bursei omentale

Acumularea exsudatului hemoragic în cavitatea bursei omentale este o complicație timpurie a pancreonecrozei. Această complicație, întâlnită în 35 cazuri, în opinia noastră, se dezvoltă în urma inflamației și obstrucției fosei Winslow și, ca rezultat, are loc sechestrarea exsudatului în cavitatea bursei.

Țelul drenării bursei omentale

1. Efectuarea lavajului regional pentru evacuarea exsudatului toxic cu fermenți activați ai pancreasului și care mai conține suplimentar produse ale dezintegrării țesutului și sechestre mici.
2. Profilaxia complicațiilor postnecrotice purulente.

Tehnica drenării bursei omentale

Sub control laparoscopic, cu un instrument de prehensiune se fixează curbura mare a stomacului cu tracțiunea anterioară pentru tensionarea ligamentului gastrocolic. Se depistează o zonă avasculară a ligamentului prin care cu disectorul se face o breșă în bursă. Se aspiră exsudatul, iar prin breșă sunt introduse unul sau două drenuri biluminale pentru drenarea și lavajul cavității bursei. Însă, în cazurile de inflamație a ligamentului gastrocolic, când este îngroșat din cauza edemului pronunțat și imbițiției hemoragice, formarea breșei este dificilă sau poate surveni o hemoragie greu de stăpânit. În asemenea cazuri drenarea bursei se face prin metoda cu asistență laparoscopică

că (brevet de invenție nr. 3719 din 31.10.2008) care constă în următoarele: sub control laparoscopic prin două aborduri în hipocondrul drept și stâng, în cavitatea abdominală se introduc două drenuri cu capetele distale amplasate până la linia mediană în zona mării curburi a stomacului. Cu pensa de prehensiune curbura este fixată și prin un abord microlaparatomic pe linia mediană, curbura mare cu ligamentul gastrocolic adiacent este extraabdominată. Sunt scoase în afară și capetele distale ale drenurilor. Mai departe, sub control vizual, în ligament se face o breșă, exsudatul din bursă se aspiră, după ce capetele distale ale drenurilor scoase se introduc în cavitatea bursei, cel din stânga spre cefalul pancreasului, cel din dreapta spre coadă. Curbura stomacului și breșa cu drenurile încrucișate sunt reamplasate în cavitatea abdominală, iar peretele abdominal suturat. În perioada postoperatorie lavajul bursei se face până la decolorarea completă a dializatului. Metoda este efektivă și prin aceea, că în afară de detoxicație, este și o măsură de profilactică a omentobursitei purulente. În caz de necroze masive și eminență la sechestrare, purcedem la omentobursostomie cu asistență laparoscopică (brevet de invenție nr. 3766 din 31.12.2008). La început metoda e similară cu cea precedentă. Se extraabdominizează curbura mare a stomacului cu ligamentul gastrocolic adiacent și capetele distale ale drenurilor, însă, după efectuarea breșei și aspirația exsudatului, amplasarea drenurilor în cavitatea bursei se face prin două orificii situate lateral, în dreapta și stânga de breșă, după ce se montează omentobursostoma. Curbura mare a stomacului este fixată de peritoneu și aponevroză cu trei suturi, formându-se principalul punct de reper a stomei, iar mai jos sunt suturate buzele breșei. Pe perimetrul buzelor bursei formate se aplică o sutură în "bursă" necesară pentru ermetizarea troacărului de 10 cm, pentru efectuarea omentobursolaparoscopiei postoperatorii pentru monitorizarea stării pancreasului și sechestrare în caz de indicații.

Eficacitatea procedeelelor miniinvasive laparoscopice în profilaxia complicațiilor necrotico-purulente

O problemă-cheie în PAD, care nu și-a găsit o oglindire suficientă în literatură, este infectarea endogenă ca factor ce contribuie la declanșarea complicațiilor septico-purulente [26].

Sursele primare de infectare la bolnavii cu PAD sunt duodenul și intestinul subțire, afectat de ocluzia dinamică. Translocarea microflorei aerobe și anaerobe din lumenul intestinului subțire în nodulii limfatici mezenterici, ficat, splină, pancreas etc., este legată cu schimbările ischemice și dereglarea permeabilității pereților intestinului subțire [13, 21]. În acest context a fost confirmat și rolul translocării bacteriene din intestinul gros [8]. Menționăm că factorii care contribuie la agravarea translocăției și contaminării organelor cavității abdominale este ocluzia intestinală paralică și leziunile ischemice ale mucoasei intestinului, ca fiind o consecință a peritonitei fermentative [6, 7]. În lipsa schimbărilor distructive a pancreasului în pancreatita acută edematoasă, translocăția bacteriană nu se depistează [10].

În pancreatita acută de origine biliară în boala litiazică infectarea focarelor de necroză a glandei pancreatice este cauzată de contaminarea bacteriană din căile biliare [4, 18]. În cazurile de pancreonecroză biliară complicată cu peritonită fermentativă mecanismul de contaminare este dublu: biliotransductal și din lumenul intestinului [4, 10]. O altă cauză secundară a translocării infecției intestinale este ocluzia intestinală dinami-

că postoperatorie (operațiile tradiționale laborioase), drenarea neadecvată a cavității abdominale și bursei omentale [25, 26]. Deci, din datele literaturii, reiese că următoarele cauze de infectare a focarelor de necroză în PAD, prin fenomenul de translocare bacteriană sunt:

1. Intestinul subțire și gros din cauza peritonitei fermentative și ocluziei intestinale paralitice indiferent de etiologie PAD (biliară sau nonbiliară);
2. Căile biliare în PAD de origine biliară din cauza refluxului biliopancreatic;
3. Exsudatul din bursa omentală în lipsa drenării adecvate;
4. Agresiunea chirurgicală în operațiile tradiționale care poate agrava ocluzia dinamică postoperatorie.

În lupta cu infecția dată sunt utilizate cel mai des antibioticele de ultimă generație. Însă, utilizarea lor pentru preîntâmpinarea translocăției ductale și intestinale, cu scopul de a micșora frecvența infectării focarelor de necroză, nu rezolvă toate problemele. Antibioticele sunt utile în fazele inițiale a necrozei (ischemie, necrobioză) și sunt inutile în necroza definitivă și mai ales în focarele mari de țesuturi necrotizate, deoarece vascularizarea în aceste zone este compromisă și antibioticele nu pătrund în țesuturile mortificate [9, 16]. Infectarea focarelor de necroză are loc în 40-70% cazuri, în termen de la 2 până la 8 săptămâni [1, 29, 30].

La bolnavii examinați tactica activă ce presupune utilizarea procedeelelor miniinvasive este o metodă nu numai curativă, dar și profilactică și care presupune:

1. Drenarea și decompresia căilor biliare exclude sau micșorează translocarea bacteriană în pancreatita de origine biliară;
2. Drenarea și lavajul activ fracționat rezolvă relativ repede peritonita fermentativă și ocluzia paralică ceea ce duce la diminuarea fenomenelor de translocăție bacteriană din tubul digestiv;
3. Drenarea adecvată laparoscopică a bursei omentale în caz de necesitate micșorează riscul infectării din această zonă și este o profilaxie a omentobursitei purulente;
4. În toate cazurile, în faza timpurie a bolii, au fost excluse operațiile tradiționale, care ar fi putut agrava starea bolnavilor și translocarea bacteriană.

Deci practic sunt abordate și drenate aproape toate focarele de intoxicație extrapancreatică ce asigură în mare parte profilaxia contaminării focarelor de necroză.

Rezultatele tratamentului laparoendoscopic la bolnavii cu PAD sunt oglindite în Tabelul 2

Tabelul 2

Rezultatele tratamentului laparoscopic la bolnavii cu pancreatită distructivă

Nr. de bolnavi	Deces timpuriu	Reducția focarelor de necroză în evoluție	Formarea de pseudochist	Complicațiile septico-purulente	Deces tardiv
132 100%	6 4,5%	98 77,8%	10 8%	18 14,3%	6 4,8%
Mortalitatea generală – 12 (9%)					

În faza timpurie a bolii au decedat 6 bolnavi. Dintre bolnavii care au supraviețuit fazei timpurii – 126 la număr – la 98 (77,8%) dintre ei a avut loc reducția focarelor de necroză, la 10 (8%) au survenit pseudochisturi pancreatice, operația fiind indicată doar pentru 4 pacienți cu șanse de reușită. Infectarea focarelor de necroză și apariția complicațiilor septico-purulente în fazele tardive ale bolii au fost numai la 18 (14,3%) din bolnavi. Toți acești bolnavi au necesitat operații tradiționale, pe parcurs 6 (4,8%) dintre ei n-au supraviețuit. Prin urmare, luând în calcul toate fazele, au decedat 12 bolnavi, mortalitatea generală alcătuind 9%.

Concluzii

1. Divizarea pe etape a evoluției pancreonecrozei facilitează orientarea chirurgului în aplicarea metodelor miniinvazive sau tradiționale chirurgicale.

2. În faza timpurie a bolii din cauza insuficienței poliorganice și șocului pancreatogen, metoda de elecție de tratament sunt procedeele miniinvazive cruțătoare laparoscopice pe fondul unei terapii intensive adecvate.

3. Lichidarea hipertensiilor biliopancreatice prin cocistostomie laparoscopică duce la stoparea sau diminuarea formării focarelor aseptice de necroză în pancreas și țesutul parapancreatic, dacă decompresia se face la timp, având un caracter nu numai curativ, dar și preventiv.

4. Lavajul peritoneal în peritonita fermentativă și drenarea bursei omentale este o metodă de detoxicație laparoscopică efectivă în faza timpurie a bolii.

5. Procedeele miniinvazive laparoscopice, în afară de viza curativă, au și un caracter profilactic. În 77,8% din cazuri a avut loc reducția focarelor de necroză, iar rata sechestrării aseptice și septice în faza tardivă sa redus până la 22,2%.

6. Tratamentul chirurgical tradițional este indicat numai în cazurile apariției complicațiilor necrotico-purulente în faza tardivă a bolii.

7. Utilizarea procedeelelor miniinvazive laparoscopice pe fondul terapiei volemicе adecvate au contribuit la micșorarea mortalității până la 9%, indice de 3,5 ori mai mic în comparație cu letalitatea din lotul martor în care au fost utilizate metodele de tratament tradiționale.

Bibliografie

1. BESSI, C., FALCONI, M., GIRELLI, F. et al. Microbiology cal finding in severe pancreatitis. *Surg. Res. Comm* 1989. 5: 1-4.
2. BRODLEY, E. L., ALEN, K. A perspective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am.J.Surg* 1991. 161:1:19-25.
3. BUCHLER, M. W., GLOOR B., MULLER, C. A. et al. Acute Necrotizing Pancreatitis: Treatment strategic According to the status of Infection. *Ann.Surg.* 2000. 232:5:137-152.
4. CHANG, K. K., LIN, X. Z., CHEN, C. J. et al. Bacteremia in acute pancreatitis of different etiologies. *J.Formas. Med.Assoc.* 1995. 94:12:713-718.
5. GIANATTI, L., MUNDA, R., GENARI, R. et al. Effect of different regimens of gut decontamination on bacterial translocation and mortality in experimental acute pancreatitis. *Europ. J.Surg.* 1995. 161:2:85-92.
6. KAZANTZEV, G. B., HECHT, D. W., RAO, R. et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Amer.J.Surg.* 1994. 167:1:2001-2006.
7. LEVEAU, P., WANG, X., SOLTES, Z. V. et al. Alterations intestinal motility and microflora in experimental acute pancreatitis. *Int.J. Pancreatol* 1996. 20:2: 119-125.
8. MAROTTA, F., GENG, T. C., WU, C. C. et al. Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis: beneficial role of nonabsorbable antibiotics ant lactifal enemes. *Digestion* 1996; 57:6: 446-452.
9. PEDERZOLI, P., BASSI, C., VASENTINI, S. et al. A randomized multicenter clinical trial antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis wit imipenem. *Surg.Ginecol.Obsted.* 1993. 176: 480-483.
10. RUNKEL, N. S., RODRIGNEZ, L. F., MOODY, F. G. Mecanisms of sepsis in acute pancreatitis in apposums. *Amer.J. Surg.* 1995. 169:2: 227-232.
11. SCHILMERICH, J. Interleukins in acute pancreatitis. *Scand. J.Gastroent.* 1996. 219: 37-42.
12. TENNER, S., SICA, G., HUGHES, M. et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997. 113:3: 899-903.
13. АЛМАГАМБЕТОВ, К. Х., ГОРСКАЯ Е. М., БОНДАРЕНКО, В. М. Транслокация кишечной флоры и ее механизмы. *Журн. микробиол.* 1991. 10:74-79.
14. БЕБУРИШВИЛИ, А. Г., МИХИН, С. В., СПИРИДОНОВ, Е. Г. Клиническая эффективность сандостатина и октреотида в хирургической панкреатологии. *Хирургия* 2002.10:50-52.
15. БЛАГОВЕСТНОВ, Д. А. ХВАТОВ, В. Б., УПЫРЕВ, А. В. и др. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений. *Хирургия*, 2004. 5: 68-75.
16. ГАЛПЕРИН, Э. И., ДЮЖЕВА, Т. Г., ДОКУЧАЕВ, К. В. и др. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза. *Хирургия*, 2003. 3: 55-59.
17. ГОСТИЩЕВ, В. К., ГЛУШКО, В. А. Панкреонекроз и его осложнения основные принципы хирургической тактики. *Хирургия*, 2003.3: 50-54.
18. ЗАЙЦЕВ, В. Т., КРИВОРУЧКО, И. А. ТИЩЕНКО, А. М. и др. Холангиолитиаз как причина острого панкреатита. Диагностика и лечебная тактика. *Анн. Хир. Гепатол.* 1998. 3: 3: 63.
19. КУЗНЕЦОВ, Н. А., РОДОМАН, Г. В., ШАЛАЕВА, Т. И. и др. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом. *Хирургия*, 2008. 5: 40-45.
20. МАЛИНОВСКИЙ, Н. Н., АГАФОНОВ, Ф. И., РЕШЕТНИКОВ, Е. А. и др. Лечение острого деструктивного элементарного панкреатита. *Хирургия*, 2000.1: 4-7.
21. ПАРХОМЕНКО, Ю. Г., АЛМАГАМБЕТОВ, К. Х., БАРХИНА, Т. Г. Морфологическая характеристика тонкой кишки и транслокация кишечной микрофлоры в постреанимационном периоде. *Бюл. Экспер. Биол.* 1993. 10: 436-439.
22. ПАСКАРЬ, С. В. Диагностика острого деструктивного билиарного панкреатита. *Вест. Хирургии*, 2008. 2:29-33.
23. САВЕЛЬЕВ, В. С., КУБЫШКИН, В. А., КАЗАНЦЕВ, Г. Б. Роль прогнозирования течения панкреонекроза в выборе лечебной тактики. *Хирургия*. 1988. 9:72-79.
24. САВЦОВ, С. А., СТРИНИНА, О. А. Диагностика и лечение панкреатогенного перитонита. *Хирургия* 2001.11:39-43.
25. САЖИН, В. П., АВДОВЕНКО, А. А., ЮРИЩЕВ, В. А. и др. Лапароскопическая диагностика и лечение острого панкреатита. *Хирургия*, 2002. 11:34-37.
26. ТАРАСЕНКО, В. С., НИКИТЕНКО, В. И., КУБЫШКИН, В. А. Острый панкреатит и транслокация бактерии. *Вестник хирургии*. 2000. 6:86-89.
27. ТОЛСТОЙ, А. Д., БАГНЕНКО, С. Ф., КРАСНОГОРОВ, В. Б. и др. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения). *Хирургия*, 2005. 7:19-23.
28. ФИЛИН, В. И., КРАСНОГОРОВ, В. Б., АГАНЕЗОВ, С. А. и др. Патогенез и клиническое значение жирового некроза при остром панкреатите. *Вест. Хирургии*. 1987. 8: 40-45.
29. ФИЛИН, В. И. Хирургическая тактика при остром некротическом геморрагическом панкреатите в разные периоды его развития. *Вест. хирургии*. 1991. 2: 117-122.
30. ШУЛУТКО, А. М., ДАНИЛОВ, А. И., ПЫХТИН, Е. В. Комбинированное применение малоинвазивных пособии и «открытых» лапароскопических операций из минидоступа на этапах лечения панкреонекроза. *Эндоскопическая хирургия*. 2002. 5: 8-11.

ENZIMELE MICROSOMALE LA PACIENȚII CU HEPATITE CRONICE VIRALE B ȘI C

MICROSOMAL ENZYMES IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

Natalia TARAN

Laboratorul Gastroenterologie, „USMF Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Orice proces patologic implică decompensarea sistemelor de protecție și reglare a organismului, în rezultatul căruia are loc perturbarea metabolismului intracelular. Ficatul se consideră filtrul biologic în administrarea toxinelor exogene în circulația sanguină a organismului. Studiul a cuprins 105 pacienți cu hepatite cronice virale B și C. La pacienții respectivi s-au studiat markerii de detoxicare hepatică (citocromul P450, glutatation S-transferaza). Cu scop de evaluare a enzimelor microsomale pacienții au fost cercetați în dependență de activitatea procesului inflamator hepatic și faza infecției virale. Activitatea sistemului monooxigenazic este modificată în hepatitele cronice virale. Concomitent cu pătrunderea în organism a xenobioticelor, are loc inducția sistemelor monooxigenazice cu mărirea concentrației citocromului P450 în hepatocite și creșterea activității reacțiilor enzimatiche. În hepatitele cronice virale, independent de activitatea procesului inflamator hepatic și infecției virale, s-a stabilit o majorare a concentrației citocromului P450 și diminuare al nivelului GSTot față de indicii similari a persoanelor lotului martor. Studiul prezentat a constatat o diminuare al GSTot la toți pacienții examinați din cauza dereglărilor metabolice în ficat, legate de funcția de detoxificare a acestuia și perturbărilor sistemului antioxidant de protecție. Hepatitele cronice virale sunt caracterizate printr-o concentrație sporită a citocromului P450, fapt explicat printr-o reacție compensatorie la răspunsul acțiunii factorilor toxici și procesului inflamator persistent.

Summary

Every pathological process implies decompensation of protective and regulatory systems of the organism, in result takes place the perturbation of intracellular metabolism. Liver is considered the biological filter in the administration of exogenous toxins in sanguine circulation of the organism. The study included 105 patients with chronic viral hepatitis B and C. In the following patients were studied the markers of hepatic detoxification (Cytochrome P450, glutathione S-transferase). Patients were researched in dependence on the activity of hepatic inflammatory process and viral infection phase with the aim of microsomal enzymes evaluation. The activity of the monooxygenazic system is modified in chronic viral hepatitis. Concomitantly with the penetration of xenobiotics in organism, takes place the induction of monooxygenazic systems with the increment of Cytochrome P450 concentration in hepatocyte and the increase of the activity of enzymatic reactions. In chronic viral hepatitis, irrespective of the activity of hepatic inflammatory process and viral infection, has been established an increase of Cytochrome P450 concentration and a decrease of the GSTot level in comparison with the similar signs of the healthy persons. The presented study showed a diminished concentration of GSTot in all examined patients due to the metabolic disorders in liver related to its detoxification function and perturbations of the antioxidant protective system. Chronic viral hepatitis is characterized by an increased Cytochrome P450 concentration, fact which is explained by the compensatory reaction to the answer of the toxic factors as well as persistent inflammatory process action.

Actualitatea temei

Mai multe studii clinice și experimentale au stabilit, că orice proces patologic poate implica decompensarea sistemelor de protecție și reglare a organismului, în rezultatul căruia are loc perturbarea metabolismului intracelular. Cauza de bază a dereglărilor funcționale și structurale a hepatocitelor constituie sindromul de endotoxemie, care se dezvoltă în rezultatul infecției bacteriene și virale. Rolul de bază în detoxicarea acestor procese aparține glutatationtransferazelor, și citocromului P450 [19]. În hepatitele virale are loc secreția sistematică al TNF- α cu mărirea nivelului lui. Sintetizându-se în cantități majorate în condițiile de inflamație și toxinemie, el provoacă moartea hepatocitelor și celulelor Kupfer, urmată de dezvoltarea „stresului oxidativ”, leziunea mitocondriilor, diminuarea cantității NADPH, glu-

tationului. Aceste schimbări induc eliberarea citocromului C cu activarea unor cascade de proteaze ce implică nemijlocit leziunea hepatocitelor. La lezarea hepatică induc diverse substanțe naturale, toxine de diversă etiologie, virusii, substanțele cancerigene și xenobioticele, care dereglează procesele de fosforilare oxidativă. În acest caz hepatocitele funcționează în condițiile concentrațiilor înalte de substanțe reactive și toxice [11]. Acești factori provoacă mărirea conținutului în organism a formelor active de oxigen, dereglează echilibrul sistemului antioxidant-prooxidant și activarea oxidării radicalilor liberi în rezultatul căreia are loc modificarea unor componente celulare separate cât și complexelor supramoleculare [10].

Metabolismul xenobiotic constă din doi pași majori în organismul uman. Primul pas prezintă bioactivarea sau bio-transformarea mediată prin faza I a enzimelor, precum sunt

monooxigenazele citocromului P450. A II implică conjugarea, detoxificarea primară mediată de faza a doua a enzimelor, incluzând glutatión S-transferazele, UDP-glucuronoziltransferazele și sulfotransferazele [11, 22, 24]. Monooxigenazele citocromului P450 participă în sinteza și metabolismul importanțelor clase de compuși fiziologici – hormonilor steroizi, acizilor biliari, vitaminelor, neurotransmiției, acizilor grași, prostaglandinelor, însă funcția lor fiziologică de bază constituie detoxicarea xenobioticelor prin intermediul hidroxilării [17, 20]. Primele structuri biochimice, ce reacționează la prezența sau lipsa oxigenului în celule este citocromoxidaza, citocromul P450, Hb și Mb. Anume aceste proteine pretind la rolul de sensori ce determină gradul de hipoxie sau aprovizionare celulară cu oxigen [12, 18, 24]. Una dintre particularitățile esențiale a enzimelor citocromului P450 constituie oxidarea unui număr enorm de substrate naturale și practic toate xenobioticele. Aceste enzime sunt divizate în două tipuri: constitutive și inductibile. Cea constitutivă se formează independent de condițiile în care se află celula, iar inductibilă, este frecvent sintetizată în cantități mai mici, atingând anumite niveluri în prezența substratelor endogene și exogene [19, 22].

Diverse procese fiziologice și patologice ale organismului influențează nivelul citocromului P450 hepatic. Deoarece reacțiile de oxidare microsomală cel mai activ decurg în ficat, se presupune că pentru organul dat microsomele servesc ca sursă de bază a metaboliților activi de oxigen. Producerea metaboliților activi de oxigen de către P450 activează procesele de peroxidare lipidică, care provoacă lezarea hepatocitelor [1, 7]. Capacitatea citocromului P450 de a genera metaboliți activi de oxigen permit de a considera această clasă de enzime în calitate de reglatori importanți a multor funcții celulare și procese patologice. Acțiunea distructivă și reglatorie a monooxigenazelor este importantă în diverse forme de hepatite și fibroza hepatică, procese inflamatorii, afecțiunile ischemice a cordului [3, 5].

Concentrațiile excesive ale compușilor de peroxidare exercită acțiune toxică asupra organismelor vii, de aceea pentru neutralizarea lor există un sistem antioxidant nespecific, prezentat prin enzime și antioxidanți de greutate moleculară mică. Un rol deosebit în protecția biomoleculilor de mecanismul lezional ale xenobioticelor aparține sistemului antioxidant al glutatiónului. Una din enzimele de bază al acestui sistem se consideră glutatión-S-transferaza (GST). Cea mai importantă funcție a GST o constituie protecția celulelor de xenobiotici și produșilor de peroxidare lipidică prin intermediul restabilirii, cuplării la substratul GSH [8, 13, 15, 18]. Anume această enzimă determină stabilitatea hepatocitelor către acțiunea radicalilor liberi, fiind importantă în neutralizarea moleculelor electofile instabile. GST microsomală are legături reciproce cu sistemul citocromului P450, ce contribuie la inactivarea mai rapidă a metaboliților activi, formați în metabolismul xenobioticelor [17]. Unii autori relatează că glutatiónul joacă un rol important în protecția antioxidantă a metabolismului nutrient și reglarea celulară, incluzând expresia genelor, ADN și sinteza proteinelor, proliferarea celulară și apoptoza, transducțiile, producerea citokinelor și răspunsul imun, glutatiónarea proteică. Deficiența glutatiónului contribuie la stresul oxidativ, care joacă un rol cheie în patogenia multor maladii (bolile ficatului, fibrozele chistice, diabetul zaharat, HIV, SIDA) [11, 13, 16]. Sistemul glutatióntransferazei se consideră un sistem antioxidant pri-

mordial, care împiedică formarea și acumularea în organism a formelor active de oxigen. Detoxicarea precedată de glutatión manifestă un rol important în asigurarea rezistenței celulelor către peroxidarea lipidică, a radicalilor liberi, alchilarea proteinelor și preîntâmpină lezarea ADN [2, 9, 11]. GSH-S-transferaza fiind prezentă intracelular, eliberarea ei în sânge survine în urma proceselor litice, nespecifice, ce apar în infecții, intoxicații, neoplazii. Pe lângă aceasta, familia enzimelor GST utilizează glutatiónul restabilit pentru regenerarea directă a lipoperoxizilor din membrane, micșorând consecințele stresului oxidativ, care se dezvoltă în inflamația acută [23].

Scopul lucrării

Studierea enzimelor microsomală (citocromului P450 și glutatión-S-transferazei) la pacienții cu hepatite cronice virale B și C în dependență de activitatea procesului inflamator hepatic și a infecției virale.

Material și metode

Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova. Lotul de studiu a fost constituit din 105 pacienți cu patologie hepatică cronică din diferite localități ale republicii. Repartizarea bolnavilor în loturi a fost efectuată în conformitate cu următoarele principii: în funcție de etiologia hepatitei cronice; în funcție de gradul activității procesului patologic hepatic, bolnavii au fost divizați: grad minimal și grad moderat-maximal. Din considerentele numărului mic de bolnavi cu activitate maximală pentru a spori veridicitatea analizelor statistice, loturile de pacienți cu activitate moderată și maximală au fost reunite formând lotul de pacienți cu activitate moderat-maximală. HCV B a fost depistată la 57 (32,0±6,2 %, p<0,001) pacienți, înregistrându-se mai frecvent la bărbați 56,14±8,8 %, p<0,001 (32). La pacienții cu hepatita cronică virală B vârsta medie a constituit 42,3±3,52 ani. Grupul de pacienți cu HCV C I-au constituit 48 pacienți (26,82±6,4%), mai frecvent această maladie depistându-se la persoanele de gen feminin 56,25 ±9,5 % (27). Lotul martor a fost alcătuit din 29 persoane practic sănătoase - 58,62 % (17) femei și 41,38 % (12) bărbați cu vârsta cuprinsă între 18 și 42 ani, vârsta medie 30,97±5,65 ani, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale, bolilor sistemului cardiovascular și țesutului conjunctiv, a dereglărilor autoimune și endocrine. Diagnosticul a fost stabilit respectiv sindroamelor hepatice de bază cu efectuarea examenului ecografic, scintigrafiei hepatice. Marcherii virali au fost apreciați prin tehnica imunoenzimatică ELISA. Determinarea concentrației glutatión S-transferazei a fost efectuată conform test-sistemelor firmei AKSIS (Germania). Concentrația citocromului P450 a fost determinată prin metoda de apreciere al activității p-hidroxilazei după N. Orihovici (1993). Această metodă constă în determinarea vitezei hidroxilării anilinei apreciate după cantitatea de formare al p-aminofenolului. Ca lot martor au servit 29 persoane practic sănătoase.

Rezultate și discuții

În dependență de activitatea procesului inflamator hepatic (conform sindromului citolitic- minim și maxim) pacienții respectivi au fost repartizați în loturi. La pacienții cu HCV B studiarea concentrației citocromului P450 (26,09±7,20mu/l) cu activitatea minimală a procesului inflamator hepatic (n=50)

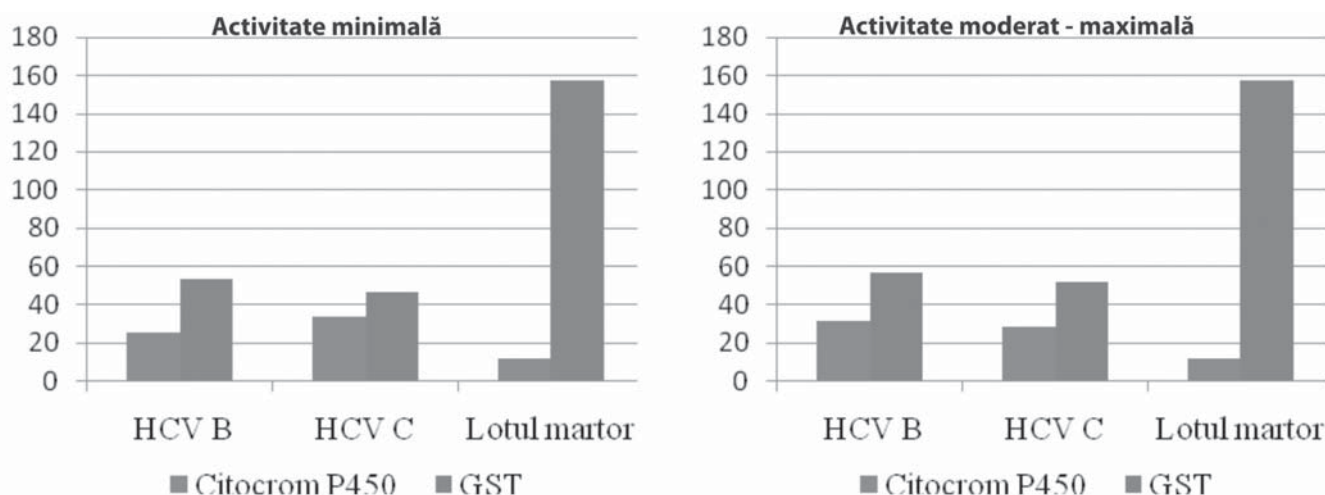


Figura 1. Enzimele microsomale la pacienții cu HCV în funcție de activitatea procesului inflamator hepatic

a relatat o majorare al acestuia față de indicele respectiv al persoanelor lotului martor - $12,08 \pm 3,34$ mu/l ($p < 0,01$). Nivelul GST tot ($53,60 \pm 29,40$ mm/l) s-a constatat mai diminuat comparativ cu datele similare al persoanelor sănătoase - $157,0 \pm 3,16$ mm/l ($p < 0,001$). La persoanele cu activitatea moderat-maximală a procesului inflamator hepatic ($n=7$) la fel s-a apreciat o concentrație mai exprimată al citocromului P450 ($31,81 \pm 3,57$ mu/l) comparativ cu valorile similare a persoanelor sănătoase ($p < 0,001$). De asemenea s-a stabilit o diminuare al valorii GSTtot ($56,55 \pm 28,84$ mm/l) versus indicilor respectivi la sănătoși ($p < 0,01$) (fig.1). Cercetarea concentrației citocromului P450 la pacienții cu HCV C cu activitatea minimală a procesului inflamator hepatic ($n=35$) ($33,98 \pm 3,93$ mu/l) se caracterizează de asemenea printr-o majorare al acestuia față de datele similare a persoanelor lotului martor ($p < 0,001$). Nivelul GSTtot ($47,23 \pm 9,92$ mm/l) s-a constatat diminuat comparativ cu indicele respectiv al indivizilor sănătoși ($p < 0,001$).

Studierea concentrației citocromului P450 ($29,09 \pm 3,87$ mu/l) la pacienții cu activitatea moderat-maximală a procesului inflamator hepatic ($n=13$) s-a stabilit la fel crescută comparativ cu datele similare al persoanelor sănătoase ($p < 0,01$). Nivelul GSTtot ($52,54 \pm 10,33$ mm/l) a fost mai diminuat versus indicilor respectivi al persoanelor lotului martor ($p < 0,001$) (Fig. 1). La pacienții loturilor examinate s-au studiat valorile enzimelor microsomale în dependență de activitatea infecției virale. Lotul de pacienți cu HCV B se caracterizează printr-o concentrație

majorată al citocromului P450 atât la persoanele în faza de replicare virală ($29,04 \pm 3,33$ mu/l) ($n=9$) cât și la cei în faza integrativă a maladii ($26,38 \pm 7,55$ mu/l) ($n=48$) versus indicilor similari a persoanelor sănătoase ($p < 0,001$, $p < 0,01$). La aceste persoane se atestă o concentrație diminuată al nivelului GSTtot atât în faza activă a infecției virale ($45,61 \pm 11,45$ mm/l) cât și în perioada neactivă a bolii ($55,53 \pm 15,23$ mm/l) față de valorile similare a persoanelor lotului martor ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (fig.2). La bolnavii cu HCV C concentrația citocromului P450 s-a determinat de asemenea majorată atât în faza de reactivare a maladii ($32,87 \pm 5,72$ mu/l) ($n=27$) cât și în faza latentă a infecției virale ($32,15 \pm 7,92$ mu/l) ($n=21$) versus valorilor similare a persoanelor lotului martor ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Cercetarea nivelului GSTtot la persoanele respective s-a constatat diminuat atât în faza activă a bolii ($48,47 \pm 19,35$ mm/l) cât și în perioada neactivă a maladii ($49,17 \pm 11,22$ mm/l) comparativ cu datele analogice a persoanelor sănătoase ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (Fig. 2).

