

ARTICOLE ORIGINALE

APORTUL CHIRURGIEI LA DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CANCERURUI BRONHOPULMONAR ASOCIAT DE TUBERCULOZA PULMONARĂ

THE SURGICAL CONTRIBUTION IN THE BRONCHO-PULMONARY CANCER DIAGNOSIS AND MANAGEMENT, ASSOCIATED BY THE PULMONARY TUBERCULOSIS

Rezumat

Articolul prezintă o cercetare clinică bazată pe analiza a 1708 de pacienți cu cancer bronhopulmonar la care concomitent, în 47 cazuri (2,8%), a fost diagnosticată tuberculoza pulmonară. Analiza morfologică a atestat în 25 (53,2%) de cazuri carcinom pavimentos, în 11 (23,4%) cazuri – adenocarcinom. Stadiul I s-a constatat la 11 (23,4%), stadiul II – la 12 (25,5%) și stadiul III – la 24 (51,1%) pacienți. Din 47 bolnavi operați la 17 (30,2%) a fost efectuată pneumonectomia, la 12 (25,5%) – lobectomia sau bilobectomia și la 6 (12,8%) – segmentectomia. Durata medie de supraviețuire a constituit 27 ± 3 luni. Metodele chirurgicale constituie complexul diagnostic-curativ definitiv în rezolvarea concomitenței carcinomului bronhopulmonar și tuberculozei pulmonare.

Silviu SOFRONIE

*dr. hab. în medicină, profesor universitar
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”*

Summary

The article represents a clinical research based on the observation of 1708 patients with broncho-pulmonary cancer, 47 (2,8%) cases of which were simultaneously detected with pulmonary tuberculosis. The morphologic analysis certified carcinom pavimentos cases in 25 patients (53,2%), in 11 (23,4%) cases - adenocarcinom. The first stage was detected in 11 cases (23,4%), II – 12 (25,5%) and III in 24 (51,1%) patients. In 17 (30,2%) out of 47 patients who were operated where made pneumonectomy, in 12 (25,5%) – lobectomy or bilobectomy and in 6 (12,8%) – segmentectomy. The medium span of survival was 27 ± 3 months. The surgical methods make up the definite diagnostic-curative complex in the concomitance settlement of the broncho-pulmonary carcinoma and of the pulmonary tuberculosis.

Pe parcursul a mai multor decenii interesul către una din cele mai controversate coexistențe – cancerul bronhopulmonar și tuberculoza pulmonară rămâne evidențiat prin diferite probleme prezentate sub aspecte contradictorii, continue să constituie punctul de discordii, concepte și afirmații diametral opuse. Unii susțin că tuberculoza facilitează apariția și dezvoltarea cancerului bronhopulmonar, alții că tuberculoza și cancerul sunt două manifestări inveterate. Totodată, în literatura de specialitate, apar publicații care notifică creșterea incidenței concomitenței cancerului bronhopulmonar și tuberculozei [6, 9].

Perfecționarea metodelor paraclinice de diagnosticare, apariția unor posibilități instrumentale deosebite, au condiționat faptul, că tot mai mulți cercetători afirmă cu certitudine că terenul fibrosechelar cicatrizat posttuberculos creează condiții destul de favorabile pentru dezvoltarea cancerului bronhopulmonar și apariția așa-numitului „cancer în cicatrice”. Trebuie de menționat, că tuberculoza ca și alte maladii cronice bronhopulmonare majorează destul de mult riscul dezvoltării ulterioare a cancerului bronhopulmonar [4, 5, 8].

Pe baza studiilor pe necropsii, cercetătorii N. A. Dacosta și G. G. Kinere (1991) au notificat concomitența cancerului și tuberculozei pulmonare în 13,1% de decedați suferinzi de cancer bronhopulmonar [2].

A. Wotanobe și colaboratorii au analizat 748 de cazuri de cancer bronhopulmonar, unde au înregistrat concomitent și tuberculoza la 2,1% din numărul pacienților [7].

Cicatricele posttuberculoase intrapulmonare, fiind rezultatele unor vindecări ale diferitor forme de tuberculoză, pot constitui fondalul de bază și definitivul în apariția și dezvoltarea cancerului bronhopulmonar [10]. În același timp se observă o creștere evidentă a incidenței patologiei pulmonare în majoritatea țărilor regiunii Europene [1, 6], în mare măsură datorat ponderii semnificative a cauzisticii de cancer bronhopulmonar [3], fapt ce implică o atitudine deosebită în dispensarizarea, monitoringul și evidența, examinarea activă și de lungă durată a pacienților ce au suferit de tuberculoză, îndeosebi a celor, care prezintă consecințe lezionale posttuberculoase evidențiate radiologic. Vigilența oncologică contribuie la depistarea precoce a cancerului bronhopulmonar în stadii incipiente, majorând astfel considerabil speranța de viață a pacienților.

Material și metode

În secțiile chirurgie toracică a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și chirurgie toracică plastică și reconstructivă ale Institutului Oncologic, din 1997 până în 2007 au fost supuși intervențiilor chirurgicale 1708 pacienți cu cancer bronhopulmonar, din care la 47 (2,8%) a fost stabilită asociația cu tuberculoza pulmonară.

Examenul clinic și paraclinic a inclus metode clasice și tradiționale de diagnostic al afecțiunilor organelor respiratorii cât și explorări speciale funcționale în determinarea posibilităților și riscului anestezico-chirurgical a principalelor

modificări fiziopatologice. Complexul de investigații determină stabilirea preoperatorie a speranței de viață și prognozarea calității vieții pentru perioada postoperatorie, posibilitatea efectuării intervențiilor chirurgicale de exereză pulmonară: radiologia, tomografia computerizată (inclusiv spiralată) fibrobronhoscopia, bacteriologia (bacterioscopia), citologia sputei, morfologia și bacteriologia pieselor pulmonare postoperatorii, probele funcționale respiratorii, examenul ECG. În rezultatul explorărilor preoperatorii la 19 bolnavi (40,4%) asocierea cancerului bronhopulmonar cu tuberculoza pulmonară a fost stabilită preoperator în rest diagnosticul a fost atestat în baza examinării morfologice a pieselor pulmonare de exereză chirurgicală curativă sau de diagnostic, stabilită patologia asociată, prezența a două entități distincte cu cerințe curative intra- și postoperatorii diferite. În cazurile limită, atunci când diagnosticul de cancer nu a fost stabilit preoperator (4 pacienți) a apărut necesitatea de a efectua intraoperator un examen rapid „extemporaneu” prin secționarea piesei pulmonare rezecate (la congelare) și examinarea la microscop după obținerea unei colorații rapide. Diagnosticul extemporaneu este unul orientativ, necesar indispensabil pentru deciderea tacticii chirurgicale, orientarea atitudinii operatorii în timpul intervenției chirurgicale. Acest examen apreciază prezența sau absența leziunii tumorale, tipul histologic general al formațiunii tumorale, malignitatea, precum și invazivitatea acesteia.

În același timp 14 (29,8%) pacienți preoperatori au fost depistați cu BAAR pozitivi și la 5 din ei s-au menținut eliminări bacilifere pe fondal de tratament standartizat antituberculos cu chimiopreparate de linia I sau II, conform formei clinice de tuberculoză.

Evaluarea preoperatorie a terenului pulmonar prin examen radiologic, endoscopic și morfologic a permis stabilirea coexistenței patologice asociate a cancerului bronhopulmonar și tuberculozei. Astfel la 33 (70,2%) pacienți, prezența tumorii a fost atestată în zonele și pe fondalul unor leziuni sau focare post-tuberculoase intrapulmonare, la 9 (19,4%) în același plămân unde se detestă leziuni tuberculoase, dar în regiuni neafectate de procesul patologic specific, iar la 5 (10,6%) cancerul bronhopulmonar a fost depistat în plămânul neafectat conrolateral procesului specific tuberculos. În Tabelul 1 este prezentată caracteristica clinică de stadializare a maladiei oncologice.

Tabelul 1

Stadializarea clinică a cancerului bronhopulmonar asociat tuberculozei pulmonare

Stadiu	Nr. de pacienți	
	abs.	%
Stadiul I (T1-2 N0 M0)	11	23,4
Stadiul II (T2 N1 M0)	12	25,5
Stadiul III (T3 N1 M0)	24	51,1
Total	47	100

În concordanță cu forma, stadiul și invazivitatea cancerului bronhopulmonar, forma și răspândirea procesului specific tuberculos, toate trecute prin prisma terenului somatic preoperator, au fost efectuate intervențiile chirurgicale, expuse în Tabelul 2.

Examenul histologic al pieselor operatorii a stabilit următorul spectru al formelor clinico-morfologice de tuberculoză pulmonară: la 15 (31,9%) pacienți fibrocavitară, la 13 (27,6%) infiltrativă; la 4 (8,6%) – diseminată și la 15 (31,9%) s-au stabilit leziuni pneumoscerotice metatuberculoase speci-

fice, asociate cu incluziuni calciforme, tuberculoame solitare sau multiple, ciroză pulmonară delimitată.

Tabelul 2

Intervențiile chirurgicale la pacienții cu coexistența cancerului și tuberculozei pulmonare

Operația	Nr. de pacienți	
	abs.	%
1. Pneumonectomia	17	36,2
2. Lobectomia	12	25,5
3. Bilobectomia	12	25,5
4. Segmentectomia	6	12,8
Total	47	100

Formele morfologice ale cancerului bronhopulmonar sunt prezentate în Tabelul 3. Cancerul bronhopulmonar apărut în zona leziunilor și sechelelor post și metatuberculoase în 13 (27,6%) cazuri s-a caracterizat prin progresare rapidă și se prezenta în varianta cavitară cu destrucția focarului tumoral și diseminarea tuberculozei în regiunile adiacente (Tabelul 3).

Tabelul 3

Formele morfologice ale cancerului bronhopulmonar la pacienți operați

Forma morfologică	Nr. de pacienți	
	abs.	%
Carcinom pavimentos	25	53,2
Adenocarcinom	11	23,4
Carcinom dimorf adenopavimentos	11	23,4
Total	47	100

Rezultate și discuții

Investigațiile paraclinice radiologice, morfologice și bacteriologice, au rezultat cu determinarea formei și fazei procesului tuberculos, stabilirea variantei topografice și morfologice a cancerului bronhopulmonar.

Volumul și tipul actului chirurgical au fost stabilite în concordanță cu gradul de răspândire a ambelor patologii – oncologică și tuberculoasă, în dependență de terenul somatic și rezervele respiratorii restante, calculate și prognozate preoperator, ținând cont de canoanele contemporane operatorii oncologice, unde radicalismul exerezei este completat de o limfodisecție (limfadenectomie) minuțioasă hilară-mediastinală.

Prezentăm unul din cazuri a concomitenței carcinomului cu tuberculoza pulmonară. Pacientul P, 56 ani, diagnosticat cu tuberculoză pulmonară, a urmat tratamentul specific cu 4 preparate de bază timp de 4 luni. Pe fondalul unei medicații adecvate bacterioscopic se menține bacteriemia, radiologic leziunile infiltrative din lobul superior pe stânga evident grupate, focar delimitat cu margini neregulate, neomogene. A fost suspectat cancer bronhopulmonar, efectuată fibrobronhoscopia, braș-biopsia. Examenul morfologic – celule atipice, carcinom pavimentos. Pacientul a fost supus intervenției chirurgicale. Intraoperator palpator în segmentul S3 se determină o formațiune dur-elastică ovală neregulată de 2,5-3,0 cm, în segmentele 2 și 6 se palpează câteva formațiuni mici, până la 0,5-0,6 cm compacte, bine conturate, delimitate, în hilul pulmonar nodulii limfatici erau fără schimbări evidente. S-a efectuat lobectomie superioară pe stânga cu toracoplastie superioară de corecție 4 coaste.

Examenul morfologic postoperator a arătat carcinom pavimentos (p T1 N0 M0), tuberculoză infiltrativă pulmonară. A

urmat tratamentul specific tbc timp de 6 luni și s-a efectuat radioterapia pe hilul pulmonar stâng.

Examenul microscopic postoperator al piesei de exereză: carcinom pavimentos pulmonar pe fondalul leziunilor tuberculoase în diferite faze ale procesului inflamator specific, infiltrație activă la granița dintre focarele de tuberculoză și carcinomul bronhopulmonar (Figurile 1 și 2).

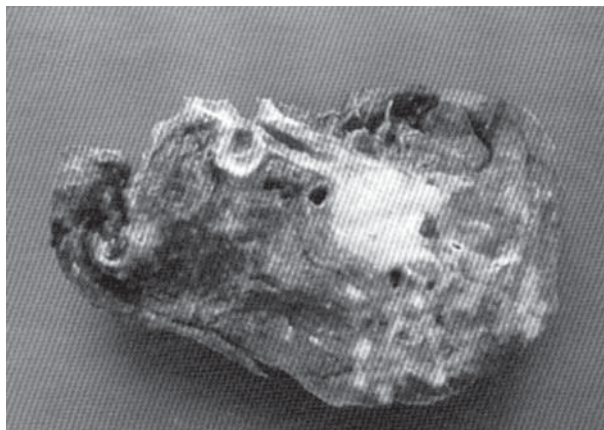


Fig. 1. Tumoarea obturează lumenul bronhului (macropreparat)

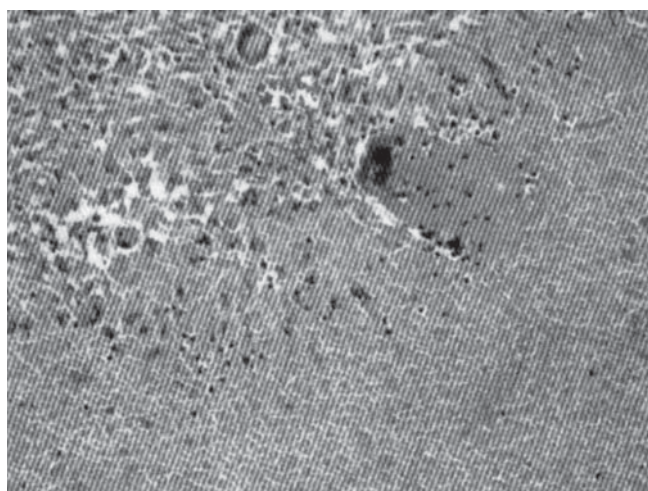


Fig. 2. Celule tumorale și focare de tuberculoză (macropreparat)

Este de menționat faptul, că reactivarea sau exacerbarea procesului tuberculos în perioada postoperatorie agravează situația, mărește riscul și rata complicațiilor postoperatorii, care au fost înregistrate în 26 (55,3%) cazuri (Tabelul 4).

Tabelul 4

Complicațiile postoperatorii la lotul de pacienți operați

Complicațiile postoperatorii	Nr. de pacienți	
	abs.	%
Dehiscentța suturii bronșice	2	7,6
Pneumonia	10	38,7
Insuficiența cardio-respiratorie	9	34,6
Emfizem subcutanat	3	11,5
Supurarea plăgii operatorii	2	7,6
Total	26	55,3

Letalitatea postoperatorie a constituit 10% – 5 pacienți. Tratament asociat chimioterapeutic oncologic sau radioterapie au urmat 24 (50%) de pacienți, în dependență de caracterul tumorii și gradul, stadiul și faza procesului tuberculos coexistent. În fazele active ale procesului tuberculos cu leziuni tuberculoase în plămânul controlateral sau lobul

homolateral restant suntem nevoiți să ne reținem de la tratamentul oncologic adjuvant în favoarea unei chimioterapii specifice antituberculoase.

Ulterior toți pacienții au fost supuși evidenței sincrone a doi specialiști: pneumolog și oncolog. Supravețuirea pacienților în lotul examinat a fost sub nivelul cifrelor medii la pacienții cu cancer bronhopulmonar fără asocieri tbc și a constituit 27+3 luni.

Este de menționat faptul prezenței unor dificultăți specifice în diagnosticul carcinomului pulmonar care a apărut la un pacient cu tuberculoză activă sau pe fondalul leziunilor posttuberculoase în diferite perioade după tratamentul specific tbc; stabilirea diagnosticului prezintă anumite particularități care sunt condiționate de o simptomatologie clinică „încărcată”, unde sindromul bronho-pulmonar este prezent deja și patologia asociată pulmonară (mixt) cancer-tbc se manifestă în dependență de faza și forma fiecărei nazologii sau corespunzător suprapunerii lor; evoluția clinică a cancerului și localizarea carcinomului (în aceleași zone pulmonare, sau diferite) ș.a. În cazurile cancerului bronhopulmonar, care apare și se dezvoltă treptat pe fondalul tuberculozei active, de obicei se atestă o agravare „nejustificată” a stării generale a bolnavului, caracterizată prin febră, dispnee, hemoptizii repetate. Bacteriologic se înregistrează conversia sputei prin determinare a BK la pacientul deja nebacilifer. În aceste cazuri un rezultat neeficient al tratamentului antituberculos standard presupune o vigență oncologică deosebită și efectuarea unor manopere diagnostice indispensabile concretizării diagnosticului [2].

Leziunile pulmonare posttuberculoase sclerotice și cicatriceale provoacă deformarea vaselor sanguine și limfatice, urmate de limfostază; astfel se creează condiții de depunere a substanțelor cancerigene și declanșarea apariției atipiilor celulare și ca rezultat – dezvoltarea procesului tumoral malign. Diagnosticul concomitenței cancerului și tuberculozei pulmonare este destul de dificil și din punct de vedere pur tactic. Odată stabilit diagnosticul, notificând numai una din maladii – tuberculoza sau cancerul, în cazul unui proces patologic pulmonar, de obicei nu o mai presupunem și pe altă nozologie distinctă. Astfel, vigența asocierii, prezența unei patologii mixte este diminuată. În pofida faptului, că odată cu stabilirea diagnosticului uneia, se neglijează presupunerea coexistenței altei nozologii, atenționăm necesitatea indispensabilă de concretizare (dublu asigurată): rezultatul bacteriologic plus examenul morfologic, îndeosebi în cazurile afecțiunilor pulmonare cronice, inclusiv tbc.

Astfel, complexul de investigații paraclinice și instrumentale vor include obligativitatea explorărilor endoscopice, care presupun prelevarea obligatorie a materialului biptic (fibrobronhoscopia, toracosopia), puncția transtoracică sau biopsia directă pulmonară (intervenția chirurgicală de diagnostic). Cazuistica concomitenței cancerului și tuberculozei pulmonare, după părerea noastră, poate fi divizată în 3 grupuri:

1. Carcinomul și tuberculoza prezintă două nozologii distincte autonome;

2. Există corelația etiopatogenică dintre ambele procese patologice, atunci când factorul de fond sau „cauza” (pe prim plan) este reprezentată de leziunile posttuberculoase, deformarea bronșiilor, bronhiolilor și alveolelor. Displazia epitelială și dereglările transformative de dezvoltare atipică creează complexul factorial al riscului declanșării dezvoltării locale a unui

proces malign bronhopulmonar;

3. Progresarea procesului malign bronhopulmonar reactivează focarele de tuberculoză, iar exacerbarea diseminată patologică specifică acutizează situația prin eliminarea activă a micobacteriilor.