Datele literaturii demonstrează, că activitatea sistemului monoxygenazic este modificată în ateroscleroză, hipertensiune arterială, hepatite, procese tumorale, stări alergice, infecții bacteriene. Majoritatea izoformelor citocromului sunt inductibile, adică cantitatea lor în celule se mărește considerabil la apariția substratului. În dependență de predominarea în celulă a uneia sau altele izoforme poate fi schimbată componența produșilor reacției, în special, raportul dintre activare și detoxicare [13, 22, 23, 24]. Concomitent cu pătrunderea în organism a

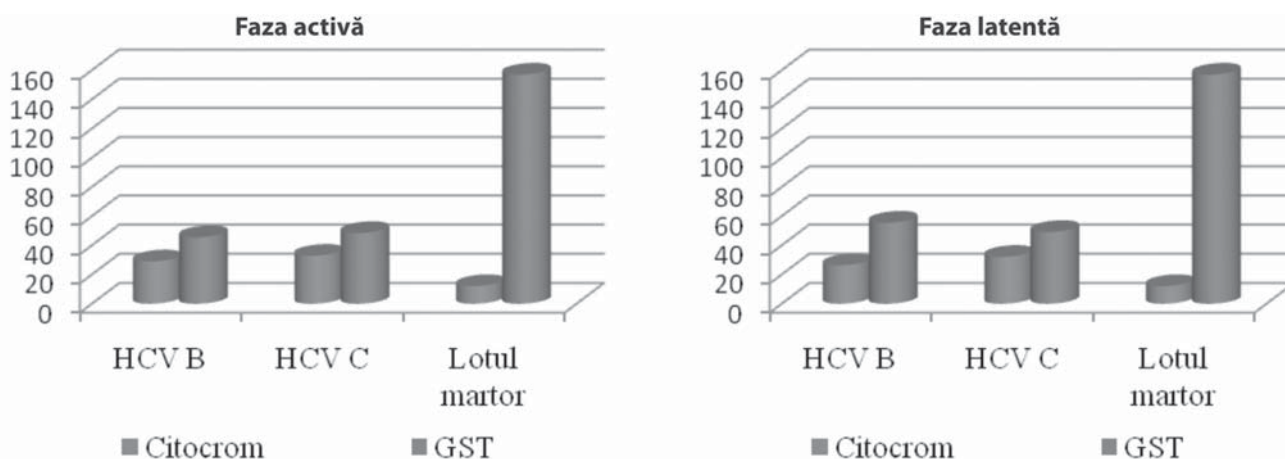


Figura 2. Enzimele microsomale la pacienții cu HCV în dependență de activitatea infecției virale

xenobioticelor, are loc inducția sistemelor monooxigenazice cu mărirea concentrației citocromului P450 în hepatocite și creșterea activității reacțiilor enzimatică [10]. Totodată, xenobioticele, nimerind în organismul uman, produc inducția sistemului microsomal monooxigenazic, ca rezultat are loc majorarea concentrației citocromului P450 în hepatocite cu mărirea activității reacțiilor enzimatică [4, 7]. Mărirea activității enzimelor de oxidare microsomală a fost demonstrată în patologia acută a ficatului, în hepatitele reactive [5, 16]. Unii autori menționează că în afecțiunile inflamatorii este dereglat echilibrul între procesele pro-o și antioxidative. Sistemul citocromului P450 manifestă un rol esențial în menținerea homeostazei chimice a mediului intern al organismului, luând parte în biotransformarea oxidativă a compușilor chimici, moleculelor bioregulatorii endogene – endobioticelor [1, 18]. Unii autori afirmă că adaptarea către hipoxie mărește activitatea sistemelor monooxigenazice, ce conțin citocrom P450 [1]. Acțiunea distructivă și reglatorie a reacțiilor monooxigenazice are o importanță deosebită în diverse forme de hepatită și fibroză hepatică, în procesele inflamatorii [10]. S-a demonstrat că în condițiile dezvoltării stresului oxidativ în timpul ischemiei-reperfuției și a proceselor inflamatorii producerea metabolitelor activi de oxigen de către monooxigenaze poate fi importantă în reglarea tonusului vascular, sinteza mediatorilor și reglătorilor proceselor biologice [1, 3]. În ultimii ani apar numeroase lucrări care demonstrează, că xenobioticele, inducând sistemul de citocrom P450, provoacă o hiperproducere a citokinelor pro-inflamatorii, măresc sensibilitatea la endotoxinele bacteriene, infecțiile virale, sensibilizează hepatocitele și alte celule către apoptoză [11, 17, 24]. Sursele din literatură menționează că producerea metabolitelor activi de oxigen de către citocromul P450 activează procesele de peroxidare lipidică, care provoacă lezarea hepatocitelor și evoluează spre ciroză [1, 7]. Unele surse bibliografice atestă faptul că mărirea concentrației de citocrom P450 la pacienții cu hepatită cronică virală poate fi interpretată ca o reacție compensatoare de adaptare ce răspunde la acțiunea combinată a virușilor și a factorilor de mediu. Sursele literare relatează că conținutul ridicat de enzime din sistemul citocrom P450 în rezultatul inducției cauzează producerea excesivă de metaboliți toxici [13, 22, 23, 24]. Generarea formelor active de oxigen de către citocromul P450 poate fi o cauză de lezare a hepatocitelor prin formarea radicalilor liberi și dezvoltării cirozei hepatice [1]. Leahovici și coautorii săi relevă că inducția enzimelor fazei II de detoxicare a xenobioticelor este deosebit de importantă în protecția organismului de acțiunea toxică și cancerogenă a compușilor electrofilii, formați în reacțiile monooxigenazice [20]. Datele literaturii studiate demonstrează că GST este una dintre cele mai importante componente în protecția antioxidantă ce reflectă starea organismului în condițiile poluării antropogene [17, 18]. Prin urmare, procesele inflamatorii provoacă dereglări în mecanismele de protecție a organismului, iar la rândul său acestea dereglează echilibrul

dintre procesele pro și antioxidante [17]. Sursele bibliografice relatează că aceste enzime sunt primele care acționează în protecția antioxidantă a organismului și în menținerea echilibrului oxido-reductor în celule. Intensificarea proceselor de oxidare a radicalilor liberi, pe de o parte, și diminuarea activității sistemului antioxidant, pe de altă parte, au o importanță esențială în formarea citolizei [22]. Unii autori relevă că activitatea GST este utilă pentru reflectarea mai precisă a leziunilor interstițiale ale ficatului față de aminotransferaze, în special la pacienții cu hepatite autoimune și hepatite cronice virale [4, 9, 11]. Surse bibliografice relatează, că în condițiile stresului oxidativ, în procesele inflamatorii, sub influența stresului, producerea de către monooxigenaze a metabolitelor activi de oxigen poate fi importantă în reglarea tonusului vascular, sinteza mediatorilor și reglătorilor proceselor biologice [3, 5]. În concluzie, menționăm că enzimele GST pot fi considerate drept marcher suplimentar al procesului inflamator hepatic de rând cu gradul de activitate a sindromului citolitic, posibil printr-o reflectare mai precisă a evoluției bolii hepatice deoarece această enzimă exprimă procesele detoxicatorii ce au loc în celule. Datele literaturii studiate confirmă acest fapt, relatând că studiul enzimelor GST poate fi util în prognozarea evoluției hepatitelor cronice, reflectând procesele de detoxificare în organism și de stabilitate celulară a membranelor. Unii autori menționează, că insuficiența de glutatation și dereglarea activității glutatation-S-transferazei micșorează rezistența ficatului la acțiunea de distrugere a radicalilor liberi și altor factori [8, 14, 12]. Poluarea mediului ambiant favorizează intensificarea proceselor de oxidare a radicalilor liberi. Datele din literatura studiată relatează că interacțiunea genelor virusului hepatic cu enzimele detoxicatorii contribuie la accentuarea efectului sinergistic al acestora, care împreună cu carcinogenii chimici favorizează dezvoltarea carcinomului hepatocelular [10, 12, 18]. Actualmente, în condițiile acțiunii agresive a xenobioticelor asupra organismului uman, această problemă capătă o actualitate deosebită și indiscutabil necesită o studiere mai profundă.

Concluzii

1. În hepatitele cronice virale B și C s-a constatat o concentrație diminuată al GSTtot datorate dereglărilor metabolice în ficat legate de funcția de detoxificare a acestuia și perturbărilor sistemului antioxidant de protecție.

2. Hepatitele cronice virale sunt caracterizate printr-o concentrație sporită a citocromului P450, fapt explicat printr-o reacție compensatorie la răspunsul acțiunii factorilor toxici și procesului inflamator persistent.

3. În hepatitele cronice virale, independent de activitatea procesului inflamator hepatic (conform sindromului citolitic) și infecției virale, s-a stabilit o majorare al concentrației citocromului P450 și diminuare al nivelului GSTtot față de indicii similari a persoanelor lotului martor.

Bibliografie

- CARO, A. A. Oxidative stress, toxicology, pharmacology of CYP1. Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol. 2004, Vol.44, p.27-42.
- CEPPA, P., BOTTA, F., CHIARONNELLO, B. et al. Utility of alfa-Glutathione S-transferase assessment in chronic hepatitis C patients vith near normal alanine aminotransferase levels. J.Clinical Biochemistry, 2000, Vol. 33, p. 297- 301.
- GOTLIEB, R. A., Cytochrome P 450 : major player in reperfusion injury. Arch. Biochem. Biophys. 2003, Vol.420, p.6812-6817.

4. HENSON KRISTIN, L., STANFER GREGORY, EVAN, P. Induction of Glutathione S-transferase Activity and Protein Expression in Brown Bullhead Liver by Ethoxyquin. *J.Toxicological Sciences*, 2001, Vol.62, p.54-60.
 5. ISHIDA, Y., KONDO, T., OHSHIMA, T., FUJIWARA, H. A pivotal involvement of IFN- γ in the pathogenesis of cetaminophen—induced acute liver. *FASEB J.*; 2002, Vol.16, p. 1227-1236.
 6. KEIGO MACHIDA, KEVIN, T.-H. CHENG, VICKY, M.-H. et al. Hepatitis C Virus Infection Activates the Immunologic (Type II) Isoform of Nitric Oxide Synthase and Thereby Enhances DNA Damage and Mutations of Cellular Genes. *Journal of Virology*, 2004, Vol.78, Nr 16, p.8835- 8843.
 7. KESSOVA, A. I., CEDERBAUM. CYP2E1: biochemistry, toxicology, regulation and function in ethanol-induced liver injury. *Curr.Mol Med.* 2003, Vol.3, p.509-518.
 8. KRISTIN, L., HENSON, GREGORY STANFER, EVAN, P. Induction of Glutathione S-transferase Activity and Protein Expression in Brown Bullhead Liver by Ethoxyquin. *J.Toxicological Sciences*; 2001, Vol. 62, p.54-60.
 9. MAZUR W., GONCIARZ M., KAJDY M., MAZUREC U. Blood serum glutathione alfa s-transferase activity during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Med.Sci.Monit*; 2003, Vol. 3, p.44-48.
 10. SACERDOTI, D., GATTA, A., MCGIFF, J. C. Role of cytochrome P450dependent arachidonic acid metabolites in liver physiology and pathophysiology. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2003, Vol. 72 (1-2), p. 51-71.
 11. SCHRODER, P, FICHER, C, DEBUS, R., et al. Reaction of detoxification mechanisms in suspension cultured spruce cells to heavy metals in pure mixture and in soil eluates. *GSF National Research Center for Environment and Health, Germany. Environ Sci Pollut.Res.Int.* 2003, Vol.10, p.225-234.
 12. SHEN LI JUAN, ZHANG HUA YAN, ZHANG ZONG, J. I., et al. Detection of HBV PCNA and GST pi in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. *J. Gastroenterology.* 2003, Vol.9 (3), p. 459- 462.
 13. SHEWEITA, S. A., TILMISANY, A. K. Cancer and phase II drug – metabolizing enzymes. Department of bioscience Institute of Graduate Studies Research, Alexandria University, Egypt. *Curr. Drug. Metab.* 2003, Vol.4, p.45-58.
 14. SYMONS, A. M., CING, L. J. Inflammation, reactive oxygen species and cytochrome P450. *J. Inflammopharmacology.* 2003, Vol.11, p.75-86.
 15. THEO, P., MULDER, I., DANIEL, A. Variability of Glutathione S-transferase alfa in Human Liver and Plasma. *J.Clinical Chemistry.* 2000, Vol. 45, p.355- 359.
 16. БАБАК, О. Я., ЯРМЫШ, Н. В., ПАНЧЕНКО, Г. Ю. Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния азота оксида. *Сучасна гастроентерологія.* 2006, №5 (31), стр 77-85.
 17. ГУЛЯЕВА, Л. Ф., ВАВИЛИН, В., В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск. 2000, 84стр.
 18. ЗАЛЕВСКАЯ, И. Н., РУДНЕВА, И. И., Опорные конспекты лекций к спецкурсу Экоотоксикология, Биохимические механизмы действия токсических веществ на живые организмы. Симферополь: ТНУ. 2004, 28стр.
 19. ЛАРИОНОВА, В. Б., ГОРОЖАНСКАЯ, Э. Г., КОЛОМЕЙЦЕВ, О. А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. *Вестник интенсивной терапии, Москва.* 2004, № 3, стр.2-8.
 20. ЛЯХОВИЧ, В. В., ВАВИЛИН, В. А. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях. Научный центр клинической и экспериментальной медицины. СО РАМН. Новосибирск. Бюллетень СО РАМН. 2005, № 4 (118), стр. 7-12.
 21. МИРОНОВ, В. Ю., НИКИТИН, Е. В., ПЯСЕЦКИЙ, Б. Н., и др. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов. *Буковинский медицинский вестник.* 2006, Т.10, №4, стр.226-231.
 22. ПОЛУНИНА, Т. Е. Лекарственные поражения печени. *Лечащий врач.* 2005, №3, стр. 69-72.
 23. СЕВЕРИН, С. С. Биохимические основы патологических процессов. Москва. Медицина. 2000, 304 стр.
 24. СИБИРЯК, С. В. Цитокины как регуляторы цитохром P450- зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты. *Журнал Цитокины и воспаление.* 2003, Т, №2, стр.12-21.
-

TULBURĂRILE HEMOSTAZEI LA BOLNAVII CU SINDROM DE LEZIUNE PULMONARĂ ACUTĂ/DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (LPA/SDRA)

HEMOSTASIC DISTURBANCES IN THE PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Doriana COJOCARU

doctor în medicină, asistent universitar

Catedra Anestezologie și reanimatologie nr. 1 "Valeriu Ghereg"

USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Sindromul de detresă respiratorie acută, în ultimele trei decenii, a devenit una din problemele prioritare ale medicinei și o mare provocare terapeutică pentru specialistul de anestezie-terapie intensivă. Axarea atenției asupra acestei patologii respiratorii s-a datorat nu numai din cauza evoluției fulminante a insuficienței pulmonare, ci și în urma observațiilor care arătau că suferinzii de patologia dată de cele mai multe ori aveau și dereglări ale altor organe și sisteme, care în rezultat generau evoluții dramatice ale stării bolnavului și, implicit, duceau la creșterea costurilor de tratament și, în cel mai rău caz, se soldau cu rezultate nefavorabile.

În această lucrare au fost studiate devierile în sistemul hemostazic la bolnavii cu sindrom de leziune pulmonară acută/detresă respiratorie acută. Studiul a fost efectuat pe un lot de 626 bolnavi cu LPA/SDRA. Bolnavii au fost împărțiți în trei loturi, în funcție de leziunile pulmonare pe care le prezentau: ușoare, moderate și severe. În articol sunt redate modificările în sistemul hemostazic și sunt analizate cauzele acestor dereglări.

Summary

The acute respiratory distress syndrome has become, in the last three decades, one of the medicine's foreground problems and a great therapeutic provocation for the specialist of intensive anesthesia-therapy. The centering of attention on this respiratory pathology was due not only to the fulminant evolution of the pulmonary insufficiency, but also to observations that the persons afflicted with the given pathology are frequently suffering from additional disorders of other organs and systems that can precipitate dramatic evolutions of the patient's condition with the increase of treatment costs and unfavorable results.

In this work have been studied the haemostatic disturbances at the patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). The investigations have been carried out on 626 patients with ALI/ARDS. The patients were divided in 3 groups: mild, moderate and severe lung injury. In the article are presented haemostatic modifications and are analyzed the causes of these disturbances.

Actualitatea problemei

Sistemul hemostazic, deținând funcții extrem de importante: participă în reglarea rezistenței și permeabilității peretelui vascular, nu permite pătrunderea în exces a plasmă și celulelor circulante în peretele vascular și în spațiul extravascular, moment extrem de important în etiologia și fiziopatologia leziunilor pulmonare acute; prin menținerea sângelui în stare fluidă participă în asigurarea unui circuit sanguin și metabolism tisular adecvat; stopează sângerările spontane și posttraumatice în țesuturi, contracarând deperdițiile sangvine și menținând volumul circulant; integrare activă în sistemele complexe de apărare a organismului prin medierea proceselor de inflamație, de regenerare, imune, poate contribui la ameliorarea sau agravarea situației bolnavului cu sindrom de detresă respiratorie acută [1, 5, 6].

Sistemul hemostazic are legături bidirecționale cu majoritatea organelor și sistemelor organismului: ficat, măduva osoasă, plămâni, rinichi, SNC, splină. Datorită acestor legături, disfuncțiile pulmonare induc devieri importante în sistemul hemostazic [3, 4].

Hemostaza a fost studiată efectuându-se analiza parame-

trilor mecanismului parietotrombocitar (primar, microcircular), a mecanismului plasmatic (macrocircular, secundar) și a mecanismului fibrinolic și antifibrinolic.

Scopul lucrării

Estimarea dereglărilor hemostazice la bolnavii în diverse faze ale sindromului de leziune pulmonară acută și crearea algoritmului corecției acestora.

Materiale și metode

Studiul a fost efectuat în Clinica Anestezologie și reanimatologie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu” pe un lot de 626 bolnavi cu LPA/SDRA. Vârsta medie a pacienților a fost de 48±0,5 ani.

Diagnosticul de LPA/SDRA a fost stabilit în rezultatul determinării coraportului PaO₂/FiO₂, gradul de răspândire a opacităților pulmonare, valorilor PEEP-ului la bolnavii cu respirație artificială, indicii clinici și paraclinici.

Bolnavii incluși în studiu au fost repartizați în trei loturi:

1. *Leziuni pulmonare acute ușoare*, adesea numite „edem pulmonar necardiogen” (faza I-a), caracterizate prin hipoxemie ușoară ce răspundea la administrarea oxigenului, diminuarea

moderată a volumelor respiratorii, instalarea unui ușor edem interstițial. Coraportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ și > 200 ;

2. *Leziuni pulmonare acute moderate*, denumite și „faza precoce a SDRA” (faza a II-a), caracterizate prin afectarea semnificativă a volumelor respiratorii și hipoxemie semnificativă care răspundeau la instalarea PEEP. Edem interstițial sever, atelectazii și infiltrate evidente radiologic, răspuns inflamator sistemic. Coraportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ și > 100 ;

3. *Leziuni pulmonare acute severe*, denumite și „faza tardivă a SDRA sau SDRA sever” (faza a III-a), caracterizate prin atelectazii și consolidări evidente radiologic, hipoxemie semnificativă care nu răspundeau la oxigenare sau PEEP, diminuarea marcată a volumelor respiratorii, edem interstițial sever, răspuns inflamator sistemic. Coraportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$.

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

Evaluarea stării sistemului hemostazic s-a efectuat prin aprecierea datelor hemostaziogramei, care furnizează date despre starea hemostazei trombotice (cantitatea de trombocite, timpul de sângerare Duke, retractoria cheagului), hemostazei plasmatică (timpul de coagulare Lee-White, timpul activat de recalcificare, indexul protrombinic, cantitatea de fibrinogen), sistemului fibrinolitic și anticoagulant (testul cu etanol și protamin sulfat).

Rezultate și discuții

Bolnavii cu LPA/SDRA, atât de origine pulmonară cât și de origine extrapulmonară, prezintă dezordini cantitative și calitative în statusul hemostazic. Sunt afectate atât mecanismele de hemostază parietovasculară, cât și cele trombotice și plasmatică. Majoritatea pacienților cu LPA/SDRA de origine pulmonară prezintă variante de coagulopatii de consum cu o stare de hipercoagulare și doar la 4 (5,2%) s-a dezvoltat sindromul de CID, faza de hipocoagulare. La bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară, sindromul de CID, manifestat prin stare de hipocoagulare, s-a înregistrat de 4,9 ori mai frecvent decât la cei de origine primară. Procesele inflamatorii severe provocatoare de detresă respiratorie cu efectele lor adverse asupra hemostazei măresc incidența perturbărilor hemostazice și ridică gradul lor de severitate cu sporirea riscului de sângerare a plăgii postoperatorii

Devierile mecanismului parietotrombotic (primar, microcircular) la bolnavii cu LPA/SDRA. Majoritatea pacienților cu LPA/SDRA pulmonar au avut date clinice și paraclinice pentru a fi incluși în categoria bolnavilor cu SIRS, deoarece scorul SIRS la 82,3% din pacienți au atins valorile 3-4. Modificările hemostazice, induse de procese inflamatorii, sunt o realitate, variată în proporții și conținut, dependentă de agentul inflamator, stadialitatea clinică și statusul imun al organismului.

Dezordinile hemostazice, determinate de procesele inflamatorii, decurg sub forme acute subcompensate și supracompensate de diseminare intravasculară. Posibilitatea evaluării acestor modificări hemostazice poate servi drept reper în efectuarea măsurilor de profilaxie și tratament ale complicațiilor tromboembolice și trombohemoragice. Acest moment a argumentat studierea statusului hemostazic la bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară.

Timpul trombotic reprezintă formarea trombusului alb, trombotic în spațiul vascular periferic. Trombusul alb se formează prin aderența trombocitelor la peretele vascular lezat și agregarea lor ulterioară. Agregarea plachetară poate fi accentuată sau inhibată în diverse stări patologice. La bolnavii cu LPA/SDRA, trombocitopenia este cauza cea mai frecventă de sângerare. În majoritatea cazurilor ea este provocată de supresie medicamentoasă, substituție, dispoziție nutrițională. În stadiile avansate trombocitopenia poate fi precipitată de CID prin mecanism periferic de hiperconsum.

Hemostaza primară a fost apreciată prin cercetarea numărului trombocitelor și timpului de sângerare Duke.

Tromboticopenia este o anomalie hematologică definită prin scăderea numărului de trombocite sub 100.000/mm³. Frecvența ei este estimată la 6/100.000 de locuitori/an, dintre care aproximativ 50% sunt de natură imunologică, 20% sunt determinate de medicamente și aproximativ 10% sunt imputabile unei cauze infecțioase, celor congenitale le revine o pondere mai mică de 1% [1, 2, 5, 6]. Studiarea incidenței depleției trombotice la bolnavii cu LPA/SDRA a constatat o diferență impunătoare a acestui indice în dependență de cauza care a declanșat leziunea pulmonară: la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară trombocitopenia s-a întâlnit de 4,2 ori ($P > 0,001$) mai frecvent decât la cei de origine pulmonară.

Dacă în LPA/SDRA de origine pulmonară trombocitopenia se determină doar în fazele II și III, la bolnavii cu detresă de origine secundară depleția trombotică poate fi întâlnită în toate fazele sindromului, inclusiv în faza I.

Datele noastre ne indică un status normal al hemostazei primare la 62 (80,5%) bolnavi, argumentat prin lipsa schimbărilor în valorile numărului de plachete și a timpului de sângerare. Totodată, printre cei 77 bolnavi cu LPA/SDRA de origine pulmonară s-au constatat perturbări esențiale în hemostaza primară 15 (19,5%) au prezentat trombocitopenie. Mai frecvente au fost trombocitopeniile la bolnavii cu pneumonii severe (37,5%) și TEAP (26,7%). Ținem să menționăm, că doar la 7 (9,1%) bolnavi trombocitopenia a fost însoțită de prelungirea timpului de sângerare Duke > 4 min, dintre care la 3 cu TEAP și la 3 cu pneumonii severe. Perturbările respective au argumentat la toți acești pacienți prezența manifestărilor clinice caracteristice sindromului hemoragic: hemoptizii și peteșii. Creșterea numărului de trombocite la bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară nu s-a constatat.

Menționăm că la toți bolnavii cu deficit în mecanismul trombotic li s-au administrat heparină nefracționată în doze relativ mari, mai ales la cei cu TEAP. După părerea noastră, la acești bolnavi s-a dezvoltat trombocitopenie indusă de heparină tip I, deoarece până la administrarea de heparină numărul de trombocite era normal, iar trombocitopenia nu a evoluat sub valorile de 100.000. La întreruperea terapiei cu heparină nefracționată și trecerea la terapie anticoagulantă cu heparine cu moleculă mică, trombocitele au început să crească.

Bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară au avut anamneza hematologică și imunologică neagravată, deci trombocitopenia la ei putea fi de origine medicamentoasă sau/și infecțioasă. În spectrul de medicamente administrate bolnavilor la care s-a determinat trombocitopenie au fost prezente heparina nefracționată, diuretice de ansă, antibiotice (vancomicin, gentamicin, penicilinile etc), benzodiazepine

(diazepam), opioide (morfină), aspirină, preparate care pot induce trombocitopenii severe.

Din cei 549 bolnavi cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară 454 (82,4%) pacienți au prezentat depleție trombocitară cu valorile sub $180 \times 10^9/l$. În fazele avansate ale detresei respiratorii acest indice atinge valorile de 98,4%. Mai frecvent trombocitopenia a fost înregistrată la bolnavii cu sindrom MODS (92,0%), sepsis (82,4%) și stări de șoc (89,0%). La bolnavii cu șoc hemoragic trombocitopenia a fost înregistrată la toți pacienții și explicată prin pierderea absolută a trombocitelor prin hemoragie. În faza II și III ale LPA/SDRA precipitat de stări inflamatorii severe, trombocitopenia s-a determinat la toți bolnavii. La determinarea acestei trombocitopeniei participă două mecanisme: deficitul de producție și excesul de destrucție. Există dovezi oferite de numeroase cercetări, precum că deficitul de producție este argumentat de supresia producției de trombocite indusă de coinjecțiile bacteriene și infecțiile virale (CMV, hepatite). Hiperdestrucția trombocitară (splenică, hepatică și medulară) este o realitate unanim acceptată pentru infecțiile severe. Anomaliile trombocitare cantitative (reducerea numerică trombocitară) se mai produc din cauza următoarelor mecanisme prezente la bolnavii cu detresă respiratorie acută de origine extrapulmonară: hipersplenism, depresie a trombocitopeniei mai frecvent în contextul pancitopeniei, trombocitopenie postterapeutică, secundară transfuziilor masive de componente sanguine, heparinoterapiei și a altor droguri utilizate în terapia leziunilor pulmonare acute și stărilor septic severe.

Prelungirea timpului de sângerare Duke >4 min s-a înregistrat la 327 (59,6%) bolnavi: în faza I-a la 26,9%, în faza a II-a la 73,0% și în faza a III-a la 98,4%. La toți bolnavii cu LPA/SDRA faza a III-a, de origine septică, s-au determinat anomalii ale timpului de sângerare Duke. Menționăm, că doar la 72,0% dintre bolnavii care au prezentat trombocitopenie a fost afectat timpul de sângerare. La bolnavii cu afectarea timpului de sângerare valorile trombocitopeniei coborau sub $100 \times 10^9/l$.

În continuare, la bolnavii cu trombocitopenie și cu valori crescute a timpului de sângerare, am aprofundat cercetările prin determinarea retracției cheagului. Valorile indicelui retracției cheagului au fost mai mici de 44% la toți bolnavii cu trombocitopenie, la care valorile timpului de sângerare a fost prelungit. Prezența vădită a cauzei trombocitopeniei a argumentat inoportunitatea studiului dezordinilor calitative trombocitare (anomalii de agregare și adeziune), care pot fi doar de origine hematologică și au o importanță mai modestă la acești bolnavi.

Devierile mecanismului plasmatic (secundar, macrocircular) la bolnavii cu LPA/SDRA. Mecanismul plasmatic cuprinde ansamblul fenomenelor de coagulare ce se desfășoară în decurs de 5-7 min de la producerea leziunii. Este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil se transformă într-o rețea de fibrină unde se fixează elementele figurate ale sângelui. Consecința acestor procese este formarea trombusului de fibrină care se retractă ulterior. Interferențele patologiei severe pulmonare cu etapa plasmatică a hemostazei se desfășoară multiplanic.

Hemostaza plasmatică, la bolnavii studiați, a fost explorată determinând timpul de coagulare Lee-White, indexul protrombinic, fibrinogenul, timpul de recalcificare a plasmăi, timpul de trombină, timpul tromboplastinei parțial activată. Stadiul

de formare a activatorilor protrombinei durează 6-8 min. Stadiile ulterioare ale hemostazei plasmatice (stadiul de formare a trombinei active și stadiul de formare a fibrinei) durează doar secunde. Efectuarea timpului de coagulare a sângelui după Lee-White ne indică activitatea proceselor de formare a activatorilor protrombinei. Simplitatea efectuării testului timpului de coagulare Lee-White și importanța lui deosebită, argumentează inițierea cercetării hemostazei plasmatice cu determinarea acestui indice. Datele obținute ne indică la devieri de la normă a timpului de coagulare la 69 (89,6 \pm 3,4%) bolnavi cu LPA/SDRA de origine primară, dintre care la 65 (84,4 \pm 4,1%) acest indice are valori diminuate ($P < 0,001$) iar la 4 (5,2 \pm 2,5%) valori crescute ($P < 0,001$) și anomalii ale timpului de coagulare la 502 (91,4 \pm 1,2%) bolnavii cu LPA/SDRA de origine secundară, dintre care la 363 (66,1 \pm 2,0%) acest indice are valori diminuate ($P < 0,001$), iar la 139 (25,3 \pm 1,9%) valori crescute ($P < 0,001$). Procesele de formare a activatorilor protrombinei sunt declanșate la majoritatea bolnavilor cu LPA/SDRA indiferent de cauza care a declanșat sindromul, epuizarea acestor procese este de 4,9 ori mai frecvent ($P < 0,001$) depistată la bolnavii cu LPA/SDRA de origine secundară. Aceste date vor sta la baza argumentării tratamentului cu plasmă proaspăt congelată și heparine în corecția devierilor hemostazice la bolnavii incluși în studiu.

Datele obținute ne reflectă unele legități în devierile timpului de coagulare la bolnavii cu LPA/SDRA de origine primară, în dependență de factorii care au precipitat leziunea pulmonară: majoritatea bolnavilor 65 (84,4 \pm 4,1%) au prezentat timpul de coagulare <5 min, constatând stare de hipercoagulare; doar la 4 (5,2 \pm 2,5%) bolnavii cu LPA/SDRA de origine primară, însoțiți de SIRS (pneumoniile severe, complicațiile septic postoperatorii în intervențiile chirurgicale toracice), s-au înregistrat stări de hipocoagulare manifestate prin prelungirea timpului de coagulare >12 min.

La bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară starea de hipercoagulare s-a înregistrat în toate fazele leziunii pulmonare acute cu prevalență relevantă în fazele I și II: respectiv la 87,7% și 74,0% bolnavi. Odată cu avansarea gradului de severitate procesele de activare a protrombinazei se "sting" și starea de hipercoagulare trece în stare de hipocoagulare: din cei 122 bolnavi aflați în faza a III-a, 92 (75,4 \pm 3,9%) au prezentat anomalii ale timpului de coagulare Lee-White cu valori crescute ($P < 0,001$). Există o corelare dintre intensificarea proceselor enzimatic de activare a protrombinazei de factorul care a declanșat leziunea pulmonară: în stările de șoc predominant stările de hipercoagulare (cu excepția șocului septic), iar stările de hipocoagulare prevalează în procesele inflamatorii severe (sepsis, MODS, șoc septic).

Valorile indexului protrombinic la bolnavii cu LPA/SDRA au fost scăzute în 414 (66,1 \pm 1,9%) cazuri. La bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară indexul protrombinic a fost diminuat la 35 (45,5 \pm 5,7%) pacienți cu valorile indexului nu mai mici de 61sec. Cu mult mai frecventă a fost diminuarea indexului protrombinic la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară. Acest fenomen a fost înregistrat la 379 (69,0 \pm 2,0%), dintre care la 42 (7,7 \pm 1,1%) s-au înregistrat scăderi marcate sub valorile 60 sec., toți ei fiind reprezentanți din faza a III-a. Confruntarea acestor date cu valorile timpului de coagulare Lee-White ne sugerează posibilitatea dezvoltării la acești bolnavi a proceselor acute de diseminare vasculară.

Fibrinogenul este un factor-cheie în formarea cheagului definitiv. Valorile lui în sângele circulant pot indica la diverse stări patologice cu repercursiuni asupra aparatului hemostazic. Din cei 626 bolnavi cu LPA/SDRA 554 (88,5±1,3%) au prezentat devieri ale concentrației fibrinogenului, dintre care 90 (14,4±1,4%) hipofibrinogenemie și 464 (74,2±1,8%) hiperfibrinogenemie. La bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară hipofibrinogenemia a fost constatată de 6,2 ori ($P>0.001$) și hiperfibrinogenemia de 1,6 ori ($P>0.001$) mai frecvent decât la pacienții cu LPA/SDRA de origine primară.

Prezența proceselor inflamatorii severe la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară, posibil, argumentează indicele crescut al dezordinilor cantitative ale fibrinogenului: hiperfibrinogenemia s-a atestat la 71,6±1,9% pacienți, depășind valorile de 6g/l în 46,6±2,1% cazuri. Hiperfibrinogenemia marcată ($>6,1\text{g/l}$) și apariția hipofibrinogenemiei la 88 (16,0±1,6%) bolnavi ne indică la o coagulopatie de consum cu dezvoltarea stării de decompensare a sintezei fibrinogenului. Deci, valorile exagerate ale fibrinogenului la bolnavii cu LPA/SDRA, trebuie apreciate ca un semnal de trecere de la hiper- la hipofibrinogenemie și privită sub prisma unei stări de subcompensare a sistemului coagulant.

Prin urmare, la majoritatea bolnavilor cu LPA/SDRA se atestă o coagulopatie de consum determinată de evoluția procesului inflamator care declanșează un consum excesiv de fibrinogen, determinând hipofibrinogenemie. Corelarea dinamicii fibrinogenului cu valorile timpului de coagulare Lee-White și indexul protrombinic ne argumentează prezența unei stări de hipercoagulare la majoritatea bolnavilor cu LPA/SDRA. La 1/3 bolnavi cu LPA/SDRA sunt prezente date de laborator care suspectează declanșarea sindromului CID.

La bolnavii cu LPA/SDRA s-au constatat testele pozitive cu protamin sulfat (atestă prezența fibrinmonomerilor nepo-

limerizați) la majoritatea pacienților cu diferențe semnificative ale valorilor acestor teste în loturile studiate: la bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară a predominat intensitatea testului slab pozitiv (+;++) la 39 (50,7%) pacienți; la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară, 34 (61,8%) – slab pozitiv și 281 (51,2%) – pronunțat pozitiv (+++;++++). Aceleași legități s-au determinat și la cercetarea testului cu etanol. Aceste rezultate ne indică la prezența în plasma cercetată a complexelor trombinice solubile, care apar de obicei în sindromul CID, tromboză, intoxicații canceroase, stări septic.

Concluzii

1. Dereglările hemostazice la pacienții cu LPA/SDRA sunt caracteristice factorului precipitant; în faza a III-a atestându-se la toți pacienții, disfuncții și insuficiență în sistemul hemostazic (sindromul de CID).

2. Predispoziția de a dezvolta leziuni tromboembolice și hemoragice este evidentă la toți bolnavii cu LPA/SDRA cu o probabilitate foarte înaltă la cei cu scorurile APACHE II și SIRS mare.

3. Incidența anomaliilor parametrilor tipici sindromului de CID la bolnavii cu LPA/SDRA incluși în studiu depășesc cu mult pe cea a evidenței (manifestărilor) clinice: abaterile de la normal pentru numărul de trombocite, timpul de sângerare, timpul de coagulare, indexul protrombinic, testele de depistare a produșilor de degradare a fibrinogenului/fibrinei sunt raportate la 42,5% dintre pacienții lotului I și la 80% dintre cei cu LPA/SDRA de origine secundară.

4. Corecția perturbărilor hemostazice prin administrarea heparinei nefracționată, în primele zile ale sindromului, contracarează extinderea infiltratelor pulmonare.

Bibliografie

1. AZAMFIREI, L., COPOTIU SANDA MARIA. Managementul fluidelor în sepsisul cu hiperpermeabilitate capilară. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anestezilogie/Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău 2007, p.25-28.
 2. BALICA, I. Afectul pulmonar în sepsisul chirurgical. Chișinău, Arta Medica, 2007. p.82.
 3. BOȚIANU, A., BOȚIANU, P. Sindromul de detresă respiratorie acută(ARDS). Editura fundației chirurgicale „Sfântul Ioan” Târgu-Mureș 2001.
 4. BONE, R. C., BALK, R., SLOTMAN, G., et al. Adult respiratory distress syndrome: sequence and importance of development of multiple organ failure. Chest 1992, p.101:320.
 5. COJOCARU, V. The admistration of washed erythrocytes-an element of reanimation in ARDS syndrome by patients with multiple disorders. VIII european congress of international society of blood transfusion. Istambul, 2003, p. 79
 6. COJOCARU, V., HOTINEANU, V., PÎRGARI, B. Leziunile pulmonare acute în stări inflamatorii severe. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anestezilogie/Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău 2007, p. 41-47.
-

REFERATE GENERALE

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ INTESTINALĂ

Generalități. Unele aspecte patofiziologice asupra integrității barierei intestinale și rolul ei în evoluția sindromului de insuficiență intestinală. Partea I

THE INTESTINAL FAILURE SYNDROME

Generalization. Some pathophysiological aspects of the intestinal barrier integrity and this role in development of the intestinal insufficiency syndrome. Part I

Vladimir HOTINEANU¹, Gheorghe ANGHELICI², Viorel MORARU³, Oleg CRUDU³, Sergiu SAMOHVALOV⁴

¹ dr. hab. în med., Profesor universitar, Om Emerit

² dr. hab. în med., conferențiar cercetător

³ dr. în med., conferențiar cercetător

⁴ doctorand

Rezumat

Managementul bolnavilor operați cu evoluția insuficienței intestinale postoperatorie rămâne una din cele mai actuale probleme chirurgicale, iar atitudinea terapeutică a fost și este un important subiect de discuții. În articolul dat sunt relatate concepțiile contemporane ce reflectă unele aspecte patofiziologice asupra integrității barierei intestinale și contribuția lor în evoluția sindromului de insuficiență intestinală postoperatorie.

Summary

The management of the operated patients with of the postoperative intestinal failure remains one most actual surgical problem, and therapeutical attitude rested till this time an important subject of discussions. This article examines the current concepts relating to some pathophysiological aspects of the intestinal barrier integrity and this account for the development of the postoperative intestinal insufficiency syndrome.

Sindromul insuficienței intestinale. Generalități. Evoluția gravă, clinic- nefavorabilă a bolnavului chirurgical în perioada postoperatorie precoce, de regulă, este condiționată de declanșarea insuficienței organice multiple, cu o incidență de circa 10-25% în traumatismul sever sau intervențiile chirurgicale laborioase [4], determinând o letalitate extrem de înaltă, cuprinsă în limite de 50-80 la sută cazuri [5, 17]. Conform literaturii de specialitate insuficiența poliorganică postoperatorie reprezintă „cause number one”, în structura mortalității pacienților operați. Totodată, se remarcă că sinecostul tratării unui astfel de pacient, conform autorilor occidentali [6], depășește valoarea de 150 mii \$, fapt ce îi imprimă o valoare medico-socială importantă, mai ales în condițiile Republicii Moldova.

Diversitatea factorilor implicați în survenirea acestor stări grave reflectă complexitatea și dificultatea problemei, iar mecanismele fiziopatologice ce generează și mențin insuficiența poliorganică cu complicațiile sale respective sunt un subiect permanent de studiu [1, 3]. Totuși, pe parcursul ultimilor decenii au fost obținute succese semnificative în domeniul dat în bazate pe unele observări clinice minuțioase și studii experimentale, fiind specificat rolul declanșator al perturbărilor intestinale în instituirea și progresarea insuficienței poliorganice,

ulterior în literatura de specialitate implementându-se noțiunea de *sindromul insuficienței intestinale* (SII).

În premieră, J. Meakins și J. Marshall, (1986) [7], publicând în „Archives of Surgery” un studiu remarcabil – „The gastrointestinal tract: the „motor of MOF” – au propus ipoteza evoluției insuficienței organice multiple ca rezultat al deteriorării permeabilității mucoasei intestinale cu translocarea bacteriilor și toxinelor în patul sanghvin sistemic, calificând intestinul drept „forța motrice” a insuficienței poliorganice în stări critice. Ulterior, S. Border (1987) [8], luând în vedere potențialul tractului intestinal ca rezervor pentru bacteriemie și endotoxinemie sistemică la bolnavii supuși tratamentului chirurgical, argumentează această concluzie, invocând noțiunea de „stare septică intestinală”. În același context, J. Marshall (1993) [23] caracterizează tractul gastrointestinal drept un ”abces nedrenat” în declanșarea insuficienței organice multiple.

În fine, în linii mari, implementarea în literatura de specialitate a sintagmei de sindromul insuficienței intestinale a avut drept menire de a accentua atenția chirurgilor și medicilor reanimatologi asupra rolului și importanței tractului intestinal în geneza diverselor afecțiuni chirurgicale, diferite din punct de vedere etiopatogenetic (ocluzie intestinală, pan-

creonecroză, peritonite de etiologie diversă etc.), însă drept punct de tangență servind stările de endotoxemie asociate cu perturbări intestinale funcționale. În acest context SII nu e recunoscut unanim ca fiind un sindrom cu semne clinico-paraclinice specifice, caracteristice unei nozologii în parte, ci un sindrom-complex distinctiv al perturbărilor funcțiilor tractului digestiv în cadrul diferitor patologii chirurgicale, traumatismului organelor cavității abdominale, șocului hemoragic, traumatismului termal etc.

Actualmente, SII este definit prin tulburări ale funcțiilor digestive, motorie și de barieră ale intestinului în patologia chirurgicală acută și a traumelor organelor cavității abdominale, în rezultatul cărora tractul digestiv devine sursa de bază a intoxicației endogene și cauza principală a evoluției insuficienței poliorganice. Astfel, SII reprezintă o veriga-cheie în declanșarea sepsisului abdominal – reacție inflamatorie sistemică generalizată, condiționată de distrucția organelor cavității abdominale sau translocarea bacteriilor și toxinelor din lumenul intestinal [9, 12].

În pofida progreselor realizate în domeniul chirurgiei (implementarea metodelor miniinvaze și înalt tehnologice), suportului anesteziologic și terapiei intensive evoluția insuficienței intestinale în perioada postoperatorie precoce impune chirurgului practician probleme greu de soluționat, rezolvarea cărora ameliorează substanțial rezultatele tratamentului medico-chirurgical [4, 11, 13].

Aceste dificultăți sunt determinate *per primo* – de complexitatea factorilor contribuabili dezvoltării insuficienței intestinale, *per secundo* – de particularitățile clinico-evolutive, ce pot decurge “sub masca” complicațiilor sau în cadrul diferitor afecțiuni chirurgicale atât pre- cât și postoperator (ocluzie intestinală, pancreatită, sindrom de compartiment abdominal, peritonită, tromboză mezenterială cu infarct intestinal etc.) și, *in tercio* – prin absența unor metode universale de diagnosticare a insuficienței intestinale. Mai mult decât atât: adesea agravarea stării generale a bolnavului operat este apreciată doar din punct de vedere a evoluției unor complicații postoperatorii eventuale, fiind neracordată cu declanșarea SII, în acest context tratamentul medicamentos instituit postoperator fiind patognomonic incomplet sau neadecvat [14, 16].

Analiza și sistematizarea datelor literaturii de specialitate denotă faptul că în cadrul patologiilor acute ale organelor cavității abdominale tractul digestiv e unul din primele sisteme, ce se include în procesul patologic, exercitând și asumându-și inițial rolul de mecanism compensator-adaptiv [10, 11]. în contextul dat pare a fi pe deplin argumentată părerea autorilor care consideră, că în cazul unor factori nocivi exprimați decompensarea funcțiilor intestinale poate surveni și preoperator, fără exteriorizarea unor semne clinice patognomonice evidente [13, 14]. Mai mult decât atât, conform lui D. W. Wilmore (1988) [15] și R. Anup (2000) [22], odată cu rezolvarea chirurgicală benefică a afecțiunii **intestinul rămâne a fi organul central** în ceea ce privește stresul chirurgical, restabilirea și compensarea funcțiilor cărora influențează semnificativ asupra ratei complicațiilor postoperatorii și celei de supraviețuire, concluzia dată fiind confirmată și de alți autori [16].

Constatări de nesumite au drept sursă și un vast material clinic obținut în studiile efectuate în trecut, atât peste hotare cât și în cele făcute de către specialiștii noștri. Astfel, în practica chirurgicală a fost reconfirmată și modificată ca soluție efectivă

„metoda abdomenului deschis” cât și „metoda relaparotomiilor programate” în tratamentul peritonitelor, unul din obiective servind restabilirea cât mai timpurie a funcțiilor tractului intestinal prin procedee, ce la prima vedere sunt diametral opuse, dar având drept punct de tangență stimularea cât mai accelerată a viabilității funcționale intestinale (V. Hotineanu (1989) [48]; M. Schein (1991) [49]; S. Mulier (2003) [50]). Acest rol al tractului digestiv este determinat de polimorfismul funcțional al intestinului, ce în ansamblu asigură un echilibru homeostatic constant, cât și funcția de „delimitare” sau de barieră la nivel organism-agent microbiologic, extrem de importantă, ținând cont de faptul, că microbiota tractului gastro-intestinal conține de la 500 până la 1000 de specii microbiene distinctiv [20]. Totodată, intestinul posedă un sistem imunologic puternic dezvoltat, ce îi permite un răspuns imunic expresiv agentului microbial patogen sau către produsele sale metabolice [18, 19].

Integritatea barierei intestinale, unele mecanisme ce induc creșterea permeabilității ei la bolnavul cu sindrom de insuficiență intestinală. La ora actuală în evoluția SII sunt specificați diverși factori, un rol semnificativ din punct de vedere etiopatogenetic atribuindu-se integrității barierei intestinale, ce reprezintă un mecanism efectiv de limitare a contaminării sistemice de către microbii intestinali intraluminali sau metaboliții lor [1, 2].

Funcția defensivă este asigurată de continuitatea epitelului intestinal, sistemul imun intestinal, distribuția fiziologică a agenților bacterieni pe traiectul tractului intestinal (echilibrul ecologic al microflorei intestinale), cât și de obstacolul intraluminal muco-chimic produs, iar modificările unui din aceste mecanisme poate contribui esențial spre disfuncția barierei intestinale integre [4, 19, 20].

Este cunoscut faptul că permeabilitatea intestinală – reflecție fiziologică a funcției de baraj – este determinată de structura normală a epitelului mucoasei, ce previne pătrunderea transepitelială a particulelor din lumenul intestinal, iar păstrarea joncțiunilor intracelulare prezervează migrațiune prin canalele paracelulare [21]. În același timp, mucoasei intestinale îi sunt caracteristice procese active de regenerare și metabolism (stimulate de peptidele gastrointestinale, entroglicagona, tiroxina, acizii lipidici, hormonul de creștere, imunoglobulina A biliară, etc.), fapt, ce determină o sensibilitate expresivă a ei către hipoxie și diminuarea nutriției hemo-humorale. Micșorarea afluxului nominal de substanțe nutritive către epitelul intestinal și în special al oxigenului induce o diminuare pregnantă a activității de reproducere, proliferare și diferențiere celulară, deteriorarea metabolismului intracelular al epitelului, și ca consenință – perturbarea funcției de permeabilitate intestinală, agravându-se concomitent funcționalitatea enterocitelor [2, 11, 19, 24].

În această ordine de idei studiile clinico-experimentale denotă că intervenția chirurgicală propriu-zisă, prin caracterul său de agresiune anestezico-chirurgicală și ca factor de stres poliorganice major „non-volens”, duce spre o hipoxie microcirculatorie și tisulară a peretelui intestinal, amplificând mecanismele de alterație a mucoasei intestinale, mai ales la nivelul enterocitelor [22, 25, 27].

Acest fapt are o importanță distinctă, luând în considerație că sensibilitatea majoră a enterocitelor către hipoxie este determinată fiziologic de gradul redus de tensiune a oxigenului la nivelul apexului enterocitar, consecință a perfuziei recursive a

oxigenului (din țesut spre patul sanghvin) și concentrația crescută a substanțelor oxidante pe suprafața criptelor. Mai mult decât atât, datele cercetărilor efectuate denotă că postoperator precoce survine un **stres oxidativ al enterocitului** cu schimbări ultrastructurale, datorate creșterii semnificative a radicalilor liberi de oxigen (R. Saadia (1990) [16]; L. Ding (2004) [1]). Acest fenomen e determinat de hiperproducerea enzimelor mitocondriale și citozolice, și în special a xantin oxidazei [28], exteriorizându-se prin augmentarea proceselor de apoptoză cu alterația funcțională și structurală a enterocitului [26].

Inițierea hipoxiei intestinale, indiferent de factorul declanșator induce, atât pre- cât și postoperator, o reacție patofiziologică compensator-adaptivă, având drept repercusiune disbalanța expresivă între substanțele endogene vasoconstrictoare (norepinefrină, endotelină-1, vasopresină, angiotenzina-II, leucotriene etc) și cele vasodilatatoare (prostaglandine E2, I2, glucagon), și mai ales o *producere exagerată de oxid nitric* (NO), ultima fiind potențiată de mediatorii inflamatori endogeni sau endotoxină (A. Salzman (1995) [29]; N. Unno (1997) [30]). Diverse studii experimentale consemnă o conexiune directă între creșterea concentrației plasmatică a NO și afectarea barierei intestinale [19, 31], concluzia dată fiind confirmată și de rezultatele cercetărilor clinice, efectuate atât la adult, cât și la copil (L. Doughy (1998) [32]; D. Potoka (2002) [33]).

La prima vedere acest fapt pare a fi paradoxal, reieșind din sensul biologic al oxidului nitric, ce reprezintă un mediator important în menținerea funcțiilor de apărare ale intestinului. A fost demonstrat și argumentat cu lux de amănunte **efectul benefic al NO în dozaj fiziologic** asupra integrității mucoasei intestinale, acțiunea sa favorabilă și protectoare fiind realizată prin: [1, 9, 21, 29, 34, 36]. a) menținerea unei perfuzii microcirculatorii adecvate a mucoasei cu modularea corespunzătoare a transportului și echilibrului hidro-electrolitic; b) inhibiția proceselor de aderențiere a neutrofilelor către endoteliu cu deteriorarea lui și, deci, asigurarea integrității microvascularizării intestinale; c) blocarea adheziunii plachetare și, în consecință, prevenirea constituirii microtrombilor vasculari; d) stabilizarea celulelor mastoide cu abrogarea secreției mediatorilor – histaminei și a factorului de activare plachetară și în final e) proprietățile antimicrobiene ale oxidului nitric și derivaților săi către agenții microbieni patogeni.

Prin urmare, acțiunea protectoare sau deopotrivă – nocivă a oxidului nitric asupra barierei intestinale pare a fi riguros legată de concentrația sa plasmatică. Această explicație simplistă ar fi fost valabilă, dacă nu am remarca faptul că NO nu este o proteină responsabilă de tonacitatea vasculară, inițial denumită drept factor de relaxare derivat din endoteliu („endotelium-derived relaxation factor” conform literaturii occidentale) [37, 38]. S-a constatat că oxidul nitric reprezintă o moleculă de gaz înalt reactivă, ce până în prezent fascinează cercetătorii prin multiplele sale efecte fiziologice, fiind invocată în diverse procese de reglare a tonacității vasculare arterio-venoase, neurotransmitere, imunitate antimicrobiană [35, 45].

Recent a fost demonstrat rolul oxidului nitric endogen și în perturbarea motilității intestinale subțire la persoanele sănătoase. Astfel, R. Fraser (2005) [46], studiind randomizat la 6 voluntari tranzitul intestinal duodeno-cecal cu utilizarea duodenomanometriei și administrarea intravenoasă a serului fiziologic și respectiv a NG-monomethyl-L-argininei (blocator de producere a NO) conchide asupra rolului important al NO

endogen elevat în diminuarea amplitudei și frecvenței undelor peristaltice. Aceste rezultate au fost confirmate ulterior și în studii experimentale efectuate de Meile T (2006) [47]. Totodată, a fost demonstrat și documentat din plin faptul că în sistemele biologice oxidul nitric rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L-citrulină, proces catalizat de Nitric Oxid Sintaza (NOS), existând diferite isoforme de enzime productive de NO cu sediu atât celular cât și subcelular, fiind specificate cele constitutive (neuronă și endotelială, respectiv nNOS și eNOS) și inductibilă (iNOS) [29, 34].

Inițial a fost distinsă forma neuronală (nNOS), având drept sursă nervii enterici ai plexului mienteric, mușchii scheletali, pancreasul, rinichii [39], ulterior fiind specificată nitric oxid sintaza endotelială cu localizare subcelulară (organele) la nivelul celulelor gastrice epiteliale și criptelor enterocitelor [40].

Aceste două izoforme ale NOS sunt calcium-dependente, se sintetizează rapid ca răspuns către perturbările tranzitului intracelular de calciu, și au drept produs un nivel redus de oxid nitric, ce cuprinde valori apreciate în picomoli, pe când forma inductibilă (iNOS) este indusă în condiții inflamatorii prin citokine și endotoxine și conduce deja la o producere exagerată de NO, apreciată în cantități micromolare [35]. Odată formată, iNOS e calcium independentă și, izolată de macrofagi, poate fi virtual exprimată în oricare țesut, fiind menținută în stare activă de proteina intracelulară calmodulină (H. Cho (1992) [41]). Ca reacție către substratul proinflamator forma inductibilă e sintetizată repetat, *de novo*, determinând o hiperproducere de NO și conduce progresiv spre creșterea concentrației sale.

Actualmente sunt identificate diferite ținte moleculare ale oxidului nitric, menționându-se o conexiune între cantitatea produsă de NO și mediul biologic – *in vitro* sau *in vivo*. Totuși, cea mai relevantă reacție biologică a oxidului nitric „*in vivo*” reprezintă constituirea unor metaboliți oxidativi tisulari lezionali, și în special al peroxynitritei (ONOO⁻) – produs rezultat în urma reacției NO cu superoxidaza. În numeroase studii patofiziologice este confirmat faptul că peroxynitrita este responsabilă de efectul celular toxic și are ca mecanism de bază peroxidarea lipidică a membranei celulare, oxidarea sulfhidrilică, formarea nitratelor fenolice, nitrarea tirozinei în diferite proteine [42].

Se consemnează că acțiunea potențial-nocivă a ONOO⁻ în survenirea morții enterocitelor este determinată de inducerea disfuncției mitochondriale prin suprimarea respirației celulare și deprivare bioenergetică, în final rezultând reducerea sau inhibiția proceselor de proliferare și diferențiere a enterocitelor, asociată concomitent cu o creștere a fenomenelor de apoptoză [44].

Ca dovadă convingătoare, este demonstrat efectul deteriorant al producerii exagerate de oxid nitric asupra mucoasei și barierei intestinale și în diverse patologii inflamatorii ale tractului intestinal (colita nespecifică ulceroasă, enterocolita necrotizantă la copii etc.) [43].

Astfel, analiza datelor literaturii de specialitate sugerează, că în patogenia sindromului insuficienței intestinale un rol important îi revine perturbărilor sau mai bine-zis disfuncției homeostatice între formele de enzime producătoare de oxid nitric, cu prevalarea iNOS pe fondal de declanșare și evoluție a patologiei chirurgicale abdominale. Totodată sistematizarea datelor prezentate de diverși autori indică o importanța majoră a creșterii permeabilității intestinale la bolnavul chirurgical, în

acest sens fiind necesară specificarea factorilor predisponibili acestui fenomen, cât și elaborarea unor măsuri de profilaxie. În acest sens continuarea cercetărilor în domeniul dat pot per-

mite elucidarea unor aspecte patofiziologice ale SII la bolnavul operat, în final având drept scop ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical.

Bibliografie

1. DING L, LI J. Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 930-933
2. BAUMGART D, DIGNASS A. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5: 685-694
3. NIEUWENHUIJZEN G, DEITCH E, GORIS R. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg*. 1996; 162(4): 259-273
4. GROTZM, REGEL G, BASTIAN L et al. The intestine as the central organ in the development of multiple organ failure after severe trauma- pathophysiology and therapeutic approaches. *Zentralbl Chir*. 1998; 123(3): 205-217
5. FRY D. Multiple organ dysfunction syndrome: past, present and future. *Surg Infect (Larchmt)*. 2000; 1(3): 155-161
6. DEITCH E. Multiple Organ Failure. *Ann Surg.* 1992; 216(2): 117-134
7. MEAKINS J, MARSSHAL J. The gastrointestinal tract: the „motor” of MOF. *Arch Surg*. 1986; 121: 197-201
8. BORDER J, HASSET J, LaDUCA M. Gut origin septic states in blunt multiple trauma in the ICU. *Ann Surg*. 1987; 206: 427-448
9. SWANK GM, DEITCH EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg*. 1996; 20(4): 411-417
10. ЯКОВЛЕВ МЮ. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность. Тр. II съезда Российского общества патологоанатомов. 2006; Т.1; с.437
11. ПЕТУХОВ В, СОН Д, МИРОНОВ А. Эндотоксическая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные взаимосвязи. *Анналы хирургии*. 2006; N5, с.27-33
12. GATT M, REDLY BS, MACFIE J. Bacterial translocation in the critically ill - evidence and methods of prevention (review). *Alim Pharm & Therap*. 2007; 25(7): 741-757
13. ПОПОВА ТС, ТАМАЗАШВИЛИ ТШ, ШЕСТОПАЛОВ АЕ. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М.: Медицина. 1991; с.24-44
14. САВЕЛЬЕВ ВС, ПЕТУХОВ ВА, КАРАЛКИН АВ, СОН ДА и соавт. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2005; N4, с.25-31
15. WILMORE D, SMITH R, O DWYER S et al. The gut: a central organ after surgical stress. *Surg.* 1988, 104: 917-923
16. SAADIA R, SHEIN M, McC FARLONE C, BOFFORD KD. Gut barrier and surgeon. *Br J Surg*. 1990; 77(5): 487-492
17. HOTINEANU V, BALICA I, BOGDAN V. Sepsisul in pancreatita acută severă. *Chirurgia*. 2006; 101(3): p.249-258
18. FORCHIELLI ML, WALKER WA. The role of gut associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr*. 2005; 93 (Suppl 1): S41-48
19. SCHNEEMAN BO. Gastrointestinal physiology and functions. *Br J Nutr*. 2002; 88 (Suppl 2): S159-163
20. ACHESON DW, LUCCIOLO S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18(2): 387-404
21. BJARNASON I. Intestinal permeability barriers. In: Peters TJ ed. *The cell biology of inflammation in the gastrointestinal tract*. Hull: Copners Publication. 1990; p.127-142
22. ANUP R, BALASUBRAMANIAN KA. Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J Surg Res*. 2000; 92: 291-300
23. MARSHALL JC, CHRISTO NV, MEAKINS JL. The gastrointestinal tract: the “undrained abscess” of multiple-organ failure. *Ann Surg*. 1993; 218(4): p.213-220
24. MEDDINGS J. The significance of the gut barrier in disease. *Gut*. 2008; 57(4): 463-467
25. SIMMY A, ANUP R, PRABHU R et al. Effect of surgical manipulation of the rat intestine on enterocyte populations. *Surgery*. 2001; 130(3): 479-488
26. MADESH M, ANUP R, BENARD O. Apoptosis in the monkey small intestinal epithelium: structural and functional alterations in the mitochondria. *Free Radic Biol*. 1999; 26(7-8): 836-843
27. KANWAR S, WINDSOR A, WELSH F, BARCLAY GR et al. Lack of Correlation Between Failure of Gut Barrier Function and Septic Complications After Major Upper Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg*. 2000; 231(1): 88-95
28. ANUP R, SUSAMA P, BALASUBRAMANIAN KA. Role of xanthine oxidase in small bowel mucosal dysfunction after surgical stress. *Br J Surg*. 2000; 87: 1094-1101
29. SALZMANN AL. Nitric oxide in the gut. *New Horizons*. 1995; 5(3): 352-364
30. UNNO N, MENCONI MJ, SMITH M et al. Hyperpermeability of intestinal monolayers is induced by NO: effect of low extracellular pH. *Am J Physiol*. 1997; 272(2): G923-934
31. XU DZ, LU Q, DEITCH E. Nitric oxide directly impairs intestinal barrier function. *Shock*. 2002; 17(2): 139-145
32. DOUGHTY L, CARCILLO J, KAPLAN S et al J. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 1998; 26(4): 157-162
33. POTOKA DA, NADLER EP, UPPERMAN JS, FORD HR. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure. *World J Surg*. 2002; 26(7): 806-811
34. SUZUKI Y, DEITCH EA, MISHIMA S et al.. Inducible nitric oxide synthase gene knockout mice have increased resistance to gut injury and bacterial translocation after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med*. 2000; 28(11): 3692-3696
35. NATHAN C, XIE Q. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994; 78: 915
36. DEGROOTE MA, FANG FC. NO inhibitions: antimicrobial properties of nitric oxide. *Clin Infect Dis*. 1995; 21 (suppl.2): S162
37. PALMER RF, FERRIGE AG, MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327(3): 524-529
38. IGNARRO LJ, BUGA GM, WOODS KS et al. Endothelinum-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(2): 9265-9271
39. NAKANE M, SCHMIDT HH, POLLOCK JS et al. Cloned human brain nitric oxide synthase is highly expressed in skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1993; 90(5): 175-179
40. MICHEL T, LI GK, BUSCONI L. Phosphorylation and subcellular translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(2): 6252-6266
41. CHO HJ, XIE QW, CALACAY J et al. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J Exp Med*. 1992; 176(8): 599-603
42. RADI R, BECK MAN JS, BUSH KM et al. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation; the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys*. 1991; 288(4): 481-485
43. FORD H, WATKINS S, REBLOCK K et al. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(2): 275-279
44. GREEN DR, REED JC. Mitochondria and apoptosis. *Science*. 1998; 281(2): 1309-1313
45. WILEY JW. The many faces of nitric oxide: Cytotoxic, cytoprotective or both (review). *Neurogastroenterology and Motility*. 2007; 19(7): 541-544
46. FRASER R, VOZZO R, DI MATTEO AC et al. Endogenous nitric oxide modulates small intestinal nutrient transit and activity in healthy adult humans. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005; 40(11): 1290-1295
47. MEILE T, GLATZLE J, HABERMANN FM, et al. Nitric oxide synthase inhibition results in immediate postoperative recovery of gastric, small intestinal and colonic motility in awake rats. *International Journal of Colorectal Disease*. 2006; 21(2): 121-129
48. ХОТИНЯНУ ВФ. Открытый метод лечения послеоперационного перитонита. Автореф. дисс. докт. мед. наук, Москва, 1989, 46с.
49. SCHEIN M. Planned reoperations and open management in critical intra-abdominal infections: prospective experience in 52 cases. *World J Surg*. 1991; 15(6): 537-545
50. MULIER S, PENNINGCKX F, VERWAEST C et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg*. 2003; 27(4): 379-384.

ROLUL RIGIDITĂȚII ARTERIALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ (REVISTA LITERATURII)

THE ROLE OF ARTERIAL STIFFNESS IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION (A REVIEW)

Aliona DURNEA

cercetător științific

Institutul de Cardiologie, Laboratorul de Hipertensiuni Arteriale, Chișinău

Rezumat

Stiffnessul arterial prin parametrii săi specifici face posibilă diagnosticarea în fazele incipiente ale disfuncției endoteliale și evoluția bolilor cardiovasculare. Gradul rigidității arteriale crește odată cu înaintarea în vârstă de rând cu o serie de afecțiuni, la rândul lor asociate cu creșterea riscului cardiovascular, precum este hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia și insuficiența renală cronică.

Noile tendințe terapeutice au ca scop primordial evaluarea cauzelor subiacente a rigidității arteriale, cum ar fi inflamația sau modificările vasculare, care conduc la degradarea elastinei și glicarea colagenului și la mărirea tensiunii arteriale sistemice.

Summary

Arterial stiffness by their own specific parameters makes the possible diagnostic in incipient phases of endothelial dysfunction and evolution of cardio-vascular diseases. The degree of arterial stiffness is increasing once with the age and other of pathologies related with cardio-vascular risk, as diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and chronic renal insufficiency.

The new therapeutic tendency have as a primordial aim the estimation of the below causes of arterial stiffness such as inflammation or vascular modification, that lead to the elastin degradation and slipping of collagen, but not the decreasing of systemic arterial tension.

Introducere

Bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală de mortalitate pe plan mondial, iar hipertensiunea arterială este unul dintre factorii de risc major al acestei patologii. Atât presiunea sistolică, cât și cea diastolică, sunt factori independenți ai mortalității prin accident vascular cerebral (AVC) și boli coronariene.

Societatea Europeană de Hipertensiune a prezentat în cadrul Congresului al XVII-lea (Milano, 2007) noile ghiduri (*Orientări în tratamentul hipertensiunii arteriale*) care atrag atenția asupra multor factori de risc – sindromul metabolic, afectarea subclinică a organelor-țintă, hipertrofia concentrică a ventriculului stâng, viteza mare de propagare a undei de puls, nivelul scăzut al indicelui gleznă-braț și frecvența cardiacă mare. Prezența la pacient a oricărui din acești factori, chiar la o presiune arterială normală, îl încadrează într-o grupă de risc major.

Scopul lucrării

Analiza indicelui elasticității vasculare în hipertensiunea arterială esențială.

Substratul fiziopatologic al rigidității arteriale

Rigiditatea arterială, altfel *stiffness*-ul arterial, prin parametrii specifici ai „pierderii rigidității arteriale” face posibilă diagnosticarea în fazele incipiente a disfuncției endoteliale. Ultima definește un dezechilibru între substanțele vasodilatatoare, în special oxidul nitric, și cele vasoconstrictoare la nivelul endoteliului vascular. În ultimul timp se acordă o atenție sporită rolului pe care rigiditatea arterială îl ocupă în evoluția bolii cardiovasculare [2].

Sub rigiditate arterială se înțelege rezistența la dilatație (variație de diametru) determinată de o forță (contractia inimii) exercitată asupra unui corp elastic (peretele vascular).

Rigiditatea mare a peretelui arterial, respectiv și viteza mare de propagare a undei de puls, prin esența sa, încadrează pacientul într-o grupă de risc major/foarte mare [1].

Gradul de rigiditate arterială crește odată cu înaintarea în vârstă precum și cu o serie de afecțiuni, la rândul lor asociate cu creșterea riscului cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia și insuficiența renală cronică [3].

Proprietățile elastice ale vaselor sangvine variază de-a lungul arborelui arterial, proximal arterele fiind mai elastice, iar distal mai rigide. Acest fapt este cauzat de variabilitatea de structură moleculară, celulară și histologică a peretelui arterial. Tunica medie a vaselor mari conține celule musculare netede și matrice extracelulară. Proteinele majore din acest strat sunt colagenul și elastina, care asigură integritatea structurală și elasticitatea peretelui vascular. Conținutul de colagen și elastină este controlat de un proces dinamic de sinteză și degradare a acestor componente. În arterele mari predomină elastina în raport cu colagena, dar pe măsura ce se progresează distal, conținutul în fibre de colagen crește, astfel încât vasele distale devenind mai rigide [4].

Elasticitatea arterială centrală este condiționată deci de integritatea și funcționalitatea elastinei din peretele aortei și arterele carotide, fiind una dintre cele mai stabile proteine din organism, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 40 ani [5]. Fibrele de elastină încep să se destructureze (subțieri, rupturi și fragmentări) din decada a VI-a de viață în urma stresului produs de cele de

peste 2 mld expansiuni sistolice ale aortei, induse de contracțiile ventriculare [6]. La acest proces pot contribui valorile crescute ale tensiunii arteriale.

O nouă direcție de studiu a mecanismelor de rigidizare a vaselor mari vizează profilul genic al moleculelor de semnalizare implicate în organizarea celulară citoscheletară, în interacțiunile dintre matrice și celule și în condiționarea stării contractile a celulelor [7].

Parametrii hemodinamici ai rigidității arteriale

Sistemul arterial are funcția de a furniza cantitatea necesară de sânge și oxigen diferitelor țesuturi din organism. Acest aport trebuie să se realizeze printr-un regim presional relativ stabil, la care se ajunge prin conversia fluxului pulsatil de la nivelul central, într-un flux continuu în arterele mici, denumite și vase musculare sau de rezistență.

La nivel central, în vasele mari, fluxul sangvin este pulsatil, datorită interacțiunii dintre expansiunea indusă de fiecare contracție sistolică a ventriculului stâng și proprietăților elastice ale peretelui vascular. Cu fiecareistolă peretele aortei se dilată, înmagazinând o parte din volumul-bătaie și atenuând concomitent amplitudinea undei de puls. În acest fel aorta îndeplinește funcția de rezervor. Prin reculul elastic din timpul diastolei volumul-bătaie remanent este promovat în distalitate și se înregistrează o presiune arterială diastolică care contribuie, împreună cu presiunea sistolică atenuată, la o pensare a presiunii pulsului la nivel central. Pe măsură ce unda emergentă parcurge segmente arteriale cu impedanță diferită – puncte de ramificare, arii de turbulență sau arii de modificare a diametrului, se formează o a doua undă reflectată de sens opus [8]. Dacă proprietățile elastice ale pereților vasculari sunt prezervate, viteza de deplasare a undei emergente și a undei reflectate favorizează întâlnirea lor spre începutul diastolei. În mod fiziologic are loc o rigidizare progresivă a vaselor de sânge spre distalitate, odată cu trecerea de la vasele elastice de calibr mare, la cele musculare, de calibr redus. Această particularitate structurală are drept consecință funcțională creșterea vitezei undei pulsului și augmentarea presiunii pulsului dinspre zonele centrale spre periferie, care poate conduce la o diferență de până la 20 mmHg pentru TA sistolică. Rezumând, unda pulsului în artere cu proprietăți elastice prezervate se caracterizează prin: 1. Presiunea arterială sistolică atenuată; 2. Presiunea arterială diastolică crescută; 3. Întâlnire tardivă între unda emergentă și unda reflectată (la începutul diastolei); 4. Presiunea pulsului pensată; 5. Fenomen de augmentare a vitezei undei pulsatile (PWV) și a presiunii pulsului (PP) dinspre segmentele centrale spre periferie.

La nivel distal fluxul sanguin este asigurat de o presiune arterială medie cât mai puțin fluctuantă, condiționată de debitul cardiac și rezistența vasculară periferică. Pentru un debit cardiac constant, presiunea arterială medie reprezintă o componentă statică a circulației sangvine și poate fi considerată un surrogat acceptabil de rezistență vasculară sistemică [9].

Datorită rigidizării aortei pereții acestui vas nu se mai expansionează corespunzător pentru a prelua din volumul-bătaie a fiecărei sistole. Presiunea sistolică nu mai este atenuată, valoarea ei crescând, în condițiile în care absența reculului diastolic determină în arterele centrale o presiune diastolică și un flux sanguin aferent acesteia de foarte mică amplitudine. Unda pulsului se deplasează cu viteze mari prin arterele rigide, astfel încât întâlnirea dintre unda emergentă și unda reflectată se va produce precoce și va contribui la amplificarea presiunii sistolice. Creșterea PWV și PP la nivel central diminuează amplificarea acestor parametri spre periferie și are loc o legalizare a lor între

distalitate și aortă [10]. În concluzie, în urma rigidizării vaselor mari se produc următoarele modificări ale undei pulsului la nivel central: 1. Presiunea arterială sistolică crescută, indusă din lipsa atenuării undei emergente și confluența precoce a undei emergente cu unda reflectată; 2. Presiunea arterială diastolică scăzută; 3. Augmentarea presiunii pulsului; 4. Dispariția fenomenului de amplificare a PP spre periferie.

Evaluarea noninvazivă a parametrilor rigidității arteriale

Parametrii de rigiditate arterială s-au grupat în diferite categorii, în funcție de teritoriul vascular interogat. Astfel, rigiditatea locală poate fi apreciată prin oscilometrie și tonometria de aplanare.

Printre metodele de evaluare sistemică a rigidității arteriale se află analiza de contur diastolic a pulsului (Modelul Windkessel), care are numeroase ambiguități teoretice și tehnice – raportul debit bătaie/presiunea pulsului și metoda ariei. Clinic PP este asociată cu hipertensiunea arterială sistolică și este acceptată drept un indicator surrogat de rigiditate arterială la indivizii în vârstă de peste 50 ani, dar acest parametru poate să se modifice și în stări patologice cu debit cardiac crescut: HTA hiperdinamică, tireotoxicoză, hipovitaminoze, anemie, malformații arteriovenoase etc. [11].

În prezent atenția este focalizată asupra indicilor care evaluează noninvaziv rigiditatea vasculară: indicii elasticității vaselor mari și mici, viteza undei pulsului, analiza morfologică a undei pulsului, indicele de augmentare. Progresul tehnic a fost impulsionat de necesitatea de a studia fenomenul rigidizării vaselor mari și de a verifica eficiența unor soluții terapeutice specifice. În consecință au fost concepute și produse o serie de aparate care permit evaluarea noninvazivă a indicilor rigidizării vasculare. Ele au constituit substratul metodologic ale unor numeroase studii clinice, care s-au derulat în ultimii ani și care au contribuit la stabilirea rigidității arteriale drept mecanism fundamental în hipertensiunea arterială.

Date de cercetare clinică au evidențiat că formele de HTA sunt caracterizate de un proces de rigidizare a vaselor mari, care are drept substrat esențial degradarea țesutului elastic din tunica medie a acestor vase și înlocuirea lui cu fibre de colagen [12, 5]. Din punct de vedere hemodinamic rigidizarea se repercutează asupra undei de puls, conducând la două modificări majore: creșterea vitezei undei de puls (PWV) și modificarea morfologică a undei pulsului, caracterizată de o presiune a pulsului și un indice de augmentare (IXA) crescute la nivel central [13]. Posibilitatea de a evalua noninvaziv parametrii de rigiditate vasculară a permis derularea unor studii epidemiologice longitudinale care au demonstrat că rigiditatea arterială, PP sau indicele de augmentare sunt factori predictivi independenți a evenimentelor cardiovasculare.