Suntem de aceeași părere cu majoritatea cercetătorilor care atenționează asupra faptului, că pacienții care au suferit de tuberculoză pulmonară reprezintă grupul specific de risc al carcinomului bronhopulmonar și necesită periodic examen medical specializat axat explorărilor diagnostice, concretizării dinamicii imaginii radiologice (inclusiv tomografia computerizată). Totodată în caz de suspjecție a asocierii cancerului este necesar de inclus în complexul diagnostic fibrobronhoscopia, citologia sputei ș.a.

Concluzii

1. Asocierea carcinomului bronhopulmonar cu tuberculoza pulmonară prezintă o problemă cu specific diagnostic și curativ medico-chirurgical. Din 1708 pacienți supuși intervențiilor chirurgicale pentru carcinom pulmonar, această coexistență a fost înregistrată la 47 pacienți (2,8%).

2. Carcinom pavimentos a fost atestat la 25 pacienți (53,2%). Procesul tumoral malign a apărut în majoritatea cazurilor pe teren pulmonar sechelar tuberculos, fiind certificat relativ tardiv în 51,1% cazuri cu stadiul IIIA.

3. Complexul medico-chirurgical constituie metodologia de elecție a managementului diagnostic-terapeutic al carcinomului bronhopulmonar asociat de tuberculoza pulmonară, care include chimioterapia specifică antituberculoasă, iar în indicații speciale chimio- și radioterapie specifică oncologică, asigurând o durată medie de supraviețuire conform rezultatelor obținute de 27 ± 3 luni.

Bibliografie

1. Cicenias, S., Vencevicius, V., Lung cancer in patients with tuberculosis. // *World J Surg Oncol.* 2007; 19;5:22.
2. Dacosta, N. A., Krinare S. G., Association of lung carcinoma and tuberculosis. // *J. Postgrad. Med.* 1991; vol. 37, p. 185-189.
3. Jaraczewska, I., Usiekiewicz, J., Lung carcinoma in patient with previously excised tuberculoma. // *Pneumonol Alergol Pol.* 2008; 76(1):53-7.
4. Marel, M., Mericka, O., Krejbich, F. et al., Treatment of lung carcinoma patients at the First Department of Tuberculosis and Respiratory Diseases. // *Cas Lek Cesk.* 2007; 146(12):928-33.
5. Kobayashi, K., Horiguchi, T., Hata, H., Sasaki, Y., Hirose, M., Shiga, M., Kondo, R., Tachikawa, S., A Patient who suffered pulmonary tuberculosis with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, after radiotherapy for pulmonary adenocarcinoma. // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2007; 45(12):947-51.
6. Schuurmans, M. M., Ellmann, A., Bouma, H., Diacon, A. H., Dyckmans, K., Bolliger, C. T., Solitary pulmonary nodule evaluation with ^{99m}Tc -methoxy isobutyl isonitrile in a tuberculosis-endemic area. // *Eur Respir J.* 2007; 30(6):1090-5.
7. Watanabe, A., Tokue, Y., Takashi, H. et al., Management of mycobacteriosis in general hospital with out isolation word for tuberculosis patients. Clinical study on pulmonary tuberculosis as-sotiated with lung cancer patients // *Kekkaku.*1999; vol. 74, p. 157-162.
8. Беленькая, Т. Ю., Федоровых, В. С., О сочетании туберкулеза и рака легких. // *Пробл. туб.* 1989; № 9, с. 68-69.
9. Брауде, В. И., Об учащении бронхогенного рака при туберкулезе легких. // *Пробл. туб.* 1984; № 8, с. 55-58.
10. Житель, И. П., Циммерин, И. Е., Диагностика рака легкого у больных туберкулезом и лиц с посттуберкулезными изменениями в легких. // *Пробл. туб.* 1998; № 6, с. 26-29.

ASPECTELE EVOLUȚIEI ȘI FACTORII DE PRONOSTIC ÎN PNEUMONIILE COMUNITARE LA VÂRSTNICI

SOME EVOLUTIVE ASPECTS AND THE PROGNOSIS FACTORS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE ELDERLY PATIENTS

Rezumat

La 238 de pacienți cu pneumonie comunitară (PC) a fost realizat un studiu comparativ cu elucidarea particularităților caracteristice vârstnicilor. PC evoluează mai insidios la persoanele în vârstă având și un tablou clinic cu manifestări mai slab pronunțate. La pacienții trecuți de 65 de ani valorile indicilor de laborator se modifică caracteristic în urma unui proces infecțios inflamator, dar nu prezintă devieri semnificative de la normă. Prognosticul bolii este direct influențat de severitatea procesului, de localizarea afectării și de nivelul valorilor indicilor paraclinici.

Natalia BLAJA-LISNIC
Catedra Medicină Internă Nr. 5
a USMF „N Testemițanu”

Summary

A complex comparative study has been realized for 238 patients with community-acquired pneumonia (CAP). The aspects of CAP in the elderly patients were

analyzed. The CAP has a protracted evolution and a poor clinical picture in the old patients. The values of laboratory indices are common for an infectious inflammatory process, but they do not deviate essentially from the normal data. The prognosis of the disease depend on the CAP severity, the localization and the paraclinical indices values.

Introducere

Pneumoniile prezintă o cauză majoră de morbiditate pentru toate vârstele în întreaga lume. Indicele morbidității de pneumonie variază în dependență de țară: 10-16/1000 populație în SUA, 10-11‰ în Marea Britanie și Franța, 3,9‰ în Rusia, 4,7 ‰ în Ucraina [2; 4; 6]. În Republica Moldova anual suferă de pneumonie circa 22 000 persoane, iar mortalitatea este de 5,4/1000 populație [1]. Odată cu vârsta crește riscul de a contacta o pneumonie, se mărește numărul de spitalizări ale pacienților și mortalitatea de această maladie [6; 8; 5]. Conform National Center for Health Statistics, la vârstnici morbiditatea de pneumonie comunitară e de 2 ori mai mare decât la tineri, frecvența spitalizărilor majorându-se de 10 ori. Letalitatea în pneumonii la pacienții cu o vârstă de peste 60 de ani e de 10 ori mai mare decât în alte grupe de vârstă și atinge 10-15% la pneumoniile provocate de pneumococi [9]. La noi în țară mortalitatea de pneumonii (raportată la 100 000 populație) în 2003 a fost: pentru toate vârstele – 27,62; pentru vârsta 0-64 ani – 23,95; pentru vârsta 25-64 ani – 29,77; pentru vârsta ≥ 65 ani – 57,29 și pentru vârsta ≥ 75 ani – 75,02 [3]. Îmbătrânirea duce la scăderea funcțiilor reglatorii, a capacității de adaptare a organismului la mediu și a celei de apărare față de diverse infecții. Vârstnicii cu patologii asociate, precum boala Alzheimer, fibroza chistică, emfizemul pulmonar, tabagismul, alcoolismul, imunitatea compromisă au un risc major de a face pneumonii [1]. Diagnosticul precoce al pneumoniilor la vârstnici este dificil de stabilit, deoarece tabloul clinic al afecțiunii poate să difere de cel al pneumoniei la persoanele de vârsta medie, deseori boala poate evalua cu o simptomatologie săracă sau atipică [7, 10]. Cu toate acestea, diagnosticul pus la timp și tactica terapeutică corectă au o importanță vitală, deoarece această maladie la vârstnici de multe este asociată cu diferite

comorbidități și complicații, cu decompensarea bolii de fond, fapt ce înrăutățește pronosticul bolii [7]. Actualitatea studiului în cauză se explică și prin ponderea înaltă și în continuă creștere a vârstnicilor în populația țărilor europene, inclusiv și a Republicii Moldova, în care 9,81 % din populație au avut o vârstă ≥65 ani în anul 2003, față de 8,73 % în anul 1993 [3]. Ținând cont de faptul emigrării în masă a tinerilor și adulților în vârstă aptă de muncă, ponderea reală a vârstnicilor în populația țării noastre este cu mult mai mare decât cea oficială.

Scopul studiului

Studierea și sistematizarea particularităților clinice, paraclinice și de evoluție a pneumoniei comunitare la vârstnici, ținând cont de agentul microbial, aspectul fiziopatologic al aparatului respirator la acești pacienți și de coexistența patologiilor concomitente. Analiza factorilor de pronostic al pneumoniilor comunitare la vârstnici

Materiale și metode

Pentru realizarea studiului dat au fost examinați 238 de pacienți cu diagnosticul de pneumonie comunitară (PC), care s-au tratat în perioada anilor 2006-2007 în secțiile de terapie nr. 1 și 2 ale SCM „Sf. Treime” din Chișinău. Pacienții cu PC au fost divizați în două loturi conform vârstei: *lotul de bază* a inclus 149 de pacienți cu vârsta de peste 65 de ani, iar *lotul de comparație* l-au constituit pacienții cu vârsta de până la 65 de ani.

Toți pacienții au fost examinați prin colectarea minuțioasă a *anamnezei*, efectuarea *examenului obiectiv*. Manifestările PC au fost monitorizate în fiecare zi, prin examen subiectiv și obiectiv. Dinamică clinică a fost fixată la prima, a treia și a șaptea zi de tratament și la externare. S-au efectuat următoarele *investigații*: *analiza generală a sângelui*, *analiza biochimică a sângelui* s-au

efectuat la SCM „Sf. Treime” în laboratoarele clinic și de biochimie, fiind precăuțați PCR, fibrinogenul, ureea, creatinina. Investigațiile s-au realizat la internare și în dinamică înainte de externarea pacientului; examenul microscopic al sputei și sputocultura s-a efectuat în laboratoarele clinic și bacteriologic ale SCM „Sf. Treime”; radiografia cutiei toracice în două incidente, a fost făcută la internare, la a 7-ea – a 8-a zi de tratament, iar în cazul lipsei dinamicii, repetată la a 12-ea – a 14-ea zi de tratament; ECG – la internare, iar în caz de necesitate s-a efectuat repetat. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, corelatională, regresională, dispersională, descriptivă și discriminantă.

Rezultate și discuții

Conform aspectului clinico-morfologic pneumonia în ambele grupe s-a prezentat preponderent sub formă de o bronhopneumonie – 96,6 % la pacienții vârstnici, 93,3% – la cei mai tineri de 65 de ani ($p>0,05$), pneumonia lobară fiind prezentă doar la 5 pacienți bătrâni și 6 pacienți din lotul de comparație. Sputocultura efectuată la 93 de pacienți vârstnici și 66 de pacienți tineri a fost pozitivă la 80,6% pacienți din lotul I și 78,8% pacienți din lotul II ($p>0,05$). Conform rezultatelor obținute *Streptococcus pneumoniae* este agentul patogen care predomină (50,7% – lotul I și 59,6% – lotul II) în ambele loturi de pacienți atât izolat (21,4% – lotul I și 33,0% – lotul II), cât și în asociere cu alți agenți patogeni (29,3% – lotul I și 26,6% – lotul II) ($p>0,05$), printre care s-au evidențiat *St. Aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. *Staphylococcus aureus* fie izolat (14,7% – lotul I și 11,5% – lotul II), fie în asociere (lotul I – 22,7%, lotul II – 25,0%) a fost înregistrat în 37,3% la pacienți vârstnici și 36,6% la cei tineri ($p>0,05$). Asocierile au fost observate cu *Str. Pneumoniae*, *Candida albicans*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Str. pyogenes*. Altă floră mixtă, înregistrată doar la vârstnici, a fost prezentată de asocieri ale *Candida albicans* cu *Pseudomonas aeruginosa* și *Moraxella catarrhalis*. În asocieri și izolat *Moraxella catarrhalis* a fost înregistrată în 6,5% la vârstnici și în 3% la tineri ($p>0,05$) (Figura 1).

Au fost cercetate schimbările clinice și paraclinice în PC la vârstnici în dependență de agentul patogen cauzal. Cele mai evidente schimbări s-au observat în cazul pneumoniei prin pneumococ și a florei asociate. De altfel pneumonia clasică se dezvoltă prin prezența pneumococului (37,7%), pe locul 2 fiind asocierile microbiene (36,0%), urmând *Staphylococcus aureus* (14,7%), *Str. Pyogenes* (6,6%), *Moraxella catarrhalis* (3,3%), *Klebsiella pneumoniae* (1,7%). În pneumonia atipică, caracteristică vârstnicilor, în structura etiologică se înregistrează: în 45,5%

cazuri asocieri microbiene, în 22,7% – *Str. Pyogenes*, în 15,2% cazuri - pneumococul, în 12,1% cazuri – *Staphylococcus aureus*, în restul cazurilor erau prezente *Candida albicans*, *Moraxella catarrhalis* ș.a. ($p<0,05$).

Prezența patologiilor concomitente, care influențează evoluția PC sau din contra pot fi agravate în rezultatul dezvoltării procesului infecțios, prezintă un factor important în evoluția și prognosticul PC la vârstnici. Doar la 1 pacient cu vârsta de peste 65 de ani nu a fost înregistrată nici o patologie concomitentă, pe când tinerii prezentau doar diagnoza de PC în 15,7% ($<0,001$). Patologia cardiovasculară predomină în structura morbidității vârstnicilor incluși în studiul nostru și comparativ cu lotul II se înregistrează într-un procentaj mai mare ($<0,001$). Pe locul 2 era situată patologia SR prin prezența bronșitelor simple, obstructive și a astmului bronșic (fără deosebiri vizibile față de cei mai tineri – $p>0,05$), fiind urmate de patologia tractului urinar ($p>0,05$), DZ ($p>0,05$), precum și de afectarea ficatului ($p>0,05$). La pacienții din lotul II, patologia sistemului respirator ocupa locul de frunte, fiind urmată de HTA, hepatite cronice, ICC, DZ, gastrite, etc (Figura 2).

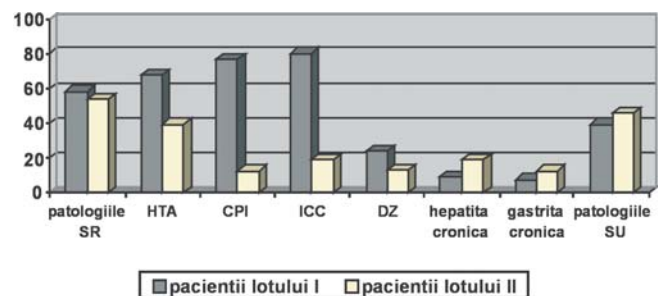


Figura 2. Patologiile concomitente

Pneumonia a debutat clasic (febră, frison, tuse, junghi toracic, dispnee, astenie) la 34,9% vârstnici și la 62,92% tineri ($p<0,001$), în restul cazurilor debutul a fost atipic (Tabelul 1). Majoritatea adresărilor în legătură cu apariția simptomelor bolii au avut loc în decurs de 7 zile (61,1% – vârstnici, 64% – tineri), în perioada de 7-14 zile de la debut la medic s-au adresat 18,1% pacienți vârstnici și 24,7% pacienți tineri, peste 2 săptămâni agravarea simptomelor a impus adresarea la medic a 20,8% vârstnici și 11,3% tineri ($p>0,05$). Tentative de a efectua tratament ambulatoriu antibacterian, fie la indicația medicului de familie, fie la propria inițiativă, s-au înregistrat la 13,4% pacienți vârstnici și 27,0% pacienți mai tineri de 65 de ani ($p<0,01$).

În 81,9% cazuri pacienții vârstnici erau internați în stare de gravitate medie, 17,4% – în stare gravă și 1 pacient a prezentat stare generală extrem de gravă. La pacienții din lotul de comparație în 87,6% cazuri la internare s-a înregistrat stare

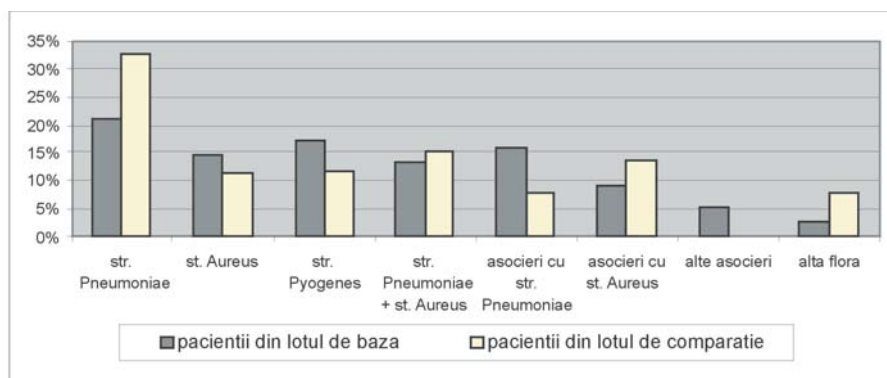


Figura 1. Structura etiologică conform florei nespecifice

generală de gravitate medie, în 11,2% cazuri – stare gravă și 1 pacient a fost internat în stare extrem de gravă (>0,05).

Tabelul 1

Caracteristica debutului pneumoniei comunitare

Plângerile		Pacienții din lotul I	Pacienții din lotul II	P
Valorile temperaturii corpului	Media	37,5 ± 0,07	38,1 ± 0,11	< 0,001
	☒ 36,9°	32,9%	20,2%	< 0,01
	37°-37,5°	32,2%	19,1%	
	37,6°-38,5°	21,5%	29,2%	
	> 38,6°	13,4%	31,5%	
Frison	22,2%	50,6%	< 0,001	
Junghi toracic	15,4%	22,5%	>0,05	
Dispnee	59,1%	41,6%	< 0,01	
Tuse	85,9%	88,8%	>0,05	
Cefalee	14,1%	11,2%	>0,05	
Grețuri	5,4%	3,4%	>0,05	
Astenie	71,1%	69,7%	>0,05	

Tabloul clinic al PC este mai puțin exprimat la pacienții vârstnici. Dispneea (86%), fatigabilitatea (98%), dereglarea stării generale (18% de pacienți vârstnici prezentau forma gravă), poziția pasivă (34,2%), prezența edemelor periferice (44,3%) și tachypnoea (65,8%) sunt mai caracteristice pentru vârstnici decât pentru pacienții din lotul de comparație.

Schimbările la *percuție* și *auscultație* practic sunt aceleași la ambele loturi de pacienți cu PC.

La vârstnici schimbările paraclinice cel mai des sunt mai puțin modificate decât la pacienții tineri. Valorile *VSH-ului* sunt majorate la pacienții ambelor loturi. La vârstnici, însă, se observă o majorare moderată a acestor valori (16-30 mm/h la 35% și mai mult de 31 mm/h la 41% de pacienți vârstnici). La cei tineri în 51% cazuri valoarea *VSH-ului* este mai mare de 34mm/h (p<0,05). *PCR* la pacienții din lotul de bază deseori este negativă sau obține valori normale (6-12 un./ml). Fiind majorat (în 35,8% cazuri) acest indice nu prezintă valori foarte înalte (valoarea medie este de 30,4±6,14 U/dl), pe când pentru tineri valoarea medie este de 40,6±12 U/dl. *Fibrinogenul* este majorat la vârstnici în 36,6% cazuri și la tineri – în 47,7%. *Ureea* este majorată în 16,2% cazuri la pacienții din lotul de comparație și în 35% cazuri la pacienții din lotul de bază. Valorile serice majorate ale *PCR* la vârstnici sunt mai caracteristice pentru PC provocată de *Streptococcus Pneumoniae* și pentru cazurile când evoluția bolii este severă. Majorarea cifrelor ureei la vârstnici reflectă sindromul de intoxicație exprimat, condiționat de dereglarea funcției renale în prezența unui proces infecțios inflamator (așa ca pneumonia în cazul dat). Funcția de dezin-toxicare la vârstnici este dereglată. Valoarea medie a leucocitelor în loturile studiate se menține în limitele normei. Foarte rar se observă leucocitoză (29%). Valorile limfocitelor au o tendință spre limfopenie (45%) la pacienții din lotul de bază.