Utilitatea evaluării indicilor rigidității arteriale

Rigiditatea vasculară are valoare predictivă independentă de mortalitatea de orice cauză și de mortalitatea cardiovasculară, de evenimente coronariene fatale și nonfatale și de accidente vasculare cerebrale fatale în HTA esențială, în cazul diabetului zaharat, la pacienți cu boli renale cronice terminale, la pacienții vârstnici și în general la toată populația [14, 15, 16, 17, 18]. Aportul rigidității vasculare la creșterea riscului cardiovascular se explică printr-o serie de mecanisme care converg spre promovarea hipertrofiei ventriculare, spre agravarea ischemiei miocardice, spre condiții de producere a accidentului vascular ischemic sau afectare renală.

Hipertensiunea arterială indusă de rigidizarea vasculară constituie o postsarcină crescută pentru ventriculul stâng cu apariția

secundară a unei remodelări de tip concentric. Creșterea masei ventriculului stâng constituie *per se* un factor negativ de pronostic cardiovascular. La creșterea consumului de oxigen în miocard se mai adaugă însă și hiperperfuzie coronariană, favorizată de presiunile diastolice scăzute, care contribuie la apariția sau agravarea ischemiei miocardice. Progresia rigidității arteriale în vasele mari poate crește riscul de accident cerebrovascular prin mai multe verigi fiziopatologice, care includ: creșterea PP centrale; remodelarea vasculară demonstrată și prin asocierea PWV cu îngroșarea intimei sau cu prezența de plăci aterosclerotice în artere carotide comune și în aortă; probabilitatea înaltă de ruptură a plăcilor de aterom.

Rigidizarea vaselor mari a fost studiată și în raport cu un alt organ țintă din hipertensiunea arterială: rinichiul. Indicii de rigidizare arterială s-au corelat cu prezența microalbuminuriei, cu reducerea clearance-ului de creatinină serică la pacienții cu insuficiență renală cronică, aflați în diverse stadii de severitate [19, 20].

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

artera brahială poate supraestima efectele beta-blocantelor sau poate subestima efectele IECA/blocantelor canalelor de calciu asupra presiunii sistolice centrale.

Rezultate și discuții

Oportunitatea evaluării indicilor de rigidizare a fost consemnată de către Williams și colaboratorii în studiul CAFE, un substudiu al trialului ASCOT. El a inclus 2073 de pacienți la care s-a comparat efectul a două remedii terapeutice diferite – un blocant al canalelor de calciu (amlodipina) ± IEC (perindopril) versus un beta-blocant (atenolol) ± diuretic tiazidic – asupra presiunii arteriale centrale și periferice. Medicația cu amlodipina ± perindopril a fost mai eficientă în reducerea presiunii aortei centrale decât tratamentul condițional cu atenolol ± tiazidă, în pofida unei reduceri similare a presiunii în artera brahială [23].

Noi terapii încep să fie evaluate cu preparate care nu au drept efect principal scăderea tensiunii arteriale, dar vizează cauzele subiacente a rigidității arteriale, cum ar fi inflamația vasculară sau modificările vasculare care conduc la degradare elastică și glicarea collagenului.

Doar o treime din indivizii cu hipertensiune arterială, aparent controlată terapeutic, sunt protejați de accident vascular cerebral sau atacuri de cord și doar 20% dintre pacienții cu HTA ating valorile țintă ale terapiei antihipertensive.

Aceste date atrag atenția asupra faptului că există verigi fiziologice specifice diverselor forme clinice de hipertensiune arterială și că există în HTA strategii terapeutice dincolo de scăderea valorilor tensionale la artera brahială, spre exemplu ameliorarea indicilor de rigidizare vasculară [22].

Concluzie

Există încă o multitudine de probleme neelucidate ce țin de rolul rigidității arteriale în patofiziologia hipertensiunii arteriale. Aceste constatări evidențiază necesitatea efectuării unor studii mai aprofundate dedicate acestei probleme, în scopul perfecționării și eficientizării terapiei antihipertensive.

Bibliografie

1. MANCIA, G. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105-1187.
2. LAURENT, S., COCKCROFT, J., et al. - Expert consensus document on arterial stiffness. *Eur. Heart J.*, 2006; 27 (21):2588-2605.
3. GLASSER, S.P., ARNETT DK et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am. J. Hypertension* 1997, 10:1175-1189.
4. LAURENT, S., FASSOT, C., LACOLLEY, P., et al. Molecular determinant of molecular stiffness, *Artery Research*, 2007; 1:26-31
5. FRANKLIN, S.S. Izzo JI-Aging, Hypertension and Arterial Stiffness. In: *Hypertension Primer*, 3rd Edition, 2003 American Heart Association; Lippincott Williams&Wilkins: 170-175
6. ZIEMAN, S.J., MELENOVSKY, V., KASS, D., A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness, *Arterioscler, Thromb, Vasc, Biol.*, 2005;25:932-43.
7. DURIER, S., FASSOT, C., LAURENT, S., et al. - Physiological genomics of human arteries: gene expression and arterial stiffness, *Circulation*, 2003;108:1845-51.
8. LATHAM, R., WESTERHOF, N., SIPKEMA, P., et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta. *Circulation*, 1985;72:1257-1269.
9. PROTOGEROU, A., PAPAIOANNOU, T.G., BLACHER, J., et al. Central blood pressure: do we need them in the management of cardiovascular disease?, *J. Hypertens.*, 2007; 25:265-272.
10. WILKINSON, I., FRANKLIN, S., HALL, I., et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in youngs, *Hypert.*, 2001; 38:1461-1466.
11. MITCHELL, G.F., IZZO JL Jr. Evaluation of arterial stiffness. In: *Hypertension Primer*, 3rd Edition, 2003 American Heart Association; Lippincott Williams&Wilkins: 351-355.
12. KANNEL, WB, WOLF, PA., et al. - Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham study; 1981; 245:1225-9.
13. SAFAR, ME., BERNARD, IL., et al. - Current perspective on arterial stiffness and pulse pressure in AH and CV diseases, *Circulation*, 2003; 107:2864-2869.
14. LAURENT, S., KATSAHIAN, S., FASSOT, C., et al. - Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension, *Stroke*, 2003; 34:1203-1206.
15. CRUICKSHANK, K., RISTE, L., et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?, *Circulation*, 2002; 106:2085-2090.
16. SHOJI, T., EMOTO, M., SHINOHARA, K., et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness CV mortality end-stage renal disease, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12:2117-2124.
17. SUTTON-TYRELL, K., NAIJAR, SS., BOUDREAU, RM., et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning elders, *Circulation*, 2005;111:3384-3390.
18. MATTACE-RASO, FU., VAN DER CAMMEN, T.J., HOFMAN, A., et al. Arterial stiffness and risk of CHD and stroke: Rotterdam Study, *Circulation*, 2006; 113:657-663.
19. PEDRINELLI, R., DELL'OMO, G., PENNO, G., et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men, *Hypertension*, 2000;35:48-54.
20. SAFAR, ME., LONDON, GM., PLANTE, GE - Arterial stiffness and kidney function, *Hypertension*, 2004; 43:163-168.
21. MORGAN, T., LAURI, J., BERTRAM, D., et al. Effect of different antihipertensive drug classes on central aortic pressure, *Am. J. Hypertens.*, 2004;17:118-23.
22. MAHMUD, A. Reducing arterial stiffness and wave reflection – quest for the holy grail, *Artery Reserch*, 2007; 115:221-227.
23. WILLIAMS, B., LACY, P., et al. CAFE investigat; *Circ*, 2006; 113: 1213-1225.

PREZENTAREA CLINICĂ A CANCERULUI COLORECTAL, VIZIUNI ACTUALE

CLINICAL PRESENTATION OF COLORECTAL CANCER, MODERN VISION

Simion MARGA

*Doctor în Medicină, Secția MN și Imagistică prin Rezonanța Magnetică,
IMSP Spitalul Clinic Republican, or. Chișinău, Republica Moldova.*

Rezumat

Cancerul colorectal (CCR) este printre cel mai răspândit tip de cancer, reprezentând cauza morții a cca 10% din totalul persoanelor suferinde de această boală. Lucrarea de față își propune o analiză a etiologiei CCR, incluzând factorii genetici și cei de mediu, trăsăturile caracteristice, descoperirile clinice în domeniu și evoluția acestei maladii prin analiza publicațiilor internaționale de specialitate. Criteriile de risc pentru CCR includ: vârsta, dieta, activitatea fizică redusă, bolile inflamatorii ale intestinelor, factorii genetici etc. Cu toate că factorii de mediu catalizează dezvoltarea CCR la persoanele predispușe genetic, există și un număr de factori ereditari ce măresc probabilitatea îmbolnăvirii. Dezvoltarea acestuia, începând cu schimbările avute loc într-o singură celulă, progresând până la urmă în tumoare cu metastaze are loc în mod treptat, pornind de la mucoasă normală la adenom și sfârșind cu carcinomul invaziv. Simptomele clasice ale CCR se întâlnesc tot mai rar în practica colorectală modernă. Deși tehnologiile de diagnosticare în ziua de azi sunt ultramoderne, nu poate fi neglijată nici examinarea clinică a pacientului. În condițiile de ambulatoriu, examinarea generală medicală a pacientului și examinarea rectală tradițională, însoțită de sigmoidoscopie și proctoscopie, permite o evaluare clinică exactă. Un element de bază în tratamentul CCR este formarea echipelor multidisciplinare în cadrul cărora ar putea pusă în discuție cazuistica respectivă și coordonarea tratamentului. Deoarece incidența CCR este mare, iar perioada de dezvoltare de la adenom la tumoare malignă este relativ lungă, s-au studiat modalitățile de screening (radioscopie – n.r.) în vederea detectării timpurii și obținerii rezultatelor mai bune la tratarea CCR. Cu toate că procesul genetic, ce stă la baza dezvoltării maladiei, a fost identificat, acest lucru practic nu a influențat asupra prevenirii CCR sau îmbunătățirii metodelor de tratament. Progrese în ameliorarea acestei situații se pot datora introducerii screeningului.

Summary

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancer types in the world, being the cause of 10% deaths among the patients deceased because of cancer. This study assesses the etiology of CRC including genetic and environmental factors, characteristic features, clinical discoveries and evolution of this disease by analyzing international publications in the application domain. Risk factors for CRC include: age, diet, reduced physical activity, intestinal inflammatory diseases, and genetic factors. Though, the environmental factors catalyze the development of CRC in those who are genetically predisposed, there is a number of hereditary factors that increase disease probability. Development from a modified cell to a tumor with metastases takes place gradually, progressing from the normal mucosa to adenoma and finally to invasive carcinoma. Classical symptoms of CRC are rarely seen today in contemporary colorectal practice. Taking in consideration progresses in diagnostic technologies, there may be done a lot at the level of clinical examination. In conditions of out-patients department, general medical examination of the patient and rectal examination by finger, followed by sigmoidoscopy and proctoscopy, provide accurate clinical evaluation. Creation of multidisciplinary teams for case discussion and treatment coordination is a fundamental element in CRC therapy. Because of high incidence of CRC, and a relatively long period of time for adenoma to develop into malignant tumor, the screening modalities were studied for the purpose of early detection and achievement of better results in CRC treatment. Despite the fact that genetic process that stands at the base of development of disease was identified, practically it did not influence CRC prevention or improve the methods of treatment. The progress in amelioration of this situation might be obliged to introducing of screening.

Introducere

Cancerul colorectal (CCR) este printre cel mai răspândit tip de cancer, reprezentând cauza morții a cca 10% din totalul persoanelor suferinde de această boală. Simptomatologia redusă, patognomonică multor patologii colorectale, adresarea tardivă după ajutor medical calificat sunt cauzele principale care explică de ce numai 30-40% dintre pacienți pot fi supuși tratamentului radical, iar în 60-70% dintre cazuri se stabilește primar gradul de avansare III-IV. Rata de supraviețuire pentru pacienți cu CCR a crescut în ultimii ani. Aceste schimbări, în mare măsură, se datorează detectării timpurii și introducerii managementului multidisciplinar de echipă în abordarea CCR.

Scopul lucrării

Ca scop lucrarea își propune analiza etiologiei a CCR, inclusiv factorii genetici și cel de mediu, trăsăturile caracteristice, descoperirile clinice în domeniu și evoluția acestei maladii prin analiza publicațiilor internaționale de specialitate.

Incidența și mortalitatea

În anul 1996, din cauza CCR au murit mai mult de 15 000 de persoane (din care 68% – de cancer de colon, 32% – de cancer rectal). Numai în Marea Britanie, spre sfârșitul mileniului trecut, au fost diagnosticate 33 173 de noi cazuri de CCR pe parcursul a doar 12 luni.

Vârsta medie a celor diagnosticați varia între 60-65 de ani. Stratificată după vârstă, incidența pentru grupul de persoane cu vârsta mai mică de 50 de ani însuma 4 cazuri la 100 000; 100 de cazuri pentru cei cu vârsta cuprinsă între 50-69 și 300 de cazuri pentru persoanele în vârstă de 70 de ani și mai mult. În Australia, Marea Britanie și Statele Unite CCR este a-1 doilea tip de cancer după răspândire la femei, după cancerul mamar (22-33 de cazuri la 100 000 persoane, incidență standardizată după vârstă) și la bărbați – al treilea fiind cancerul de prostată și cel de plămâni (31-47 de cazuri, incidență standardizată după vârstă). CCR reprezintă cauza decesului a 10% dintre toate persoanele, care au decedat de cancer [1].

Rata de supraviețuire pentru pacienții cu CCR a crescut în ultimii ani. Între anii 1970 și 1990, rata de supraviețuire de peste 5 ani la bărbații bolnavi de cancer de colon a crescut de la 22% până la 42%, în timp ce pentru cancerul rectal a crescut respectiv de la 25% la 39%. Aceeași rată, în cazul cancerului de colon, la femei a crescut de la 23% la 40%, iar pentru cancerul rectal – de la 27% până la 43%. Totuși, în prezent se constată rata mai mare de supraviețuire pentru cancerul rectal, decât pentru cancerul de colon. Aceste schimbări; presupunem, se datorează detectării timpurii și introducerii managementului multidisciplinar de echipă în abordarea CCR.

Factorii de risc

Până în prezent au fost depistate un număr de factori de risc genetici și de mediu pentru CCR și anume: vârsta; dieta (regimul alimentar); activitatea fizică redusă; bolile inflamatorii a intestinelor; factorii genetici.

Se estimează că aproximativ 80% din totalul de cazuri de CCR sunt cauzate în exclusivitate de regimul alimentar [2]. CCR este mai frecvent în țările dezvoltate, decât în Asia sau Africa – consumul de fibre alimentare sub forma de fructe, legume și cereale se presupune a fi un factor de protecție. Dieta ce conține mai multe fibre duce la creșterea volumului fecal și reduce timpul tranzitului intestinal. Riscul de CCR în dependență de consumul de fibre a fost evidențiat de către Dennis Burkitt în cercetările sale (1970-1980), însă această constatare a fost pusă la îndoială. Există probe ce atestă că o dietă cu un conținut excesiv de carne de vită sau carne expusă prelucrării poate duce la creșterea riscului de îmbolnăvire. Studiul efectuat de către EPIC (Investigații Europene de Perspectivă în Domeniul Cancerului și Nutriției) a identificat riscul sporit în cazul consumului total de carne. Datele despre efectul consumului de grăsimi nu sunt destul de consecvente. Un număr de studii prospective de tip cohortă a arătat efectul de protecție a folatului (acidului folic), de asemenea, un șir de testări după metoda aleatorie în condiții de control a demonstrat scăderea riscului adenomului recurent la pacienți, cărora au fost administrate preparate conținând calciu. De asemenea, se presupune că seleniul poate avea un efect de reducere a apariției cancerului. Consumul de alcool mărește riscul dezvoltării CCR, în timp ce datele despre impactul tutunului nu sunt convingătoare.

Studiile epidemiologice au arătat, că bărbații care practică activități fizice sunt mai puțin expuși riscului de îmbolnăvire [3]. Obezitatea și CCR nu sunt legate direct, însă, există o legătură între obezitate și dezvoltarea adenoamelor.

Pacienții cu boli inflamatorii intestinale – colită ulcerativă și boala Crohn – prezintă un risc mai mare de dezvoltare a CCR decât restul populației. În cazul colitei ulcerative, riscul cumulat este de 2% după 10 ani, 8% după 20 de ani și 18% după

30 de ani [4]. Pentru boala Crohn incidența este și mai mare. Persoanele cu polipi adenomatoși de asemenea prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea CCR.

Există anumiți de factori de protecție; de exemplu, incidența este mai mică la pacienții care administrează aspirină. Terapia hormonală de asemenea este legată cu scăderea relativă a riscului de îmbolnăvire. Inhibitorii de ciclooxigenaza 2 și statină, de asemenea, au o oarecare influență de protecție, după cum au arătat cercetările bazate pe populație.

Factorul genetic

Cu toate că factorii de mediu catalizează dezvoltarea CCR la persoanele predispuse genetic, există un număr de factori ereditari ce măresc probabilitatea îmbolnăvirii. În mai multe cazuri, la examinarea pacientului, se pune întrebarea dacă au avut loc antecedente de CCR în familie. Într-adevăr, în majoritatea cazurilor s-a stabilit că rudele, fie de gradul întâi (părinte, frate sau sora) sau doi (bunici, unchi sau mătușă) sunt afectate de aceeași boală. În același timp pacienții, care se prezintă la clinica chirurgicală ambulatorie și au o rudă trecută de 60 de ani, diagnosticată cu CCR, riscul lor de a se îmbolnăvi nu este mai mare de mediu. Deci, circa 25% dintre pacienții cu CCR au antecedente de boală în familie. Factorii de ereditate pot fi clasificați în două grupe:

1. Sindromul autosomal dominant de penetrabilitate înaltă – polipoza familială adenomatoasă și variațiile ei și cancerul nonpolipozic ereditar, care reprezintă 2%-5% din toate cazurile de CCR și este asociat cu riscul de a se îmbolnăvi de 80% pe tot parcursul vieții. Analiza directă a mutațiilor la membrii acestor familii va avea rezultate pozitive în 80% de cazuri. În cazul polipozei familiale adenomatoase, mutației este supusă genă supresoare tumorală pe poziția 5q, aceasta fiind transmisă pe calea autosomal dominantă. Această boala este caracterizată prin dezvoltarea de la sute până la mii de polipi adenomatoși. În dependență de penetrabilitate, pacienții pot avea doar câțiva polipi sau un șir întreg, inclusiv pe colon și zona rectală. Varietățile clinice includ sindromul Gardner și sindromul Turcot. În cazul cancerului nonpolipozic ereditar cauza a fost găsită în 5 gene diferite, ceea ce face mai problematică analiza directă a mutațiilor. La majoritatea pacienților gena – reparatoare a necoresponderilor – a suferit mutația la etapa embrionară. Această instabilitate a microsateiților, care se poate găsi în diferite localizări ale genelor, inclusiv în regiunile 2p și 2q este asociată cu instabilitatea genetică sporită. Microsateiții reprezintă de la 50 000 până la 100 000 de repetări dinucleotide (de ex. CACACACA, etc.), trinucleotide (GTGCTGGTG, etc.) și tetranucleotide care se conțin în proteinele-reparatoare ale ADN. Genele care au suferit mutații nu pot îndeplini funcția de reparare a proteinelor, ceea ce duce la instabilitatea DNA-ului și respectiv, la posibilitatea apariției tumorilor maligne.

2. Efectul cluster de familie, sau numărul mai mare de cazuri de CRC în familii anumite, cel mai probabil se explică prin modul multifactorial de ereditate. Cauza poate fi în mai multe gene, dintre care unii pot duce la predispoziție spre formarea polipilor adenomatoși [5]. Modul de ereditare este dominant autosomal, însă cu penetrabilitate scăzută. Riscul este determinat de vârsta cât mai timpurie a apariției simptomelor de CCR la membrii familiei și numărul rudelor de gradul întâi afectați de aceasta boală.

În general, dacă la un individ două rude de gradul întâi au fost diagnosticați cu CCR la vârsta mai mică de 75 de ani,

riscul de a se îmbolnăvi pe parcursul vieții la acest individ este de două ori mai mare decât rata medie. Nu există programe de control asupra acestui grup, însă, este cunoscut, că la membrii acestor familii polipoza se dezvoltă mai frecvent decât în restul populației, după cum a fost demonstrat în cercetarea demografică prin screening. Polipectomia ajută la reducerea substanțială a incidenței cazurilor de cancer pentru pacienții din acest grup. Supravegherea acestor pacienți, de obicei, se efectuează în fiecare 5 ani [6, 7].

Patogenie

Dezvoltarea de la schimbarea într-o singură celulă până la tumoare cu metastaze are loc în mod treptat, progresând de la mucoasă normală la adenom și în sfârșit, la carcinomul invaziv. Desfășurarea succesiunii adenom-carcinom descrie cel mai bine dezvoltarea caracterului malign a tumorilor în colon. Majoritatea carcinoamelor se dezvoltă din leziunile benigne pre-neoplazice (care preced apariția tumorilor) – polipi adenomatoși, după ce se acumulează mutațiile (schimbările) în celulele suprafeței epiteliale a intestinelor. Cu toate că este cunoscută desfășurarea acestui proces din punct de vedere genetic, etiologia lui include mai mulți factori, și anume susceptibilitate genetică, factorii de mediu și schimbările somatice la stadiul incipient și pe parcursul acestui proces.

Modelul genetic al procesului de dezvoltare a neoplasmului poate fi reprezentat printr-o succesiune treptată a schimbărilor în genom, și anume modificările oncogenelor (K-ras) și genelor supresoare tumorale (APC, DCC/DPC4, P53), genelor reparatoare ale ADN (*hMLH1* și *hMSH2*), moleculelor de adeziune a celulelor epCam, factorilor angiogenici (VEGF), și schimbările epigenetice (metilarea ADN) și instabilitatea cromozomală.

Simptomele cancerului colorectal

Simptomele clasice ale obliterării intestinale de mari proporții – colica abdominală, constipație totală, meteorismul și voma – astăzi rar se întâlnesc în practica colorectală modernă. Datorită răspândirii tot mai largi a cunoștințelor medicale oamenii au devenit mai „vigilenți” fața de intestin. În orice caz, existența simptomelor CCR nu garantează o diagnoză exactă, deoarece aceste simptome sunt foarte asemănătoare cu cele ale unor maladii mai răspândite, cum ar fi sindromul intestinului iritabil, boala inflamatorie intestinală, diverticuloza și complicațiile ei, la fel și maladiile proctologice și anume hemoroizi. După cum arată datele recente, în Marea Britanie perioada de întârziere între depistarea simptomelor și începutul tratamentului contra CCR constituie 10 luni, în timp ce perioada de întârziere la pacient între depistare și adresare la medic constituie în mediu 3 luni, de obicei pentru că pacientul nu ia în serios aceste simptome. Cel mai reprezentativ studiu pe depistarea simptomelor și întârzierea tratamentului a fost făcut în cadrul monitorizării de cancer din Wessex și monitorizării din Wales-Trent în anii 1980 și 1990. Aceste controale au arătat că pacienții, care au suferit intervenții chirurgicale selective, 65% din întârzieri a avut loc înainte de adresare la spital, 15% în timpul așteptării întâlnirii cu medicul și 20% în procesul diagnosticării. Datele pentru cancerul din zona proximală a intestinului (de la cecum până la unghiul splenic) au fost următoarele: 35% înainte de adresare, 19% în așteptarea întâlnirii prestabilite și 46% din întârziere se datorează procesului de diagnosticare.

O întârziere semnificativă a avut loc la 15% din pacienți, care s-au adresat la medicul terapeut, în comparație cu ceilalți 85% cu CCR presupus care s-au adresat echipei de chirurgie. La monitorizarea din Wales-Trent rezultatele au fost similare, chiar dacă au fost excluși din cercetare pacienții cu semnele de anemie. Așadar, timpul folosit pentru adresare la medic, diagnosticarea și tratament nu a suferit schimbări în ultimii 20 de ani.

Anamneza clinică

De obicei la CCR unghiului splenic proximal nu se evidențiază simptomele cancerului intestinal. Pacienții, la care se depistează maladiile proximale această depistare de obicei se datorează identificării anemiei feriprive (hipocromă microcitară), malformației abdominale sau aceasta are loc în cazuri de urgență cu semnele și simptomele obliterării intestinale. În același timp, pacienții cu cancerul colonului stâng și cel rectal se prezintă de obicei cu hemoragiile rectale (sângerare la defecare) și modificări în modul de funcționare a intestinului, cum ar fi de obicei defecarea mai frecventă și scaun mai lichid [8]. La mai mult de 60% de pacienți hemoragiile rectale nu sunt însoțite de alte simptome legate de defecare [8]. În cazuri de CCR localizat mai aproape de sfincter, poate apărea tenesma - senzația de defecare incompletă, de obicei apariția durerii anale ne vorbește despre acea, că are loc invazia sfincterului anal.

Examinarea clinică

„Dacă nu-ți pui degetul acolo, atunci va fi nevoie să-ți pui piciorul.”

Acest vechi proverb, îndrăgit de chirurgii-consultanți, pe care îl citează și astăzi tinerii medici, mai are sens și valoare clinică. Tumorile palpabile rectale sunt prezente la 40%-80% dintre pacienți cu cancer rectal, și în 82% de cazuri de cancer rectal palpabil acesta poate fi depistat de către terapeuți. Cu toate progresele ale tehnologiilor de diagnosticare, foarte multe se pot face la examinarea clinică a pacientului. În condițiile de ambulatoriu, examinarea generală medicală a pacientului și examinarea rectală cu ajutorul degetului, însoțită de sigmoidoscopie și proctoscopie, permite o evaluare clinică exactă. În caz dacă este depistat cancerul rectal, examinarea pacienților de gen feminin cu ajutorul ambelor mâini poate da mai multă informație necesară chirurgului, deși imaginile obținute prin rezonanță magnetică (IRM) pot da rezultate mai exacte pentru planificarea tratamentului.

Dacă a fost depistat CCR, în special dacă acesta a fost detectat cu ajutorul sigmoidoscopiei este foarte important ca să fie vizualizat colonul întreg, pentru a exclude existența altor leziuni complementare, care se pot întâlni în 4%-5% de cazuri conform datelor obținute. Depistarea polipilor adenomatoși care se află în afara ariei de rezecție poate duce la schimbarea strategiei intervenției. Cu toate că clisma cu bariu este o metoda destul de bună de investigare a zonei proximale ale intestinelor, în special dacă există o tumoare, inaccesibilă pentru endoscopie, totuși metoda ideală de examinare a colonului proximal este colonoscopia. În același timp, unul din dezavantajele colonoscopiei este acela că nu există posibilitatea de a cunoaște exact localizarea tumorii în colon pentru a planifica intervenția chirurgicală. În special prezintă dificultatea „polipul malign” - tatuarea colonului dă posibilitatea chirurgului să identifice ex-

act zona care urmează a fi supusă rezecției în procesul efectuării intervenției chirurgicale.

Până la planificarea modului de tratament, se efectuează o evaluare clinică minuțioasă și radiologică a pacientului pentru a identifica la ce stadiu se află boala localizată și exclude existența maladiilor distante. Cea mai eficientă metodă folosită în practica curentă este evaluarea stadiului maladiei locale prin endoscopia tumorii, examinarea cancerului rectal cu ajutorul MRI, împreună cu scanarea prin tomografie computerizată a cutiei toracice, abdomenului și pelvisului pentru a exclude existența altor malformații. De asemenea, este important de a efectua investigațiile înainte de operație – inclusiv hemograma și tabloul biochimic. Analiza la antigenul carcinoembrional din ser este importantă doar dacă nivelul acestuia este crescut. În orice caz, monitorizarea acestuia de lungă durată cel mai probabil nu poate fi considerată ca o metodă valoroasă pentru depistarea recidivelor la pacienți cu CCR.

Folosirea echipelor multidisciplinare

Agenția pentru dare în Exploatare a Serviciilor Oncologice Calman-Hine a fost prima care a evidențiat necesitatea îmbunătățirii și coordonării serviciilor oncologice și creării infrastructurii pentru combaterea cancerului [9]. În raport se pune scopul: „de a crea sistemul de îngrijire în Anglia și Wales, care ar da posibilitatea pacientului, independent de locul de trai, să urmeze tratamentul și îngrijirea medicală la același nivel”.

Studierea literaturii medicinale, publicate între sfârșitul anilor '80 și începutul anilor '90 ai secolului trecut, de rând cu studiul registrelor, a scos la iveală faptul, că dacă pacienții vor primi o îngrijire specială, rata de supraviețuire poate fi mult mai mare în cazul a câtorva tipuri de cancer, inclusiv CCR. Având în vedere aceste descoperiri, a fost introdus Planul de combatere a cancerului al Serviciului Național de Sănătate, pentru a ridica nivelul de diagnosticare și tratament în cazul celor mai răspândite 5 tipuri de cancer. Această practică a demonstrat următoarele:

1. Pacienții, tratați de către specialiști și unități specializate au primit o îngrijire mai calitativă cu rezultate mai bune;
2. Pacienții, tratați de către chirurghi sau unități medicale cu număr mai mare de pacienți au primit o îngrijire de un nivel mai înalt [10].

Un element de bază în tratamentul cancerului este crearea echipelor multidisciplinare care ar avea întruniri regulate în cadrul cărora s-ar putea discuta cazurile pacienților și coordonarea tratamentului. Echipa multidisciplinară este definită ca „un grup de specialiști din domenii medicale diferite care se întâlnesc la un timp anumit (în același spațiu fizic sau prin intermediu video- sau teleconferinței) pentru a discuta un pacient și care pot contribui în mod independent la diagnosticarea și luarea deciziilor despre modul de tratament”.

După ce au fost stabilite standardele pentru tratarea pacienților în condițiile de spital, sarcina următoare era de a îmbunătăți procedura îndreptării pacientului la medic-specialist după adresare la spital și accesului la serviciile de diagnosticare. Prin urmare, s-a ajuns la metode de „îndreptare rapidă” și sistemul „de așteptare de două săptămâni”.

Au fost identificate criteriile de risc sporit pentru a permite medicilor de ajutor primar să ia o decizie pentru îndreptarea rapidă (fast-track) a pacientului la specialist sau cu perioada de așteptare de două săptămâni, aceste simptome trebuie să aco-

pere 80-90% din toate cazurile de cancer colorectal la pacienți din ambulatoriu chirurgical. Aceste criterii includ:

- Sângerare rectală și schimbările în modul de funcționare a intestinelor – defecarea mai frecventă și/sau scaun mai lichid, care persistă mai mult de 6 săptămâni, la pacienți de orice vârstă
- Hemoragie rectală persistentă fără alte simptome anale la pacienți în vârstă mai mare de 60 de ani
- Schimbările în modul de funcționare a intestinelor – defecarea mai frecventă și/sau scaun mai lichid, care persistă cel puțin 6 săptămâni, la pacienți în vârstă mai mare de 60 de ani
- Pacienți de orice vârstă cu o tumoare ușor palpabilă în fosa iliacă dreaptă
- Pacienți de orice vârstă cu o tumoare ușor palpabilă în rect
- Pacienții cu anemie feriprivă (cu deficit de fier) inexplicabilă

Hb < 11g/dl la bărbați de orice vârstă

Hb < 10g/dl la femei în perioada după menopauza

Totuși, există simptome „de risc scăzut” și trebuie de luat în vedere, că riscul CCR niciodată nu este egal cu zero, pentru că pacienții pot fi bolnavi de cancer, prezentând simptomele cauzate de disfuncțiile intestinale sau hemoroizi etc. Prin urmare, toți pacienții cu simptomele de risc redus care nu răspund la terapie sau au recidive a acestor simptome ar trebui să treacă investigație medicală la policlinică (ambulatoriu).

Criteriile sunt următoarele:

- Hemoragiile anale însoțite de simptomele anale
- Hemoragiile rectale împreună cu semnele evidente vizibile cum ar fi prolapsul hemoroizilor, rectului sau fisura anală
- Schimbările periodice a tranzitului intestinal care durează mai puțin de 6 săptămâni, în special defecarea mai rară și sforțată și scaune mai tari
- Dureri abdominale care nu sunt legate de alte simptome de risc înalt, anemie feriprivă și tumoare palpabilă abdominală sau rectală, sau în mod sigur cauzate de obstrucție intestinală

Cu toate că au fost introduse aceste directive și proceduri formale, un număr considerabil de cazuri de CCR rămân în afara acestei structuri și discuțiile pe marginea eficienței sistemului dat continuă. Totuși, trebuie să se ia în considerație scopurile și obiectivele terapeutice stabilite de Ministerul Sănătății, care dă indicații clare despre durata maximă a perioadei de așteptare între etapele procesului de tratament multidisciplinar.

Röntgenoscopia (screening-ul)

Deoarece incidența CCR este mare, iar perioada de dezvoltare de la adenom la tumoare malignă este relativ lungă, iar aceasta boală aduce pierderi umane și financiare, s-au studiat modalitățile de screening în vederea detectării timpurii și obținerii rezultatelor mai bune la tratarea CCR. Au fost întreprinse mai multe probe și anume: analiza sângelui latent (ocult) în scaun, sigmoidoscopie flexibilă și colonoscopie. Pentru a testa eficacitatea analizei sângelui latent au fost efectuate patru cercetări randomizate (după metoda aleatorie) în condiții de control și două cercetări largi nerandomizate. Rezultatele acestor investigații arată, că screeningul sângelui latent în scaun reduce mortalitatea cauzată de CCR. Această reducere,

conform autorilor, constituie 16%, însă, poate varia de la 7% până la 23%. Influența screeningului va fi studiată mai pe larg în capitolele următoare.

Concluzie

Incidența CCR în toată lumea este în continuă creștere. Cu toate că procesul genetic, ce stă la baza dezvoltării mala-

diei a fost identificat, aceasta practic nu a influențat asupra prevenirii cancerului colorectal sau îmbunătățirii metodelor de tratament. Creșterea nivelului de cunoștințe a publicului larg în domeniul sănătății poate aduce schimbări pozitive, însă cele mai mari progrese se vor datora introducerii screeningului.

Bibliografie

1. GLOBOCAN (2000). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on cancer European Network of Cancer Registres.
 2. CUMMING, J., BINGHAM, S. Diet and the prevention of cancer. *VMJ*, 317 (1998), 559-565.
 3. GIVONNUCCI, E., WILLETT, W. Dietary factors an risk of colon cancer. *Ann Med*, 26 (1994), 443-452.
 4. EADEN, J., ABRAMS, K. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48 (2001), 526-535.
 5. AOLTONEN, I., SALOVAARA, R. Incidence of hereditary non-poliposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*, 338 (1998), 1481-1487.
 6. ATKIN, W., REOGERS, P. Wide variation in adenoma detection rates at sreening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology*, 108 (1995), 402-408.
 7. WINAWER, S., ZAUBER, A. Guidelines for colonoscopy surveillance affter polypectomy. *Gastroenterology*, 130, (2006), 1872-1875.
 8. ELIS, B., BAIG, K. Common modes of presentation of colorectal cancer patients. *Colorect Dis*, 1:Suppl. 2 (1999), 4.
 9. DO, H., Guidace an Commissioning Cancer Services: Improving Outcomes in Colorectal Cancer. The manual. (London: Dep of Health, 2004).
 10. SMITH, J., KING, P. Evidence of the effect of specialization on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Brit J Surg*, 90 (2003), 583-592.
-

PROBLEMA CORIJĂRII DEREGLĂRILOR HEMODINAMICII PULMONARE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (REVISTA LITERATURII)

THE PROBLEM OF CORRECTION OF PULMONARY HAEMODYNAMICS CHANGES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW)

Sergiu MATCOVSCHI¹, Ion NIKOLENKO², Tatiana DUMITRAȘ³, Eudochia ȚERNĂ³

Catedra Medicină internă nr. 5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

¹Dr. hab. în med., Profesor universitar

²Dr. în med., Conferențiar universitar

³Dr. în med.

Rezumat

În articol este pusă în discuție oportunitatea corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia obstructivă cronică cu medicamente din diverse grupe: metilxantine, β_2 -adrenomimetice, diuretice, glicozide cardiace, anticoagulante, vasodilatatoare, almitrina, statine, precum și prin aplicarea metodelor nemedicamentoase: sângerare, oxigenoterapie, intervenții chirurgicale.

Summary

The article deals with the correction of pulmonary haemodynamics changes in chronic obstructive pulmonary disease with drugs from different groups (methylxanthines, β_2 -adrenergic agonists, diuretics, cardiac glycosides, anticoagulants, vasodilators, almitrine, statins), as well as by using non-medicamentous methods (bloodletting, oxygen therapy, surgical treatment).

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una din cauzele principale (deși subestimată) de morbiditate și mortalitate în toată lumea. Prevalența BPOC în populația generală este $\approx 1\%$, iar în populația în vârstă de 40 ani și mai mare depășește valoarea de 10%. Se prognozează că în anul 2020 această afecțiune va deveni a treia cauză majoră de deces și se va situa pe locul cinci din punct de vedere al costurilor la nivel mondial. Din toate maladiile comparabile între ele în ce privește morbiditatea, mortalitatea și costul pentru societate nu există nici una mai subapreciată și neglijată de către sistemul de ocrotire a sănătății decât BPOC [23, 37].

Odată cu progresarea obstrucției bronșice în BPOC se deteriorează și hemodinamica în circuitul mic: crește rezistența vasculară, se instalează hipertensiunea pulmonară precapilară ce duce la dezvoltarea și decompensarea ulterioară a cordului pulmonar cronic (CPC) [112].

Mărirea rezistenței vasculare este cauzată de spasmul și remodelarea vaselor pulmonare (hipertrofia stratului muscular al arterelor și fibroza intimei) provocate de hipoxia alveolară și hipoxemia cronică [9, 17, 73]. Studii recente au demonstrat că remodelarea vaselor pulmonare poate să coreleze cu gradul de inflamație din căile respiratorii de calibr mic [69, 73]. Poate fi și un proces inflamator în vase, similar cu cel din căile aeriene și, evident, o disfuncție endotelială [37]. Hipercapnia și acidoza au un efect vasoconstrictiv slab, dar potentează acțiunea hipoxiei. În producerea hipertensiunii pulmonare pot fi implicate și alte mecanisme: hiperinflația alveolară, mărirea vâscozității sanguine, micșorarea patului vascular în emfizemul pulmonar, creșterea volumului de sânge circulant etc. [53, 112].

Conform unor autori, hipertensiunea pulmonară se caracterizează prin mărirea în repaus a presiunii sistolice din artera pulmonară mai mult de 30 mm Hg și a celei medii – mai mult

de 20 mm Hg [75, 93, 104]. Alții consideră, că hipertensiunea pulmonară precapilară se definește printr-o presiune medie din artera pulmonară peste 25 mm Hg în repaus sau peste 30 mm Hg la efort fizic și presiunea din capilarele pulmonare ≤ 15 mm Hg [15, 64, 78]. La persoanele sănătoase presiunea medie din artera pulmonară în repaus nu depășește valoarea de 20 mm Hg [22].

Progresarea BPOC și a hipertensiunii pulmonare duce la hipertrofia și/sau dilatarea ventriculului drept, deci, la dezvoltarea CPC inițial compensat, iar ulterior – decompensat [37, 112].

Obiectivele corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC sunt: a) reducerea postsarcinii ventriculului drept prin micșorarea rezistenței vasculare pulmonare și a hipertensiunii în circuitul mic; b) terapia insuficienței cardiace drepte în cazurile când ea s-a instalat. Pentru realizarea acestor obiective au fost încercate mai multe metode de abordare a pacientului: tratarea bolii de bază (BPOC), generatoare a dereglărilor hemodinamicii pulmonare, utilizarea oxigenoterapiei, metilxantinelor, β_2 -adrenomimeticele, diureticelor, glicozidelor cardiace, sângerării, anticoagulantelor, vasodilatatoarelor, almitrinei, statinelor, intervențiilor chirurgicale.

Tratamentul BPOC

Tratarea BPOC urmărește: combaterea episoadelor de acutizare (antibiotice), ameliorarea ventilației pulmonare prin administrarea de bronhodilatatoare (betamimetice, anticolinergice, metilxantine) și corticosteroizi (combaterea sindromului obstructiv de natură inflamatorie), fluidifierea secrețiilor bronșice.

Faptul acțiunii benefice a mării permeabilității bronhiilor și ameliorării ventilației pulmonare asupra hemodinamicii în

circuitul mic a fost demonstrat de noi într-un studiu precedent pe un lot constituit din 21 pacienți cu BPOC și hipertensiune pulmonară [97]. Tuturor bolnavilor li s-a administrat Bromură de ipratropium (Atrovent, produs de firma Boehringer Ingelheim, Germania) câte 2 puffuri de 4 ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Medicamentul a îmbunătățit permeabilitatea bronhiilor, măbind volumul expirator maxim în 1 sec (VEMS). A crescut și capacitatea vitală a plămânilor. Pe lângă aceasta tratamentul cu Bromură de ipratropium a dus la micșorarea presiunii din artera pulmonară (PAP) optimizând în așa mod hemodinamica din circuitul mic. Deoarece medicamentul, administrat prin inhalare acționează predominant local, în bronhii, și nu are efecte sistemice [58] sau directe asupra circulației sanguine pulmonare [108], se poate afirma că hemodinamica s-a ameliorat grație bronhodilatării.

Deși tratarea BPOC joacă un rol primordial în ameliorarea circulației sanguine, nu mai puțin importantă este și corijarea nemijlocită a hemodinamicii pulmonare.

Oxygenoterapia

Ținând cont de faptul că rezultatul final al insuficienței respiratorii și al deteriorării hemodinamicii în BPOC este hipoxia tisulară, sunt firești încercările de a trata bolnavii cu oxigen. Altă premisă pentru aplicarea oxygenoterapiei este faptul că la baza schimbărilor structurale și funcționale ale hemodinamicii stă hipoxia.

Oxigenul (O₂) a fost descoperit de J. Priestley în anul 1772, iar rolul lui fiziologic a fost elucidat de A. Lavoisier în 1778. În anul 1780 medicul francez F. Chaussier a folosit O₂ pentru prima dată în tratamentul bolnavilor cu dispnee și nou-născuților cu cianoză. Deși O₂ a fost descoperit și se aplică în medicină mai mult de 200 de ani, eficacitatea tratamentului BPOC și a corijării dereglărilor hemodinamicii cu acest gaz a fost studiată mai profund și multilateral doar pe parcursul ultimelor 3-4 decenii [112].

La pacienții cu BPOC complicată cu cord pulmonar cronic oxygenoterapia contribuie la micșorarea rezistenței vasculare pulmonare și PAP, ameliorarea funcției cordului drept atât în repaus, cât și la efort fizic [53, 104]. Ameliorarea modestă a hemodinamicii pulmonare, care poate fi observată în cure scurte de tratament cu oxigen sau în experiențe acute, devine evidentă în tratamentul de durată (nu mai puțin de 4-6 săptămâni), când respirația continuă cu acest gaz (cu un debit de 2-3 l/min de O₂) depășește valoarea de 15-17 ore/zi [9, 40, 53].

Oxygenoterapia ameliorează pronosticul, calitatea și durata vieții pacienților cu BPOC și cord pulmonar cronic, statusul lor neuropsihic și somnul, diminuează dispneea și mărește toleranța la efort fizic [112].

Oxygenoterapia cronică se poate efectua la domiciliu fie prin concentratoare, fie prin rezervoare portabile de oxigen lichid.

Oxygenoterapia cronică este indicată pacienților cu presiunea parțială a O₂ din sângele arterial (PaO₂) ≤ 50-60 mm Hg sau saturația cu O₂ a sângelui arterial ≤ 80%, hematocritul ≥ 55%.

Metilxantinele

Metilxantinele, deși sunt bronhodilatatoare certe ce pot ameliora permeabilitatea bronhiilor și ventilația pulmonară, acționează benefic și asupra hemodinamicii pulmonare în BPOC [59].

N. A. Zimmerman a relatat în anul 1951 că teofilina, introdusă intravenos în doză de 0,5 g, scade PAP la bolnavii cu astm bronșic și cord pulmonar.

La pacienții cu BPOC și cord pulmonar teofilina dilată arteriolele pulmonare și scade PAP, mărește debitul cardiac și fracția de ejecție a ambilor ventricule. Dar, la unii bolnavi, sub influența teofilinei PAP poate să rămână neschimbată sau chiar să crească. Aceasta se explică prin faptul că metilxantinele, pe lângă efectul vasodilatator, au și acțiune de stimulare a contrac-

țiilor cardiace. Probabil, că valoarea PAP în administrarea metilxantinelor depinde de corelarea dintre gradul de modificare a tonusului vascular și al debitului cardiac [62, 112].

Pe lângă bronhodilație și acțiune asupra hemodinamicii pulmonare, metilxantinele stimulează centrul respirator [85], ameliorează clearance-ul mucociliar [125], au proprietăți diuretice, pot ameliora funcția musculaturii respiratorii atât la subiecții sănătoși [92] cât și la cei cu BPOC [71] și măresc contractilitatea diafragmului, în special în condiții de hipoxie sau oboseală musculară [24, 64].

Beta₂-adrenomimeticele

Beta₂-adrenomimeticele, ca și metilxantinele, sunt folosite pe larg în calitate de bronhodilatatoare, dar au capacitatea de a ameliora și hemodinamica pulmonară deteriorată în BPOC.

Terbutalina micșorează rezistența vasculară pulmonară, atât în repaus, cât și la efort fizic, scade sau nu modifică PAP și presiunea din capilarele pulmonare, mărește debitul cardiac și fracția de ejecție a ventriculului drept și stâng, scade volumul tele-diastolic a ambilor ventriculi, ameliorează transportul oxigenului spre organe și țesuturi, nemodificând esențial oxigenarea sângelui arterial [53, 112]. Mărirea dozei preparatului sporește efectul lui asupra hemodinamicii pulmonare. Salbutamolul, fenoterolul și pirbuterolul au un efect asemănător cu cel al terbutalinei [90, 101, 105, 112].

Diureticele

Retenția hidrosalină, care se observă la pacienții cu BPOC și cord pulmonar cronic decompensat, duce nu numai la dezvoltarea hipervolemiei și a edemelor periferice, dar și la acumularea de lichid în organele parenchimatose, inclusiv și în plămâni. Apa extravasculară pulmonară sporește rigiditatea acestui organ, deteriorarea metabolismului gazos, mărește rezistența vasculară pulmonară și contribuie la progresarea dereglării hemodinamicii. În consecință crește retenția hidrosalină. Acest cerc vicios poate fi rupt de diuretice. Ele reduc volumul de sânge circulant, expansiunea volemică și edemele periferice, ameliorează performanța ventriculară, reduc apa extravasculară pulmonară și eventual îmbunătățesc schimburile gazoase pulmonare. Sub influența diureticelor se micșorează rezistența vasculară pulmonară și PAP, iar debitul cardiac nu se modifică esențial [6, 35, 63, 112].

P. N. Mathur și col. [60] au studiat acțiunea diureticelor în diverse faze de evoluție ale CPC și au constatat, că ele sunt indicate numai în faza de decompensare.

Sunt interesante rezultatele studiului efectuat de I. Gertz și col. [35] care au demonstrat că administrarea de durată mare (de la 2 săptămâni până la 6 luni) a furosemidei în doze mari (120-250 mg/zi) nu numai că nu a mărit, ci din contra, a micșorat hematocritul cu 8%.

În tratamentul CPC decompensat se utilizează diuretice de ansă (furosemid sau acid etacrinic) și antialdosteronice (spironolactonă), sau alte diuretice care economisesc potasiu. A fost observat și efectul pozitiv al tratamentului cu indapamid al pacienților cu CPC timp de 3 săptămâni [112].

La bolnavii cu BPOC și cord pulmonar cronic tratamentul cu diuretice se va face cu precauție. Un tratament prea drastic riscă să provoace hemoconcentrație – care la bolnavii deja poliglobulici poate favoriza accidente trombotice; alcaloza hipocloremică poate induce depresie semnificativă a centrului respirator și agravarea insuficienței respiratorii [63]. Pe lângă aceasta, hipopotasemia poate favoriza suplimentar tulburările de ritm.

Mai des se utilizează diureticele de ansă (furosemid sau acid etacrinic) și antialdosteronicele (spironolactonă).

Glicozidele cardiace

Glicozidele cardiace au început să fie folosite pe larg în tratamentul insuficienței cardiace după ce W. Withering a descris în anul 1785 acțiunea lor pe miocard. În tratamentul CPC se recurge la aceste medicamente pe parcursul a câtorva decenii [112].

În prezent se consideră că administrarea glicozidelor cardiace în CPC nu este justificată în absența și insuficienței ventriculului stâng [53]. P. N. Mathur și col. [61] au demonstrat că digoxina în CPC mărește fracția de ejeție a ventriculului drept numai în acele cazuri, când crește și fracția de ejeție a ventriculului stâng, inițial scăzută.

Efectul inotrop relativ mic pe ventriculul drept poate fi explicat prin faptul, că decompensarea CPC nu este, de obicei, însoțită de o scădere importantă a contractilității ventriculului drept și a debitului cardiac [12, 122, 123]. Pe lângă aceasta, majoritatea pacienților cu BPOC și CPC rămân în ritm sinusal, în care eficacitatea digitalei este modestă.

De remarcat toxicitatea înaltă a glicozidelor cardiace în CPC, datorită hipoxiei miocardice și eventual depleției de potasiu [112].

Dozele de glicozide cardiace trebuie să fie relativ mici (0,25 mg digoxină de 5-6 ori pe săptămână), urmărindu-se eventualele semne de supradozaj.

Sângerarea

Sângerarea este indicată bolnavilor cu BPOC și CPC decompensat, la care în consecința hipoxemiei cronice s-a dezvoltat o poliglobulie secundară marcată. Corecția policitemiei induce scăderea vâscozității sanguine, a rezistenței vasculare pulmonare și a PAP. C. Macarie și D. D. Ionescu [54] recomandă sângerarea în CPC, în care hematocritul depășește valoarea de 55%, iar hemoglobina este mai mare de 180 g/l. Micșorarea hematocritului până la 50% ameliorează indicii hemodinamici atât în repaus, cât și la efort fizic [53]. Se consideră, că valoarea optimă a hematocritului care trebuie atinsă este de 38-45% [112]. Reducerea vâscozității sanguine și a hematocritului prin sângerări și hemodiluții repetate influențează benefic nu numai asupra hemodinamicii, dar și ameliorează metabolismul gazos și toleranța pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară la efort fizic [14, 69]. Metoda de sângerare este următoarea: se puncționează o venă de la plica cotului extrăgându-se 350-400 ml sânge. Sângerările pot fi repetate în condiții de ambulatoriu, la un interval de 4-6 săptămâni.

Anticoagulantele

În exacerbarea BPOC și decompensarea CPC crește riscul de formare de trombi în circuitul mic [42]. I. P. Zamotav [121], analizând rezultatele necropsiei, a constatat schimbări trombotice în artera pulmonară în 39,2% de cazuri de CPC cu insuficiență cardiacă. J. M. Polu și col. [83] consideră, că factorii care contribuie la tromboză sunt: poliglobulia, care se asociază des cu hiperfibrinemie și trombocitoza. În geneza acestei complicații poate avea o importanță și tratamentul neadecvat cu diuretice. În pofida celor expuse, anticoagulantele nu prezintă o medicație de rutină în CPC secundar BPOC. La ele se va recurge numai în cazurile de risc major de formare de trombi în circuitul mic. Anticoagulantele ameliorează microcirculația, dar nu influențează indicii hemodinamicii pulmonare. Medicamentele de elecțiune sunt heparina și nadroparina, deoarece ele pot fi dozate ușor.

Vasodilatatoarele

Interesul față de vasodilatatoare a apărut după comunicarea lui D. A. Majid și col. [56] despre tratamentul cu succes cu

phentolamină a insuficienței cardiace refractare în cardiopatia ischemică. Medicamentele cu capacitatea de a dilata vasele au suscitad mari speranțe de o terapie eficientă a CPC. A fost studiat și în prezent continuă să fie investigat efectul diverselor medicamente cu acțiune vasodilatatoare.

Alfa-adrenoblocantele. Conform studiului lui L. Gould și col. [38] pe un lot de 10 pacienți cu CPC phentolamina micșorează rezistența vasculară pulmonară și PAP, dar nu modifică esențial presiunea din circuitul mare, frecvența contracțiilor cardiace și debitul cardiac. W. Van Maighem și col. [99] au relatat despre rezultatele pozitive obținute de ei în tratamentul bronșitei cronice obstructive cu phentolamină pe parcursul a 4 săptămâni. Prazosinul și urapidilul, de asemenea, produc dilatarea arteriolelor din circuitul mic, scad rezistența vasculară și PAP și măresc debitul cardiac [2, 100]. Cu toate că au acțiune pozitivă, alfa-adrenoblocantele nu sunt recomandate în tratamentul BPOC complicate cu hipertensiune pulmonară secundară din cauza efectelor adverse potențiale și în primul rând a hipotensiunii arteriale sistemice.

Ganglioblocantele, cunoscute din anii '40 ai secolului trecut, au fost primele remedii hipotensive efective. Deja după anul 1950 se știa, că aceste medicamente pot ameliora hemodinamica pulmonară în BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară [6]. Ganglioblocantele au acțiune arteriolo- și venodilatatoare marcată, ce duce la scăderea PAP. Dar, debitul cardiac poate scădea, rămâne neschimbat sau crește în dependență de volumul sângelui circulant și de alți factori [112].

Ținând cont de faptul că ganglioblocantele sunt greu de dozate (se administrează în doze crescând pentru a evita hipotensiunea arterială sistemică) și au și efecte secundare, aceste droguri nu se folosesc în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

Hidralazina este un vasodilatator direct arteriolar. La pacienții cu BPOC și CPC acest drog scade rezistența vasculară pulmonară, mărește debitul cardiac și fracția de ejeție a ambilor ventriculi, nemodificând esențial PAP, presiunea sistemică și frecvența contracțiilor cardiace [16]. Dar, la unii bolnavi, hidralazina poate produce vasodilatate predominant sistemică cu creșterea debitului cardiac și mărirea PAP [106]. Medicamentul nu mărește toleranța pacienților la efortul fizic [28]. Pe lângă aceasta, hidralazina are și efecte secundare, producând anemie, leucopenie, tremor, parestezii, polineuropatii, intoleranță digestivă, febră și sindrom lupic (la administrarea de durată în doze mai mari de 200 mg/zi) [106, 112].

Metildopa, medicament antihipertensiv cu acțiune centrală, administrat pacienților cu BPOC, complicată cu CPC, în doză de 750 mg/zi reduce ușor rezistența vasculară pulmonară atât în stare de repaus, cât și la efort fizic [29]. Dar, hipotensiunea ortostatică potențială limitează doza preparatului, care poate fi administrată [53].

Antagoniștii de calciu. Eficacitatea corijării cu antagoniști de calciu a dereglărilor hemodinamicii în BPOC a fost studiată de mai mulți autori.

Se știe, că nifedipina în BPOC și hipertensiune precapilară în circuitul mic scade rezistența vasculară pulmonară. PAP se micșorează sau rămâne neschimbată, deoarece debitul cardiac se mărește. Aceste efecte se observă atât în stare de repaus, cât și la efort fizic [9, 112].

C. Mélot și col. [68] au constatat la bolnavii cu BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară diminuarea PaO₂ după administrarea sublinguală a 20 mg de nifedipină. Acest efect poate fi explicat prin faptul că preparatul, cauzând vasodilatație, duce la deteriorarea raportului ventilație/perfuzie. Alți autori nu

au observat o schimbare esențială a valorilor gazelor sanguine sub influența nifedipinei și au demonstrat, că acest medicament mărește volumul de O_2 transportat de către sângele arterial spre țesuturile organismului în consecința creșterii debitului cardiac [96]. Acțiunea pozitivă asupra hemodinamicii pulmonare și eficiența tratamentului cu nifedipină a BPOC, complicate cu CPC, a fost oglindită și în alte lucrări [89, 111, 113, 114]. De remarcă, că acțiunea pozitivă a nifedipinei în probă acută nu poate prezice beneficiul tratamentului de durată cu acest medicament [96].

Verapamilul și diltiazemul, deși fac parte din aceeași grupă de medicamente ca și nifedipina, au o acțiune asupra hemodinamicii în BPOC, complicată cu CPC, ce diferă de cea a nifedipinei. În timp ce nifedipina mărește debitul cardiac, verapamilul micșorează mai des acest indice sau nu-l modifică. Aceasta se explică prin faptul, că nifedipina are o acțiune vasodilatatoare mai pronunțată și nu influențează contractilitatea miocardului, iar verapamilul poate micșora forța de contracție a mușchiului cardiac, în timp ce efectul vasodilatator este cu mult mai modest. Mecanismul de acțiune al diltiazemului ocupă o poziție intermediară dintre cea a nifedipinei și verapamilului [34, 112]. Au fost demonstrate rezultate pozitive ale tratamentului dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC cu diltiazem [19, 20].

I. W. Franz și col. [30] au studiat efectul amlodipinei, un alt antagonist al calciului, asupra hemodinamicii pulmonare în BPOC și au demonstrat că acest medicament, administrat în doză de 10 mg/zi, scade rezistența vasculară și PAP și ameliorează funcția cordului la efort fizic, nemodificând valorile gazelor sanguine. Acești autori au ajuns la concluzia că amlodipina este un vasodilatator pulmonar efektiv.

Nitrații reprezintă unele din cele mai vechi și mai bine studiate medicamente folosite în cardiologie. Ele au capacitatea de a dilata arteriolele și venele, dar predomină venodilatația [1]. La pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară nitroglicerina micșorează considerabil rezistența vasculară și PAP, nemodificând important presiunea arterială sistemică [11, 31, 120]. Dar, debitul cardiac poate să crească [109], să scadă [11], sau să rămână neschimbat [124]. Acest fenomen poate fi explicat prin dependența schimbării debitului cardiac de volumul sângelui circulant inițial. Atunci când acest indice este mărit, precum se observă în CPC decompensat, presarcina ventriculului drept, deși scade sub influența nitraților, valoarea ei rămâne totuși suficientă pentru ca scăderea postsarcinii să ducă la mărirea debitului cardiac [109]. Iar la pacienții cu volumul sanguin circulant scăzut medicamentele din acest grup micșorează debitul cardiac [54]. R. Matthey și H. Berger [63] consideră că nitrații nu pot fi utili în tratamentul pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară, deoarece pot diminua PaO_2 . Alți autori sunt de părere contrară și au demonstrat, că nitrații nu modifică esențial oxigenarea sângelui arterial, iar creșterea debitului cardiac duce la mărirea volumului de O_2 transportat de către sângele arterial spre organe și țesuturi [11, 31, 112]. Au fost relatate rezultate pozitive ale tratamentului bolnavilor cu BPOC și CPC decompensat cu forme retard ale nitraților [115].

Molsidomina și nitroprusiatul de sodiu au o acțiune asemănătoare cu nitroglicerina. Dar, nitroprusiatul de sodiu nu poate fi folosit în tratamentul CPC deoarece, având o acțiune de scurtă durată, necesită administrare continuă intravenoasă monitorizată [112].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Rezultatele studiilor acțiunii inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în BPOC, complicată cu hipertensiune pulmonară, sunt controversate.

C. M. Burke și col. [18] au demonstrat că tratamentul pacienților cu BPOC și hipoxemie severă cu captopril, administrat

în doză de 25 mg de 3 ori/zi, reduce considerabil rezistența vasculară și PAP, măbind debitul cardiac și volumul de O_2 transportat de către sângele arterial spre organe și țesuturi și nemodificând PaO_2 . Rezultate pozitive în corijarea dereglărilor hemodinamicii centrale și celei periferice la bolnavii cu BPOC cu captopril au fost demonstrate și în altă publicație [98].

J. Zielinski și col. [107] au studiat efectul acut al captoprilului în BPOC și hipertensiune pulmonară. Peste 90 de minute după administrarea per os a preparatului în doză de 25 mg presiunea arterială sistemică s-a micșorat, iar PAP, rezistența vasculară pulmonară, frecvența respirațiilor, ventilația de repaus/minut și metabolismul gazos nu s-au modificat esențial. Într-un studiu similar, pe aceeași categorie de pacienți, J. B. Neilly și col. [76] nu au observat efect pozitiv al enalaprilului asupra hemodinamicii pulmonare. Același rezultat l-au obținut și J. Pérez-Calvo și col. [82], care au investigat efectul tratamentului timp de 6 luni cu enalapril asupra pacienților cu BPOC și CPC. Medicamentul nu a sporit toleranța bolnavilor la efortul fizic și nu a ameliorat funcția ventriculului drept, dar a prevenit deteriorarea funcției sistolice a cordului drept. În aceeași ordine de idei alți autori au obținut rezultate pozitive. În studiul lui G. P. Vasilenko și col. [119] tratamentul pacienților cu BPOC, combinată cu CPC, a contribuit la micșorarea PAP și presiunii arteriale sistemice, precum și a debitului cardiac în tipul hipercinetic al hemodinamicii. Toleranța la efort fizic și parametrii electrocardiografici s-au ameliorat. Acești cercetători au ajuns la concluzia, că enalaprilul este un remediu efektiv pentru tratamentul CPC.

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II. În studiul lui D. G. Kiely și col. [50], la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară losartanul, administrat *per os* în doză de 50 mg, a micșorat atât PAP, cât și și presiunea arterială sistemică, rezistența vasculară pulmonară și sistemică și a mărit debitul cardiac, iar concentrația aldosteronului din sânge a diminuat-o considerabil. Acești autori consideră că antagoniștii selectivi de tip I ai receptorilor de angiotensină II exercită un efect benefic asupra hemodinamicii pulmonare și statusului endocrin și pot fi utili în tratamentul CPC de etiologie hipoxică. Despre eficacitatea losartanului în corijarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC au relatat și alți autori [110, 117, 118].

În schimb, aceste rezultate nu au putut fi confirmate de N. W. Morrell și col. [70]. În studiul lor tratamentul pacienților cu BPOC, asociată cu hipertensiune pulmonară cu losartan, nu s-a soldat cu schimbarea indicilor ecocardiografici, toleranței la efort fizic sau a simptomelor respiratorii.

Oxidul nitric (NO). Există date ample și certe despre rolul major al NO în reglarea tonusului vascular și remodelarea vaselor din circuitul mic normal și deteriorat [81]. NO contribuie esențial la menținerea tonusului normal jos al vaselor pulmonare [94], iar disfuncția de producere a NO endotelial a fost documentată în BPOC [26, 79].

Inhalarea NO, care este un vasodilatator pulmonar selectiv [80], reduce rezistența vasculară și hipertensiunea pulmonară, ameliorând metabolismul gazos la pacienții cu BPOC în stare de repaus și la efort fizic [43, 87]. După părerea lui H. Marriott și T. Higenbottam [57] inhalarea de NO poate fi folosită în tratamentul dereglărilor hemodinamicii pulmonare la pacienții cu BPOC. Nici Y. Katayama și col. [49] nu au putut confirma efectul benefic al inhalării NO asupra metabolismului gazos la subiecții sănătoși și pacienții cu BPOC, deoarece în studiul lor PaO_2 nu s-a modificat. Nu s-a modificat nici debitul cardiac. La aceeași concluzie a ajuns și F. Baigorri cu col. [7].

NO inhalat are o acțiune de dilatare a vaselor pulmonare mai pronunțată decât O_2 [8], dar poate diminua PaO_2 [25]. Ținând

cont de aceasta, K. Vonbank și col. [103] au studiat eficacitatea tratamentului de durată (timp 3 luni) cu NO în combinație cu O₂ a pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară. Autorii au constatat, că terapia cu NO+O₂, în comparație cu tratamentul doar cu O₂, contribuie la o micșorare mai vădită a rezistenței vasculare și a PAP, la creșterea debitului cardiac și nu provoacă hipoxemie sau schimbări în hemodinamica sistemică.

Combinarea NO cu dobutamină în probă acută a cauzat mărirea debitului cardiac și a PaO₂ fără a modifica valoarea PAP în hipertensiunea arterială pulmonară secundară [102].

În pofida rezultatelor optimiste tratamentul dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC cu NO în prezent nu poate fi recomandat din cauza problemelor tehnologice și toxicologice nerezolvate [22].

Prostaglandinele. În experiențe pe câini a fost demonstrat, că prostaciclina (PGI₂) dilată vasele sanguine pulmonare și sistemice [48]. La pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară prostaciclina micșorează rezistența vasculară și PAP, mărește debitul cardiac, dar poate diminua PaO₂ [4, 47, 65]. M. J. Hege-wald și C. G. Elliott [41] au raportat despre rezultatele pozitive ale tratamentului de durată (timp de 2 ani) cu prostaciclina (iloprost în inhalatii câte 5 μg de 6 ori/zi) al unui pacient cu BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară severă.

Produce vasodilatare și prostaglandina E₁ (PGE₁). R. Naeije și col. [72] au observat scăderea PAP cu 20% și celei sistemice cu 7%, creșterea debitului cardiac și a transportului de O₂ de către sângele arterial spre organe și țesuturi după administrarea PGE₁ în doză de 0,02 mkg/(kg x min) bolnavilor cu BPOC. PaO₂ a rămas neschimbată. Mărirea dozei preparatului până la 0,04 mkg/(kg x min) a diminuat PAP cu 24% și cea sistemică cu 14%. Rezultate similare au obținut și alți autori [27].

Inhibitorii fosfodiesterazei. Sildenafilul inhibă selectiv fosfodiesteraza de tip 5, responsabilă de degradarea guanozinmonofosfatului ciclic, mărirea concentrației căruia produce dilatarea vaselor, inclusiv celor pulmonare [32, 84].

În ultimii ani s-a demonstrat că sildenafilul este un medicament de perspectivă în tratamentul hipertensiunii pulmonare esențiale [32, 45, 77]. Ținând cont de acest fapt, se fac încercări de a corija cu sildenafil și dereglările hemodinamicii pulmonare în BPOC [74].

H. A. Ghofrani și col. [36] au demonstrat într-un studiu pe 14 alpiști voluntari sănătoși, că sildenafilul micșorează hipertensiunea pulmonară hipoxică, mărește toleranța la efort fizic în condiții de hipoxie severă la altitudine mare și nu influențează metabolismul gazos. S. Alp și col. [3] au studiat pe un lot de 6 pacienți cu BPOC severă acțiunea sildenafilului administrat intravenos (50 mg) și ulterior *per os* (câte 50 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 luni și au demonstrat că preparatul scade PAP atât la administrarea intravenoasă, cât și la cea orală. Efectul benefic al sildenafilului asupra hemodinamicii pulmonare deteriorate în BPOC a fost elucidat și de alți cercetători [55, 91], în studiile cărora drogul a fost bine tolerat de către bolnavi și nu a produs efecte adverse în administrarea de scurtă sau de lungă durată. Acest medicament are și capacitatea de a atenua la bolnavii cu BPOC sporirea hipertensiunii pulmonare la efortul fizic [44], iar în unele cazuri și de a mări modest volumul expirator maxim în 1 secundă [24]. Contrar rezultatelor acestor studii, în investigația lui H. Rietema și col. [86], sildenafilul administrat pacienților cu BPOC stabilă în doză de 50 mg/zi timp de 12 săptămâni nu a influențat debitul cardiac și toleranța la efort fizic.

Antagoniștii receptorilor de endotelină. Endotelina-1 este un vasoconstrictor endogen, ce poate provoca hipertensiunea arterială pulmonară și remodelarea vaselor sanguine pulmonare. De rând cu aceasta posedă și efect proinflamator.

Bosentanul este un antagonist neselectiv al receptorilor de endotelină A și B ce poate ameliora hemodinamica pulmonară, mări toleranța la efort fizic și supraviețuirea pacienților cu hipertensiune pulmonară esențială [21, 66, 88]. Rezultate pozitive au fost obținute și în tratamentul bolnavilor cu această patologie cu antagoniști selectivi ai receptorilor de endotelină ET_A: sitaxentan și ambrisentan [33, 51].

Eficacitatea tratamentului hipertensiunii pulmonare esențiale cu antagoniștii receptorilor de endotelină trezește interes față de posibilitatea de a folosi aceste medicamente pentru corijarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC [74].

Într-un studiu recent s-a raportat că tratamentul cu bosentan nu a ameliorat toleranța la efort fizic și statusul funcțional al pacienților cu BPOC și a contribuit la accentuarea hipoxemiei [95].

Bosentanul, ambrisentanul și sitaxsentanul se metabolizează în ficat și pot provoca mărirea aminotransferazelor [45, 46].

Din datele prezentate reiese, că fiecare vasodilatator are o acțiune deosebită asupra hemodinamicii pulmonare în BPOC. În unele cazuri, preparatele din aceeași grupă au o acțiune diferită asupra circulației sanguine, precum, de exemplu, verapamilul și nifedipina. Mai mult ca atât, chiar unul și același medicament poate influența divers hemodinamica. Prin urmare, nitrogliceruna poate mări sau micșora debitul cardiac în dependență de starea inițială a hemodinamicii. Și totuși, drogurile din aceeași grupă au și acțiune asemănătoare. Vasodilatatoarele de tip arterial micșorează rezistența vasculară pulmonară, măresc considerabil debitul cardiac și scad doar moderat PAP. Vasodilatatoarele de tip venos (nitrații) și arterio-venos micșorează atât presarcina cât și postsarcina, ceea ce se soldează cu micșorarea considerabilă a PAP. Schimbarea debitului cardiac va depinde de corelația modificării pre- și postsarcinii.

La mulți pacienți vasodilatatoarele (în deosebi de tip venos și arterio-venos și mai puțin – de tip arterial) pot diminua PaO₂. Acest fapt este punctul de pornire în discuțiile despre oportunitatea folosirii vasodilatatoarelor în tratamentul dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC. Bineînțeles, este știut că micșorarea PaO₂ în BPOC nu este benefică. Dar, oxigenarea țesuturilor organismului nu depinde numai de valoarea PaO₂, dar și de volumul de O₂ transportat de sângele arterial spre ele. De aceea, mărind debitul cardiac, vasodilatatoarele în majoritatea cazurilor ameliorază transportul O₂ de către sângele arterial și aprovizionarea țesuturilor cu acest gaz chiar și în caz de o scădere moderată a PaO₂. E. H. Bergofsky [13] consideră, că în unele cazuri volumul de O₂ transportat de sângele arterial poate fi mai important decât valoarea PaO₂. În hipoxemia severă tratamentul cu vasodilatatoare poate fi suplimentat cu oxigenoterapie.

Almitrina

Almitrina prezintă un stimulent al centrului respirator și acționează benefic în BPOC complicată cu CPC asupra metabolismului gazos (mărește PaO₂ și scade PaCO₂), debitului cardiac și funcției sistolice de ejecție [10]. În același timp nu toate studiile pot confirma efectul pozitiv al acestui drog în patologia în cauză [67]. Deoarece almitrina sporește vasoconstricția hipoxică, tratamentul de durată bazată pe ea poate provoca apariția sau progresarea hipertensiunii pulmonare [53].

Statinele

T.M. Lee și col. [52] au relatat recent despre rezultatele studiului efectuat de ei pe un lot de 53 pacienți cu BPOC și hipertensiune pulmonară, că pravastatina administrată în doză de 40 mg/zi timp de 6 luni a contribuit la micșorarea PAP, mărirea considerabilă a toleranței la efortul fizic și a scorului

Borg. Autorii explică efectul benefic al medicamentului prin inhibiția endotelinei-1 de către el.

Intervenția chirurgicală

În pofida faptului, că hiperinflația pulmonară este un factor potențial al deteriorării hemodinamicii în circuitul mic, reducerea chirurgicală a volumului pulmonar nu influențează circulația sanguină. Doar transplantul pulmonar poate contribui la normalizarea PAP în BPOC [69].