Pneumonia comunitară la pacienții din studiul nostru convențional a fost analizată conform tipului de evoluție și al manifestărilor ei. Pacienții vârstnici în 35,6% au prezentat *forma clasică* sau *tipică* a PC, iar la cei tineri aceasta a fost înregistrată în 62,9% cazuri (<0,001). *PC tipică* sau *clasică* a fost considerată cea cu manifestări clinice expresive, semne ale condensării pulmonare caracteristice, schimbări pronunțate la examenul de laborator. Pentru *forma atipică* a PC a plectat tabloul clinic cu simptomatologie săracă și modificări neesențiale înregistrate la examenul de laborator (Tabelul 2, A și B).

Tabelul 2A

Particularitățile pneumoniei comunitare conform tipului de evoluție (clinica, datele obiective)

Criterii		Forma clasică a PC	Forma atipică a PC	P
Febră la internare	Media	37,6 ± 0,07	37 ± 0,04	<0,001
	/ 36,9°	25,4%	61,7%	
	37° - 37,5°	29,1%	32,0%	
	37,6° - 38,5°	35,5%	5,5%	
	> 38,6°	10,0%	0,8%	
Frison la internare		40,9%	1,6%	<0,001
Dispnee la internare		90,0%	75,0%	<0,01
Junghi toracic la internare		44,6%	11,7%	<0,001
Tuse la internare		96,4%	92,2%	>0,05
Astenie la internare	Moderată	84,6%	78,9%	>0,05
	Pronunțată	14,6%	18,7%	
Transpirații la internare		24,6%	4,7%	<0,001
Starea generală	Gravitate medie	87,3%	81,3%	>0,05
	Gravă	12,7%	18,7%	
Starea psihică tulburată		1,8%	5,5%	>0,05
Atitudinea pasivă		22,7%	28,9%	>0,05
Edeme periferice		22,7%	40,6%	<0,01
Vibrații vocale accentuate		75,5%	60,9%	<0,05
Percutor submatitate		76,4%	65,6%	>0,05
Respirație veziculară diminuată în locul afectării		57,3%	60,1%	>0,05
Raluri	Crepitante	23,6%	18,8%	>0,05
	Umede	50,0%	39,1%	
	Uscate	25,6%	30,5%	
Cantitatea ralurilor	Multiple	26,4%	9,4%	<0,01
	Unice	49,1%	55,5%	
Frecvența mișcărilor respiratorii	Media	20 ± 0,21	20 ± 0,21	>0,05
	50-80 b.c./'	36,4%	48,4%	<0,05
	80-100 b.c./'	43,6%	43,0%	
	> 100 b.c./'	20,0%	8,6%	

Tabelul 2B

Particularitățile pneumoniei comunitare conform tipului de evoluție (examenul paraclinic)

Criterii		Forma clasică a PC	Forma atipică a PC	P
Leucocite (10 ⁹ /l)		8,6 ± 0,37	7,6 ± 0,21	<0,05
Limfocite (%)		20,9 ± 1,02	19,6 ± 0,86	>0,05
VSH (mm/h)		35,8 ± 1,5	23,3 ± 1,2	<0,001
Fibrinogen (g/l)		4,9 ± 0,21	4,2 ± 0,15	<0,05
PCR (un/dl)		49,9 ± 10,1	20,0 ± 5,5	<0,05
Ureea (mmol/l)		8,0 ± 0,4	7,9 ± 0,4	>0,05
Examenul radiologic – răspândirea procesului	Unisegmentar	18,2%	23,6%	>0,05
	Polisegmentar unilateral	54,5%	51,2%	
	Polisegmentar bilateral	21,8%	22,8%	
	Lobar	5,5%	2,4%	
Dinamica radiologică la control radiologic repetat	Absentă	6,8%	2,5%	>0,05
	Negativă	2,9%	0,8%	
	Resorbție completă	78,6%	85,1%	
	Resorbție incompletă	11,7%	11,6%	

Complicațiile pneumoniei comunitare, în cazul studiului nostru – *pleurizia* – apar practic cu aceeași frecvență în forma clasică a pneumoniei (18,2%) și în cea atipică (15,6%) ($p > 0,05$). Influența *patologiilor concomitente* se simte mai evident în PC atipică. Patologia *sistemului respirator* în 61,7% este prezentă în cazul PC atipice și în 50,9% în cea cu forma clasică ($p > 0,05$). *CPI* și *ICC* în 64,1% și 65,6%, respectiv se întâlnesc în PC forma atipică și în 40,0% ($p < 0,001$) și în 48,2% ($p < 0,01$), respectiv se observă în forma clasică a PC. Cu toate că lipsește o veridicitate statistică ($p > 0,05$), totuși poate fi observată diferența prezenței *DZ* – 22,7% cazuri în PC forma atipică și în 16,4% cazuri – forma clasică a PC. *Infecția aparatului urinar* predomină în forma atipică a PC, constituind 27,3% față de cele 16,4% cazuri ale formei clasice a PC ($p < 0,05$). *Condițiile de trai*, într-o oarecare măsură, influențează și ele asupra tipului de evoluție a PC – 16,4% de pacienți care trăiesc în condiții bune dezvoltă forma clasică a PC față de cei 8,6% de pacienți la care PC evoluează atipic; condițiile de trai nesatisfăcătoare (în 81,3%) și satisfăcătoare (în 10,2%) prognozând mai des o evoluție atipică a PC, față de cele 79,1% și 4,6% pacienți, respectiv ce dezvoltă o pneumonie clasică ($p > 0,05$). La *fumători* procesul este mai mult atipic (32% față de cele 26,4% cu forma clasică a PC) ($p > 0,05$); pacienții ce fac *abuz de alcool* în 12,5% prezintă forma atipică a PC și în 8,2% – forma clasică ($p > 0,05$). Pacienții, la care în anamneză au fost semnalate *tuberculoza* sau au mai făcut deja pneumonii, tind spre o evoluție atipică a PC ($p > 0,05$). În cazul când manifestările PC sunt mai expresive și boala decurge clasic, pacienții se adresează după ajutor medical mai devreme decât cei cu forma atipică a PC: 73,6% de pacienți cu evoluție clasică se adresează în primele 7 zile ale bolii față de cei 52,3% la care PC evoluează atipic ($p < 0,001$). *Însănătoșire* prezintă 73,6% de pacienți cu forma clasică a PC vizavi de 64,8% cu o evoluție atipică a PC ($p > 0,05$), în restul cazurilor înregistrându-se o ameliorare a procesului în perioada spitalizării. *Factorul sezonier* își exercită acțiunea asupra tipului PC ($p > 0,05$) mai puțin evident, cu toate că se poate pretinde asupra faptului că toamna și iarna (50,0%) PC evoluează clasic, iar primăvara și vara (62,5%) – atipic.

La elucidarea *particularităților evolutive* ale PC la ambele loturi de pacienți a fost luată în considerație și dinamica manifestărilor conform dispariției fiecărui semn clinic și al normalizării indicilor paraclinici. Astfel, la *externare* 43,6% de pacienți vârstnici mai prezentau *tuse* față de 31,5% de pacienți tineri ($p > 0,05$), 49,7% de vârstnici față de 19,1% de tineri mai prezentau *astenie* ($p < 0,001$), *dispneea* se menținea la 5,4% de pacienți din lotul I și la 4,5% pacienți din lotul II ($p > 0,05$). *Frisonul*, *junghiul toracic*, dereglările *dispeptice*, la externarea pacienților, practic nu se întâlneau. Deosebiri în ceea ce privește normalizarea datelor *examenului obiectiv* nu s-au înregistrat, schimbările întâlnite la *percuție* și *auscultație* la internarea pacienților, normalizându-se la 91,3% și respectiv la 93,3% de pacienți din loturile I și II ($p > 0,05$) (Tabelul 3). *Formula leucocitară* a revenit la valori normale, la externare, la 71,7% vârstnici și 85,0% tineri, la 20,8% vârstnici și 12,5% tineri s-a observat ameliorarea indicilor cu tendință spre valori normale și în 7,5% și 2,5% cazuri respectiv – dinamică nu s-a observat ($p > 0,05$). Valorile *VSH-ului* la externare au fost în limitele normei la 31,7% vârstnici și 42,1% tineri, au avut o tendință spre normalizare la 57,4% și 49,1% cazuri, respectiv și dinamica a fost absentă la 10,9% și 8,8% cazuri, respectiv ($p > 0,05$) (Tabelul 3).

Atât pacienții trecuți de 65 de ani, cât și cei mai tineri de 65 de ani, în medie s-au tratat în staționar 10 zile ($10 \pm 0,2$

zile și $10 \pm 0,34$ zile, respectiv), perioada de spitalizare fiind cuprinsă între 6 și 22 de zile la vârstnici și 5-26 de zile la tineri ($p > 0,05$). Tratamentul antibacterian a fost modificat în 32,2% cazuri la pacienții din lotul I și 23,6% cazuri la pacienții din lotul II ($p > 0,05$).

Tabelul 3

Ziua normalizării manifestărilor pneumoniei comunitare

Criterii	Pacienții lotului I	Pacienții lotului II	p
Temperatura corpului	3,7 ± 0,2	4,2 ± 0,33	>0,05
Frison	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,11	>0,05
Dispnee	6,6 ± 0,24	5,8 ± 0,41	>0,05
Tuse	8,9 ± 0,25	8,5 ± 0,24	>0,05
Junghi toracic	3,4 ± 0,3	4,4 ± 0,7	>0,05
Astenie	8,4 ± 0,3	8,2 ± 0,4	>0,05
Dereglări dispeptice	4,8 ± 0,9	2,5 ± 0,5	>0,05
Schimbările la percuție	8,5 ± 0,17	8,7 ± 0,39	>0,05
Schimbările la auscultație	8,6 ± 0,14	8,7 ± 0,32	>0,05
FCC	5,6 ± 0,35	4,8 ± 0,44	>0,05
TA	5,2 ± 0,33	5 ± 0,69	>0,05

Manifestările clinice și paraclinice, mai exprimate fiind la pacienții tineri, au avut o evoluție practic identică cu cea a vârstnicilor, la care semnele patologice și indicii paraclinici deviați de la normă se ameliorau mai insidios. Pe lângă aceasta nu e cazul să neglijăm rolul *patologiilor concomitente*, care se întâlnesc practic la toți vârstnicii și se manifestă fie clinic, fie prin schimbările indicilor paraclinici (*VSH*, *PCR*, *fibrinogenul*), care deviază și mai mult de la normă în cazul apariției unui proces infecțios inflamator și induc apariția sau agravarea intoxicației generale (majorarea ureei). La sfârșitul tratamentului cu toate că starea generală a pacientului vârstnic cu PC se normalizează, *mai persistă unele modificări*. *Fatigabilitatea* a fost semnalată la 49,7% vârstnici și la 19,1% de pacienți mai tineri de 65 de ani, *tusea* a fost tipică pentru 43,6% și 31,5% pacienți din aceste loturi, respectiv. Practic nu s-au observat deosebiri în ceea ce privește schimbările la *percuție* și *auscultație* la ambele loturi de pacienți la sfârșitul tratamentului. Cu toate acestea, deosebirea în evoluția indicilor paraclinici este mai evidentă. Normalizarea *formulei leucocitare* se observă la 71,7% vârstnici și 85,0% de pacienți tineri; normalizarea *VSH-ului* prezintă 31,7% și 42,1%, respectiv; normalizarea *PCR* a fost înregistrată la 73,1% din pacienții vârstnici și 66,7% pacienți mai tineri de 65 de ani; *fibrinogenul* a revenit la normă la 61,3% și 71,4% respectiv, valorile *ureei* au devenit normale la 53,3% și 80,0% respectiv

Examenul radiologic efectuat peste 7-8 zile de tratament a arătat resorbție completă la 84,5% vârstnici și 77,6% tineri, resorbție incompletă la 10,1% vârstnici și 14,5% tineri, lipsa dinamicii la 4% și 5,3% cazuri, respectiv și dinamică negativă (cu creșterea opacității) la 2 pacienți vârstnici (1,4%) și 2 pacienți tineri (2,4%) ($p > 0,05$). Fibroza s-a înregistrat la 31,8% vârstnici și 15,8% pacienți mai tineri de 65 de ani ($p < 0,05$), afectarea pleurei era prezentă sub formă de pleurezie (la 10,2% și 7,9% pacienți, respectiv) și îngroșare sau aderențe (la 17% și 2,6% pacienți, respectiv) ($p < 0,01$). La externare, din numărul pacienților cu lipsa dinamicii radiologice pozitive la primul control radiologic – 75% vârstnici și 77,8% tineri la al doilea control radiologic au prezentat resorbție incompletă a infiltratului pulmonar ($p > 0,05$).

După analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor clinici și paraclinici, s-au evidențiat 8 dintre ei mai importanți, prin care se deosebea semnificativ subgrupul de bolnavi cu evoluție radiologică pozitivă de cel în care pacienții au avut o dinamică insidioasă. Analiza discriminantă, folosind aceste 8 variabile, permite prezicerea corectă a pronosticului favorabil al PC (Tabelul 4).

Tabelul 4

Proгноза evoluției pacienților cu pneumonie comunitară

Parametrii		Evoluție radiologică absentă sau incompletă	Evoluție radiologică pozitivă	P
Prezența complicațiilor		60%	87,5%	<0,001
Localizarea procesului	Pneumonie lobară	15%	2,2%	<0,001
	Bronhopneumonie	85%	97,8%	
Astenie la internare	Moderată	0%	2,2%	<0,01
	Pronunțată	40%	84,8%	
Vibrații vocale accentuate		90%	62,5%	<0,01
Debut cu junghi toracic		32,5%	15,8%	<0,05
Gradul de severitate	Medie	50%	78,3%	<0,001
	Gravă	50%	21,7%	
Frecvența mișcărilor respiratorii		21/min	19/min	<0,05
VSH la internare		39 mm/h	27 mm/h	<0,001
Proгноза		67,5%	81,4%	

Din tabelul prezentat anterior reiese că factorii unui pronostic nefavorabil al PC în 67,5% sunt afectarea pulmonară lobară, vibrații vocale accentuate, debut cu junghi toracic, forma gravă a PC, tachipnoea și VSH majorat la internare.

Concluzii

Agentul patogen provocator de bază în PC la vârstnici, este Streptococcus Pneumoniae, fapt demonstrat în rezultatul efectuării examenului bacteriologic al sputei. De regulă vârstnicii prezintă un tablou clinic mai puțin expresiv al PC.

Debutul bolii de cele mai multe ori este necaracteristic. Totuși, în prezența Streptococcus Pneumoniae, simptomele sunt similare celor cu PC la pacienții mai tineri. Schimbările obiective (percuția, auscultația) nu diferă esențial de cele observate la pacienții mai tineri. Valorile leucocitelor, limfocitelor, VSH-ului, PCR, și ale fibrinogenului în majoritatea cazurilor nu deviază vădit de la normă la pacienții vârstnici. În același timp semnele de intoxicație sunt mai evidente la acest grup de vârstă. Perioada de recuperare este mai lungă și normalizarea clinicii și a datelor paraclinice are loc mai lent la vârstnici. În pronosticul bolii un rol important îl are localizarea procesului patologic, gravitatea bolii, frecvența respirației, valorile VSH-ului la internare.

Bibliografie

1. BOLIBAR, A. J., BALANZO, I., GONZALEZ, X., *Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: A population-based case-control study.* Eur Respir J 1999; 13: 349.
2. BOTNARU, V., *Pneumoniile. Ghid de practică medicală.* FEP „Tipografia Centrală”, Chișinău, 1999: 100 p.
3. *European health for all database*, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2005. (www.euro.who.int/HFADB).
4. *Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy and Prevention.* American Thoracic Society, Am J Crit Care Med 2001; 163: 1730-1754.
5. LIM, W.-S., MACFARLANE, J. T., *Defining prognostic factors in the elderly with community acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged >75 yrs.* Eur Respir J 2001; 17: 200-205.
6. LOEB, M., *Community-acquired pneumonia in older adults.* Geriatrics and Gerontology International, 2005; 5:75-81.
7. RIQUELME, R., TORRES, A., EL-EBIARY, M., MENSA, J., ESTRUUCH, R., RUIZ, M., ANGRILL, J., SOLER, N., *Community-acquired Pneumonia in the Elderly.* Clinical and Nutritional Aspects. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997; 156: 1908-1914.
8. ZALACAIN, R., TORRES, A., CELIS, R., BLANQUER, J., ASPA, J., ESTEBAN, L., MENENDEZ, R., BLANQUER, R., BORDERIAS, L., *Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study.* Eur Respir J 2003; 21: 294-302.
9. ДВОРЕЦКИЙ, Л. И., ЛАЗЕБНИК, Л. Б., ЯКОВЛЕВ, С. В., *Диагностика и лечение бактериальных инфекций у пожилых.* М.: Универсум Паблшинг, 1997; 54 с.
10. СИНОПАЛЬНИКОВ, А. И., *Современные рекомендации по ведению больных внебольничной пневмонией.* Актуальные вопросы пульмонологии и кардиологии. Научный фонд КРКА, 2003, с. 1-7.

SCHIMBĂRILE STATUTULUI IMUNOLOGIC ȘI CITOKINIC ÎN GASTROPATII LA PACIENȚII CU BOALĂ PULMONARĂ CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

CHANGES OF IMMUNOLOGICAL AND CYTOKINICAL STATUS OF PATIENTS SUFFERING FROM GASTROPATHIES WITH A BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Rezumat

Boala pulmonară cronică obstructivă (BPCO) ocupă al 4-lea loc în lume, fiind cauza decesului persoanelor după 45 ani și se consideră unica patologie la care letalitatea este în creștere permanentă.

Includerea serului fiziologic ozonat în tratamentul complex al eroziunilor acute și ulcerelor peptice ale zonei gastroduodenale asociat cu BPCO reduce termenii de jugulare a sindromului algic și a sindromului dispeptic și epitelizarea defectelor eroziv-ulceroase, reduce activitatea procesului inflamator și contribuie la îmbunătățirea indicilor homeostazei imune.

S. NICHITA, I. BUTOROV, S. BUTOROV,
A. COJOCARU

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„N. Testemițanu”*

Summary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is the fourth leading cause of death in the age group more than 45 years and it is unique disease at which the death rate indicator continues to increase

steadily. The inclusion of ozonotherapy in the complex treatment of acute erosion and peptic ulcers of gastroduodenal zones with a background of chronic obstructive pulmonary disease reduces terms of epithelization erosive-ulcer defects, reduces activity of inflammatory process in a mucous membrane of a stomach and promotes improvement of immune homeostasis indicators.