În concluzie, pentru corijarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC au fost studiate și sunt în curs de investigație o mare varietate de metode medicamentoase și nemedicamentoase. Unele din ele se folosesc pe larg în practica

medicală (metilxantinele, beta₂-adrenomimeticele, diureticele), altele – mai rar (sângerarea, anticoagulantele, oxigenoterapia). Oxigenoterapia, deși este eficientă în tratamentul BPOC complicate cu CPC, este scumpă și de aceea la ea se recurge rar. Vasodilatatoarele în prezent nu reprezintă o medicație de rutină pentru această categorie de bolnavi datorită riscului de provocare a hipotensiunii arteriale sistemice și de accentuare a hipoxemiei. Actualmente este în curs de cercetare oportunitatea folosirii unor medicamente noi (prostaglandinele, inhibitorii fosfodiesterazei, antagoniștii receptorilor de endotelină, stativele). Sunt necesare noi studii pentru a determina, care este tratamentul cel mai eficient al dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC.

Bibliografie

1. ABRAMS J. Nitroglicerine and long-acting nitrates. *N Engl J Med* 1980; 302: 1234-1237.
2. ADNOT S., SAMOYEAL R., WEITZENBLUM E. Treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: position of vasodilators with special focus on urapidil. *Blood Press* 1995; 3: 47-57.
3. ALP S., SKRYGAN M., SCHMIDT W.E., BASTIAN A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD: an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 386-390.
4. ARCHER S.L., MIKE D., CROW J., et al. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109: 750-755.
5. ASHUTOSH K., PHADKE K., JACKSON J. F., STEELE D. Use of nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55(2): 109-113.
6. AVIADO D.M. Special article: Hemodynamic Effects of Ganglion Blocking Drugs. *Circ Res* 1960; 8: 304-314.
7. BAIGORRI F., JOSEPH D., ARTIGAS A., BLANCH L. Inhaled nitric oxide does not improve cardiac or pulmonary function in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1999; 27(10): 2153-2158.
8. BARBERA J.A., ROGER N., ROCA J., et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-440.
9. BARBERA J.A., PEINADO V.I., SANTOS S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(5): 892-905.
10. BARDSLEY P.A., TWENEY J., MORGAN N., HOWARD P. Oral almitrine in treatment of acute respiratory failure and cor pulmonale in patients with an exacerbation of chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1991; 46: 493-498.
11. BEHRENBECCK D.W., NIEHUES B., ROMER C.F., et al. The effect of nitroglycerine on haemodynamics and airway resistance in patients with chronic obstructive lung disease. *Bull europ Physiopath resp* 1980; 16: 103P-106P.
12. BERGLUND E. Hemodynamics of the right ventricle in chronic lung disease. *Bull Physio-path resp* 1972; 8: 1417-1422.
13. BERGOFSKY E.H. Tissue oxygen delivery and cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 1092-1094.
14. BORST M.M., LESCHKE M., KONIG U., WORTH H. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. *Respiration* 1999; 66: 225-232.
15. BOTNARU V. Boli cardiovasculare. Chișinău, 2008, 524 p.
16. BRENT B.N., BERGER H.J., MATTHAY R.A., et al. Contrasting acute effects of vasodilators (nitroglycerin, nitroprusside, and hydralazine) on right ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: a combined radionuclide-hemodynamic study. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1682-1689.
17. BUDEV M.M., ARROLIGA A.C., WIEDEMANN H.P., MATTHAY R.A. Cor Pulmonale: An Overview. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(3): 233-243.
18. BURKE C.M., HARTE M., DUNCAN J., et al. Captopril and domiciliary oxygen in chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1985; 290: 1251.
19. CALANCEA V., MATCOVSCHI S., BUTOROV I., PARASCA V. Efectele hemodinamice ale Delay-Tiazem SR în cordul pulmonar cronic / Materialele conferinței științifice, dedicate aniversării 125 ani de la întemeierea Spitalului Municipal Bălți. Bălți, 1997, p. 173.
20. CALANCEA V., BUTOROV I., MATCOVSCHI S., CREȚU A. Eficacitatea diltiazemului în tratamentul cordului pulmonar cronic / Probleme actuale în medicina modernă. Materialele conferinței științifico-practice, consacrate aniversării 30 ani a Spitalului Clinic Municipal nr. 5. 8 iunie 2000. Chișinău, 2000, p. 565-569.
21. CHANNICK R.N., SIMONNEAU G., SITBON O., et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-1123.
22. CHAOUAT A., NAEJE R., WEITZENBLUM E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-1385.
23. CHAPMAN K.R., MANNINO D.M., SORIANO J.B., et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
24. CHARAN N.B. Does Sildenafil Also Improve Breathing? *Chest* 2001; 120: 305-306.
25. CREMONA G., HIGENBOTTAM T.W., BOWER E.A., et al. Hemodynamic effects of basal and stimulated release of endogenous nitric oxide in isolated human lungs. *Circulation* 1999; 100: 1316-21.
26. DINH-XUAN A.T., HIGENBOTTAM T.W., CLELAND C.A., et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1539-1547.
27. DUJIC Z., ETEROVIC D., TOCILJ J., et al. About mechanisms of prostaglandin E1 induced deterioration of pulmonary gas exchange in COPD patients. *Clin Physiol* 1993; 13(5): 497-506.
28. ELWING J., PANOS R.J. Pulmonary hypertension associated with COPD. *International Journal of COPD* 2008; 3(1): 55-70.
29. EVANS T.W., WATERHOUSE J., FINLAY M., et al. The effects of long-term methylglucamine in patients with hypoxic cor pulmonale. *Br J Dis Chest* 1988; 82: 405-413.
30. FRANZ I.W., VAN DER MEYDEN J., SCHAUPP S., Tönnemann U. The effect of amlodipine on exercise-induced pulmonary hypertension and right heart function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Z Kardiol* 2002; 91(10): 833-839.
31. FOURRIER F., CHOPIN C., DUROCHER A., et al. Intravenous nitroglycerine in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive lung disease, secondary hypertension and cor pulmonale. *Intensive Care Med* 1982; 8: 85-88.
32. GALIÉ N., GHOFRANI H.A., TORBICKI A., et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
33. GALIÉ N., BADESCH D., OUDIZ R., et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
34. GASSNER A., SOMMER G., FRIDRICH L., et al. Differential Therapy with Calcium Antagonists in Pulmonary Hypertension Secondary to COPD. Hemodynamic Effects of Nifedipine, Diltiazem, and Verapamil. *Chest* 1990; 98: 829-834.
35. GERTZ L., HEDENSTIERNA G., WESTER P.O. Improvement in pulmonary function with diuretic therapy in hypervolemic and polycythemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979; 75: 146-151.
36. GHOFRANI H.A., REICHENBERGER F., KOHSTALL M.G., et al. Sildenafil Increased Exercise Capacity during Hypoxia at Low Altitudes and at Mount Everest Base Camp. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 169-177.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. MCR VISION, Inc., 2007, 92 p. (www.goldcopd.org).
38. GOULD L., DEMARTINO A., GOMPRECHT R.F., et al. Hemodynamic Effects of Phentolamine In Cor Pulmonale. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1972; 12: 153-157.
39. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
40. HAN M.K., MCLAUGHLIN V.V., CRINER G.J., MARTINEZ F.J. Pulmonary Diseases and the Heart. *Circulation* 2007; 116: 2992-3005.
41. HEGEWALD M.J., ELLIOTT C.G. Sustained Improvement With Iloprost in a COPD Patient With Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2009; 135: 536-544.
42. HIDA W., TUN Y., KIKUCHI Y., et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002; 7: 3-13.
43. HIGENBOTTAM T. Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Case for Treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 12-19.
44. HOLVERDA S., RIETEMA H., BOGAARD H.J., et al. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(3): 558-564.
45. HUMBERT M., SITBON O., SIMONNEAU G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.
46. HUMBERT M., SEGAL E.S., KIELY D.G., et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 338-344.
47. JONES K., HIGENBOTTAM T., WALLWORK J. Pulmonary vasodilation with prostacyclin in primary and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 1989; 96: 784-789.
48. KADOWITZ P.J., SPANNHAKE E.W., CHAPNICK B.M., et al. Pulmonary and systemic vasodilator effects of prostacyclin in the anesthetized dog. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117 (suppl.): 355.
49. KATAYAMA Y., HIGENBOTTAM T.W., DIAZ DE ATAURI M.J., et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52(2): 120-124.
50. KIELY D.G., CARGILL R.J., WHEELDON N.M., et al. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res* 1997; 33(1): 201-208.

51. LANGLEBEN D., HIRSCH A.M., SHALIT E., et al. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2004; 126: 1377-1381.
52. LEE T.M., CHEN C.C., SHEN H.N., CHANG N.C. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci* 2009; 116: 497-505.
53. LEE-CHIONG T.L., MATTHAY R.A. Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(3): 263-272.
54. MACARIE C. și IONESCU D.D. Insuficiența cardiacă. București. Rd. Militară, 1982. 310 p.
55. MADDEN B.P., SHETH A., WILDE M., ONG Y.E. Does Sildenafil produce a sustained benefit in patients with pulmonary hypertension associated with parenchymal lung and cardiac disease? *Vascul Pharmacol* 2007; 47(2-3): 184-188.
56. MAJID P.A., SHARMA B., TAYLOR S.H. Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart-failure. *Lancet* 1971 2(7272): 719-724.
57. MARRIOTT H., HIGENBOTTAM T. The role of nitric oxide in respiratory disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127(17): 709-714.
58. MATCOVSCI C., PROCOPIȘIN V., PARI B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006.
59. MATCOVSCI S., TERNĂ E. Rolul methylxantinelor în tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive. *Arta Medica* 2007, nr.2 (23), p.27-29.
60. MATHUR P.N., PUGSLEY S.O., PEWLES A.C.P., et al. Effect of diuretic son cardiopulmonary performance in severe chronic airflow obstruction. A controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2154-2157.
61. MATHUR P.N., POWLES A.C., PUGSLEY S.O., et al. Effect of long-term administration of digoxin on exercise performance in chronic airflow limitation. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 273-283.
62. MATTHAY R.A. Favorable Cardiovascular Effects of Theophylline in COPD. *Chest* 1987; 92: 225-265.
63. MATTHAY R.A., BERGER H.J. Cardiovascular Performance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Clin N Am* 1981; 65: 489-524.
64. MCGOON M.D., KANE G.C. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2): 191-207.
65. McLAUGHLIN V.V., GENTHNER D.E., PANELLA M.M., RICH S. Reduction in pulmonary vascular resistance with longterm epoprostenol (prostaglycin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-277.
66. McLAUGHLIN V.V., SITBON O., BADESCH D.B., et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249.
67. MÉLOT C., NAEIJE R., ROTHSCHILD T., et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528-533.
68. MÉLOT C., HALLEMANS R., NAEIJE R., et al. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 612-616.
69. MINAI O.A. Pulmonary Hypertension in COPD: A Review of the Literature. *PVRI REVIEW* 2009; 1(Issue 1): 20-26.
70. MORRELL N.W., HIGHAM M.A., PHILLIPS P.G., et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005; 6: 1-10.
71. MURCIANO D., AUCLAIR M., PARIENTE R., AUBIER M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1521-1525.
72. NAEIJE R., MELOT CH., MOLS P., et al. Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E1 in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 1-5.
73. NAEIJE R., BARBERÀ J.A. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Critical Care* 2001; 5: 286-289.
74. NAEIJE R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 20-22.
75. NAUSER T.D., STITES S.W. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1789-1798.
76. NEILLY J.B., CARTER R., MORTON J.T., STEVENSON R.D. Acute haemodynamic, hormonal and gas exchange effects of enalapril (MK 422) in stable cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: A515.
77. NEWMAN J.H. Treatment of primary pulmonary hypertension – the next generation. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 933-935.
78. PEACOCK A.J., MURPHY N.F., McMURRAY J.V.V., et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
79. PEINADO V.I., BARBERA J.A., RAMIREZ J., et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274: L908-L913.
80. PEPE-ZABA J., HIGENBOTTAM T.W., DINH XUAN A.T. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-1174.
81. PEPE-ZABA J., MORRELL N.W. Pulmonary hypertension in patients with COPD: NO treatment? *Thorax* 2003; 58: 283-284.
82. PÉREZ-CALVO J., CIVEIRA F., FERRANDO J., et al. The effects of enalapril on exercise capacity and right ventricular function in patients with chronic cor pulmonale. *An Med Interna* 2000; 17(10): 527-532.
83. POLU J.M., WESTPHAL J.C., MASSIN N. Le coeur pulmonaire chronique décompensé et son traitement. *Ann Cardiol Angeiol* 1978; 27: 131-141.
84. PRASAD S., WILKINSON J., GATZOU LIS M.A. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342-1345.
85. RAM F.S.F. Use of Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Examining the Evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(2): 132-139.
86. RIETEMA H., HOLVERDA S., BOGAARD H.J., et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759-764.
87. ROGER N., BARBERA J.A., ROCA J., et al. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 800-806.
88. RUBIN L.J., BADESCH D.B., BARST R.J., ET AL. BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. *N ENGL J MED* 2002; 346: 896-903. CORRECTION. *IBID.*; 1258.
89. SAADJIAN A., PHILIP-JOET F., ARNAUD A. Hemodynamic and oxygen delivery responses to nifedipine in pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive lung disease. *Cardiology* 1987; 74(3): 196-204.
90. SAITO S., MIYAMOTO K., NISHIMURA M., et al. Effects of Inhaled Bronchodilators on Pulmonary Hemodynamics at Rest and During Exercise in Patients With COPD. *Chest* 1999; 115: 376-382.
91. SATPATHY C., ROUTRAY S.N., MISHRA Ch.K., et al. Sildenafil Therapy in Chronic Cor-Pulmonale. *Indian Heart J* 2004; 56(5): Abstract No. 570.
92. SHERMAN M.S., LANG D.M., MATITYAHU A., Campbell D. Theophylline improves measurements of respiratory muscle efficiency. *Chest* 1996; 110: 1437-1442.
93. SIMONNEAU G., GALIE N., RUBIN L.J., et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 12): 55-125.
94. STAMLER J.S., LOH E., RODDY M.A., et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994; 89: 2035-2040.
95. STOLZ D., RASCH H., LINKA A., et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-628.
96. STURANI C., BASSEIN L., SCHIAVINA M., GUNELLA G. Oral nifedipine in chronic cor pulmonale secondary to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 1983; 84: 135-142.
97. TERNĂ E., MATCOVSCI S., CIOBANU N., et al. Efectul tratamentului cu Bromură de ipratropium asupra permeabilității bronhiilor și hemodinamicii pulmonare la pacienții cu Bronhopneumopatie cronică obstructivă. În: *Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice: Articole: [Materialele activității șt.-practice a Inst. De Fiziopneumologie]/red.-șef: Gh. Țâmbalari. Chișinău, 2003, p. 213-219.*
98. ȚURCAN A., BUTOROV I., ȘARAPANOVȘCHI V., MATCOVSCI S.C. Influența capotenului asupra indicilor hemodinamicii centrale și celei periferice la bolnavii de bronșită cronică obstructivă cu insuficiență circulatorie. *Curier medical* 1994, nr.3-4, p. 5-8.
99. VAN MAIGHEM W., STEVENS E., BILLIET L. Phentolamine therapy in severe chronic asthmatic bronchitis. *Respiration* 1981; 42: 184-187.
100. VIK-MO H., WALDE N., JENTOFT H., HALVORSEN F.J. Improved haemodynamics but reduced arterial blood oxygenation, at rest and during exercise after long-term oral prazosin therapy in chronic cor pulmonale. *Eur Heart J* 1985; 6: 1047-1053.
101. VIK-MO H., HALVORSEN F.J., THORSEN E., et al. Improved cardiac performance by salbutamol, a selective beta 2-agonist, in chronic cor pulmonale. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(2): 129-134.
102. VIZZA C.D., ROCCA G.D., ROMA A.D., et al. Acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide, dobutamine and a combination of the two in patients with mild to moderate secondary pulmonary hypertension. *Crit Care* 2001; 5(6): 355-361.
103. VONBANK K., ZIESCHE R., HIGENBOTTAM T.W., et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289-293.
104. WEITZENBLUM E. Chronic Cor Pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-230.
105. WINTER R.J., LANGFORD J.A., RUDD R.M. Effects of oral and inhaled salbutamol and oral pirbuterol on right and left ventricular function in chronic bronchitis. *Br Med J* 1984; 288: 824-825.
106. WHYTE K.F., FLENLEY D.C. Can pulmonary vasodilators improve survival in cor pulmonale due to hypoxic chronic bronchitis and emphysema? *Thorax* 1988; 43: 1-8.
107. ZIELINSKI J., HAWRYLKIIEWICZ I., GORECKA D., et al. Captopril Effects on Pulmonary and Systemic Hemodynamics in Chronic Cor Pulmonale. *Chest* 1986; 90: 562-565.
108. Zielinski J. Effects of Ipratropium Bromide on Pulmonary Hemodynamics in COPD. *Chest* 1995; 108 (4): 1181-1182.
109. АЛЕКСАНДРОВ А.Л., МАТКОВСКИЙ С.К., ЧЕРНЯКОВА Т.Г. Влияние нитроглицерина на некоторые показатели гемодинамики у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочной гипертензией. *Тер арх* 1985, № 5, с. 45-47.
110. АРУТЮНОВ Г.П., КОРСУНСКАЯ М.И., ЧЕРНЯВСКАЯ Т.К., и др. Безопасность и клиническая эффективность длительной полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Тер арх* 2000; 72(10): 52-56.
111. БУТОРОВ И.В., БОДРУГ Н.И., БУТОРОВА В.Г., МАТКОВСКИЙ С.К. Лечение легочно-сердечной недостаточности кальциевыми антагонистами. *Сов медицина* 1988, № 8, с. 56-58.
112. БУТОРОВ И.В., МАТКОВСКИЙ С.К. Хроническое легочное сердце (патфизиология, лечения, профилактика). *Кишинев: Штиинца, 1988, 284 с.*
113. БУТОРОВ И.В., МАТКОВСКИЙ С.К., БУТОРОВА В.Г. Нифангин в комплексном лечении хронического легочного сердца. *Врач дело* 1990, № 11, с. 24-27.
114. БУТОРОВ И.В., МАТКОВСКИЙ С.К., БУТОРОВА В.Г. Применение нового антагониста кальция нифангина при хроническом легочном сердце. *Сов медицина* 1991, № 1, с. 55-57.
115. БУТОРОВ И.В., БОДРУГ Н.И., БУТОРОВА В.Г., МАТКОВСКИЙ С.К. Курсовое применение нитронга в комплексном лечении и при внутривоспитальной реабилитации больных хроническим легочным сердцем. *Клин мед* 1992, № 1, с. 51-54.
116. БУТОРОВ И.В., ВАТУЛИН В.Н., БОДРУГ Н.И., и др. Эффективность лечения рамиприлом больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочным сердцем. *Пробл туберк* 1999, № 6, с. 42-44.
117. БУТОРОВ И.В., БУТОРОВ С.И. Применение лозартана у больных хроническим легочным сердцем. *Клин мед* 2005; 83(7): 65-69.
118. БУТОРОВ И.В., ВЕРБЩИЦКИЙ О.Н., БУТОРОВ С.И. Новый подход к лечению вторичной легочной гипертензии. *Пробл туберк* 2005, № 9, с. 33-36.
119. ВАСИЛЕНКО Г. П., ВЕРЕЩАГИНА Г. Н., ДОЛГАНОВА Д. Н., и др. Эффективность эналаприла при хроническом легочном сердце. *Клин мед* 1999; 7(10): 45-47.
120. КАЧАН Л.В., МАТКОВСКИЙ С.К. Влияние нитроглицерина на легочное и системное артериальное давление у больных хроническим обструктивным бронхитом. *Легочная гипертензия. Материалы II совещания специалистов стран членов СЭВ. Алма-Ата, 1984, с. 121-126.*
121. ЗАМОТАЕВ И.П. Легочно-сердечная недостаточность. М.: Медицина, 1978. 200 с.
122. МАТКОВСКИЙ С.К., БУТОРОВ И.В., ЖАРОВ Е.И. Клиника и лечение правожелудочковой недостаточности при хроническом обструктивном бронхите. *Клин мед* 1986, № 12, с. 70-73.
123. МАТКОВСКИЙ С.К., ПЕРЛЕЙ В.Е. Сократительная способность миокарда правого желудочка при декомпенсации хронического легочного сердца. *Сов медицина* 1988, № 6, с. 6-8.
124. ПАЛЕЕВ Н.Р., ЦАРЬКОВА Л.Н., ЧЕРЕЙСКАЯ Н.К. Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Кардиология* 1982, № 12, с. 54-60.
125. СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ Ю.Г., РОМАНОВСКИХ А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможности современной терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2004; № 4: 12-17.*

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 Şavga², B. A. Куценко³

¹ - doctor în medicină, conferențiar cercetător, Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF; „Nicolae Testemițanu”, laboratorul „Infecții chirurgicale la copii”

² - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF; „Nicolae Testemițanu”

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

Rezumat

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

Summary

The vertebral-basin sagittal balance at healthy persons – is a combination between the vertebral and basinal parameters of form. The form of the basin quantitatively 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 good relationship between the vertebral column and basin. But in some cases, this interrelation is incorrect, and the vertebral column can be bended at a lower basin rate or flat at a higher rate of the basin number. This combination is 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 sagittal balance, and will be able mechanically to explain the pain in lower division of the back.

Reperete teoretice de constituire a modelului conceptual

Conform clasamentelor de sistem elaborate de V. M. Gluşkov și 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 condiționată doar de calitățile interioare ale sistemului în sine.

Sisteme probabilistice (aleatorii), condiționate doar de acțiunea mediului, indiferent de calitățile interioare ale organismului uman, de exemplu suprasolicitările, prin care dereglarea sistemului se relaționează doar de factorii externi.

Sisteme probabilist-deterministe (plurifactoriale), condiționate atât de proprietățile interioare ale organismului uman,

cât și de influența factorilor de mediu exterior, care sunt de caracter aleator.

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

Afecțiunile policondiționate apar datorită calităților interioare deficiente în condiția expunerii la factori de mediu patogeni. Factorii interiori sunt definiți de predispunerea ereditară, care însumează o multitudine de caracteristici. Cantitatea acestor caracteristici depinde de anomaliile condiționate genetic, de statutul sistemului endocrin, cardiovascular, al celui imun, digestiv, de starea sistemului nervos central și periferic etc. Factorii patogeni de mediu extern sunt la fel de numeroși: gravitația, radiațiile ionizante, factorii meteo, infecțiile bacte-

riene și virale, fumatul, alcoolul etc. Modelarea teoriei despre originea (geneza) afecțiunii multifactoriale este posibilă doar dacă se iau în calcul toate calitățile interioare ale organismului în raport cu toți factorii de mediu patogen care concură, dar pentru că șirul de proprietăți ale mediului intern tinde spre infinit, iar numărul de factori patogeni ai mediului este nelimitat, adevărata origine a deformațiilor de coloană, cum ar fi cazului domeniului abordat de noi, se poziționează tot mai aproape, dar nu se poate atinge la modul definitiv. Iată de ce singura cale posibilă la momentul actual este cea de cunoaștere a caracteristicilor umane dominante, condiționate de predispozițiile ereditare și a factorilor primordiali de mediu exterior cunoscuți la moment. Orice teorie modernă despre deformarea coloanei, cât de perfectă ar fi, este doar de etapă și se va perfecționa pe măsura aflului de cunoștințe noi sub acest aspect.

Noțiuni (poziții) de suport

Pentru crearea modelului conceptual al genezei displazice este neaparată prezenta pozițiilor incipiente care pot fi considerate demonstrate sau axiome.

Principalele motive ale factorilor, patologiilor multifactoriale se împart în două grupe:

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

Factorii de mediu intern se disting sub aspect funcțional și structural.

Factorii funcționali se consideră drept reacții ale organismului în ansamblu: adaptarea, homeostazia, compensarea, degenerarea, factorii trofici. La cei structurali se atribuie factorii de ordin anatomic și cei histologici. În ceea ce se referă la geneza proceselor displastice în segmentul lombosacral al coloanei vertebrale, atunci printre cauzele de gen structural cele mai importante se consideră următoarele circumstanțe:

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

Deformabilitatea complexului anterior al SVM crește în cazul corpurilor vertebrale de formă alungită, la majorarea înălțimii discale, diminuarea apofizelor vertebrale trasverse (suprafață de $\leq 3 \text{ cm}^2$). Fermitatea complexului posterior de sprijin descrește (deformabilitatea crește) în caz de: aplazia sau hipoplazia apofizelor articulare, spina bifida occulta, hipoplazia apofizelor spinoase și arcurilor vertebrale, hipoplazia segmentului interarticular al arcului sau defectele acestuia. Și din contra, fermitatea complexului de sprijin posterior crește (deformabilitatea scade) în: hiperplazia apofizelor articulare, hiperplazia arcurilor și apofizelor spinoase.

Fermitatea SVM se diminuează în urma proceselor distructive patologice sau poate crește din nou în urma proceselor reparative.

Complexul vertebro-sacral, fiind un element al sistemului locomotor, are funcția de menținere a poziției de verticalitate a corpului prin minimizarea efortului muscular și repartitia optimă a sarcinilor. Construcția și funcționarea complexului vertebro-sacral se definește prin noțiunea de pârghie vertebro-sacrală frontală și sagitală (PVS), care se implică definitiv în geneza proceselor displastice din segmentul lombosacral al coloanei vertebrale.

Parametrii PVS se compun din parametrii coloanei și ai bazinului. Există câțiva parametri definiți. Cei mai adecvați și recunoscuți sunt parametrii definiți de către G. Duval-Beaupere [10, 11]. Conturul sagital al coloanei vertebrale variază și este specific pentru fiecare subiect. Modificarea conturului sagital este legată intim cu deviațiile centurii scapulare. Parametrul anatomic principal al bazinului, denumit înclinarea bazinului (incidența), este esențial pentru reglarea echilibrului pelvic (parametrii PVS sunt arătați în Fig. 1).

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

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

După datele lui Duval-Beaupere [233, 234]:

$$LL = (1,087SS + 21,61) \pm 4,16$$

$$ST = (0,548PI + 12,07) \pm 6,39$$

La persoane sănătoase după Duval-Beaupere [233,234]:

$$ST=40,54^\circ, PT=10,84^\circ, I=51,4^\circ (\text{la copii } I= 47,4^\circ), LL=59,6^\circ$$

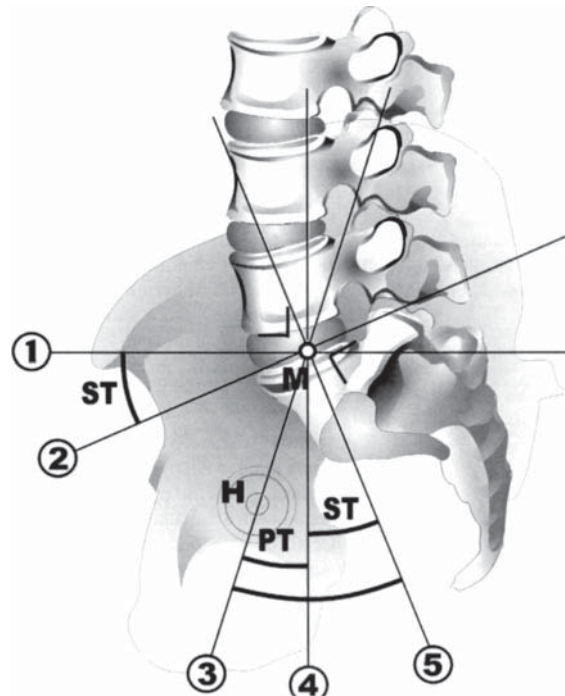


Figura 1. Modificarea deviației sacului (ST), înclinării bazinului (PT) și a unghiului de expresie (incidența) (I) pe radiografiile de profil.

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

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

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

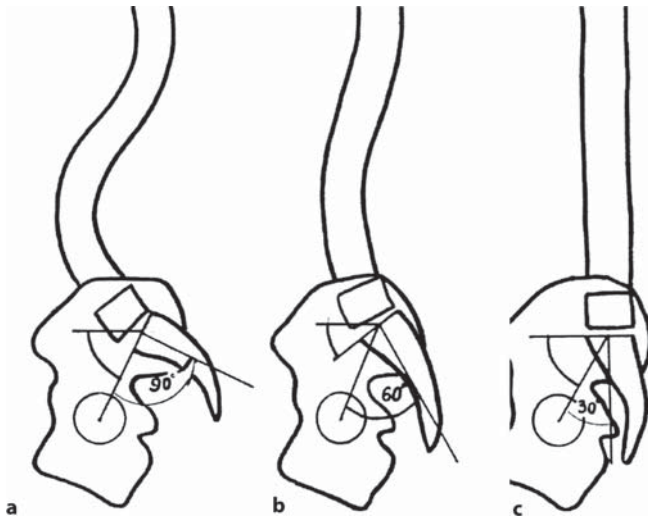


Figura 2. Variante de configurație a coloanei vertebrale în funcție de parametrul bazinului:

a) $I=90^\circ$ (hiperlordotică); b) $I=60$ (normală); c) $I=30^\circ$ (hipolordotică).

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

Funcția de menținere sau de schimbare a poziției aparatului locomotor în spațiu este determinată de sistemul de control postural. Acest sistem deține un rol important în susținerea echilibrului vertebro-pelvic, iar dereglarea subsistemului senzorial, ca și a celui motor, generează dezechilibre, redistribuirea patogenă a solicitărilor și tensiuni excesive diformizante pe anumite elemente ale SVM.

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

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

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

Eroarea subsistemului senzorial, când se adoptă o soluție incorectă vizavi de poziția adecvată sau față de o poziție inadecvată, conduce la emiterea unei decizii eronate a subsistemului motor în raport cu strategia de menținere a pozei incorecte sau cu strategia motorie de modificare a pozei corecte. Și în primul și în al doilea caz erorile subsistemului senzorial conduc la destabilizarea echilibrului vertebro-pelvic.

În fiecare din aceste situații discorecția posturală stabilă conduce la blocajul funcțional al SVM prin concursul reflexelor, redistribuirea miotonice necondiționate, prin suprasolici-

tările miogene ale anumitor elemente ale SVM, redistribuirea solicitărilor și prin stările de încordare deformantă.

Forțele gravitaționale și momentele miogene care acționează asupra SVM se sumează algebric. Gravitația, mai exact solicitările excesive sau discordante, constituie un factor patologic universal în majoritatea covârșitoare a maladiilor ortopedice, în particular și acelor ce afectează coloana și articulațiile.

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 inerție 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 și bazinul centru CCG se apreciază pe zona suprasacrală a corpului. În punctul marcat de coordonatele CCG acționează o forță de gravitație, care echivalează cu masa și este orientată vertical spre inferior (spre centrul Pământului). Cu ajutorul metodei barocentrometrice G. Duval-Beaupere [11] s-a determinat că CCG se poziționează de asupra segmentului coxofemural al corpului în fața corpului vertebral Th9. După datele lui G.Duval-Beaupere, raportul dintre axul CCG al coloanei și bazinului definește EVPS. Axul CCG trece prin fața premonitoriumului, la distanța de 3,5 cm spre înapoia centrului schițat între capurile de os femural (al articulațiilor coxofemorale).

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

Tabelul 1

Factorii patogenetici și sanogenetici care concură la dezvoltarea procesului displastic

Factori patogenetici	Factori sanogenetici
Dezechilibru vertebro-pelvic sagital (diminuarea sau majorarea I, ST, deviația în sens negativ sau pozitiv a axului CCG în raport cu articulațiile coxofemorale și segmentul lombosacral).	Echilibru vertebro-pelvic sagital (I și ST optime, poziționarea optimă a axului în raport cu articulațiile coxofemorale și segmentul lombosacral)
Displazii ale segmentului lombosacral care diminuează fermitatea (cresc deformabilitatea) sau, din contra, cresc exagerat rigiditatea segmentului lombosacral	Structură normală a segmentului lombosacral.
Procese degenerative	Procese reparatorii
Defecțiunea sistemului senzorio-motor de control al poziției (aparitia blocajelor funcționale și a suprasolicitărilor musculare în SVM)	Funcționarea normală a sistemului de control senzorio-motor.

Coraportul dintre factori patogenetici și factori sanogenetici este cel care determină apariția procesului displastic și progresiunea acestuia, stoparea apariției sau anularea progresiunii acestuia.

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

Reieșind din mecanismele de apariție a dislocării vertebrale ca modalitate directă de restabilire a EVPS, ipotetic se cere desenarea unui mecanism indirect de diminuare a disbalanței pe calea luxației sacrului în raport cu oasele bazinului la nivelul articulațiilor sacroiliace.

Se știe că în antilistează pentru reducerea parametrului ST, adică creșterea suprafeței de sprijin a corpului vertebral L₅, se produce retroversia bazinului cu verticalizarea osului sacral. Planșeul superior SI se situează mai orizontal, în schimb articulațiile coxofemorale se detașează și mai mult de la axul CCG și dezechilibrul vertebro-pelvic se accentuează și mai mult. În caz de retrolistezis apare un tablou inversat.

Acțiunea suprasarcinii gravitaționale asupra segmentului lombosacral din cauza dezechilibrării suportului sacral (creștere sau diminuare) determină posibilitatea potențială de formare a ante- sau retrolistezei, care se poate realiza sau nu. Cât de puternice nu ar fi forțele gravitaționale, care acționează asupra segmentului lombosacral, ele nu vor atinge limita de rezistență ce li se opune prin DIV și complexul posterior de suport și nu vor produce leziuni, dar ele suscită forțe reactive de orientare inversă dezvoltate de tensiunile interioare ale țesuturilor vizate, adică stări de tensiune deformantă a SVM. Cu cât mai mică este siguranța și rezistența SVM, cu atât mai mare devine probabilitatea transformării deformației posibile în una reală. Anume generarea de tensiuni excesive repetate și cumulative determină modificarea SVM conform legii lui J. Wolffa [22].

În caz de defecțiune a sistemului senzorial-motor de control postural, pe lângă forțele de gravitație, asupra SVM acționează forțele miotonice, prin blocajul funcțional.

În condiția rezistenței scăzute a SVM (displastice sau destructive) suprasolicitarea lui prin dezechilibrarea verte-

brosacrală și blocadele funcționale 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 disbilanțului sagital. Ante- sau retrolisteza sunt o modalitate specială de compensare a dezechilibrului vertebro-pelvic.

De rând cu displazia, un alt factor cauzativ al deformațiilor din segmentul vertebral lombar sub formă de hiperlordoză sau cifoză, precum s-a menționat pe exemplul antelistezei și retrolistezei, este dezechilibrul VPS (creșterea sau reducerea parametrilor I și ST). Prin urmare, legițile de suscitare a deformațiilor adverse de acest gen sunt similare.

Concluzii

Echilibrul vertebro-pelvic sagital al persoanelor sănătoase înseamnă o combinație adecvată între parametrii de formă ai coloanei și bazinului. Forma bazinului, definită de indicele pelvic, determină poziționarea capătului sacral. Forma coloanei se modifică de la un spate plat până la un spate cifotic. Forma coloanei se adaptează configurației bazinului, iar gradul lordozei crește în paralel cu valoarea înclinației sacrale, asigurând un raport favorabil între coloană și bazin. În unele cazuri, însă, acest raport este incorect, iar coloana poate fi îndoită inclusiv la un indice pelvic inferior sau poate aparține plată la valori elevate ale indicelui pelvic. Aceste combinații pot fi mecanic ineficiente și astfel se poate explica apariția durerilor posturale în segmentele inferioare ale spatelui. Eventuale studii, care să compare bazele de date ale populației normale cu cele apreciate pe fond de patologie (deregări vertebrale), ar putea descifra dacă există în realitate forme mai bune de bazin și niște proporții mai adecvate între coloană și bazin pentru realizarea unui echilibru sagital perfect, și dacă se poate explica printr-un scenariu mecanic apariția 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, травматология, протезирование. 2001. №3. с.81-90.
5. МИТБРЕЙТ, И. М., БЕЛЕНЬКИЙ, В. Е. О положении равнодействующей веса тела у больных спондилостезом. 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. AHNARA, 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. Sagittal profile of normal spine, changes in spondylolisthesis. Severe spondylolisthesis. Darmstadt: Springer, Steinkoppt, 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. București: Ed. Med., 1977.
13. FURDUI, T., LACUSTA, V. Sistemul somato-visceral regulatorenergetic system fiziologic de regulare a homeostaziei informațional-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. Fachus. 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.