Introducere

Boala pulmonară cronică obstructivă (BPCO) se numără printre maladiile umane cu cea mai înaltă morbiditate, fapt datorat poluării mediului ambiant, fumatului și îmbolnăvirilor cu maladii infecțioase respiratorii repetate [1, 2]. În același timp se constată o tendință constantă de creștere a răspândirii BPCO, valabilă și pentru Republica Moldova. Dramatismul și actualitatea problemei este determinantă nu doar de răspândirea largă a BPCO, dar și de mortalitatea înaltă cauzată de această maladie. În condițiile înrăutățirii stării ecologice și păstrării ritmului de creștere a fumatului de tutun, se estimează că BPCO, ca una din cauzele deceselor, se va ridica pe locul 3 mondial [1, 3]. Costurile în medicină cauzate de morbiditatea și mortalitatea prematură în urma BPCO constituie o problemă economică și socială majoră pentru organele sănătății populației [2, 3, 4]. În ultimii ani tot mai intens se discută manifestările extrapulmonare ale BPCO, care cuprind afectarea aparatului osteomuscular, cardiovascular, urogenital și digestiv. Dezvoltarea acestora are o marcată influență negativă asupra calității vieții pacienților și stă la baza unui pronostic negativ. Gastropatiile sunt una din manifestările extrapulmonare ale maladii. În calitate de mecanisme de alterare a zonei gastroduodenale pe fondal de BPCO, conform mai multor autori, se numără hipoxia, hiper-capnia, dereglarea microcirculației etc. [2, 4, 5]. Stresul oxidativ joacă un rol de bază în fiziopatologia BPCO [5]. Ca rezultat are loc dereglarea funcționării sistemelor de apărare și lezarea oxidativă a țesuturilor, inclusiv în zona gastroduodenală.

Ca rezultat al duratei, intensității procesului inflamator și al gradului de manifestare a hipoxiei, oxidarea peroxidica a lipidelor (OPL) se transformă din etapă a lanțului de procese de adaptare în verigă patogenetică de bază ce determină profunzimea dereglărilor patologice [1, 3, 4]. În afară de aceasta, maladia mai este însoțită de o cascadă de reacții inflamatorii și imune, de modificarea în producerea mediatorilor inflamației, însă influența acestora asupra dezvoltării leziunilor din zona gastroduodenală nu este suficient studiată, iar informațiile existente sunt contradictorii. Toate cele expuse mai sus impun necesitatea continuării studiilor particularităților clinicii și mecanismelor de dezvoltare a gastropatiilor în BPCO și căutarea unor noi metode și mijloace fundamentate patogenetic de tratament a acestora.

Scopul cercetării

Studiul particularităților clinice, indicilor statutului imunologic și citokinic în diverse variante de gastroduodenopatii pe fondal de BPCO și elaborarea unor metode efective de corecție a acestora.

Material și metode

Au fost examinați 100 pacienți cu BPCO cu evoluție medie și gravă (lotul de studiu) aflați în staționar pentru tratament în urma acutizării maladii. Lotul de comparație a fost constituit din 50 pacienți cu boală ulceroasă. Lotul de control a fost constituit din 20 indivizi clinic sănătoși. Vârsta examinațiilor

varia între 35 și 60 ani, media constituind 52,8±2,9 ani. La cea mai mare parte dintre bolnavii examinați (82-82,0%), vechimea BPCO a fost mai mare de 15 ani (vechimea medie 14,5±1,5 ani). 87 (87,0%) din examinați, conform datelor anamnezei, fumează o perioadă îndelungată de timp (în mediu 23,8±2,0 ani).

Verificarea diagnozei de BPCO și aprecierea gravității maladiei a fost efectuată în conformitate cu criteriile GOLD. Prezența BPCO trebuia confirmată anamnestic și instrumental (VEMS₁/CVF ≤ 70%, creșterea VEMS₁ ≤ 12% sau ≤ 200 ml după efectuarea testului cu β₂-agoniști). Din numărul total de examinați, 78 (78,0%) bolnavi aveau o formă de gravitate medie a maladiei (VEMS₁/CVF ≤ 70% și 50% ≤ VEMS₁ ≥ 80% din valorile normale), la 22 (22,0%) s-a constatat forma gravă a maladiei (VEMS₁/CVF ≤ 70% și 30% ≤ VEMS₁ ≥ 50% din valorile normale).

Tuturor pacienților le-a fost efectuată fibrogastroduodenoscopia cu biopsia țintită a mucoasei porțiunii antrale a stomacului, cu analiza histologică ulterioară a biopsatelor. În timpul investigațiilor endoscopice se apreciau prezența, gradul de manifestare, extinderea și localizarea schimbărilor inflamator-distructive și atrofile a mucoasei zonei gastroduodenale. Aprecierea morfologică a activității gastritei cronice și gradului de manifestare a proceselor atrofile din mucoasa gastrică a fost efectuată conform sistemului Sidney, în anul 1996. Prezența *Helicobacter pylori* s-a efectuat prin metoda bacteriologică și cu ajutorul testului rapid ureazic.

Determinarea statutului imunologic a fost efectuată până la începutul tratamentului și la ziua 12-14 a acestuia. Se studiau populații și subpopulații de limfocite (CD₃+, CD₄+, CD₈+) cu ajutorul anticorpilor monoclonali, B-limfocite și nivelurile IgA, IgM, IgG (prin metoda imunodifuziei). Determinarea concentrației TNF-α, IL-1, IL-8, IL-10 s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatică cu ajutorul analizatorului «ЭФОО».

Pentru aprecierea eficacității ozonoterapiei la pacienții cu BPCO și dereglări eroziv-ulcerose a mucoasei zonei gastroduodenale (29 persoane), aceștia au fost divizați în 2 loturi. Lotul de bază l-au constituit 15 pacienți, la care concomitent cu tratamentul medicamentos a fost efectuată ozonoterapia. În lotul martor au fost incluși 14 pacienți, cărora le-au fost administrate preparatele antisecretorii.

S-a utilizat metoda de aplicare ozonului pe mucoasa gastrică – administrarea perorală a 100-150 ml apă ozonată pe nemâncate de 2 ori în zi, timp de 10-14 zile. Ozonarea apei sa efectuat cu ajutorul ozonatorului «KVAZAR».

Prelucrarea matematică a rezultatelor studiului a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe statistice «EX-CEL» și «STATISTICA 6.0».

Rezultate și discuții

În funcție de variantele clinico-morfologice de afectare a mucoasei zonei gastroduodenale, pacienții cu BPCO au fost împărțiți în 2 loturi: primul lot a fost constituit din pacienți cu diverse variante de gastrită cronică (71 oameni), a doilea lot – din pacienți cu leziuni eroziv-ulcerose a zonei gastroduodenale (29 oameni).

Din 29 pacienți cu BPCO cu leziuni eroziv-ulcerose ale zonei gastroduodenale, la 15 (51,7%) a fost determinat ulcer gastric, iar la 6 (20,7%) – ulcer duodenal. În 37,9% cazuri au fost depistate eroziuni acute a mucoasei stomacului și în 37,9% – eroziuni duodenale. Cicatrici postulcerose a zonei gastroduodenale au fost depistate în 34,5% cazuri. La 65,5% din pacienți

schimbările eroziv-ulcerose ale zonei gastroduodenale au fost înregistrate pentru prima dată. În lotul pacienților cu BPCO s-au constatat dimensiuni semnificativ mai mari ale ulcerelor comparativ cu pacienții lotului de comparație (ulcere cu dimensiuni mai mari de 2 cm au fost depistate la 4,0% bolnavi din lotul de comparație și la 19,0% pacienți cu BPCO, p<0.05). Leziunile eroziv-ulcerose ale zonei gastroduodenale a fost semnificativ mai frecvente la bolnavii cu insuficiență respiratorie (IR) grad II (27,3% – în caz de IR grad I și 41,5% – IR grad II, p<0.05). Leziunile eroziv-ulcerose ale zonei gastroduodenale la pacienții cu BPCO era însoțită de o mai mare activitate a procesului inflamator din mucoasa gastrică comparativ cu gastritele cronice (gradul III de activitate a gastritei s-a înregistrat în respectiv 34,5% și 14,1% cazuri, p<0.05). În cazurile asocierii BPCO cu afectarea eroziv-ulcerosă a zonei gastroduodenale frecvența schimbărilor atrofile a mucoasei a fost mai mare decât în cazul gastritei cronice (65,5% și 43,7% respectiv, p<0.05).

Indicii statutului imun în gastropatii pe fon de BPCO sunt prezentați în Tabelul 1.

Tabelul 1

Indicii statutului imun în gastropatii pe fon de BPCO

Indicii statutului imun	Pacienți cu ulcer gastro-duodenal (n=50)	Pacienți cu BPCO și gastrită cronică (n=71)	Pacienți cu BPCO și leziuni eroziv-ulcerose a zonei gastro-duodenale (n=29)
Leucocite, 109/l	7,78±0,15	9,21±0,17*	9,38±0,27*
Limfocite	%	27,31±0,41	24,28 ±0,35*
	cel/μl	2135,43 ±39,04	2232,19 ±46,41
CD3+	%	56,54±0,47	54,23 ±0,41*
	cel/μl	1215,68 ±40,57	1213,67 ±28,97
CD4+	%	43,17±0,43	41,27 ±0,90*
	cel/μl	924,58 ±28,81	926,12 ±24,03
CD8+	%	25,36±0,36	26,12 ±0,25
	cel/μl	542,03 ±16,83	584,07 ±15,78
CD4/CD8		1,72±0,03	1,59±0,02
CD16(NK)	%	24,58±0,36	21,16 ±0,41*
	cel/μl	532,98 ±20,53	477,26 ±15,41*
IgA	g/l	1,84±0,02	1,76±0,03
IgM	g/l	2,43±0,01	2,62±0,02
IgG	g/l	23,10±1,81	21,85±1,74
Indice Fagocitar	%	63,34±1,94	60,73±1,72
Număr Fagocitar		5,78±0,24	5,56±0,27

Notă: * – indicii în lotul pacienților cu BPCO și patologii a zonei gastroduodenale diferă veridic de valorile obținute în lotul pacienților cu boală ulceroasă; # – indicii în lotul pacienților cu BPCO și leziuni eroziv-ulcerose a zonei gastroduodenale diferă veridic de valorile obținute la bolnavii cu BPCO și gastrită cronică.

Tabelul 2

Conținutul de citokine în serul sangvin la bolnavii examinați

Indicii	Pacienți cu ulcer gastro-duodenal (n=50)	Pacienți cu BPCO și gastrită cronică (n=71)	Pacienți cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a zonei gastro-duodenale (n=29)
IL-1 (norma – 292,51±18,0 ng/ml)	249,82 ±9,21	363,99 ±12,95*	504,52 ±16,28*#
IL-2 (norma – 204,5±19,8 ng/ml)	208,75 ±18,13	154,52 ±9,28*	138,27 ±9,81*#
IL-1 RA (norma – 685,2±6,0 ng/ml)	691,87 ±8,21	688,71 ±9,81	693,80 ±9,43
IL-10	88,49 ±4,56	112,48 ±3,73*	125,01 ±4,49*#
TNF-α	19,81 ±2,25	35,48 ±2,16*	53,41 ±5,84*#

Notă: * – indicii în lotul pacienților cu BPCO și patologie a zonei gastro-duodenale diferă veridic de valorile obținute în lotul pacienților cu boală ulceroasă; # – indicii în lotul pacienților cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase a zonei gastro-duodenale diferă veridic de valorile obținute la bolnavii cu BPCO și gastrită cronică.

Din rezultatele prezentate în Tabelul 1 poate fi observat că inițial, la bolnavii cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase, cantitatea de limfocite a constituit 22,12±0,51. În același timp s-a constatat limfopenie la 34,5% de examinați, niveluri scăzute de CD₃₊ – 50,21±0,58% (p<0,001), CD₄₊ – 39,51±0,43% (p<0,001), și predominarea CD₈₊ – 28,19±0,31% (p<0,001), micșorarea cantității de IgA până la 1,42±0,03% g/l și creșterea IgG și IgM până la 17,8±1,28% g/l și 3,8±0,04% g/l respectiv. Activitatea fagocitară a neutrofilelor a fost micșorată, manifestată prin micșorarea Numărului Fagocitar – la 4,5±0,28%. Dereglările depistate la bolnavii examinați indică o discordanță a funcționării celulelor imunocompetente, micșorarea activității proliferative și dereglarea interacțiunii cooperative a acestora. În lotul bolnavilor cu BPCO și gastrită cronică limfopenia a fost constatată doar în 7,0% cazuri (p<0,02). S-a observat o micșorare a nivelului de CD₃₊ – 54,23±0,41% (p<0,01) și CD₄₊ – 41,27±0,90% (p<0,05). Conținutul de B-limfocite și activitatea funcțională a acestora și activitatea fagocitară a neutrofilelor au fost păstrate (p=0,02). La toți bolnavii cu BPCO schimbările imunității celulare au fost veridic mai pronunțate decât la pacienții cu boală ulceroasă. Dereglările imunității celulare la bolnavii cu BPCO în asociere cu leziuni eroziv-ulceroase a

mucoasei zonei gastro-duodenale au fost mai pronunțate decât la bolnavii cu BPCO și gastrită cronică.

Conținutul de citokine în serul pacienților cu BPCO și diverse forme de gastropatii și la cei din lotul de comparație sunt prezentate în Tabelul 2.

Din rezultatele prezentate în Tabelul 2 poate fi observată o creștere mai mare atât a nivelului IL-1, cât și a IL-10 la bolnavii cu BPCO comparativ cu cei cu boală ulceroasă. De asemenea, s-a constatat o dependență directă între creșterea nivelurilor tuturor citokinelor și a gradului de manifestare a insuficienței respiratorii (IL-1 – r=0,527; IL-2 – r=0,576; THF-α – r=0,564; IL-10 – r=0,502). Trebuie menționat și faptul că dezechilibrul citokinic este mai pronunțat în cazul pacienților cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase ale mucoasei zonei gastro-duodenale decât la cei cu BPCO și gastrită cronică (p<0,001).

Analizând nivelurile IL-1 poate fi observat conținutul crescut al acestui mediator la bolnavii cu BPCO din ambele grupuri, creșterea fiind însă mai pronunțată la pacienții cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase ale zonei gastro-duodenale (363,99±12,95 ng/ml pentru bolnavii cu BPCO și gastrită cronică și 504,52±16,28 ng/ml pentru bolnavii cu BPCO și leziuni eroziv-ulceroase ale zonei gastro-duodenale). Micșorarea conținutului de IL-2 a fost observată în ambele grupuri de bolnavi cu BPCO – nivelul acestui mediator a fost semnificativ mai scăzut la bolnavii cu leziuni eroziv-ulceroase ale zonei gastro-duodenale (154,52±9,28 ng/ml și 138,27±9,81 ng/ml respectiv). Nivelul de IL-1 RA a fost ridicat la examinați însă diferențe veridice nu au fost constatate.

Pentru aprecierea eficacității terapiei administrate, s-a estimat termenii cicatrizării defectelor, dinamica activității gastritei cronice și, de asemenea, modificările indicilor imunității, în funcție de terapia utilizată.

Indicele cumulativ al simptomelor stadiilor I și II ale BPCO înainte de tratamentul bolnavilor din loturile de bază și martor a constituit 1,73±0,14 și 1,72±0,12 puncte (p>0,1), 1,91±0,13 și 1,93±0,13 puncte (p>0,1) respectiv.

Datele despre gradul de accentuare a simptomelor respiratorii și dinamica acestora după 2 săptămâni de tratament sunt prezentate în Tabelul 3.

Din datele prezentate în tabel poate fi remarcat că la pacienții ce-au primit ozonoterapie deja către ziua a 7-a de tratament se observă o scădere evidentă a gradului de accentuare a simptomelor respiratorii; către ziua a 14-a indicele cumulativ general s-a micșorat de la 1,91±0,13 până la 0,71±0,12 (p<0,001). La bolnavii lotului martor o diminuare veridică a simptomaticeii s-a observat doar către ziua a 14-a de tratament, iar indicele cumulativ general s-a micșorat de la 1,93±0,13 până la 0,99±0,14 (p<0,05).

Tabelul 3

Dinamica gradului de accentuarea (în puncte) a simptomelor respiratorii după 2 săptămâni de tratament

Simptoame respiratorii în puncte	Lotului de bază (n=15)		Lotului martor (n=14)	
	Datele inițiale	După tratament	Datele inițiale	După tratament
Tusea	2,18±0,14	0,84±0,15***	2,21±0,12	1,15±0,15**
Expectorația sputei	2,12±0,13	0,96±0,11***	2,18±0,15	1,17±0,14***
Dispneea	2,09±0,13	0,81±0,12***	2,08±0,14	1,20±0,16***
Raluri uscate deasupra plămânilor	2,04±0,18	0,54±0,13***	2,07±0,16	1,13±0,15***
Simptomatologie nocturnă	1,08±0,14	0	1,09±0,15	0,33±0,10***
Indice cumulativ	1,91±0,13	0,71±0,12***	1,93±0,13	0,99±0,14*

Remarcă: *** - p<0,001 diferența indicilor între datele inițiale și peste 14 zile de tratament este statistic veridică

Pe fondal aplicării terapiei standard și administrarea concomitentă a ozonului, micșorarea sau diminuarea totală a sindromului algic peste 4-5 zile de la începutul tratamentului s-a constatat la 3 (20,0%) pacienți, în lotul martor – la 1 (7,2%) pacient, micșorarea intensității sindromului duror s-a apreciat la 10 (66,6%) pacienți din lotul de bază și la 7 (50,0%) pacienți din lotul martor. În pofida terapiei medicamentoase utilizate, durerea a rămas la același nivel de intensitate la 6 (42,8%) pacienți din lotul martor. Termenul mediu de jugulare a sindromului duror la pacienții lotului de bază a constituit $14,8 \pm 0,9$ zile, în lotul martor – $20,5 \pm 0,7$ zile; $p < 0,001$.

Manifestările principale ale sindromului dispepsiei gastrice au dispărut în a 6-7-a zi de tratament la 11 (73,4%) pacienți din lotul de bază și 6 (42,8%) pacienți din lotul martor, s-au micșorat la 2 (13,3%) și la 5 (35,7%) consecutiv, au rămas de aceiași intensitate la 2 (13,3%) pacienți ai lotului de bază și la

Tabelul 4

Eficacitatea clinică a diferitor scheme de tratament

Indicatorii	Lotului de bază (n=15)	Lotului martor (n=14)
Durata medie de jugulare a sindromului duror, zile	$14,8 \pm 0,9^{***}$	$20,5 \pm 0,7$
Durata medie de jugulare a sindromului dispeptic, zile	$15,2 \pm 0,8^{***}$	$19,7 \pm 0,6$
Cicatrizarea ulcerului peste 10 zile, % din lot	4 (26,7%)	2 (14,3%)
Cicatrizarea ulcerului 14 zile, % din lot	5 (33,3%)	3 (21,4%)
Cicatrizarea ulcerului 21 zile, % din lot	6 (40,0%)	8 (57,1%)
În total, %	15 (100%)	13 (92,8%)

Remarcă: *** – $p < 0,001$ diferența indicilor între loturi este statistic veridică

Tabelul 5

Indicii imunității celulare la pacienții cu asocierea BPCO și leziunilor eroziv-ulceroase a zonei gastroduodenale în procesul de tratament.