POSSIBILITĂȚI DE CARACTERIZARE RH A MEDIULUI TISULAR

CHARACTERIZING POSSIBILITIES OF TISSUE ENVIRONMENT RH

Ștefan ZĂNOAGĂ¹, Silvia MĂRȚU²

¹ - doctorand, disciplina de Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, Facultatea de Medicină Dentară

² - profesor universitar doctor, șef disciplină Parodontologie, Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, Facultatea de Medicină Dentară

Rezumat

Studiile actuale adresate evaluării răspunsului clinic al procedurilor regenerative parodontale prin ghidaj tisular demonstrează rezultate variabile, fiind acceptată influența încă insuficient cunoscută a caracteristicilor fizico-chimice membranare ca și cele ale mediului tisular implantar. Studiile existente până în prezent sunt dominate de studii experimentale in vivo, studii comparative care se limitează la analiza fizică calitativă/cantitativă a preparatelor biopsice, prelevate la intervale de timp prestabilite, care reflectă starea materialului implantar și mai puțin calitatea țesutului receptor/gazdă. Studiul de față își propune să completeze procedurile de studiu prin tehnici care fac apel la caracterizarea organismului gazdă, aspect esențial în contextul bolii parodontale, ce poate fi extinsă la caracterizarea materialului implantar și, respectiv, a dinamicii temporale a relației țesut - material implantar. Se are în vedere definirea și utilizarea altor parametri de caracterizare a relației organism-polimer, nefolosiți în domeniu dar relevanți în domenii conexe, cu referire la caracterul redox tisular, respectiv al materialului polimeric implantat. *Cuvinte-cheie:* factor rH, microelectrod, țesut

Summary

The actual studies addressing to clinical response assessment of periodontal guided regenerative procedures show variable results, being accepted the still not very well known influence of barriers' physical and chemical characteristics and of local tissue environment as well. The studies available by now are dominated by in vivo, comparative studies that are limited to qualitative/quantitative assessments of established prelevated biopsies reflecting rather the state of implanted material than the quality of host tissue. The aim of this study is to complete the studying methods by host characterising techniques, essential aspect in the context of periodontal disease, that could be extended to the implanted material characterization and material - host temporal relation dynamics respectively. It is intended to define and use other characterizing parameters for the host - polymer relation, this regarding the tissue redox feature and implanted polymeric material, respectively. *Keywords:* rH factor, microelectrode, tissue

Introducere

Obiectivele terapiei parodontale actuale sunt reprezentate de regenerarea și restaurarea structurilor parodontale afectate de boală la forma, funcția și consistența lor originală. Procedurile terapeutice disponibile pentru atingerea acestor obiective includ utilizarea barierelor membranare pentru regenerarea tisulară ghidată și aplicarea materialelor de adiție/control (substituenți de os, factori de creștere), iar datorită variabilității fizice și chimice a acestor produse se descriu grade variate de succes sau de eșec terapeutic.

În prezent, procedurile restaurative se bazează aproape în întregime pe implantarea unor substitute structurale, iar studiile existente în prezent adresate posibilităților de control clinic a procesului regenerativ local prin analiza cantitativă/calitativă a membranelor de colagen rămân contradictorii prin rezultatele obținute. Aceste studii evaluează de o manieră pur descriptivă gradul de degradabilitate a barierei membranare resorbabile (naturale sau artificiale), gradul răspunsului, de obicei inflamator, din partea organismului gazdă, precum și răspunsul regenerativ, variabil, la nivel local. Nu au fost identificate corelații cu evidență statistică între caracteristicile barierei membranare și un răspuns regenerativ optim local.

Insuficiența cunoaștere a proceselor resorbitive a barierelor membranare, influențând indirect biodisponibilitatea

potențială a acestor factori, limitează aspectele concluzive și de certitudine a studiilor de aceasta natură.

Un factor determinant al proceselor biochimice și/sau biologice îl reprezintă caracterul redox al mediului de reacție (mediu tisular), caracter ce poate fi cuantificat prin potențialul redox, o mărime determinabilă experimental, însă în același timp afectată de alți parametri, între care cel mai important este pH-ul mediului. Pentru caracterizarea experimentală a proceselor biologice, exprimarea caracterului redox prin potențialul redox la care să se indice și un pH specific reprezintă o dificultate practică mai ales dacă se urmărește o dinamică a fenomenelor. În acest sens, se poate opta pentru corecția potențialului redox prin principalul său factor de influență, pH-ul, rezultând un nou parametru, rH-ul, care prezintă semnificație fizică numai în medii apoase. Acest ultim parametru este definit prin relația lui Clark:

$$rH = \frac{E_h + 0,058 \times pH}{0,029}$$

Un fenomen biologic poate fi astfel caracterizat printr-un corolar al celor doi factori, potențialul redox și respectiv pH-ul, adică rH-ul.

În acest context ne dorim să considerăm posibilitatea de analiză/caracterizare a mediului tisular prin utilizarea unui

parametru comun, care poate fi aplicat și în cazul analizei caracteristicii de material, iar în ultimă instanță ca modalitate de analiză a dinamicii relației țesut-material implantar.

Material și metodă

Posibilitățile de determinare a caracteristicii redox au fost prezentate pe larg în studii similare în domenii conexe [2], fiind în general recomandată, din considerente practice, procedura potențiometrică [2]. Ca principiu, determinarea potențiometrică presupune măsurarea diferenței de potențial dintre un electrod de referință și unul redox un electrod confecționat dintr-un metal nobile (platină) care, imersat fiind în soluția de determinat, cedează sau primește (numai) electroni până la echilibrarea potențialului său cu cel al soluției. Rezultă astfel E_h care, după ce este corectat cu potențialul electrodului de referință față de electrodul normal de hidrogen la temperatura de lucru (astfel de valori sunt disponibile, de exemplu, în [1]), poate fi folosit ca atare sau transformat matematic (prin relația lui Clark) în rH. Dependența de temperatură a potențialului de electrod al electrodului de referință impune condiții de termostatare ale determinării.

Studiile existente în prezent, și adresate modalităților de determinare a rH-ului, au ca subiect de studiu soluții, motiv pentru care extinderea aplicabilității metodologiei de lucru asupra țesuturilor necesită o adaptare în consecință [2]. În acest context, țesuturile sunt materiale de consistență ridicată, ceea ce îngreunează omogenizarea mediului și difuzia spre electrozi, introducând o rezistență electrică inacceptabil de mare, care face imposibilă determinarea diferenței de potențial. Acest aspect se manifestă evident printr-o durată mărită de echilibrare, ceea ce poate conduce la denaturarea determinării în cazul țesuturilor vii, ca și la degradarea materialului supus determinării.

Pentru înlăturarea acestui dezavantaj, în condițiile de determinării de ordin biologic, se realizează un artificiu: prin menținerea constantă a pH-ului în domeniul valorilor proprii materialului, cu ajutorul unei soluții tampon, rH-ul devine dependent numai de E_h , iar consistența materialului scade. S-a constatat că, în domeniul rapoartelor 1...8% material de determinat în soluția tampon, pH-ul se menține constant, iar E_h variază liniar cu logaritmul zecimal al concentrației (Figura 1).

În aceste condiții, prin extrapolarea realizată din valorile E_h determinate la proporțiile de 1% (a) și 8% (b) se obține, grafic sau analitic, valoarea E_h virtuală a materialului investigat. Introducând în relația lui Clark valoarea pH a soluției tampon și valoarea E_h obținută astfel și corectată cu valoarea potențialului de electrod al electrodului de referință față de cel normal de hidrogen, se obține valoarea rH-ului materialului luat în studiu.

Probele de tesut au fost prelevate de la șobolani Wistar (de același sex, femele, cu vârsta medie de 3-4 săptămâni și cu greutatea medie de 220-300 g) destinați unor studii experimentale adiacente adresate interferențelor medicamentoase. Aceștia au fost distribuiți în două loturi experimentale, un lot martor format din animale sănătoase și un lot test, cu animale prezentând o imunosupresie indusă. Rațiunea inducerii acestei imunosupresii rezidă în dorința de a reproduce un status general tisular în condițiile în care boala parodontală este considerată drept un dezechilibru între agresivitatea organismelor rezidente în microbionta orală și capacitatea proprie de apărare a organismului.

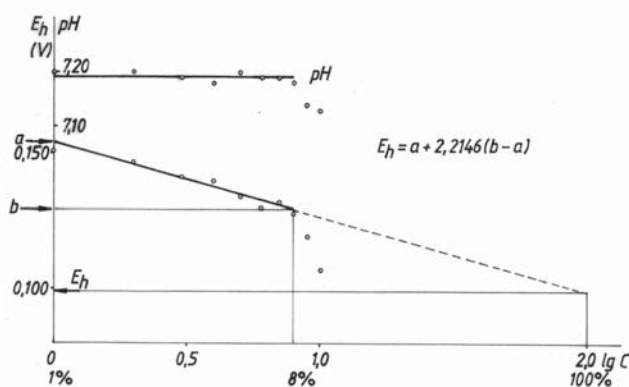


Fig. 1.

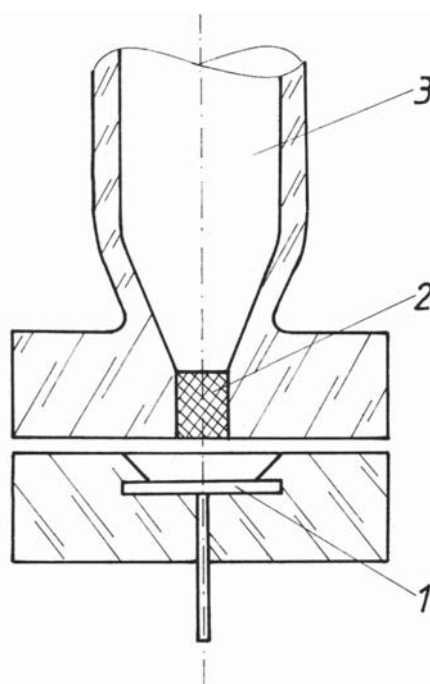


Fig. 2.

mului. În contextul acestei imunosupresii este de așteptat o modificare a caracteristicii proprii tisulare potențial identificabile prin caracterul său redox. Imunosupresia a fost indusă prin administrarea de streptozotocină, substanță responsabilă de citotoxicitate la nivelul celulelor beta pancreatice, generând diabet zaharat insulino-dependent. Este larg acceptat faptul ca starea diabetică induce o deficiență a răspunsului imunitar. Starea diabetică a fost obținută prin administrarea (pe o perioadă de 2 zile) de soluție tamponată de streptozotocină (soluție tampon pH 4,5) în doză unică de 55 mg/kgc. Confirmarea stării diabetice a fost stabilită prin existența semnelor clinice de poliurie, polidipsie, iar testele sanguine indicând valori ale glicemiei mai mari de 18 mmol/L.

Prelevarea probelor de țesut (țesut conjunctiv) s-a realizat după inducerea prealabilă a stării anestezice prin administrarea intramusculară a 0,5 mL xilocaină 2% (80-120 mg/kgc) și 0,5 mL ketamină (80-120 mg/kgc). O arie de aproximativ 3x4 cm de pe fața dorsală a fost rasă, dezinfectată cu polividone iodina (Betaisodona), s-a realizat apoi o incizie paramediană în lungul coloanei vertebrale urmată de incizii de separare de

țesut conjunctiv subcutanat.

Determinarea caracterului redox tisular urmează o procedură potențiometrică similară, dar pentru care au fost inițiate o serie de adaptări ale sistemului de electrozi aferent, în scopul folosirii unei cantități minime de probă (Figura 2). Sistemul de electrozi consistă în electrodul de lucru, un disc din platină (1) inclus într-un bloc din sticlă în așa fel încât deasupra suprafeței din platină să existe o alveolă. O a doua piesă (suprapusă), tot din sticlă, conține electrodul de referință; legătura cu soluția de caracterizat, aflată în alveolă, se face prin frită (2) și puntea electrochimică a electrodului de referință (3). Concret, o picătură de soluție se depune în alveolă, după care piesa superioară se plasează peste cea inferioară, după care urmează determinarea potențialului redox.

În procedura standard sunt necesari 25-30 mL din „soluția” (suspensia) b (de 8% țesut), care se obțin din cca. 2,5 g țesut + 2,5611,5 mL soluție tampon. Țesutul, cântărit cu o precizie de 3 zecimale în jurul a 2,5 g (X g) se triturează, într-un mojar, cu nisip de cuarț, întâi „pe uscat”, apoi în prezența celor X611,5 mL de soluție tampon, adăugați în 2-3 reprize. „Soluția” (suspensia) obținută se supune determinării potențialului redox, rezultând parametrul b. A doua determinare, pentru obținerea parametrului a, corespunzător concentrației de 2% țesut, se face asupra unui amestec de 5 mL din prima „soluție” + 35 mL tampon.

În situația folosirii unui sistem miniaturizat de electrozi, cantitatea de țesut (X) devine cea suficientă ca, prin adaosul de soluție tampon în cantitate de X611,5 mL, să se asigure umplerea alveolei dintre cele două piese ale microelectrodului. Pentru determinarea a doua, se considera, desigur, cantități diminuate corespunzător din prima „soluție” (suspensie), respectiv din tampon, dar păstrând raportul dintre acestea, respectiv 5:35; sau, altfel spus, 1:7.

Rezultate și discuții

În Tabelul 1 sunt exprimate valorile experimentale determinate pentru probele de țesut luate în studiu, lot martor și respectiv lot test, pentru care se redau valori individuale de rH.

Obiectivul studiului a fost acela de a identifica posibilitatea utilizării parametrului rH ca factor de caracterizare a răspunsului biologic.

Așa cum se observă din valorile determinate, se pot delimita valori specifice ale rH-ului tisular conforme homeostaziei generale ale organismului gazdă. Lotul martor, format din animale sănătoase, prezintă valori ale rH-ului tisular apropiate de valorile considerate normale, respectiv celor corespunzătoare rH-ului fiziologic (valoarea raportată în literatură [2] fiind

23,7), anume un interval de variație rH 1,2 unități. În cazul lotului test, format din animale cu imunosupresie indusă, valorile determinate ale rH-ului tisular variază pe un domeniu evident mai larg (interval de variație rH 3,6 unități).

Tabelul 1

Animale sănătoase		Animale imunosupresate	
Proba	rH	Proba	rH
1	23,0	1	23,9
2	23,5	2	22,5
3	24,1	3	25,1
4	24,2	4	23,2
5	23,2	5	24,8
6	23,8	6	23,6
7	23,3	7	24,5
8	24,0	8	22,8

Întrucât s-a căutat crearea unor condiții standardizate de pregătire a animalelor ca și a modalității de inducție a imunosupresiei, ar fi fost de așteptat, și la animalele imunosupresate, obținerea unor valori dacă nu similare, cel puțin apropiate, pe o marjă de variație specifică, precum cea descrisă pentru animalele sănătoase. Se poate descrie astfel o variabilitate individuală a răspunsului homeostazic față de starea de imunosupresie, care se reflectă asupra valorilor de rH determinate.

Concluzii

Analiza proceselor biologice, deși complexă, poate fi rezumată prin identificarea și utilizarea unui parametru specific, global, care, odată extins asupra altor procese similare (metabolice, resorbitive), permite analiza în dinamică a proceselor de interacție organism gazdă-material implantar. Rațiunea identificării unei astfel de posibilități de caracterizare rezidă în faptul că procesele metabolice care fac suma homeostaziei generale sunt în esență procese de natură redox. În consecință, aplicabilitatea conceptului redox în studiul acestor procese devine rațională.

În acest sens, se poate spune că modificarea homeostaziei organismului conduce la modificări de ordin metabolic ce se repercutează asupra caracterului redox tisular.

Pe baza acestui principiu și prin extinderea aplicabilității asupra analizei caracteristicii rH de material implantar se pot urmări modificările de potențial redox survenite la nivelul interfeței țesut animal-implant, atât în privința țesutului (fapt ce ar revela efecte dorite sau nedorite exercitate de material asupra organismului purtător), cât și în privința alegerii materialului optim.

Bibliografie

- BRUNO, T. J., SVORONOS, P. D. N., Handbook of Basic Table for Chemical Analysis, 2nd ed., CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington D.C., 2003.
- DUCA, G., ZĂNOAGĂ, C. V., DUCA, M., GLADCHI V. Procese redox în mediul ambiant, Editura Universității de Stat din Moldova, Chișinău, 2001.
- NANCI, A., BOSSHARDT, D. D., Structure of periodontal tissues in health and disease, Periodontology 2000, 40 (1): 11-28, 2006.
- POLIMENI, G., XIROPAIDIS, A. V., WIKESJO, U. M. E., Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration, Periodontology 2000, 41 (1): 30-47, 2006.
- RAPTIS, A. E., VIBERTI, G., Pathogenesis of diabetic nephropathy, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 109 Suppl 2: 424-37, 2001.
- STRATTA, R. J., Review of immunosuppressive usage in pancreas transplantation, Clin. Transplant, 13(1): 1-12; 1999.

EFICACITATEA ADMINISTRĂRII PREPARATULUI BIOR PACIENȚILOR CU SUSPICIU DE PATOLOGIE PROSTATICĂ

EFFECTIVENESS OF BIOR MEDICATION FOR THE PATIENTS WITH PROBABLE PROSTATE PATHOLOGY

Emil CEBAN, Adrian TĂNASE, Valeriu RUDIC

1. Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”, Conferențiar Universitar
2. Șef catedră Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”, Profesor Universitar
3. Directorul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM, Profesor Universitar, Academician

Rezumat

Scopul lucrării constă în determinarea eficacității administrării preparatului BioR la pacienții cu patologie prostatică presupusă, prin monitorizarea nivelului seric al PSA și testosteronului și evaluarea scorului internațional al simptomelor prostatei IPSS și a indicelui calității vieții QoL. Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 28 de pacienți. Criteriile de includere în studiu au fost: nivelul PSA mai sus de normă și nivelul scăzut al testosteronului. Preparatul BioR a fost administrat pacienților conform schemei. Pacienții au fost monitorizați timp 90 zile în 3 vizite. Rezultatele studiului au fost apreciate în dinamică. Toți indicii expuși au fost analizați statistic după criteriul „Student”. Rezultate. Nivelul PSA în sânge în dinamică s-a micșorat, după prima lună de tratament cu BioR, la 9 (32,0 %) dintre cei 28 de pacienți, după luna a doua numărul pacienților cu valori normale ale PSA a constituit 16 (57,1 %), după a 3-a lună de tratament, nivelul PSA în sângele pacienților s-a micșorat cu 1,52 unități, oscilând în limitele nivelului atins. Nivelul de testosteron, după prima lună de tratament cu BioR, a crescut la 71,4% pacienți. După luna a doua de administrare, valori normale ale testosteronului s-au determinat la 25 pacienți (89,3%). Indicii scorului IPSS și QoL au arătat o ameliorare semnificativă, confirmată statistic. Concluzii. Rezultatele obținute demonstrează eficiența utilizării preparatului BioR la pacienții cu suspiciu de patologie prostatică, dat fiind acțiunea determinată a preparatului de a normaliza nivelul seric al PSA și cel al testosteronului, precum și efectele stabilite ale lui de ameliorare a scorului IPSS și a indicelui QoL.

Summary

Objective. To determine the effectiveness of BioR medicine prescription for the patients with probable prostate pathology by monitoring the PSA serum and the testosterone level, and also by evaluating the international score of IPSS prostate symptoms and the life-quality indicator – QoL. Methods and materials. The study was made on a sample of 28 patients, all men. The main criteria to join the study were: PSA level to be above the norm and low level of testosterone. The medicine was prescribed according to the scheme. The patients have been monitored for 90 days, during 3 visits. The results were appreciated dynamically. All indicators were statistically analyzed using the Student criterion for coherent selections. Results. After the first month of treatment with BioR, the PSA level in blood dynamically reduced at 9 (32,0%) patients, from those 28, after the second month the number of patients with normal values was 16 (57,1 %) and after the third month the PSA level in patients' blood reduced by 1,52 units, fluctuating in the limits of the reached level. Testosterone level in the first month of treatment with BioR increased ($P < 0,001$) to 71,4% of the patients. After the second month of treatment, normal values of testosterone were determined at 25 patients (89,3%). The IPSS and QoL scores showed a significant improvement, statistically confirmed. Conclusions. The obtained results prove the effectiveness of BioR medicine use for the patients with possible prostate pathology, as long as it normalizes the level of the PSA serum and testosterone, and improves the scores of the IPSS and QoL indicators.

Introducere

Intensitatea modului contemporan de viață, stresul, malnutriția, calitatea joasă a alimentelor, interacțiuni ale factorilor și agenților toxici exogeni și endogeni, sunt printre cauzele cumulative ale degradării premature a sistemelor: central nervos, cardio-vascular, endocrin, reproductiv și imunitar ale organismului uman. În consecință, în ultimii ani, în toată lumea se atestă se înregistrează o prevalență înaltă a unui șir de afecțiuni,

dintre care un loc aparte revine maladiilor canceroase. Conform datelor ONU pe planetă viețuiesc circa 685 mil. de persoane cu vârstă înaintată. Patologia prostatei este una din principalele afecțiuni gerontologice la bărbați, hiperplazia prostatică benignă (HPB) și cancerul de prostată (CP) sau adenocarcinomul de prostată (ADCP) reprezentând una din principalele cauze de deces a bărbaților de vârstă înaintată. Studiile arată că HPB sau adenomul de prostată se atestă la 40% din bărbații cu vârsta de 55 ani, 50% la cei de 60 ani și 90%-100% la bărbații care au

atins vârsta de 80 ani. Așadar, incidența HPB manifestată clinic sporește cu vârsta. Atât adenomul de prostată, cât și cancerul de prostată, de obicei, conduc la dereglări progresive de micțiune cu dezvoltarea ulterioară a diferitor complicații. (V. Ghicavii, A. Tanase, 2005).

CP este o problemă majoră și se află în vizorul medicinei mondiale, maladia dată constituind o a doua cauză a decesurilor provocate de patologii oncologice. Spre exemplu, în SUA incidența cazurilor diagnosticate de CP este de peste 200 mii persoane anual, ocupând locul doi după cancerul pulmonar și colorectal la bărbați (Kirby et al., 2001). În țările Uniunii Europene anual se diagnostică mai mult de 83,5 mii cazuri noi de CP, mortalitatea constituind aproximativ 9% din totalul decesurilor la bărbații cu cancer. CP se situează pe locul I în cadrul incidenței neoplasmelor la bărbați, reprezentând circa 21% din totalitatea cancerelor masculine (Sinescu, 1998). în Republica Moldova, în 2007 morbiditatea prin CP a constituit 12,9 la 100 mii, mortalitatea fiind 5,8 la 100 mii populație de sex masculin. (Fig. 1.).

Atât adenomul, cât și adenocarcinomul de prostată constituie o problemă gravă și foarte actuală privind sănătatea bărbaților, această maladie fiind obiectul unor studii detaliate, care privind patogenia și elaborarea unor noi metode eficiente de profilaxie și tratament (G. Bumbu, 2007).

Printre factorii de risc reprezentativi care țin de inițierea și progresia patologiei prostatei sunt: vârsta peste 50 de ani, scăderea nivelului de testosteron seric, agregarea familială, caracterile rasiale, dieta hiperlipidică, hipovitaminoza D, hipercalemia, obezitatea, expunerea la metale grele, infecția prostatică, fumatul și alți factori. Înaintarea în vârstă este considerată un factor de risc, acesta fiind și motivul pentru care se consideră că

deteția precoce a ADCP trebuie efectuată activ prin evaluarea nivelului PSA (antigenului prostatic specific) la bărbații peste 50 ani (Waidlich, 2007). Caracterile rasiale diferențiază riscul de dezvoltare a cancerului prostatic. Astfel, rasa afroamericană este expusă mai frecvent la apariția și dezvoltarea CP față de alte rase, la polul opus plasându-se popoarele asiatice. Aspectele legate de dietă indică asupra riscului crescut al persoanelor care consumă o cantitate excesivă de lipide. Posibil, prin aceasta și se explică ipoteza rasiatică: asiții folosesc preponderent în alimentația lor produse ce conțin fibre.

Literatura de specialitate alocă un rol important comportamentului sexual care duce la apariția CP, motivat prin două aspecte contradictorii: se consideră că un număr mare de parteneri crește riscul infecțiilor urogenitale cu un potențial rol oncologic; totodată un număr de peste 5 ejaculări în cursul unei săptămâni este considerat ca fiind un factor protector (Klein et al., 2007).

Testosteronul este în centrul etiopatogeniei HPB și ADCP, considerat un stimulent al patologiei prostatei. încă în 1941, Huggins și colab., aplicând supresia hormonală la cazurile de tumori metastatice, au stabilit rolul acțiunii testosteronului, studiul lor învrednicindu-se premiul Nobel. Însă, evaluarea atentă și complexă a cazurilor de cancer prostatic a decelat un tablou polimorf, în care valorile testosteronale nu cresc linear cu evoluția bolii, cazurile de ADCP la pacienți cu hipogonadism au schimbat ipoteza testosteron crescut = CP. Studiile epidemiologice longitudinale de corelație dintre nivelul seric al testosteronului și incidența ADCP nu au putut stabili o corelație directă în raport cu populația generală, dar în segmente de peste 65 ani nivelele scăzute ale hormonului androgen au fost corelate cu creșterea incidenței CP (P. H. Gann et al., 1988).

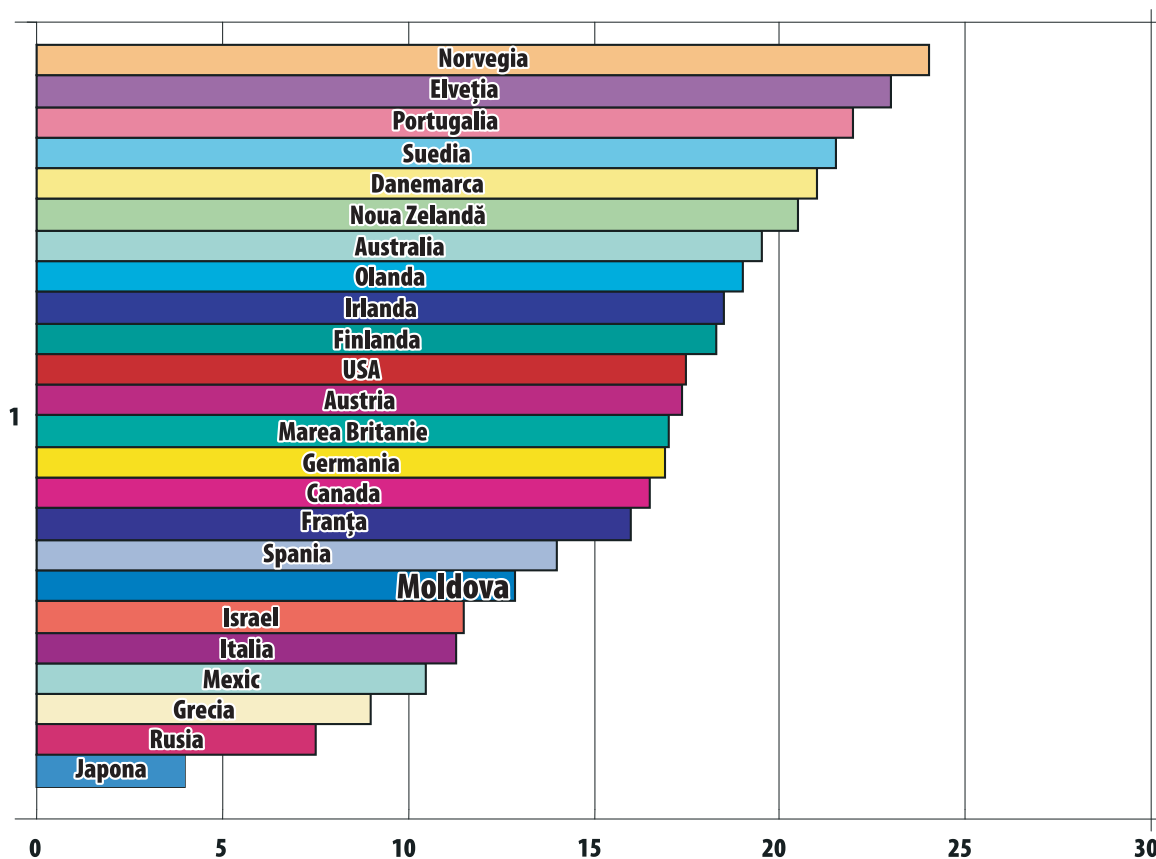


Figura 1. Variațiile mondiale ale ratei morbidității în cancerul de prostată (la 100 mii populație de sex masculin)

Yaho și colab., 2007, pe un lot de pacienți extins, au analizat corelația dintre valorile testosteronului și tipul de patologie prostatică diagnosticată la pacienți cu PSA < 10 ng/ml la care s-a efectuat și puncția prostatei. S-au observat valori crescute ale testosteronului seric la pacienți cu hipertrofie benignă de prostată versus pacienți cu ADCP.

Concluzionând asupra acestor aspecte, aparent contradictorii, Holffman și colab. prin 2000 au subliniat caracterul secvențial al acțiunii testosteronului în apariția patologiei prostatei. Nivelul testosteronului seric este crescut în fazele incipiente și cu agresivitate redusă ale ADCP. Pe măsură ce maladia progresa, celulele tumorale, în special cele care reprezintă un grad de anaplazie ridicat, produc o serie de proteine, una dintre cele mai importante fiind inhibina care exercită un efect de feed-back negativ asupra axului hipotalamo-hipofizo-gonadic. Astfel, se explică valorile descrescând ale testosteronului pe măsură ce maladia progresa.

Prin urmare, testosteronul seric reprezintă un marker de monitorizare pre- și postterapeutic al pacientului cu CP. Însă, acesta nu oferă posibilitatea de a defini grupele de pacienți: cu risc, sub urmărire sau sub terapie radicală. Pe de altă parte, valorile testosteronului pot servi drept indice de monitorizare a pacienților cu un stadiu avansat al maladiei, cât și pentru stabilirea eficienței hormonoterapiei – determinarea preciziei efectului endocrin în evaluarea ADCP (Yano et al., 2007).

Factorii protectori în apariția și evoluția patologiei prostatei sunt: dieta bogată în fibre, consumul crescut de antioxidanți, precum și de vitamine A, E și seleniu (G. Bumbu).

În ultimii ani, în *screening*-ul de noi surse terapeutice sunt incluse materiile vegetale – promotoare ale unor compuși bioactivi cu proprietăți antioxidante, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, imunomodulatoare. Printre acestea, sunt intens explorate cianobacteriile și microalgele, dintre care, speciile ale cianobacteriei *Spirulina* constituie obiectul dintre cele mai solicitate în calitate de sursă naturală nonconvențională de compuși bioactivi cu diverse proprietăți terapeutice.

Peste 200 de studii, cu o vastă arie de cercetare, incluzând experiențe *in vitro*, experiențe pe animale *in vivo* și studii clinice, vin să demonstreze beneficiile terapeutice pozitive ale spirulinei. Astfel, biomasa și/sau substanțele din aceasta și/sau extractele hidrice, hidrolacoolice și lipofilice (prin efectele demonstrate) sunt confirmate drept remedii eficiente: pentru tratarea și combaterea alergiilor, anemiei, cancerului, hepatotoxicității, maladiilor cardiovasculare, hiperglicemiei, imunodeficienței, proceselor inflamatorii și în terapia antiretrovirală (Belay, 2002; Chamorro et al., 2002; Ramirez et al., 2002; Samuels et al., 2002; Molina Grima et al., 2003; Hernandez-Corona et al., 2004; Ozdemir et al., 2004; Mazo, Gmoshinski, Zilova, 2004; Teas et al., 2004; Huang et al., 2005; Girardin-Andreani, 2005; Khan et al., 2005; Mao et al., 2005; Wu et al., 2005; Moohread, Capelli, Gysewski, 2006; Verma et al., 2006; Rudic 2007; Rodriguez-Carsia, Guil-Guerrero 2008; Kulshreshtha et al., 2008).

Efectele anticancer ale spirulinei au fost demonstrate atât pentru biomasa, diverse extracte, cât și pentru astfel de compuși bioactivi ca carotenoizii (β -carotenul), ficocianinele, polizaharidele sulfatate (Calcium/Sodium Spirulan).

Astfel, la consumul unui gram de pulbere de spirulină pe zi, a fost stabilită reducerea leziunilor precanceroase în cavitatea bucală a fumătorilor în 20 din 44 cazuri (45%). În grupul placebo, reducerea leziunilor a fost constatată în 3 din 43 cazuri

(7%), iar la consumul timp de un an al spirulinei, în 9 din 20 cazuri (45%) a fost stabilită regresia completă a leziunilor precanceroase (Mathew et al., 1995).

Extractele din spirulină previn apariția leziunilor cancerose ale mucoasei bucale, inhibă carcinogeneza, precum și reduc semnificativ dimensiunile tumorilor stomacale și cutanate. (Blinkova et al, 2001; Dasgupta et al, 2001; Premkumar et al., 2004; Grawish, 2008; Ismail et al., 2009).

Din arsenalul de substanțe cu rol de protecție contra cancerului fac parte antioxidanții, în special carotenoizii. Cercetători din Australia au stabilit că riscul cancerului de prostată și de cancer pulmonar este în declin pe fondalul consumului sporit al carotenoizilor: alfa-carotenul, beta-carotenul, beta-criptoxantina, zeaxantina, licopenul și luteina (Ribaya-Mercado și Blumberg, 2004; Jian et al., 2005). Spirulina oferă trei dintre acestea. Beta-carotenul este unul dintre cei mai valorificați terapeutic antioxidanți. Mecanismul anticancerigen al beta-carotenului fiind determinat de afectarea căilor de comunicare dintre celulele pre- și cancerose. Se știe că liniile de celule pre- și cancerose sunt de fapt incapabile de a recepționa semnalele chimice de control al creșterii, provenite de la alte celule. Beta-carotenul deschide canalele de comunicare în celulele precanceroase și cancerose provocând organismul de a semnaliza stoparea procesului de dividere a celulelor cancerose. Astfel, hrana bogată în carotenoizi, în cazul de față în beta-caroten, nu numai că previne apariția cancerului, ci și reversia acestuia (Wolf, 1992). Cercetătorii de la Albert Einstein College of Medicine au demonstrat proprietatea beta-carotenului de a proteja dezvoltarea și progresia cancerului cervical, iar cei de la Harvard Medical School au stabilit proprietatea acestui compus de a reduce leziunile precanceroase bucale (Stich et al., 1991; Palan et al., 1992).

Un alt antioxidant, component bioactiv al spirulinei, pentru care au fost stabilite proprietăți anticancerigene, este pigmentul albastru hidrosolubil de ficocianină. Ficocianina posedă proprietăți foarte antiradicalice și inhibă procesele de peroxidare a lipidelor microsomale (Pinero Estrada, et al., 2001). Perspectiva utilizării ficocianinei pentru combaterea cancerului este determinată de proprietățile acesteia de a supresa dezvoltarea cancerului prin inducerea producerii de interferon și a celulelor NK (Hirahashi et al, 2002; Wu et al., 2005).

Din spectrul vast de substanțe bioactive ale spirulinei, un capitol aparte îl formează polizaharidele, în special polizaharidele sulfatate – Calcium Spirulan (Ca-Sp) și Sodium Spirulan (Na-Sp) (Hayashi, 1996, Hayashi, 1996). Acțiunea anticancerigenă a polizaharidelor sulfatate se presupune a fi determinată de câteva mecanisme. Unul dintre aceste mecanisme este legat de rolul polizaharidelor sulfatate în neoplazie, și anume în reglarea creșterii celulelor endoteliale și controlul asupra proliferării altor tipuri de celule prin interacțiunea cu factorii de creștere: Basic Fibroblast Growth factor (FGF) care se presupune a fi strâns legat de expansiunea malignă în cancerul de prostată și Epidermal growth factors (EGF) și receptorii săi (EGFR), la fel semnificativi în cancerul uman (Toida et al., 2003). De asemenea, a fost stabilită acțiunea Ca-Sp în calitate de inductor al Plasmogen Activator Factor (PAF) în fibroblaștii pulmonari fetalii. Activatorul plasmogenului, precum și inhibitorul lui sunt factori importanți în reglarea proteolizei extracelulare și sunt implicați în diverse procese patologice, inclusiv în producerea metastazelor tumorale (Hayakawa, 2003).