Indicii imunității celulare	Lotului de bază (n=15)		Lotului martor (n=14)		
	Datele inițiale	După tratament	Datele inițiale	După tratament	
Leucocite 10 g/l	$9,35 \pm 0,74$	$7,18 \pm 0,83^*$	$9,38 \pm 0,43$	$7,24 \pm 0,54^*$	
Limfocite	%	$22,21 \pm 0,54$	$24,37 \pm 0,59^*$	$22,48 \pm 0,37$	
	cl/μl	$2068,31 \pm 43,81$	$2259,19 \pm 43,17^*$	$2064,78 \pm 47,61$	$2174,49 \pm 56,26$
CD3	%	$50,67 \pm 0,69$	$54,83 \pm 0,31^*$	$50,27 \pm 0,73$	$52,74 \pm 0,43$
	cl/μl	$1063,47 \pm 32,24$	$1284,71 \pm 25,38^*$	$1052,65 \pm 46,71$	$1168 \pm 35,28$
CD4	%	$39,31 \pm 0,41$	$41,99 \pm 0,31^*$	$39,75 \pm 0,62$	$40,31 \pm 0,46$
	cl/μl	$819,31 \pm 27,19$	$948,41 \pm 26,73^*$	$833,15 \pm 39,21$	$872,31 \pm 33,19$
CD8	%	$28,45 \pm 0,31$	$26,67 \pm 0,42^*$	$28,93 \pm 0,29$	$27,11 \pm 0,59$
	cl/μl	$569,38 \pm 24,21$	$585,34 \pm 25,04$	$579,54 \pm 21,97$	$589,83 \pm 23,98$
CD4 / CD8		$1,4 \pm 0,04$	$1,62 \pm 0,07^*$	$1,46 \pm 0,03$	$1,52 \pm 0,06$
CD16	%	$18,99 \pm 0,43$	$20,03 \pm 0,49$	$18,55 \pm 0,49$	$20,57 \pm 0,29$
	cl/μl	$359,58 \pm 19,07$	$449,15 \pm 17,83$	$387,64 \pm 18,37$	$438,21 \pm 21,27$

Remarcă: *** - $p < 0,01$ indicii între datele inițiale și după cura de tratament sunt statistic veridice.

3 (21,5%) pacienți ai lotului martor. Durata medie de jugulare a sindromului dispeptic la pacienții lotului de bază a constituit $15,2 \pm 0,8$ zile, la pacienții lotului martor – $19,7 \pm 0,6$ zile; $p < 0,001$.

Eficacitatea clinică a diferitor scheme de tratament la pacienții lotului de bază și a lotului martor este prezentată în Tabelul 4.

Din datele ilustrate în Tabelul 4 este evident, că la pacienții lotului martor dispariția sindromului duror și dispeptic a fost observată cu 5-6 zile mai târziu, decât la pacienții lotului de bază. În a 10-a zi de tratament cicatrizarea defectului ulceros a fost constatată la 4 (26,7%) pacienți din lotul de bază și la 2 (14,3%) pacienți ai lotului martor, în a 21-a zi de tratament – la toți pacienții lotului de bază și numai la 13 (92,8%) pacienți din lotul martor defectul ulceros s-a cicatrizat complet. În aceasta perioadă la 1 (7,2%) pacient al lotului martor cicatrizarea defectului ulceros a fost incompletă, ceea ce se explică prin prezența patologiilor respiratorii grave și eficacitatea insuficientă a terapiei antiulceroase.

Dinamica indicilor imunității celulare la pacienții cu BPCO și asocierea leziunilor eroziv-ulceroase ale zonei gastroduodenale la utilizarea diferitor forme de tratament, sunt ilustrate în Tabelul 5.

Concomitent cu efectul clinic pozitiv la pacienți ambilor loturi s-au observat schimbări pozitive ai indicilor statutului imun (Tabelul 5). Așadar, în lotul pacienților care a administrat ozonoterapia, conținutul relativ a limfocitelor statistic a crescut esențial, a fost stabilită creșterea semnificativă a cantității T-limfocitelor totale ($p < 0,05$), numărul relativ a T-limfocitelor activi ($p < 0,01$). Măsurile efectuate au condiționat majorarea cantității CD4-limfocitelor (de la $39,31 \pm 0,41$ până la $41,99 \pm 0,31$; $p < 0,01$). Dinamica pozitivă a conținutului T-limfocitelor a fost însoțită de majorarea indicelui imunoregulator, care s-a mărit de la $1,40 \pm 0,04$ până la $1,62 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). Complexele imunocirculante s-au micșorat de la $118,3 \pm 0,2$ până la $97,5 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), concentrația complementului s-a mărit de la $27,3 \pm 0,2$ până la $33,4 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). În procesul tratamentului complex cu utilizarea ozonului, s-au observat schimbările pozitive ale indicilor imunoglobulinelor. Așadar Ig M au scăzut de la $1,89 \pm 0,04$ g/l până la $1,64 \pm 0,03$ g/l; Ig G și Ig A – de la $13,24 \pm 0,72$ până la $9,0 \pm 0,54$ g/l, $p < 0,01$ și de la $3,9 \pm 0,12$ g/l până la $2,30 \pm 0,01$ g/l respectiv ($p < 0,001$). La pacienții lotului martor de asemenea se observau schimbări pozitive ai indicilor imunității celulare și umorale, dar diferența indicilor a fost statistic nesemnificativă.

Dinamica indicilor POL-SAO în timpul curei de tratament

Indicii	Lotului de bază (n=15)		Lotului martor (n=14)	
	Datele inițiale	După tratament	Datele inițiale	După tratament
Dialdehida Malonică	7,51±0,21	5,21±0,19***	7,62±0,24	6,58±0,21
Conjugate Dienice	1,64±0,06	1,27±0,08***	1,68±0,07	1,49±0,09
Conjugate Trienice	0,213±0,04	0,113±0,02***	0,214±0,06	0,197±0,07
Baze Schiff	18,24±0,31	15,01±0,25***	18,31±0,42	16,48±0,24
Catalaza	11,28±0,46	14,81±0,52***	11,34±0,51	12,51±0,43
Glutation reductza	17,27±1,02	25,51±1,08***	17,01±1,03	21,43±1,07
Superoxiddismutaza	3,04±0,18	4,12±0,17***	3,09±0,21	3,76±0,24

Remarcă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ diferența indicilor între datele inițiale și peste 14 zile de tratament este statistic veridică

Ozonoterapia a acționat favorabil asupra spectrului lipidic al sângelui, ce s-a manifestat prin micșorarea nivelului colesterolului total de la $6,02 \pm 0,38$ până la $5,03 \pm 0,18$ mmol/l (cu 16,4%, $p < 0,01$), trigliceridelor de la $3,11 \pm 0,21$ până la $2,54 \pm 0,15$ mmol/l (cu 18,3%, $p < 0,05$). În lotul martor au fost observate schimbări pozitive analogice, datele fiind mai puțin exprimate: nivelul colesterolului total a scăzut de la $6,05 \pm 0,27$ până la $5,69 \pm 0,31$ mmol/l (cu 5,9%, $p > 0,1$), trigliceridele – de la $3,13 \pm 0,19$ până la $2,87 \pm 0,25$ mmol/l (cu 8,3%, $p > 0,1$). Incluzerea în tratamentul de bază a ozonului a contribuit la schimbări veridice a indicilor POL-SAO, în timp ce la bolnavii lotului martor s-a remarcat doar tendința spre ameliorare, fără schimbări semnificative (Tabelul 6)

După finalizarea tratamentului cu ozonoterapie la pacienții investigați s-au semnalat schimbări pozitive semnificative în sistemul POL-SAO și atingând nivelul normal. În acest timp superoxidismutaza (SOD) s-a majorat de la $2,17 \pm 0,16$ până la $4,50 \pm 0,22$ un. convenționale (cu 25%, $p < 0,01$). La pacienții lotului martor către această perioadă de supraveghere în indicii POL-SAO schimbări esențiale nu au fost înregistrate, dar totuși a fost semnalată o tendința neesențială spre ameliorarea lor.

Diminuarea manifestărilor clinice ale maladiei, atât stabilizarea indicilor imunității celulare și umorale, cât și a sistemului antioxidant a organismului după ozonoterapie, s-au reflectat favorabil asupra indicilor calității vieții pacienților. Așa dar dinamica creșterii specifice a toleranței la efort fizic s-a mărit de la $35,92 \pm 2,40$ până la $45,21 \pm 2,55$, $\Delta\% + 25,91$; activitatea fizică avea o tendință spre majorare de la $32,12 \pm 2,38$ până la $44,38 \pm 2,70$, $\Delta\% + 38,16$; starea generală a sănătății s-a schimbat de la $32,48 \pm 2,65$ până la $36,81 \pm 3,10$, $\Delta\% + 13,33$. În lotul martor schimbări semnificative în indicii calității vieții nu au fost realizate.

Prin urmare, administrarea ozonoterapiei în tratamentul complex al eroziunilor acute și ulcerelor peptice ale zonei gastroduodenale pe fondal BPCO, micșorează perioada epitelizării defectelor eroziv-ulceroase, micșorează activitatea procesului inflamator în mucoasa gastrică și duce la ameliorarea indicilor homeostazei imune.

Concluzii

1. BPCO are o acțiune negativă asupra funcțiilor imunității celulare, care se manifestă prin discordanța funcționării celulelor imunocompetente, micșorarea activității proliferative și dereglarea interacțiunii cooperative a acestora.

2. Leziunile eroziv-ulceroase ale mucoasei zonei gastroduodenale pe fondal de BPCO cauzează dereglări mai pronunțate a indicilor statutului imunologic și citokinic comparativ cu gastrita cronică pe fondal de BPCO.

3. Incluzerea serului fiziologic ozonat în tratamentul complex al eroziunilor acute și ulcerelor peptice ale zonei gastroduodenale asociat cu BPCO reduce termenii de jugulare a sindromului algic și a sindromului dispeptic și epitelizarea defectelor eroziv-ulceroase.

4. Pentru a obține un efect clinic pozitiv și stabil la pacienții cu leziuni peptice a mucoasei zonei gastroduodenale pe fondal BPCO, folosirea ozonului în tratamentul complex este un argument în favoarea utilizării pe larg a acestei metode în calitate de remediu suplimentar în tratarea acestei categorii de bolnavi.

Bibliografie

- AGUSTI, A. G., NOGUERA, A., SAULEDA, I. et al., *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur. Respir. J., 2007; 21:347-360.
- AGUSTI, A. G., *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease*. Proc. Am. Thorac. Soc., 2005; 2:367-370.
- ANDREASSEN, H., VESTBO, I., *Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective*. Eur. Respir. J., 2003; 22 (suppl. 46):2s-4s.
- АВДЕЕВ, С. Н., *Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание*. Пульмонология., 2007; 2:104-116.
- ЧУЧАЛИН, А. Г., БЕЛЕВСКИЙ, А. С., ЧЕРНЯК, Б. А., АЛЕКСЕЕВА, Я. Г., ТРОФИМЕНКО, И. Н., ЗАЙЦЕВА, А. С., *Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ»*. Пульмонология., 2005; 1:93-101.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL DEFECTULUI SEPTAL VENTRICULAR ASOCIAT CU VALVULOPATIE TRICUSPIDIANĂ

SURGICAL TREATMENT OF VENTRICULAR SEPTAL DEFECT ASSOCIATED WITH TRICUSPID VALVE INSUFFICIENCY

Rezumat

După datele literaturii de la 10 până la 30% dintre pacienții cu defect septal ventricular (DSV) localizat, în special, în regiunea septului interventricular perimembranos pot dezvolta incompetența valvei tricuspide. Material și metode. În lotul de bolnavi cu DSV asociat cu IT, operați în Centrul de Chirurgie a Inimii pe parcursul anilor 2001-2006, au fost incluși 25 de pacienți cu vârsta medie de $80,9 \pm 20,5$ luni. Greutatea medie a pacienților din acest grup a fost $19,3 \pm 3,2$ kg și varia în limitele 4-68 kg. În 15 (60,0%) cazuri s-a diagnosticat insuficiența valvei tricuspide de gradul II, în 8 (32,0%) cazuri - insuficiența valvei tricuspide de gradul III și în 2 (8,0%) cazuri - insuficiența valvei tricuspide de gradul IV. Concomitent cu plastia DSV, la toți pacienții s-a efectuat și repararea valvei tricuspide: la 4 (16,0%) pacienți s-a efectuat plastia VT De Vega, la 12 (48,0%) pacienți - comisuroplastia, la 1 (4,0%) pacient - suturare de cleft, la 1 (4,0%) pacient - plastia VT De Vega și comisuroplastia, la 7 (28,0%) pacienți - comisuroplastia și suturare de cleft. La etapa postoperatorie s-a ameliorat semnificativ tabloul clinic: s-au redus dispneea (de la 91,7% cazuri la 8,3% cazuri), palpitațiile (de la 91,7% cazuri la 33,3% cazuri) și edemele periferice (de la 10,8% cazuri la 4,2% cazuri). Numărul de pacienți cu insuficiență cardiacă NYHA 1, care la etapa preoperatorie nu s-a determinat nici la un pacient cu DSV asociat cu IT, a crescut postoperator de la 0 la 54,2% pacienți, NYHA 2 s-a redus de la 60,0% la 41,7% pacienți, NYHA 3 - de la 36,0% la 4,2% pacienți. Concluzii. În marea majoritate de cazuri s-a utilizat metoda prin sutură la comisura antero-septală. Această procedură chirurgicală este simplă, necostisitoare, nu durează mai mult de 5-10 min., practic lipsită de complicații și diminuează semnificativ regurgitarea tricuspidiană.

Liviu Maniuc

IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Summary

Tricuspid valve regurgitation occurs till 10% of cases in association with ventricular septal defect (VSD) especially its perimembranos localization.

Methods. Between 2001 and 2006, 25 patients whose ages averaged $80,9 \pm 20,5$ months underwent tricuspid annuloplasty within correction of VSD in Centre of Cardiac Surgery of Republic of Moldova. The patients weight were $19,3 \pm 3,2$ kg and in limits of 4-68 kg. There were regurgitation of II grade of tricuspid valve in 15 (60,0%) of cases, regurgitation of III grade in 8 (32,0%) of cases and regurgitation of IV grade in 2 (8,0%) of cases. Within correction of VSD there was plastia of tricuspid valve performed: in 4 cases (16, 0%) of patients plastia of tricuspid valve De Vega, in 12 cases (48,0%) of patients comisuroplastia, in 1 case (4,0%) of patients comisuroplastia and suture of cleft, in 1 case (4,0%) of patients plastia of tricuspid valve De Vega and comisuroplastia, in 7 cases (28,0%) of patients comisuroplastia and suture of cleft. After operation the clinic state of patients improved significantly: asthma reduced from 91,7% of cases till 8,3% of cases, cases of tachycardia reduced from 91,7% till 33,3% of cases and other cardiac failure symptoms from 10,8 % till 4,2% of cases. The number of patients with cardiac failure after NYHA classification class I was present after operation in 54,2% of cases comparative with its absence before operation, class 2 diminished from 60,0% to 41,7% of cases, class 3 from 36,0% to 4,2% of cases. Conclusions: In most commonly cases additional sutures were applied to approximate the septal and anterior leaflet close to the commissure. It is simple, reliable, inexpensive, time not more than 5-10 min. and in our experience free of complications in correction of tricuspid valve insufficiency

Introducere

Insuficiența tricuspidiană (IT) congenitală izolată se întâlnește foarte rar și constituie după diferite surse aproximativ 0,3 -0,6 % dintre toate malformațiile cardiace congenitale (MCC). Mult mai frecvent IT are caracter secundar ca consecință și complicație a altor anomalii cardiace congenitale.[16,20] Dintre afecțiunile care pot provoca insuficiența tricuspidiană secundară în MCC pe primul plan sunt diferite forme de obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului drept (stenoza arterei pulmonare, tetralogia Fallot ș.a.) și anomaliile cu șuntare stânga-dreapta (defectul septal ventricular (DSV), canalul atrio-ventricular, canalul arterial permeabil, comunicarea aorto-pulmonară ș.a.) asociate cu dezvoltarea și progresarea rapidă a hipertensiunii pulmonare. [3,8,10]

Ca rezultat, are loc simultan cu dilatarea ventriculară dreaptă și dilatarea inelului fibros tricuspidian, cuspele valvei tricuspide nu mai pot închide eficient orificiul valvular în sistola ventriculară și apare în acest caz un defect de coaptare a cuspelor cu regurgitare tricuspidiană.[12,18] Conform datelor de literatură hipertensiunea pulmonară cu o presiune sistolică în ventriculul drept mai mare de 45 mm Hg este cert un factor predictor pentru apariția insuficienței tricuspidiene. [7,11]

Prolapsul valvei tricuspide anatomic reprezentată prin exces de țesut și displazie a cuspelor este o altă cauză care determină apariția regurgitației în poziția tricuspida, se întâlnește paralel la 20% din pacienții cu prolaps al valvei mitrale (și dacă, din punct de vedere statistic, este bine cunoscută cota parte bolnavilor

cu prolaps de valvă mitrală ne putem închipui și numărul bolnavilor cu afecțiuni tricuspidiene de acest tip). [21,24]

În insuficiența tricuspidiană congenitală pot fi, de asemenea, depistate și leziuni organice reprezentate prin clefturi sau hipoplazii ale cuspelelor, degenerare mixomatoasă a VT, anomalii de dezvoltare a aparatului hordal subvalvular, afecțiuni inflamatorii cauzate de endocardita bacteriană. [4,13,20] De asemenea, apariția insuficienței tricuspide organice la copii poate fi ca consecință a implantării de „pace-maker” permanent după corecția chirurgicală a MCC, folosind electrozi endocardiali ventriculari, complicație întâlnită la circa 42% dintre acești pacienți. Electrozii de „pace-maker” sunt factori de risc pentru apariția IT tardive, dar nu precoce, iar mecanismul apariției IT este următorul:

- firele de „pace-maker” se pot fixa pe una dintre cuspe, înrăutățindu-le mobilitatea;
- pot perfora cuspele;
- în jurul electrozilor se pot forma trombi organizați, care fixează cuspele; [8,14]

După datele literaturii de la 10 până la 30% dintre pacienții cu defect septal ventricular (DSV) localizat, în special, în regiunea septului interventricular perimembranos pot dezvolta incompetența valvei tricuspide. [10,23] Autorii descriu următoarele cauze ale apariției IT la acești pacienți:

1. Hipertensiunea pulmonară avansată, care se instalează rapid la pacienții cu șuntări masive.
2. Dilatarea ventriculului drept și a inelului VT
3. Formarea de aneurism al cuspei septale sau anterioare cu exces de țesut și prolabarea lor, ce pot obtura parțial DSV, sau pot fi parte componentă a mecanismului închiderii spontane a DSV.
4. Traversarea multiplă și încrucișată a DSV de cordaje anormale tricuspidiene, care pot fi afectate de jetul stângadreapta, rezultând în rupturi spontane ale acestora.
5. Localizarea DSV tip „inlet”, care de regulă se asociază cu cleft al cuspei septale.
6. Deteriorarea cuspelelor anterioare și septale al VT de getul turbulent sanguin, care duce la deformarea și îngroșarea cuspelelor. [10,20,23]

Hipertensiunea venoasă sistemică reprezintă consecința principală a regurgitației tricuspidiene de diferit grad. Ca urmare, apar jugularele turgiscente, ficatul mărit de stază cu disfuncția acestuia, ascita, edeme periferice, aritmii. Insuficiența valvei tricuspide devine extrem de proeminentă când progresează disfuncția ventriculară dreaptă, finalizând cu o deteriorare ireversibilă a funcției ventriculului drept. Disfuncția ventriculară dreaptă, la rândul ei, provoacă dilatarea pasivă a inelului valvular tricuspidian, hipertensie anormală a hordelor ce poate duce la rupturi spontane de cordaje și regurgitare tricuspidiană masivă. [6,11,21]

Metodele de diagnostic folosite în evaluarea pacienților cu DSV asociat cu valvulopatie tricuspidiană includ electrocardiografia, radiografia toracică și ecocardiografia cu Doppler. Cea mai utilă și performantă metodă la moment în aprecierea morfologiei și severității afectării acestei valve este ecocardiografia transesofagiană, mult mai rar se utilizează cateterismul cardiac și ventriculografia dreaptă. [3,14,21]

Scopul studiului constă în evaluarea comparativă a diverselor tactici și metode de corecție chirurgicală a defectului septal ventricular asociat cu insuficiența tricuspidiană și elaborarea algoritmului optimal de tratament al acestor bolnavi.

Materiale și metode

În lotul de bolnavi cu DSV asociat cu IT, operați în Centrul de Chirurgie a Inimii pe parcursul anilor 2001-2006, au fost incluși 25 de pacienți (12 femei și 13 bărbați) cu vârsta medie de 80,9±20,5 luni (de la 4 luni la 35 de ani). Greutatea medie a pacienților din acest grup a fost 19,3±3,2 kg și varia în limitele 4-68 kg. Din totalul pacienților cu DSV asociat cu IT, 15 (60,0%) au fost diagnosticați activ, 1 (4,0%) – pasiv și 9 (36,0%) – simptomatic.

Analiza tabloului clinic la pacienții cu DSV asociat cu IT a constatat, că cele mai frecvente acuze sunt dispneea (în 22 – 88,0% cazuri) și palpitațiile (în 22 – 88,0% cazuri) (Figura 1). Examenul obiectiv a remarcat stare generală compensată – în 6 [24,0%] cazuri, stare generală subcompensată – în 12 (48,0%) cazuri și stare generală decompensată – în 6 (24,0%) cazuri, cianoză – în 9 (36,0) cazuri, edeme periferice – în 5 (20,0%) cazuri, hepatomegalie – în 11 (44,0%) cazuri.

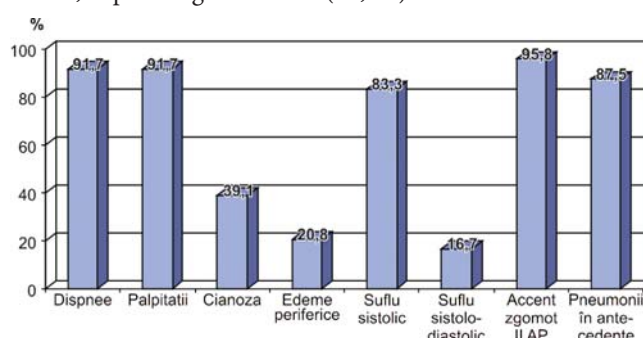


Fig.1. Tabloul clinic la pacienții cu DSV asociat cu IT

Evaluarea datelor anamnestice a pacienților cu DSV asociat cu IT confirmă prezența pneumoniilor în antecedente în 21 (84,0%) cazuri și a acceselor hipoxice – în 1 (4,0%) cazuri. HTP a fost diagnosticată la 21 (84,0%) dintre pacienții cu DSV asociat cu IT incluși în studiu. La examenul electrocardiografic ritm sinusal s-a constatat la 15 (60,0%) cazuri, tahicardie sinusală – în 10 (40,0%) cazuri și bloc atrio-ventricular de gradul I – în 5 (20,0%) cazuri. Pe traseul electrocardiografic la toți pacienții examinați s-au depistat semne de hipertrofie ventriculară: în 12,0% cazuri - hipertrofie ventriculară dreaptă, în 48,0% cazuri - hipertrofie ventriculară stângă și în 40,0% cazuri - hipertrofie biventriculară. (Figura 2)

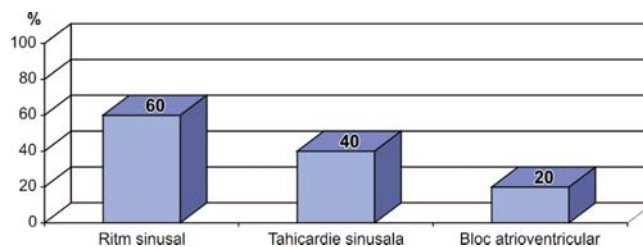


Fig. 2. Frecvența tulburărilor de ritm (%) la pacienții cu DSV asociat cu IT

Insuficiența cardiacă a fost constatată la toți pacienții. Insuficiența cardiacă NYHA 1 nu s-a depistat, insuficiența cardiacă NYHA 2 s-a identificat la 15 (60,0%) pacienți, NYHA 3 - la 9 (36,0%) pacienți și NYHA 4 - la 1 (4,0%) pacient (Figura 3). Valoarea indicelui cardiotoracic era crescută la toți pacienții cu DSV asociat cu IT: la 2 (8,0%) pacienți era în limitele 41-50, la 13 (52,0%) pacienți era în limitele 51-60 și la 10 (40,0%) pacienți era mai mare de 60. Valoarea medie a indicelui cardiotoracic în acest lot de pacienți a constituit

59,9±1,3 (Figura4) Examenul ecocardiografic a demonstrat creșterea dimensiunilor cordului la pacienții DSV asociat cu IT, fapt determinat atât de mărirea cavităților drepte, cât și de mărirea cavităților stângi.

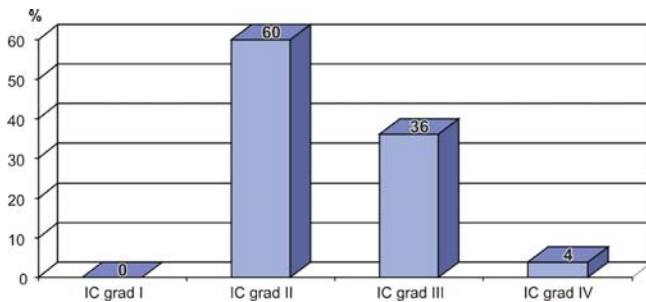


Fig. 3. Frecvența insuficienței cardiace (NYHA) la pacienții cu DSV asociat cu IT

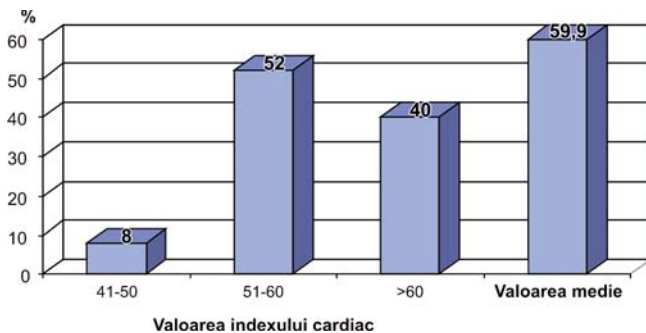


Fig. 4. Frecvența valorii indicelui cardiotoracic la pacienții cu DSV asociat cu IT

În general, cavitățile drepte erau mărite la 20 din 25 (80,0%) de pacienți, iar cavitățile stângi - la 22 din 25 (91,7%) de pacienți. Creșterea izolată a dimensiunilor cordului drept s-a depistat la 1 (4,0%) pacienți, creșterea izolată a dimensiunilor cordului stâng - la 4 (16,0%) pacienți și creșterea dimensiunilor ambelor cavități - la 19 (76,0%) pacienți. Dimensiuni normale ale cavităților cordului s-au constatat doar la 1 (4,0%) pacient.

În 15 (60,0%) cazuri s-a diagnosticat insuficiența valvei tricuspide de gradul II, în 8 (32,0%) cazuri - insuficiența valvei tricuspide de gradul III și în 2 (8,0%) cazuri - insuficiența valvei tricuspide de gradul IV.

Așadar, evaluarea rezultatelor clinice ale pacienților cu DSV asociat cu IT confirmă starea de sănătate agravată cu tablou clinic accentuat, dereglări de ritm și de conductibilitate, insuficiență cardiacă, antecedente frecvente de pneumonii și accese hipoxice, care în unele cazuri se termină cu moarte subită. Starea generală a pacienților cu DSV asociat cu IT este mai gravă, comparativ cu pacienții cu DSV izolat, prin tabloul clinic mai accentuat, insuficiența cardiacă mai severă și dereglările hemodinamice mai semnificative, care contribuie la instalarea mai rapidă și mai frecventă a HTP ireversibile cu contraindicații pentru intervențiile chirurgicale.

Operațiile au fost efectuate simultan, abordul chirurgical fiind prin sternotomie, conectare standard a aparatului de circulație extracorporeală cu canulare bicavală în condiții de hipotermie moderată sau normotermie. Rezultatele postoperatorii imediate au fost apreciate la 25 de bolnavi cu DSV asociat cu IT. Estimarea tipului DSV a constatat în 20 (80,0%) cazuri DSV perimembranos, în 1 (2,8%) cazuri - DSV muscular și în 4 (16,0%) cazuri - DSV subvascular. În funcție de mărimea defectului la 6 (24,0%) pacienți s-a depistat DSV cu dimensiunea sub 5 mm, la 8 (32,0%) pacienți - DSV cu dimensiunea 6-10 mm și la 11 (44,0%) pacienți - DSV cu dimensiunea 11-20 mm. Din totalul de pacienți operați cu DSV

asociat cu IT la 13 (52,0%) s-a efectuat plastia defectului prin suturare și la 11 (44,0%) pacienți - plastia defectului cu petec sintetic. La 1 (4,0%) pacient pentru plastia DSV s-a utilizat xenopericardul bovin. Durata medie de circulație extracorporeală a constituit 64,8±6,4 minute (de la 12 minute la 156 de minute), timpul mediu de clampare a aortei - 51,2±5,5 minute (de la 8 minute la 127 de minute). Perioada medie de ventilare mecanică a fost de 12,2±1,2 ore (de la 4 la 26 de ore).

Abordul chirurgical pentru plastia defectului septal ventricular s-a efectuat în 21 (95,5%) cazuri prin AD și într-un caz (4,5%) - prin AD și AP. Corecția simultană a DSV și IT s-a efectuat la 23 (92,0%) pacienți și corecția în două etape a acestor vicii - la 2 (8,0%) pacienți. 22 (88,0%) pacienți au suportat corecție primară și 3 (12,0%) pacienți - corecție repetată după îngustarea AP. În 4 (16,0%) cazuri pentru o vizualizare mai perfectă a marginilor defectului s-a detașat cuspa septală a VT.

La finele intervenției chirurgicale ritmul cardiac s-a restabilit de sinestător în majoritatea cazurilor (21 - 84,0%) și doar în 4 (16,0%) cazuri pentru restabilirea ritmului cardiac s-a folosit defibrilarea. În perioada postoperatorie precoce pentru normalizarea ritmului cardiac la 9 (37,5%) pacienți a fost folosită electrocardiostimularea temporară. Electrocardiostimularea permanentă în perioada postoperatorie tardivă nu a necesitat nici un pacient.

Recanalizarea DSV nu s-a constatat, însă sunt rezidual s-a depistat la 4 (16,0%) pacienți. Resternotomii, cauzate de hemoragii postoperatorii în primele zile după intervenția chirurgicală, au necesitat 2 (8,0%) pacienți.

Concomitent cu plastia DSV, la toți pacienții s-a efectuat și repararea valvei tricuspide: la 4 (16,0%) pacienți s-a efectuat plastia VT De Vega, la 12 (48,0%) pacienți - comisuroplastia, la 1 (4,0%) pacient - suturare de cleft, la 1 (4,0%) pacient - plastia VT De Vega și comisuroplastic, la 7 (28,0%) pacienți - comisuroplastic și suturare de cleft. Așa dar în marea majoritate de cazuri - 19 (76,0%) s-a utilizat metoda prin sutură la comisura antero-septală.

Au fost înregistrate 4 (16,0%) cazuri de tahicardie sinusală, 4 (16,0%) cazuri de bradicardie sinusală, 13 (52,0%) cazuri de bloc de ram drept, 1 (4,0%) caz de bloc de ram stâng și 1 (4,0%) caz de bloc atrioventricular de gradul III tranzitor. Extrasistolii nu s-au constatat. Electrocardiostimularea temporară s-a aplicat la 11 (44,0%) pacienți. Ulterior, la 24 (96,0%) pacienți operați s-a stabilit ritm sinusal.

Pneumonii la etapa postoperatorie s-au depistat la 7 (30,4%) pacienți, pleurezii - la 5 (21,7%) pacienți, pericardite exudative - la 3 (12,0%) pacienți, infectarea plăgii - la 1 (4,0%) pacient, insuficiența cardiacă - la 7 (28,0%) pacienți, insuficiența respiratorie - la 3 (12,5%) pacienți. (Tabelul 1)

Tabel 1
Frecvența complicațiilor postoperatorii la pacienții operați cu DSV asociat cu IT

Complicația	abs.	%
Dereglări de ritm	8	32,0
Dereglări de conductibilitate	15	60,0
Bloc atrio-ventricular complet	1	4,0
Hemoragii postoperatorii	2	8,0
Pneumonii	7	30,4
Pleurezii	5	21,7
Pericardite exudative	3	12,0
Șunt rezidual	4	16,0

Supurarea plăgii	1	4,0
------------------	---	-----

Valoarea medie a indicelui cardiotoracic în dinamică s-a redus de la 59,9±1,3 la etapa preoperatorie până la 57,4±1,2 la etapa postoperatorie.

La etapa postoperatorie s-a ameliorat semnificativ tabloul clinic: s-au redus dispneea (de la 91,7% cazuri la 8,3% cazuri), palpitațiile (de la 91,7% cazuri la 33,3% cazuri) și edemele periferice (de la 10,8% cazuri la 4,2% cazuri), au dispărut accesele hipoxice (Figura 5).

Modificări pozitive și semnificative s-au constatat în dinamica gradului de insuficiență cardiacă. Numărul de pacienți cu insuficiență cardiacă NYHA 1, care la etapa preoperatorie nu s-a determinat nici la un pacient cu DSV asociat cu IT, a crescut postoperator de la 0 la 54,2% pacienți, NYHA 2 s-a redus de la 60,0% la 41,7% pacienți, NYHA 3 - de la 36,0% la 4,2% pacienți și NYHA 4 nu s-a modificat - 4,0% și 4,0% pacienți (Figura 6).

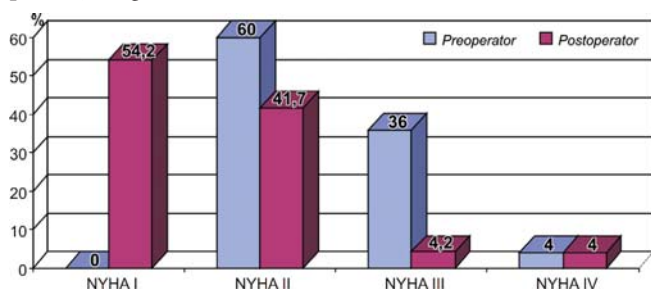


Fig. 5. Dinamica insuficienței cardiace la pacienții operați cu DSV asociat cu IT

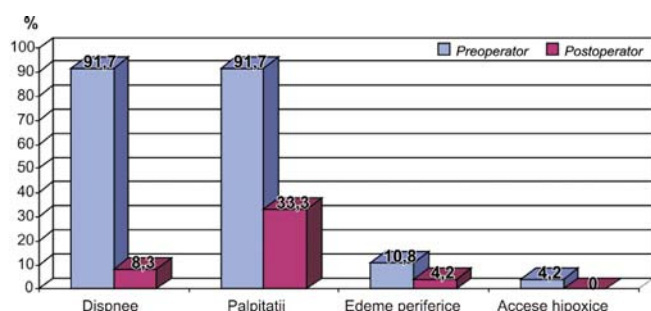


Fig. 6. Dinamica acuzelor la pacienții operați cu DSV asociat cu IT

Așadar, depistarea precoce și tratamentul chirurgical oportun a pacienților cu DSV asociat cu IT contribuie la rezultate favorabile postoperatorii: ameliorarea tabloului clinic, a parametrilor hemodinamici, a dereglărilor de ritm și de conductibilitate și modificări pozitive în dinamica gradului de insuficiență cardiacă.

Propunem următorul algoritm în corecția chirurgicală a DSV asociat cu IT:

- plastia DSV, utilizând metoda prin sutură directă a defectelor mai mici de 5 mm. sau plastia cu petic a DSV mai mari;
- proba pentru aprecierea integrității septului interventricular și lipsa șunturilor reziduale;
- efectuarea plastiei valvei tricuspide, folosind diferite metode reconstructive, preferențial de efectuat cu aorta declampată pe inima fibrilândă sau lucrândă și în condiții de normotermie;
- testarea funcției adecvate a VT, injectând soluții saline în VD cu artera pulmonară clampată;
- controlul efectivității tratamentului chirurgical, utilizând ecocardiografia transesofagiană sau transtoracică.

Discuții

Corecția chirurgicală a IT simultan cu plastia DSV a fost mult timp relativ ignorată. Sunt multe publicații despre corecția chirurgicală a DSV asociat cu patologia valvei aortice sau valvei mitrale și practic foarte puține despre asocierea cu valvulopatia tricuspidiană. [14,21] De asemenea nu sunt multe studii, care ar evalua rezultatele de lungă durată a vavuloplastiei tricuspidiene. În literatura de specialitate din anii 80 exista părerea că corecția chirurgicală numai a DSV, care a dus la apariția regurgitației tricuspidiene secundare va permite rezolvarea spontană a IT. [14] Însă diferite studii au demonstrat că plastia DSV fără a repara valva tricuspida duce la persistența și progresarea în timp a IT și că este obligatoriu necesară corecția simultană. [1,7,9]

Metoda de elecție utilizată în corecția simultană a DSV asociat cu IT o reprezintă utilizarea diferitelor metode de plastie a VT rezultând în reconstrucția funcțională completă a VT, care exclud maximal posibilitatea protezării acestei valve. [18] În cazul protezării VT la copii va fi necesară utilizarea permanentă a anticoagulantelor, incomodități în alegerea mărimii adecvate a protezelor din cauza creșterii copilului și principalul rezultatele rele de lungă durată a funcției protezelor în această poziție. [7] Procedurile chirurgicale plastice sunt simple și esențial este că diminuează semnificativ regurgitarea tricuspidiană în cazul DSV asociat cu IT ori de câte ori IT este importantă, și regurgitația semnificativă hemodinamic. În prezent este cert demonstrat că corecția adecvată a IT duce la remodelarea ventriculului drept. [10,13] Există diverse operații plastice pentru reconstrucția valvei tricuspide la copii. Experiențele din ultimii ani au demonstrat că nici o tehnică de reparare a valvei tricuspide nu este perfectă și explorările pentru a depista o cale mai bună continuă.