Un alt mecanism anticancerigen declanșat de polizaharidele sulfatate din spirulină este chemo- și radioprotecția. Polizaharidele sulfatate din spirulină posedă proprietăți antioxidante care se manifestă prin întârzierea inițierii reacțiilor de oxidoreducere cu formarea de radicali liberi. Efectele antiradicalice sunt realizate prin mecanisme de reducere a radicalilor formați și în special, de eliminarea radicalilor hidroxil, cei mai maligni dintre speciile reactive de oxigen (Pintero Estrada, 2001). Acest mecanism chemo- și radioprotector care accelerează eliminarea substanțelor radioactive și chimicotoxice mutagene, explică activitatea anticancerigenă preventivă și de reabilitare a polizaharidelor sulfatate din spirulină: restabilirea rapidă a sistemului hematopoetic și diminuarea nivelului radicalilor liberi formați în rezultatul iradierii (Zhang et al., 2001; Klingler, 2002).

Un alt mecanism preventiv constă în activarea selectivă de către polizaharidele sulfatate a unui sistem complex enzimatic – endonucleazele cu rol de reparare a alterărilor subite a materialului genetic nuclear – ADN cromozomial, (care se produc, spre exemplu, sub acțiunea substanțelor radio- chimicotoxice), prevenind astfel un eventual proces de cancerizare celulară (Kaji et al., 2002; Girardin Andreani, 2005).

Polizaharidele sulfatate din spirulină s-au dovedit a fi de perspectivă în imunoterapia cancerului, dat fiind capacitatea lor determinată de a potența activitatea sistemului imunitar prin activarea monocitelor și macrofagelor, și respectiv creșterea producerii de citochine și interferon, precum și a numărului și eficacității celulelor NK. Capacitatea de activare a monocitelor este, în cazul polizaharidelor sulfatate din spirulină de 100 și 1000 ori mai mare față de preparatele polizaharidice utilizate curent în imunoterapia cancerului (Pugh et al., 2001; Girardin Andreani, 2005; Akao, et al., 2009)

În experiențe cu inducerea patologiilor tumorale la șoareci, s-a stabilit că suplimentarea cu polizaharide sulfatate în cadrul tratamentului anticanceros duce la reducerea progresiei tumorale în 93% din cazuri, în comparație cu 48%, obținute în tratamentul nesuplimentat (Saeki, 2000). S-a demonstrat că polizaharidele sulfatate din spirulină reduc semnificativ metastazele în plămâni, inhibând invazia canceroasă prin membranele celulare. Drept rezultat se diminuează colonizarea tumorală a plămânilor (Mishima et al, 1998). Extractul hidric de polizaharide sulfatate din spirulină inhibă (in vitro) proliferarea celulelor stelate hepatice și a celulelor hepatomei umane (Wu, 2005).

Așadar, spirulina și compușii săi bioactivi pot constitui parte componentă a terapiei complexe anticancer și a profilaxiei patologiilor de vârstă, în special cele ale prostatei. Îndeosebi, de perspectivă pot fi considerate produsele extractive din spirulină care prin compoziția sa vin să promoveze în complex compușii bioactivi conform soluțiilor terapeutice scontate, inclusiv cei cu efecte anticancerigene preventive. În clasa remediilor utilizate în tratamentul cancerului poate fi inclus preparatul autohton BioR și formele sale medicamentoase (sol. inj., capsule, supozitoare) (Rudic, 2007). BioR-ul se obține printr-o tehnologie originală de sinteză orientată, extragere succesivă, fracționare și purificare a principiilor bioactive din biomasa *Spirulina platensis* (Nordst.) Geitl. Numeroase studii experimentale și clinice au stabilit efectele terapeutice autentice ale remediilor BioR în diferite stări patologice și au confirmat complexitatea mecanismelor de acțiune (antioxidant și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale, antiviral, hipolipemiant,

antiaterogen, imunomodulator), accesibilitatea înaltă și implicarea nemijlocită în procesele metabolice dereglate, reducerea sau lipsa efectelor adverse, originea inofensivă și non toxică a lui. Cercetările experimentale realizate în Departamentul Endocrinologie moleculară și oncologică, Centrul Spitalicesc al Universității Laval, Quebec au conturat perspectiva utilizării BioR-ului în chimioterapia cancerului glandei mamare, ficatului și a leucemiei HL-60. Recent, studii desfășurate la IMSP Institutul Oncologic al Ministerului Sănătății al R. Moldova au demonstrat posibilitatea aplicării BioR-ului în calitate de remediu de suport în chimioterapia cancerului mamar metastatic rezistent la antracicline, dat fiind capacitatea determinată a preparatului de a diminua toxicitatea hematologică și non hematologică, sporind toleranța tratamentului citostatic administrat (Clipca, 2009). Astfel, statutul de remediu polivalent al BioR-ului prin compoziția lui redată de produși intermediari ai metabolismului proteic (aminoacizi și oligopeptide imunolabile), glucidic (polizaharide sulfatate) și lipidic, macro- și microelemente esențiale (magneziu, calciu, natriu, fier, zinc, crom, seleniu) – compuși implicați și în posibile mecanisme anticancer confirmă oportunitatea valorificării acestui remediu în tratamentul complex al maladiilor canceroase, inclusiv a cancerului de prostată.

Scopul studiului

Determinarea eficacității administrării preparatului BioR la pacienți cu suspiciu de patologie prostatică prin monitorizarea nivelului seric al PSA și testosteronului și evaluarea scorului internațional al simptomelor prostatei IPSS și a indicelui calității vieții QoL.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 28 de pacienți de sex masculin cu vârsta de la 44 până la 80 ani, cu o medie de 63 ani. Criteriile de includere în studiu au fost: nivelul PSA (Prostatic Specific Antigen) mai sus de normă (norma 0-4 ng/ml) și nivelul scăzut al testosteronului (3,5-10,0 ng/ml).

A fost elaborată fișa de examinare a pacienților incluși în studiu, în care au fost notate acuzele pacientului, examenul obiectiv, analiza generală a urinei, analiza sângelui la PSA, testosteron.

A fost efectuată USG transrectală a prostatei, prin care a fost apreciat volumul prostatei și urina reziduală. La pacienții incluși în studiu a fost determinat scorul internațional al simptomelor prostatei IPSS (0-7 puncte: dereglări neînsemnate; 8-19 puncte: dereglări moderate; 20-35 puncte: dereglări severe), precum și indicile de evaluare a calității vieții QoL (de la 0-6 puncte).

Preparatul BioR le-a fost administrat pacienților conform schemei: Sol. inj. BioR 0,5%, intramuscular câte 1ml/zi, timp de 20 zile, apoi capsule BioR 5,0 mg, câte 1capsulă de 2 ori/zi timp 40 zile, după care le-au fost administrate supozitoare BioR 10 mg, o dată în zi, timp de 30 zile. Pacienții au fost monitorizați timp 90 zile în 3 vizite. Rezultatele studiului au fost apreciate după nivelul PSA, testosteronului, scorul IPSS (International Prostate Symptom Score), QoL (Quality of Life) în dinamică, după două și trei luni de tratament. Toți indicii expuși au fost analizați statistic utilizând criteriul Student pentru selecții coerente.

Rezultate și discuții

Conform rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice, la 6 din 28 pacienți a fost stabilită diagnoza de adenocarcinom

de prostată, confirmată prin biopsia prostatei ecoghidată transrectală. La 4 pacienți din grupa cu diagnosticul de ADCP a fost propus și, respectiv acceptat tratamentul antiandrogen prin hormonoterapie și 2 pacienți au dat acordul la castrarea chirurgicală, efectuându-se ulterior orhectomia bilaterală. Adenomul de prostată a fost confirmat la 12 pacienți cu diferite grade de avansare și retenție urinară cronică. Un pacient a suportat adenomectomia deschisă transvezicală pe motiv de adenom voluminos și retenție cronică urinară cu indicii PSA seric ridicați, fiind confirmat histomorfologic. Un alt pacient a suportat o rezecție transuretrală a prostatei (TUR-P), restul de 10 pacienți au fost supuși tratamentului conservativ combinat cu BioR și monitorizării ulterioare. Ceilalți 10 pacienți din lotul de studiu, pe fondal de PSA crescut, nivel scăzut de testosteron, diagnosticul de ADCP și HPB, au fost excluși, fiind confirmată infecția urinară și prostatică. Paralel tratamentului de fond a fost efectuată asanarea infecției și tratamentul prostatitei cronice, precum și evaluarea valorilor nivelului PSA și a testosteronului – ca factori de bază în monitorizarea ulterioară a pacienților.

Conform datelor clinice, nivelul antigenului prostatic specific a prezentat inițial la pacienții incluși în studiu valori cuprinse între 5 ng/ml și 78 ng/ml, media constituind 17,89 ng/ml. După tratamentul cu preparatul BioR conform schemei elaborate, nivelul PSA în sânge în dinamică s-a micșorat, după prima lună – cu 4,1 ng/ml. De menționat este că după prima lună de tratament cu BioR, la 9 (32,0%) dintre cei 28 de pacienți, PSA s-a micșorat concludent ($P < 0,01$), atingând limitele nivelului normal. După luna a doua de tratament numărul pacienților cu valori normale ale PSA a constituit 16 (57,1%), ($P < 0,001$).

După a 3-a lună de tratament, nivelul PSA în sângele pacienților s-a micșorat neconcludent ($P > 0,05$) cu 1,52 unități, oscilând în limitele nivelului atins (Fig. 2).

Conținutul inițial de testosteron la pacienții incluși în studiu a înregistrat valori minime de 2,2 ng/ml și maxime – de 5,8 ng/ml, cu o valoare medie de 3,31 ng/ml, ceea ce reprezintă limita de jos a nivelului normal. După prima lună de tratament cu BioR, dintre cei 28 pacienți, testosteronul a crescut autentic ($P < 0,001$) la 71,4 % pacienți (Fig. 2). După luna a doua de administrare, valori normale ale testosteronului s-au determinat la 25 pacienți (89,3%).

Scorul internațional al simptomelor prostatei – IPSS, inițial a variat de la 28 (severe) la 7 puncte (nesemnificative), media constituind 15,46 puncte (Fig. 3). După tratamentul cu BioR, valorile scorului IPSS au scăzut, media constituind până la 11,74 puncte. Analiza comparată a rezultatelor demonstrează o ameliorare semnificativă ($P < 0,001$) – de 2,2 ori a scorului internațional al simptomelor prostatei între prima și a doua lună de tratament, de 4,03 ori ($P < 0,001$) între prima și a treia lună, și de 1,8 ori ($P < 0,001$) între a doua și a treia lună de tratament.

Indicile calității vieții (QoL) a fost monitorizat și comparat în aceleași condiții de cercetare, valorile acestuia variind inițial de la 2 la 6 puncte, media constituind 3,7 puncte (Fig. 3). Analiza comparată a rezultatelor între prima și a doua lună de tratament, denotă că la 13 (46,4%) dintre pacienții incluși în studiu, calitatea vieții a rămas neschimbată, iar la 15 pacienți (55,6%), aceasta s-a ameliorat semnificativ ($P < 0,001$). Rezultatele între prima și a treia lună de tratament demonstrează o îmbunătățire veridică ($P < 0,001$) a calității vieții la 26 pacienți (92,6%) și numai la 2 pacienți acest indice nu s-a modificat. De

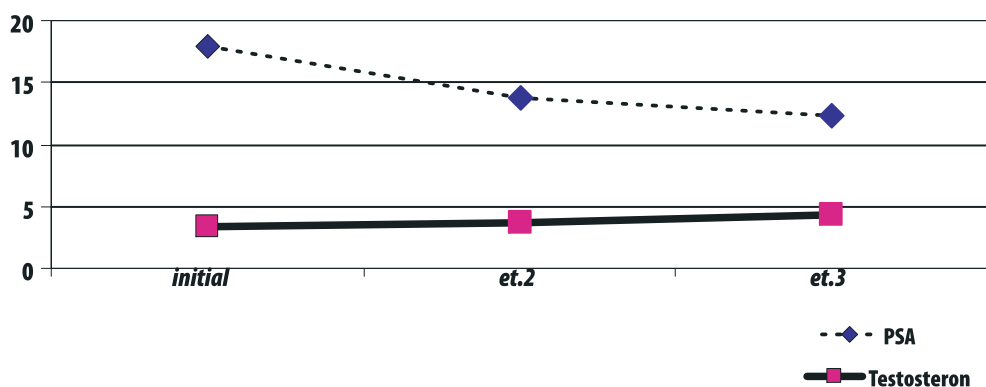


Figura 2. Dinamica PSA și Testosteronului la administrarea preparatului BioR

Notă: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$ în comparație cu valorile initiale.

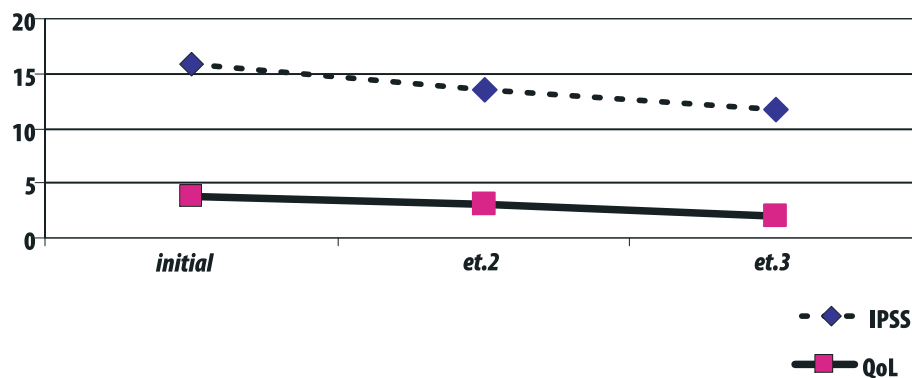


Figura 3. Dinamica scorului internațional al simptomelor prostatei (IPSS) și indicelui calității vieții QoL la administrarea preparatului BioR

Notă: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$ în comparație cu valorile initiale

menționat este că la pacienții cu îmbunătățire a calității vieții, 9 unități au fost apreciate cu un punct, 12 unități cu 2 puncte și 4 unități – cu 3 puncte.

Așadar, studiul efectuat confirmă datele unor cercetări în domeniu, precum că pacienții cu schimbări ale limitelor normale ale valorilor PSA și testosteronului seric apar după vârsta de 40 ani și necesită o evaluare multidimensională, completă și justă, confirmată prin metode instrumentale, paraclinice. Pentru stabilirea diagnosticului de ADCP este necesară biopsia randomizată TRUS (TransRectal Ultrasound).

Generalizând rezultatele obținute și în baza analizei comparate a lor, se poate conchide despre eficiența utilizării pre-

paratului BioR la pacienții cu suspiciu de patologie prostatică, dat fiind acțiunea determinată a preparatului de a normaliza nivelul seric al PSA și cel al testosteronului, precum și efectele stabilite ale lui de ameliorare a scorului IPSS și a indicelui QoL – markeri simptomatici importanți care caracterizează apariția și dezvoltarea HPB sau a ADCP. Totodată, monitorizarea continuă a acestor pacienți va permite prevenirea și tratamentul patologieilor prostatei, creșterea calității vieții, prelungirea activităților sexuale și nu în ultimul rând a activității sociale a bărbaților.

Bibliografie

1. Akao Y., Ebihara T., Masuda H., et al. Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered Spirulina extract in mice. *Cancer Sci*, May 6, 2009, PMID 19432881, PubMed.
2. Belay A. The potential application of Spirulina (Arthrospira) as a nutritional and therapeutic supplement in health management. *Journal of the American Nutraceutical Association*, 2002, vol.5, no. 2, p. 28-45.
3. Bumbu G. Ioiart I. Patologia prostatei. European prostate awareness day, Oradea, 13-14 septembrie, 2007. editura imprimeriei devest. Cap. II Cancerul de prostată, p.129-368.
4. Clipca, Ivana. Chimioterapia combinată cu Cisplatin în tratamentul cancerului mamar rezistent la antracicline.
5. Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from Spirulina platensis: in vitro and ex vivo evaluation of anti-Herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1996, vol. 12, p. 1463-1471.
6. Hayashi K., Hamada J., Hayashi T. A screening strategy for selection of anti-HSV-1 and anti-HIV-1 extracts from algae. *Phytotherapy Research*, 1996, vol. 10, p. 233-237.
7. Hoffman M., De Wolf W., et al. Low Serum Free Testosterone A Marker For High Grade Prostate Cancer? *J Urol* 2000, 163:824-7.
8. Blinkova LP, Gorobets OB, and Baturo A. Biological activity of Spirulina. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 2001, no.2, p114-118.
9. Chamorro G., Salazar M., Araujo KG., dos Santos CP., Ceballos G., Castillo. LF. Update on pharmacology of Spirulina (Arthrospira), an unconventional food. *Arch Latinoam Nutr*, 2002, vol. 52, no. 3, p.332-340.
10. Dasgupta T., Banejee S., Yadav PK., and Rao AR. (Oct. 2001). "Chemo modulation of carcinogen metabolizing enzymes, antioxidant profiles and skin and fore stomach papillomagenesis by Spirulina platensis. *Mol Cell Biochem*, 2001, vol.226, no.1-2, p.27-38.
11. Gann P.H., Hennekens C. H., Na J. et al. Prospective Study of Sex Hormone Levels and Risk of Prostate Cancer *Inst* 1998, 88 :1118-26
12. Girardin-Andreani, C. Spiruline: systeme sanguin, systeme immunitaire et cancer. *Phytotherapie*, 2005, no.4, p.158-161.
13. Grawish, ME. Effects of Spirulina platensis extract on Syrian hamster cheek pouch mucosa painted with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Oral Oncol*, 2008, vol. 44, p.956-962.
14. Hayakawa Y., Hayashi T., Hayashi K., Ozawa T., Niiya K., Sakuragawa N. Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *Health Sci*, 2003, vol. 49, p. 405-409.
15. Hernandez-Corona, A., Nieves, I., Meckes, M., Chamorro, G., and Barron, B.L. Antiviral activity of Spirulina maxima against herpes simplex virus type 2." *Antiviral Res*, 2002, vol. 56, no.3, p.279-285.
16. HIRAHASHI, T., MATSUMOTO, M., HAZEKI, K., SAEKI, Y., UI, M., AND SEYA, T. Activation of the human innate immune system by Spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of Spirulina platensis. *Int Immunopharmacol*, 2002, vol.2, no.4, p.423-434.
17. ISMAIL MF, ALI DA, FERNANDO A, ABDRABOH ME, et al. Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by Spirulina. *Int J Biol Sci* 2009, vol. 5, p. 377-387.
18. JIAN L., DU C.J., LEE A.H., AND BINNS, C.W. Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *Int. J. Cancer*, 2005, vol.113, no.6, p. 1010-1014.
19. KAJI T, FUJIWARA Y, INOMATA Y, et al. Repair of wounded monolayers of cultured bovine aortic endothelial cells is inhibited by calcium spirulan, a novel sulfated polysaccharide isolated from Spirulina platensis. *Life Sci* 2002, vol. 70, p.1841-1848.
20. KHAN Z., BHADOURIA P., BISEN PS. Nutritional and therapeutic potential of spirulina. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, vol.6, p.373-379.
21. KLEIN E. A., PLATZ E. A., THOMPSON I. A. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer in Cambell-walsh *Urology* 2007, 3:2854-2873.
22. KLINGLER W., KREJA L., NOTHDURFT W., SELIG Ch. Influence of different radioprotective compounds on radiotolerance and cell cycle distribution of human progenitor cells of granulocytopoiesis in vitro. *British Journal of Hematology*, 2002, vol 119, p. 244-254.
23. KULSHRESHTHA A., ZACHARIA AJ., JAOLULIZA U., BHADAURIYA P., PRASAD GB., BISEN PS. Spirulina in care health management. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, vol. 9, no.5, p.400-405
24. MAO TK., VAN DE WATER J., AND GERSHWIN ME. Effects of Spirulina-based dietary supplement on cytokine production from allergic rhinitis patients. *J. Med. Food*, 2005, vol.8, no.1, p.27-30.
25. MATHEW B., SANKARANARAYANAN R., NAIR PP., VARGHESE C., SOMANATHAN, T., AMMA B.P., AMMA NS., and Nair MK. Evaluation of chemoprevention of oral cancer with Spirulina fusiformis. *Nutr. Cancer*, 1995, vol. 24, no.2, p.197-202.
26. MAZO VK., GMOSHINSKII IV., ZILOVA IS. Microalgae Spirulina in human nutrition. *Вопросы питания*, 2004, vol. 73, p. 45-53.
27. MISHIMA T., MURATA J., TOYOSHIMA M., FUJII H., NAKAJIMA M., HAYASHI T., KATO T., and Saiki I. Inhibition of tumor invasion and metastasis by calcium spirulan (Ca-SP), a novel sulfated polysaccharide derived from blue-green alga, Spirulina patensis. *Clin Exp Metastasis*, 1998, vol.16, no.6, p.541-550.
28. MOLINA GRIMA E., BELARBI E., FERNANDES A., MEDINA, A., CHISTIY. Recovery of microalgal biomass and metabolites: process options and economics. *Biotechnology Advances*, 2003, vol. 20, p. 491-515.
29. MOOHREAD, K AND CAPELLI, B with CYSEWKI, G. Spirulina Nature's superfood. 2nd edition. Published by Cyanotech Corporation, 2006, 66p.

30. OZDEMIR G., KARABAY NU., DALAY MC., PAZARBASI B. Antibacterial activity of volatile component and various extracts of *Spirulina platensis*. *Phytother Res*, 2004, vol.18, no.9, p.754-757.
 31. PALAN PRABHUDAS R., MAGDY S. MIKHAIL, JAYASRI BASU, AND SEYMOUR L. ROMNEY. B Carotene levels in exfoliated cervicovaginal epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992, vol.167, p.1899-1903.
 32. PINERO ESTRADA, J.E., BERMEJO BESCOS, P., AND VILLAR DEL FRESNO, A.M. (May-July 2001). Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extract. *Farmco*, 2001, vol.56, no.5-7, p.497-500.
 33. PREMKUMAR K, ABRAHAM SK., SANTHYA ST., et al. Protective effect of *Spirulina fusiformis* chemical-induced genotoxicity in mice. *Fitoterapia*, 2004, vol. 75, p.24-31.
 34. PUGH N., ROSS SA., EL SOHLY HN., EL SOHLY, MA., AND PASCO DS. (Nov. 2001). Isolation of three high molecular weight polysaccharide preparations with potent immunostimulatory activity from *Spirulina platensis*, *Aphanizomenon flos-aquae* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Planta Med.*, 2001, vol.67, no.8, p.737-742.
 35. REMIREZ D, LEDON, N, AND GONZALEZ R. Role of histamine in the inhibitory effects of phycocyanin in experimental models of allergic inflammatory response. *Mediators Inflamm*, 2002, vol.11, no. 2, p.81-85.
 36. RIBAYA-MERCADO, JD. AND BLUMBERG JB. Lutein and zeaxanthin and their potential roles in disease prevention. *J Am Coll Nutr*, 2004, vol.23, (6Suppl):5675-5875.
 37. ROGER S. KIRBY, TIMOTHY J CHRISTMAS, MICHAEL K. BRAWER, Foreword by Peter Geardino. *Prostate cancer*, Mosby, 2001
 38. RUDIC, VALERIU. *BioR. Studii biomedicale și clinice*. 2007, Chișinău: S.n., Elena VI SRL. 376 p.
 39. SAEKI Y., MATSUMOTO M., HAYASHI A., AZUMA I., TOYOSHIMA K., SEYA T. Innate immunotherapy for cancer: anti-tumor effects of BCG-CWS in implanted tumor model. Summary of a paper presented at the 59th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 4-6, 2000.
 40. SAMUELS, R, MANI, UV, IYER, UM, AND NAYAK, US. Hypocholesterolemic effect of spirulina in patients with hyperlipidemic nephritic syndrome. *J Med Food*, 2002, vol. 5, no. 2, p.91-96.
 41. SINESCU I. *Urologie clinică*, București, 1998.
 42. STICH H., MATHEW B., SANKARANARAYANAN R., et al. Remission of oral precancerous lesions of tobacco/areca nut chewers following administration of beta carotene or vitamin A, and maintenance of the protective effect. *Cancer Detection*, 1991, vol.15, p.93-98.
 43. TĂNASE A., *Urologie și Nefrologie Chirurgică. Curs de prelegeri*. Chișinău, centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2005, Cap.XIV Adenomul și cancerul de prostată Conf.V. Ghicavâi, p.139-153.
 44. TEAS J., HERBERT JR., FITTON, JH., AND ZIMBA PV. Algae – poor man's HAART? *Med Hypothesis*, 2004, vol. 62, no. 4, p. 507-510.
 45. TOIDA T., CHAIDEDGUMJORN A., LINHARDT RJ. Structure and Bioactivity of Sulfated Polysaccharides. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, 2003, vol.15, no.81 p.29-46.
 46. VERMA S., SAMARTH R. AND PANWAR M. Evaluation of radio protective effects of *Spirulina* in Swiss albino mice. *Asian Journal of Experimental Sciences*, 2006, vol. 20, p.121-126.
 47. YANO M., IMAMOTO T. et al. The Clinical Potential Of Pretreatment Serum testosterone Level To Improve The Efficiency Of Prostate cancer Screening. *European Urology* 2007, 51:375-380.
 48. WAIDELICH R., BUMBU G., RAICA M., MAGHIAR T. T., HOFSTETTER A. Screening for prostate cancer in Romania. *Int. Urol Nephrol.*, 2007 34(4): 503-5
 49. WOLF, George Retinoids and carotenoids as inhibitors of carcinogenesis and inducers of cell-cell communication. *Nutrition Reviews*, 1992, vol. 50, no.9.
 50. WU LC., HO JA., SHIEH MC. and LU IW. Antioxidant and antiproliferative activities of *Spirulina* and *Chlorella* water extract. *J Agric Food Chem*, 2005, vol.53, no.10, p. 4207-4212.
 51. ZHANG HQ., LIN AP, SUN Y., and DENG, YM. Chemo- and radio-protective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001, vol. 22, no12, p.1121-1124.
-

CAZURI CLINICE

MEGACOLON. MEGADOLIHOSIGMA. TRATAMENT CHIRURGICAL. CAZ CLINIC

MEGACOLON. MEGADOLIHOSIGMA. SURGICAL TREATMENT. A CASE REPORT

Alexandru TUCHILA, Tudor ROȘCA, Anatol AVRAM, Ion PRIPA, Sergiu ZLOBIN

IMSP Spitalul Raional Strășeni

Rezumat

Este prezentat un caz clinic de megacolon idiopatic la un pacient internat în secția de ocluzie intestinală. Din antecedente pacientul suferea de constipații cronice cu dereglarea modului normal de viață și incapacitatea temporară de muncă. După intervenție chirurgicală de urgență prin rezecția colonului cu anastomoză primară colorectală a fost obținut un efect pozitiv funcțional cu reabilitarea complectă social-economică a pacientului.

Summary

We present a clinical case of a patient with idiopathic megacolon who was admitted in emergency room with clinical and paraclinical signs of Colonic obstruction. The patient had a chronic constipation with poor quality of life and work in the past. There was performed urgent surgical sigmoid colon resection. A good functional results and quality of life was obtained.

Introducere

Patogeneza megacolonului idiopatic rămâne neclară până în prezent. În afară de patologia sistemului nervos enteral este de presupus că sunt multiple alterații în funcția celulelor mușchilor netezi intestinali și elementelor țesutului conjunctiv care au un rol important în motorica colonului. Extensia permanentă a diametrului colonului, fără date concrete despre etiologia acestor schimbări, sunt determinate ca megacolon idiopatic. Date clinice demonstrează că megacolonul idiopatic include un grup heterogen de patologii, care sunt caracterizate prin afecțiunea sistemului nervos enteral, musculaturii netede și (sau) țesutului conjunctiv. Tehnologiile moderne inovative moleculare vor descoperi, probabil, patogeneza acestor patologii motorice ale colonului [6].

Megacolonul, de obicei, este divizat în două grupe: prima grupă – cu lipsa sau insuficiența ganglionilor intramurali ai colonului (boala Hirschsprung) și a doua grupă – fără afectarea ganglionilor intramurali. Cazul nostru, care a fost studiat, face parte din grupa a doua la care, în calitate de catalizator al gigantismului de colon a putut servi hipovitaminoză B, folosirea îndelungată a ganglioblocatorilor, precum și factorii excesivi psihogeni. Simptomul primordial în acest caz, sunt constipațiile care practic sunt prezente în toate cazurile. Debutul constipațiilor poate surveni atât în copilăria timpurie, cât și mult mai târziu – manifestându-se prin reținere de tranzit intestinal nu mai mult de trei zile. Al doilea simptom caracteristic – dureri în abdomen. Nu lipsesc în acest caz și simptomele ocluziei

intestinale cronice – inapetența, scăderea ponderală, anemia. Indicație absolută pentru intervenția chirurgicală servește lipsa tranzitului intestinal și a emisiei de gaze în pofida faptului, că a fost aplicat tratamentul conservativ.

Conform datelor literaturii de specialitate, cel mai favorabil efect funcțional este atins în cazul unei rezecții subtotale de colon și aplicarea unei anastomoze ascendente.

Caz clinic

Pacientul Oprea Ion, anul nașterii 1955, spitalizat cu diagnosticul „Ocluzie intestinală” în stare gravă în secția chirurgie a IMSP SR Strășeni pe data de 5.08.08, ora 4.45. La momentul internării prezenta acuze la dureri abdominale sub forma de accese, greață, inapetență, slăbiciune generală, lipsă de tranzit intestinal și emisiei de gaze.

Antecedente

Pacientul se considera bolnav de pe 4.08.08, când au apărut simptomele nominalizate. Nu a urmat nici un tratament. În anamneză: începând cu vârsta de 20 ani a fost luat la evidența dispanserică cu colită cronică. De la vârsta de 40 de ani bolnavul suportă constipații vicioase (scaun la 7-10 zile). Pe parcursul vieții s-a tratat de mai multe ori pe motiv de artroză deformantă a membrelor inferioare și radiculopatie discogenă.

Obiectiv

Starea generală a pacientului era gravă. Constituția – astenică. Tegumentele – umede, palide. Sistemul respirator: în

plămâni auscultător – respirație veziculară. Frecvența respirațiilor – 22 pe minut. Sistemul cardio-vascular: zgomotele cardiace ritmice, surde. Pulsul – 82 pe minut. Tensiunea arterială – 130/80 mm ai col. de Hg. Sistemul digestiv: limba umedă, saburată. Abdomenul la palpare: încordat, prezenta dureri în regiunea paraombilicală, era balonat. Simptomele de iritare a peritoneului – negative. Ficatul și splina nu se palpează. Scaun și emisie de gaze a avut cu o zi în urmă.

S-a indicat rentghenografie de panoramă a abdomenului. La renghenografie sunt prezente nivele hidro-aerice. După două clistire hipertonică, scaun și emisie de gaze bolnavul nu avea.

Analiza generală a urinei – fără particularități; analiza generală a sângelui: eritrocite 4.53 mln/mcl, Hb 131 g/l, leucocite 11,1 mii/mcl, Ht=37%, trombocite 141 mii/mcl, VSH 6 mm pe oră, glucoza sângelui 6,8 mmol/l, proteină generală în plasma sangvină 44,6 g/l, albumină 29,9 g/l, ureea 8,4 mmol/l, creatinina 50,8 mcmol/l, bilirubina totală 40,5 mcmol/l (18,2-22,3 norma), ALAT 12,5 mcmol/l, AsAT 42,8 mcmol/l, proba timol 3,2.

Luând în considerație cele expuse, după 4 ore de pregătire preoperatorie, bolnavul a fost supus unei intervenții chirurgicale urgente pentru ocluzie intestinală.

Intraoperator, vizual, abdomenul prezenta un colon extrem de mare, balonat. Pentru vizualizarea locului obstacolului presupus, s-a luat hotărârea de a puncta ansa intestinală cu scop de degajare. După această manevră a fost posibil de apreciat o torsiune de sigma cu lungimea aproximativ 1 metru cu mezoul, practic sclerosat. Porțiune rămasă a colonului prezenta o lungime de 1,2 metri.

1. S-a luat decizia de a efectua o rezecție de colon în bloc la nivel descendent-rect și de a aplica anastomoză termino-terminală. (Figurile 1 și 2). Colonul, după anastomoză, a fost intubat transanal. Cavitatea abdominală drenată și suturată pe straturi [7].



Figura 1. Zona de rezecție a colonului

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. După 6 zile de la operație bolnavul avea scaun de sine stătător. La 11 zile a fost externat în stare satisfăcătoare.

Controlul a fost repetat peste 4 luni. Bolnavul nu prezenta acuze deosebite. Avea scaun în fiecare zi. Analiza generală a

sângelui: eritrocite – 5,12 mln/mcl, hemoglobina – 124 g/l, leucocite 5.1 mii/mcl, VSH 3 mm pe oră. A fost efectuată irigoscopia – fără particularități (Figura 3).

Concluzii

Megacolonul este un simptomocomplex urmat de o dilatare excesivă a colonului cu hipertrofia peretelui intestinal.

Etiologia și mecanismul dezvoltării acestei forme, nu sânt complet determinate. Există diferite teorii, care practic se contrazic una cu altă. De aceea, denumirea megacolon idiopatic, pentru moment este cea mai potrivită. Tratamentul chirurgical în cazul dat este cel mai oportun – anastomoză termino-terminală la nivel descendo-rectal [1].

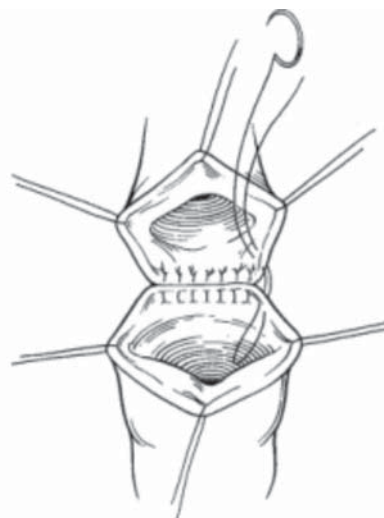


Figura 2. Aplicarea anastomozei colorectale

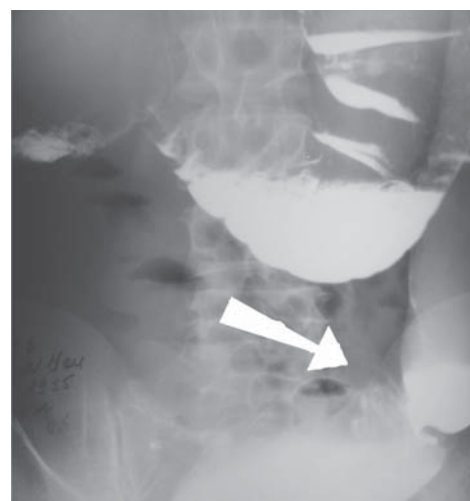


Figura 3. Locul Anastomozei colo-rectale la irigografie

Bibliografie

1. МАНИЛОВ, А. Сравнительная оценка хирургического лечения идиопатического мегадолихоколон. Краснодар, 2007 год. с. 89-97.
2. АКОПЯН, А. Подготовка толстой кишки к операции. Москва, 1985 год. с. 56-57.
3. АНИСТРАТЕНКО, И. Клиника и лечение аномалий развития толстого кишечника. Киев, 1969 год. с. 23-26.
4. АМЕЛИНА, О. Реабилитация больных после реконструктивно-восстановительных операций толстой кишки. Москва, 1984 год. с. 112-115.
5. MEIER-RUGE, W. A. Idiopathic megacolon - Eur J Gastroenterol Hepatol - 01-NOV-2006; 18(11): 1209-15.
6. AUTSCHBACH, F. Idiopathic megacolon. - Eur J Gastroenterol Hepatol - 01-MAY-2007; 19(5): 399-400.
7. KAMM, M. A., STABILE, G. Management of idiopathic megarectum and megacolon. Br J Surg 1991; 78:899-900.