Una dintre cele mai reușite a fost metoda de anuloplastie semicirculară cu sutură a VT propusă în anul 1972 de De Vega. [2,7,19]

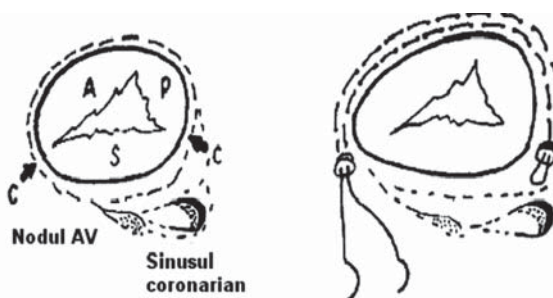


Fig. 7. Tehnica anuloplastiei VT după DeVega

Autorul divizează inelul VT în număr de trei adiacent cuspelor - semiinel anterior, septal și posterior. Modificările anatomice constau în faptul că se dilată doar semiinelele anterioare și posterioare, cu excepția celui septal, care rămâne fixat de structurile anatomice intracardiace. Deci, în concluzie, aparent valva este normală fiind doar defect de cooptare a cuspelor și evident este necesar de a îngusta inelul anume în aceste zone, revenind la o cooptare anatomică corectă a cuspelor și într-un status fiziologic a VT. Aplicarea suturii prolene 3,0 pe petic se începe de la comisura postero-septală și se termină la comisura antero-septală, fiind dublată obligator cu altă sutură. [Fig.7] Se ligaturează, îngustând inelul fibros, după nomograme, utilizând obturatoare standard de diferite mărimi. Până nu demult au lipsit comunicările despre folosirea acestui procedeu la copii. În anul 2002 Kirk R Kanter [8] pentru prima dată relatează experiența utilizării procedurii De Vega la co-

pii operați cu insuficiență tricuspidiană cauzată de DSV sau DSV asociat cu obstrucția tractului de ieșire al VD. Din anul 1991 până în anul 2001 au aplicat această tehnică la 42 copii, autorii prezintă utilizarea acestei tehnici chiar și la un copil de 5 luni. Nu au fost înregistrate postoperator cazuri letale, IT reziduală, stenoză tricuspidiană sau bloc atrio-ventricular ca consecință a plastiei. Oponenții aplicării tehnicii De Vega la copii prezintă argumentul că la copilul în creștere poate surveni deformarea inelului fibros cu schimbarea patologică a geometriei VD, deci indicațiile aplicării acestei metode rămân controversate. Însă după datele acestor autori posibilitatea creării stenozelor la copilul în creștere după plastia De Vega este mai mult teoretică decât reală. [18,22] Y. Hachiro recomandă folosirea firelor de sutură rezorbabile efectuând anuloplastia pentru a preveni acest tip de complicații [23]. De asemenea din aceleași considerente pentru a evita trecerea în stenoză a VT nu se recomandă folosirea la copii pentru anuloplastia tricuspidiană a inelelor implantabile, principala dilemă fiind indicațiile în stabilirea mărimii inelului la copilul în creștere. [9] Am utilizat cu succes metoda anuloplastiei după De Vega la 5 copii.

În a.1962 Hudspeth A. S. a propus detașarea valvei tricuspide pentru vizualizarea mai perfectă a marginilor DSV și ulterior cu plastia DSV și VT [10,17]. Majoritatea chirurgilor folosesc detașarea cuspei septale sau ambelor cuspe-septale și anterioare, noi am folosit detașarea cuspei septale la 4 pacienți. Marco Turina și coautorii (2003) pentru prima dată au folosit detașarea cuspei anterioare, motivând că se vizualizează mai perfect inelul aortic și DSV, cu efectuarea concomitentă a diferitor variante de plastie a VT pe un lot de 33 pacienți. [17]

L. Sasson în a.2006 prezintă experiența clinicii, folosind detașarea cuspei septale pe un lot de 41 pacienți [10]. Metodele de plastie a VT folosite au fost - comisuroplastiile, scurtarea hordajelor în caz de alungire a lor sau utilizarea neohordelor în caz de ruptura lor, suturarea clefturilor la cuspa anterioară. Postoperator au comparat-o cu altă grupă din 53 pacienți, care au prezentat de asemenea criterii pentru detașarea cuspei, însă au fost operați prin metoda tradițională. Dacă la prima grupă rezultatele obținute au fost foarte bune, la a doua grupă au avut complicații postoperatorii de tip a-v blocadă, șunt rezidual, insuficiență tricuspidiană la 15% din pacienți, comparativ cu 7,1% la prima grupă. Au depistat că de la 10 % din pacienții cu DSV perimembranos subtricuspidian pot dezvolta insuficiență a VT. [10]

În a.1990 C. Minale a propus metoda selectivă de anuloplastie, care are tot mai mulți adepți în ultimii ani. [12] Această tehnică constă în separarea cuspelelor anterioare și posterioare de la inel cu îngustarea selectivă a inelului pe această porțiune. [Figura 8]. Anuloplastia selectivă reprezintă o procedură folosită în corecția IT asociată cu DSV rezultând în reconstrucție funcțională completă a VT.

Astfel, J. Wang prezintă experiența implementării acestei metode la copii într-un lot de 15 cazuri, autorii propun și un set de obturatoare de diferite mărimi, practice și simplu de folosit conform nomogramelor, însă trebuie de menționat și faptul că mulți chirurghi au criteriile lor individuale [5,9]. În acest context putem să menționăm că toate aceste tehnici de plastii se caracterizează prin simplitate, înaltă durabilitate și efectivitate.

Mulți autori propun implementarea metodelor de operații plastice bine determinate din chirurgia valvei mitrale în corecția

chirurgicală a valvulopatiei tricuspidiene. [6,8,14] Tentative de acest fel sau făcut, însă fără stabilirea unui algoritm bine definit. Câțeva studii, printre care și Lawrence H. Cohn cu colaboratorii în a.2006 au prezentat implementarea în practică pe un lot de 80 de pacienți a metodei bicuspidalizării posterioare a VT propusă încă la sfârșitul anilor 60 de Kay, eliminând complet regurgitarea tricuspidiană pe o perioadă de supraveghere de trei ani. [15] Autorii, de asemenea, au comparat această metodă cu anuloplastia cu inel implantabil și au primit rezultate postoperatorii absolut identice. [13,15] De menționat că în lotul nostru de studiu această metodă nu a fost utilizată, însă suntem predispuși de a o implementa. [Fig.9]

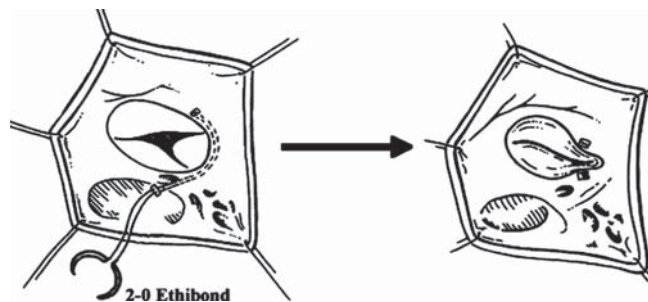


Fig. 9. Tehnica de bicuspidalizare posterioară a VT

Alte direcții utilizate de mulți autori sunt intervențiile reconstructive la mușchii papilari cu țel de scurtare a acestora în cazul afectărilor degenerative sau utilizarea de neochorde în cazul rupturilor de cordaje similar cu cele utilizate în plastiile mitrale [10,17,24]. T. Hasegava cu coautorii, L. Sasson, M. Turina prezintă experiența implementării acestor metode în combinație obligatoriu cu variante de anuloplastii [Fig.10]. Am folosit, de asemenea, cu succes această metodă la 3 pacienți.

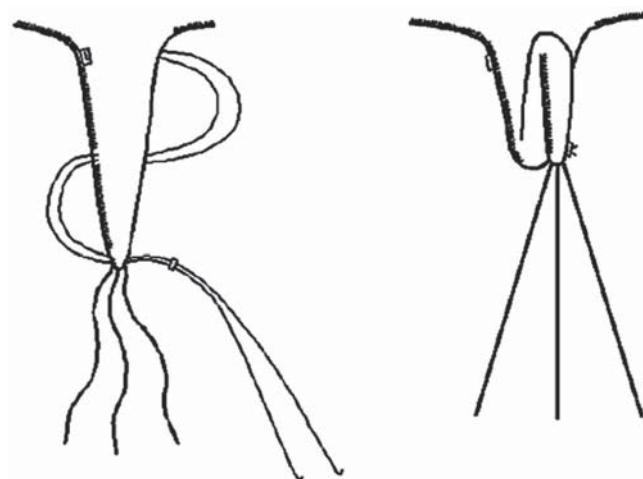


Fig. 10. Scurtarea mușchilor papilari în repararea VT

Metoda preferențială utilizată în lotul nostru de pacienți a fost aplicarea 1-2 suturi cu fire de prolene 5,0 la comisura antero-septală, analogic cu metodele de bicuspidalizare la comisura antero-posterioară [Fig. 11]. În literatura de specialitate nu am întâlnit descrierea sau folosirea acestei metode în plastia IT congenitale. A fost metoda cea mai des utilizată de noi (19 pacienți) cu rezultate bune și durabile în timp. Procedura chirurgicală prin sutură la comisura antero-septală este simplă, necostisitoare, durează nu mai mult de 5-10min., practic lipsită de complicații, este posibilă de efectuat pe aorta declampată și este esențial că diminuează semnificativ regurgitarea tricuspidiană.

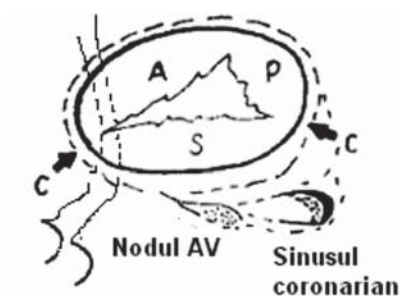


Fig. 11. Metoda de reparare a VT prin sutură la comisura antero-septală

Principalii factori de risc care poate duce la recidivarea IT sunt hipertensiunea pulmonară reziduală avansată, obstrucții reziduale a tractului de ieșire al VD, disfuncția ventriculară stângă, implantarea firelor de „pace-maker” endocardiali, complicațiile septice.[8,23] Regurgitarea VT poate fi și ca consecință a deteriorării acestei valve în timpul plastiei DSV. Ca rezultat al acestei iatrogenii poate surveni deformarea sau fixarea cuspei septale, rupturi de cordaje cu prolabarea cuspelor.[8,14]

Concluzii

1. Până la 10% dintre pacienții cu defect septal ventricular, localizat în special în regiunea septului interventricular perimembranos, pot dezvolta incompetența valvei tricuspide.

2. Regurgitarea tricuspidiană funcțională sau organică necorijată chirurgical poate produce o deteriorare ireversibilă a funcției VD.

3. Metoda prin sutură la comisura antero-septală este simplă, necostisitoare, nu durează mai mult de 5-10min., practic lipsită de complicații, este posibilă de efectuat pe aorta declampată și diminuează semnificativ regurgitarea tricuspidiană.

4. Operațiile plastice la VT în cazul DSV asociat cu IT sunt efective, durabile în timp, având ca consecință lichidarea completă a IT și reduc necesitatea protezării VT practic la zero.

Bibliografie

1. Бокерия ЛА, Зеленикин МА, Шаталов КВ, и др. Транскупиальный доступ к дефекту межжелудочковой перегородки при его закрытии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2000; N 5: p.11-3.
2. De Vega NC. La anuloplastia selectiva, regulable y permanente. Una tecnica original para el tratamiento de la insuficiencia tricuspide. Rev Esp Cardiol. 1972;25:555-6.
3. Hagler DJ, Squarcia U, Cabalka AK, et al. Mechanism of tricuspid regurgitation in paramembranous defect. J Am Soc Echocardiogr. 2002 Apr;15(4):364-8.

4. James L. Monro, Christos Alexiou, Anthony P. Salmon, et al. Reoperations and survival after primary repair of congenital heart defects in children. The Journal of Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:511-20.
5. Jian Wang, Yi-wu Liang, and Jun-ichi Hayashi. Selective Annuloplasty for Tricuspid Regurgitation in Children. Ann Thorac Surg. 2005;79:937-41.
6. Joseph J. Vettukattil. Is Tricuspid Valve Annuloplasty Required in Children With Right Heart Obstruction and Tricuspid Valve Regurgitation. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2006;81:405-409.
7. Кайдаш АН Восстановительная хирургия трикуспидального клапана при ревматических пороках сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1997; N 6: p.13-8.
8. Kirk R.Kanter, Nancy R. Doelling, Derek A. Fyfe, Shiva Sharma and Vincent K.H. Tam. De Vega tricuspid annuloplasty for tricuspid regurgitation in children. Ann Thorac Surg. 2001;72:1344-1348.
9. Liang Yiwu, Chen Yingchun, Zhang Jianguo et al. Exact quantitative selective annuloplasty of the tricuspid valve. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001; V.122; N3:611-14.
10. Lior Sasson, Michael G. Katz, Tiberiu Ezri et al. Indications for Tricuspid Valve Detachment in Closure of Ventricular Septal Defect in Children. Ann Thorac Surg 2006;82:958-63.
11. Mary S. Minette, David J. Sahn. Ventricular Septal Defects. Circulation. 2006;114:2190-2197.
12. Mihale C, Lambertz H, Nikol S, Gerich N, Messmer Bj. Selective annuloplasty of the tricuspid valve. Two-year experience. J.Thorac Cardiovasc. Surg. 1990;99:846-51.
13. Naotaka Motoyoshi, Motohisa To kuji, Masahiro Sakurai et al. Cleft on tricuspid anterior leaflet. Ann Thorac Surg 2001;71:1350-1351.
14. Patrick M, McCarthy, Sunil K. Bhudia, Jeevanantham Rajeswaran et al. Tricuspid valve repair: Durability and risk factors for failure. J.Thorac Cardiovasc. Surg. 2004;127:674-85.
15. Ravi K. Ghanta, Raymond Chen, Narendren Narayanasamy et al. Suture bicuspidization of the tricuspid valve versus ring annuloplasty for repair of functional tricuspid regurgitation: Midterm results of 237 consecutive patients. J. Thorac Cardiovasc Surg 2007;113: 117-26.
16. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SEC, et al. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. European Heart Journal 2004;25:1057-1062.
17. Silke Maile, Alexander Kadner, Marko I. Turina et al. Detachment of the Anterior Leaflet of the Tricuspid Valve to Expose Perimembranous Ventricular Septal Defects. Ann Thorac Surg 2003;75:944-6.
18. Shota Fukuda, A.Mark Gillinov, Patric M. McCarthy et al. Determinants of Recurrent or Residual Functional Tricuspid Regurgitation After Tricuspid Annuloplasty. Circulation. 2006; 114 [suppl I]:I-582-I-587.
19. Скопин ИИ, Синев АФ, Сазоненков МА, и др. Анатомическая и клиническое обоснование эффективности аннулопластики трикуспидального клапана Де-Вега. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001; N 3: p.4-7.
20. Takaki Sugimoto, Masayoshi Okada, Nobuchika Ozaki et al. Influence of Functional Tricuspid Regurgitation on Right Ventricular Function. Ann Thorac Surg 1998;66:2044-50.
21. Toshiyuki Katogi, Ryo Aeba, Tsutomu Ito et al. Surgical Management of Isolated Congenital Tricuspid Regurgitation. Ann Thorac Surg 1998;66:1571-4.
22. Wolfgang A. Goetz, Andreas Liebold, Ferdinand Vogt et al. Tricuspid valve repair in a case with congenital absence of left thoracic pericardium. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 26 (2004): 848-849.
23. Yoshikazu Hachiro, Nobuyuki Takagi, Tetsuya Koyanagi and Tomio Abe. Reoperation for Tricuspid Regurgitation after Total Correction of Tetralogy of Fallot. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2002;8:199-203.
24. Yoshio Ootaki, Masahiro Yamaguchi, Naoki Yoshimura et al. Tricuspid Valve Repair With Papillary Muscle Shortening for Severe Tricuspid Regurgitation in Children. Ann Thorac Surg 2004;78:1486-8fu.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРИРОДНЫХ МЕТОДОВ ОЗДОРОВЛЕНИЯ

HORMONAL STATUS IN THE UTILISATION OF NATURAL HEALTH IMPROVING PROCEDURES

Резюме

В данной работе представлен анализ состояния гормонального статуса, у людей старшего возраста (60 и более лет) применяющих длительное время природные оздоровительные процедуры. Выявленные изменения концентрации гормонов и медиаторов свидетельствуют об ответной реакции организма, проявляющийся в уменьшении секреции катехоламинов на холодовые воздействия, ускорении утилизации глюкозы, нормализации углеводного обмена, стимуляции анаболических процессов, повышении адаптационного потенциала организма.

ПАЛТУШЕВА Т. П.¹, КУАНЫШБЕКОВА Г. А.²,
НУРМУХАМБЕТОВА Р.Н.³

*Национальный центр проблем формирования
здорового образа жизни г. Алматы,
Республика Казахстан*

¹ - ВНС, кандидат медицинских наук

² - СНС, кандидат биологических наук

³ - СНС кандидат медицинских наук

Summary

In the given work an analysis of hormonal status at elderly people (60 and more years) long term practicing natural health improving procedures is presented. Revealed changes in hormones and mediators concentrations testify to organism response, shown in reduction of catecholamines secretion on exposure to cold, acceleration of glucose utilization, normalization of carbohydrate metabolism, improving of body adaptation potential.

Как в Казахстане, так и во всем мире растет потребность в усилении мер по укреплению здоровья населения. На здоровье человека и его способности к профессиональной деятельности оказывает влияние не только ухудшение экологической ситуации, но и антропогенное – природное и социальное загрязнение внешней среды.

В связи с этим, актуальным является изучение механизмов нарушения основных функций жизнеобеспечения организма и разработка методов их коррекции.

Не секрет, все увеличивающийся поток лекарственных препаратов позволяет решить какую-то часть проблем. В то же время их качество и цена играют свою отрицательную роль. Все это привело к ситуации, когда широкие слои населения пытаются найти свои пути, как в поисках методов лечения, так и оздоровления. При этом все больше и больше людей обращаются к не медикаментозным методам. Большой популярностью в нашей стране пользуется метод (природно-оздоровительный), состоящий из кратковременного низкотемпературного воздействия, дозированного голодания и аутотренинга. Этот метод оздоровления предполагает многостороннее воздействие на человека, приводя в гармонию основные части, составляющие «систему» здоровья: физическую, психическую и духовную, поэтому использование этого метода оздоровления в качестве модели изучения перестройки адаптационных механизмов в процессе оздоровления представляет научный интерес.

Научная работа проводится на протяжении более 10 лет, за это время обследованы люди разных возрастных групп, в т.ч. дети, беременные женщины. В данной работе представлены результаты изучения гормонов поджелудочной железы, надпочечников и некоторых медиаторов.

Применяемые для оздоровления факторы (низкотемпе-

ратурное воздействие, дозированное голодание) являются стрессом для организма. По современным представлениям первоначальная фаза любой стрессовой реакции связана с возбуждением симпатического отдела нервной системы и усилением секреции катехоламинов [1, 2]. Последние оказывают стимулирующее влияние на гипоталамус, который в свою очередь способствует усилению секреции гормонов.

Ранее нами были исследованы изменения нейро-гормонального статуса молодых военнослужащих, оздоравливающихся по упомянутой методике, а также влияние этого метода оздоровления на гормональную регуляцию у медицинского персонала Республиканского реабилитационного центра [4]. Однако, до настоящего времени не были изучены механизмы воздействия, на организм людей старших возрастов, применяющих вышеупомянутые оздоровительные процедуры в течение длительного времени.

Целью данной работы было изучение динамики секреции адаптационных гормонов и медиаторов при использовании природно-оздоровительных процедур более 10 лет у людей в возрасте 60 и более лет.

Материалы и методы

Материалом для исследования была кровь. Кровь собирали из локтевой вены утром натощак в охлажденные центрифужные пробирки с гепарином, которые помещали в сосуд с тающим льдом. Полученную кровь центрифугировали 20 минут в рефрижераторной центрифуге ($t=+4^{\circ}\text{C}$, 4000 об/мин). Плазму отделяли, замораживали и хранили до проведения исследования при $t=-20^{\circ}\text{C}$.

Содержание кортизола, пролактина и инсулина определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов. Радиоиммунологический

анализ гормонов основан на конкурентном связывании. Исследуемые образцы плазмы крови инкубируют с гормонами, меченными йодом-125, в пробирках, покрытых моноклональными антителами к данным гормонам. Затем содержимое пробирок удаляют и измеряют их радиоактивность. Подсчет радиоактивности производился на автоматическом счетчике «Гамма-12». Всего было проведено 126 радиоиммунологических анализов.

Содержание биогенных аминов изучали флюориметрическим методом.

В данной части исследования проведено сравнение концентраций гормонов и нейромедиаторов у людей, применяющих оздоровительные процедуры более 10 лет, с аналогичными показателями в контрольной группе (рис. 1). Для большей наглядности полученных результатов был произведен подсчет уровней изученных соединений у людей, занимающихся оздоровлением, в процентах по отношению к таковым в контроле, взятым за 100%.

Всего было обследовано 126 человек в возрасте от 60 до 68 лет. Контрольную группу составили 113 человек аналогичного возраста, не занимающихся оздоровлением.

Было выявлено, что у людей, длительно занимающихся природно-оздоровительной методикой, наблюдаются изменения в содержании всех исследованных гормонов и нейромедиаторов. Наиболее значительная разница была найдена для биогенных аминов. Было выявлено, что у людей, основной группы наблюдается уменьшение содержания биогенных аминов: адреналина – на 37,8%, норадреналина – на 18%, серотонина – на 21,9%, гистамина – на 31,9% ($p < 0,05$). При этом уровни кортизола, пролактина и инсулина были выше нормы на 26,4%, 6,6% и 10,7% соответственно.

В отличие от катехоламинов, содержание кортизола у людей длительно занимающихся оздоровлением по сравнению с контрольной группой было незначительно повышенным - $228,64 \pm 29,63$ ммоль/л против $260,72 \pm 20,43$ ммоль/л. Содержание кортизола является компенсаторным падению уровня аминов, что необходимо для поддержания гомеостаза.

По оси абсцисс: исследуемые соединения: К – кортизол, А- адреналин, НА – норадреналин Прл – пролактин, Инс – инсулин, С – серотонин, Г – гистамин. По оси ординат: содержание гормонов и нейромедиаторов у лиц, длительно занимающихся оздоровительными процедурами (б) в % по отношению к таковому в контрольной группе (а).

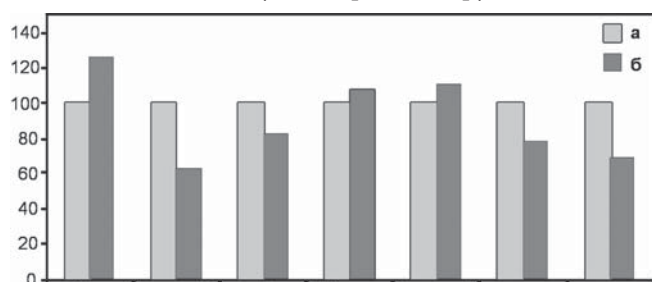


Рис. 1 Содержание гормонов и нейромедиаторов в плазме крови у лиц, длительно занимающихся оздоровительными процедурами

Колебания концентраций серотонина и гистамина при использовании оздоровительных процедур в течение длительного срока были понижены, по сравнению со значениями контрольной групп. Сравнение групп с разными

сроками оздоровления выявило, что содержание катехоламинов было меньше у людей, занимающихся оздоровлением более длительное время. Тогда как концентрации серотонина и гистамина у них были повышены. Уровни адреналина и норадреналина отражают функциональное состояние симпато-адреналовой системы [3, 4]. Считается, что секреция адреналина более соответствует активности гормонального звена симпато-адреналовой системы (мозговой слой надпочечников), а норадреналина – ее медиаторного звена (нервная система). При воздействии острого стресса секретируется в основном адреналин, а секреция норадреналина в основном характерна для стресса хронического и отображает более высокие адаптационные возможности человека.

Понижение содержания катехоламинов при длительном применении оздоровления является благоприятным признаком для поддержания здоровья обследованных людей, так как свидетельствует об изменении в содержании гормонов. Процедуры, используемые при оздоровлении в частности, кратковременное низкотемпературное воздействие (обливания холодной водой), направлены в основном на тренировку этой системы. В частности, адреналин участвует в адаптации организма к воздействиям низких температур [6]. При обследовании молодых военнослужащих и медицинского персонала Реабилитационного центра нами было выявлено, что начальный период занятий по этой системе сопровождается значительным увеличением концентраций катехоламинов. Наиболее сильные изменения наблюдались в первые три месяца тренировок. Стабилизация адаптационных процессов наступала после шести месяцев занятий.

В группе с длительными сроками оздоровления содержание кортизола было незначительно повышено. Видимо стрессорное воздействие применяемых процедур не являлось чрезмерным для организма, так как верхние границы концентраций этого гормона не поднимались выше нормы. Наоборот, оздоровительные процедуры способствовали поддержанию оптимального уровня кортизола, тогда как в контрольной группе его концентрация была ниже нормы. Возможно, увеличение содержания кортизола является компенсаторным падению уровня катехоламинов и необходимо для поддержания гомеостаза в этих условиях.

Концентрации пролактина и инсулина при длительном использовании системы оздоровления была несколько выше, чем в контрольной группе. Данные гормоны обладают очень сходным действием, ускоряя утилизацию глюкозы и стимулируя анаболические процессы, в частности, образование жира из углеводов. Поэтому параллельное повышение содержания инсулина и пролактина можно рассматривать как реакцию организма, необходимую для нормализации обмена углеводов при длительном воздействии применяемых стресс-факторов. Ранее нами также было выявлено активное участие этих гормонов в регуляции обменных процессов у обследованных людей, особенно в начальный период использования оздоровительных процедур [5].

Таким образом, изменения гормонального статуса в организме людей старшего возраста длительное время применяющих природные оздоровительные процедуры свидетельствуют о том, что повышается адаптационный

потенциал организма, проявляющийся в уменьшении секреции катехоламинов на холодовые воздействия, ускорении утилизации глюкозы, нормализации углеводного обмена, стимуляции анаболических процессов.

Литература

1. Ахтямова, Э. Э., Муталов, А. Г., Мусин, З. Х., Состояние сердечно-сосудистой системы при воздействии кратковременных холодовых экспозиций. Современные методы диагностики, лечения и реабилитации больных сахарным диабетом с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, Башкирский мед. институт, Уфа, 1990, с. 22-27.
2. Ахтямова, Э. Э., Муталов, А. Г., Реакция вегетативной нервной системы на действие холодового раздражителя, Вопросы теорет. и практич. медицины. Башкирский мед. Институт, 1991, с. 138-139.
3. Авакян, О. М., Симпато-адреналовая система – Методы исследования освобождения рецепсии и захват катехоламинов, Л. «Наука», 1977.
4. Држевская, И. А., Основы физиологии обмена веществ в эндокринной системе, Москва, 1994.
5. Дюсембин, Х. Д., Палтушева, Т. П., Смирнова, А. Г., Куанышбекова, Г. А., Динамика секреции стрессорных гормонов при занятиях по системе «Детка», Вестник Каз. НУ, серия биол., 2003, № 2, с. 115-118.
6. Теппермен, Дж., Теппермен, Х., Обмен веществ и эндокринная система, М. «Мир», 1999.

REFERATE GENERALE

ROLUL INTERVENȚIILOR DECONGESTIVE ÎN TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR HIPERTENSIUNII PORTALE CIROGENE (Revista literaturii)

THE ROLE OF DECONGESTIVE INTERVENTION IN THE TREATMENT OF THE CIRRHOTIC PORTAL HYPERTENSION COMPLICATIONS (A review)

Rezumat

Managementul bolnavilor cu ciroză hepatică și complicații ale hipertensiunii portale rămâne una din cele mai actuale probleme chirurgicale. În articolul dat se analizează rolul deconectărilor azygoportale cu splenectomie în corecția chirurgicală a complicațiilor hipertensiunii portale cirogene.

Gheorghe ANGHELICI¹, Viorel MORARU²,
Vladimir CAZACOV³, Constantin ȚĂBĂRNĂ⁴,
Vladimir HOTINEANU⁴

Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

1 - dr. hab. în med., conferențiar cercetător

2 - dr. în med., cercetător științific superior

3 - dr. în med., conferențiar universitar,

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

Summary

The management of patients with liver cirrhosis and complications portal hypertension remains one most actual surgical problems. This article examines the role of azygo-portal deconnection with splenectomy in the surgical correction of the cirrotic portal hypertension complications.

Chirurgia hipertensiunii portale (HP) cirogene cuprinde multiple metode de corecție operativă, deseori concurente din punct de vedere patofiziologic (derivări portosistemice selective și neselective; deconectări azygoportale cu splenectomie sau ligaturarea ramurilor trunchiului coeliac; intervenții endovasculare; în final – transplantul hepatic [2, 9, 16, 17, 38].

Diversitatea metodelor propuse denotă faptul că nici una din ele nu posedă caracter curativ universal, schematic bine determinat și unanim recunoscut, întrunind avantaje și dezavantaje, ce explică diferența între preferințele diverșilor autori. Conform literaturii de specialitate indicațiile tratamentului operativ cu specificarea procedurii chirurgicale de elecție în complicațiile HP cirogene, oportunitatea momentului efectuării cât și selectarea „candidaților” chirurgicali rămâne a fi până în prezent o problemă controversată și discutabilă, adesea consemnându-se opinii contradictorii [11, 28, 29, 49]. Totodată, este unanim recunoscut rolul nemijlocit al statutului hepatic în succesul și rezultatele corecției chirurgicale, selectarea procedurii chirurgicale fiind în mare măsură determinat de gradul de afectare a ficatului (M. Selzner, 2001; D. Gu, 2002; X. Xu, 2005).

Derivările portosistemice decompressive (DPS) manifestă o eficacitate înaltă în diminuarea HP și profilaxia primului episod de HDS variceală, micșorând semnificativ presiunea venoasă în bazinul portal în limite de 200-320 mm H₂O și au intrat numaidecât în arsenalul chirurgical de specialitate. Experiența centrelor hepatologice atestă o scădere semnificativă a ratei recurenței HDS variceale după efectuarea DPS neselective, ce constituie în mediu 6-11,3% cazuri, și a mortalității postoperatorii până la 5,6 și 8,0 la sută respectiv în grupele electiv de pacienți cu funcții hepatice stabile (Child „A” și „B”). Simultan,

rezultatele DPS neselective la pacienții categoriei Child „C” sunt nesatisfăcătoare, rata mortalității postoperatorii fiind de 56-78,6% cazuri [2, 7, 42].

Redirecționarea unui volum sanguin portal semnificativ, mai ales la pacienții cu rezerve hepatice reduse, determină o scădere esențială a perfuziei portohepatice, agravând starea funcțională și diminuând rezervele compensatorii ale ficatului. Tulburările hemocirculatorii postoperatorii conduc spre o hipoperfuzie hepatocelulară și micșorarea volumului fluxului portal, instituirea hemocirculației portale cu caracter hepatofugal, în consecință evoluând insuficiența hepatică ireversibilă, cauza cea mai frecventă a mortalității postoperatorii [18,34,47]. Un alt dezavantaj important constituie encefalopatiile portosistemice postoperatorii. S. Stipa și colab. (1994) consemnă această complicație în 44,3% cazuri, inclusiv în 9,6% cazuri encefalopatii severe, care determină o scădere esențială ulterioară a calității vieții pacientului. Evoluarea encefalopatiei la bolnavul cirotic prezintă o reflecție a neurotoxicității metaboliților și fals-mediatorilor, ce în condiții normale sunt inactivați de hepatocite, cât și o consecință a hypoxiei hepatocelulare, determinată de agravarea postoperatorie a condițiilor hemodinamice de funcționare. Totodată, deturnarea unui volum portal semnificativ induce deficiența factorilor de nutriție, mai ales al celui de regenerare, contribuind spre atrofia parenhimului hepatic [6, 12, 16].

Evoluția postoperatorie a encefalopatiilor portosistemice, influența nefavorabilă a DPS asupra perfuziei hepatoportale și rezervelor hepatice funcționale, rezultatele de durată nesatisfăcătoare (supraviețuire în termeni de 5 ani în limite de 36-57%) au contribuit la restrângerea semnificativă a

indicațiilor DPS neselective în chirurgia HP cirogene (R. Adam, 1992; M. Mercado, 2001). Elaborarea și implementarea în practica chirurgicală a DPS selective-distală splenorenală (W. Warren, 1967), coronaro-cavală (M. Inokuchi, 1970), H-graft (H. Bismuth, 1974) au permis micșorarea frecvenței complicațiilor postoperatorii și ameliorarea rezultatelor la distanță. Mortalitatea postoperatorie precoce în DPS selective atestă o incidență de 3,3-13,0 la o sută cazuri, supraviețuirea în termeni de la 3 până la 5 ani fiind în limite de 71-82% în lotul de pacienți electivi (K. Inokuchi, 1990; C. Darling, 1992; J. Collins, 1994).

Hemoragiile variceale recurente în cadrul DPS selective se atestă postoperator la distanță în 7-13% cazuri [7, 24, 30]. Eșuarea DPS selective în decompresia portală poate fi explicată fie prin inconstanța și neuniformitatea efectelor hemodinamice postoperatorii în funcție de diminuarea presiunii portale și/sau păstrarea fluxului portal hepatopet, fie prin absența sau insuficiența unor conexiuni între VEG și bypassul efectuat. Recidivarea postoperatorie a varicelor esofagogastrice cu recurența hemoragiei variceale nu corelează în mod direct cu scăderea presiunii curentului sanguin în teritoriul v.portae, ci e determinată nemijlocit de decompresia lor [36].

Dezavantajele DPS selective sunt condiționate și de o rată relativ sporită a trombozei anastomozei vasculare formate (totale sau parțiale), ce constituie 8-17,7% cazuri (G. Lodje, 1990; A. Rosemurgy, 2000), cât și de deficiențele tehnice în efectuare sau impracticabilitate, condiționate de particularitățile anatomice. În același timp, DPS selective nu presupun înlăturarea splinei, și nu sunt valide în corecția consecințelor mecanice și funcționale (hematologice) ale splenopatiei secundare hipertensiunii portale cirogene. Investigațiile efectuate de M. Nishiwaki (1997) constată o reacție hemolitică splenică exacerbată după efectuarea șuntului distal splenorenal, determinată de creșterea hemocirculației venoase splenice la unitate de volum tisular, ce conduce spre micșorarea timpului de supraviețuire a elementelor sanguine.

Intervențiile decongestive nonderivante (deconectare azygoporală cu splenectomie – DAP) prezintă o alternativă anastomozelor portosistemice (M. Hassab, 1967; M. Sugiura, 1973; E. Tsimoyannis, 1997; M. Hacıyanli, 2003; Y. Ma, 2004; S. Qazi, 2006). Esența acestor metode chirurgicale constă în interceptarea și sistarea șuntării fluxului portal colateral spre rețelele venoase submucoase esofagogastrice – surse de sângerare prin devascularizare esofagogastrică cu sau fără transecția esofageană și menținerea concomitentă a unei perfuzii hepatoportale adecvate (M. Jonhson, 2006; N. Goyal, 2007).

Un alt obiectiv reprezintă corecția dereglărilor hematologice și efectelor mecanice ale splenomegaliei cu hipersplenism progresiv [17, 19, 22]. Simultan, DAP permit întreruperea hemocirculației denaturate, cât și micșorarea ariei stazei venoase regionale cu corecția hypoxiei tisulare la nivelul esofagogastric. Acest efect este semnificativ în contextul evoluției preoperatorii a gastropatiilor portale. Totodată, unii autori contestă această concluzie, considerând, că devascularizarea gastroesofageană extinsă conduce spre o progresare a hypoxiei tisulare și influențează nefavorabil asupra troficității mucoasei esofagogastrice [37, 48].

Devascularizarea gastrică ca idee princeps a fost implementată inițial de către C. Heschen (1938). Ea include ligaturarea venelor vizibile ale regiunii cardiale gastrice, segmentului esofagean abdominal și spațiului subdiafragmal cu interceptarea pe-

diculelor venoși aferenți spre esofag, inclusiv și a v.coronariene gastrice. Suturarea transtoracală a varicelor esofagiene a fost propusă de către J. Boerema (1949), ulterior modificată de C. Craile (1950), constând în esofagotomie transtoracică cu aplicarea suturii continue a varicelor, intervenția chirurgicală primind denumirea eponimă de operația Boerema-Craile. Ulterior s-a consemnat o frecvență înaltă a complicațiilor postoperatorii prin dehiscența suturilor, cu o letalitate de 45-60% cazuri. În scopul profilaxiei ei au fost propuse diverse metode, ce includ suturarea submucoasă a varicelor; suturarea transparietală cu ligaturi separate și fundoplicație; suturarea transabdominală a varicelor cu devascularizare gastrică proximală și ligaturarea v.coronariene.

Operația Tanner (1950) în presupune deconectarea azygoporală prin utilizarea transecției transversale a regiunii cardiale gastrice cu efectuarea reanastomozei, astfel obținându-se interceptarea șunturilor între venele gastrice și sistemul venos portal. Mai târziu (1961) autorul a completat intervenția dată cu devascularizarea gastrică proximală. Ulterior au fost implementate diverse modificări ale acestei intervenții, ce au inclus transecția gastrică până la stratul submucos; transecția peretelui gastric anterior cu suturarea varicelor peretelui posterior prin lamina mucoasă; suturarea mecanică a stomacului prin minigastrotomie. Însă datele realizate nu au consemnat o eficiență satisfăcătoare în involuția varicelor esofagogastrice. Un alt aspect nefavorabil al operației Tanner reprezintă efectul negativ asupra microcirculației și troficității mucoasei gastrice, mai ales în gastropatiile portale preoperatorii, ce poate determina schimbări eroziv-ulcerose cu evoluția hemoragiilor nonvariceale.

În același timp, intervențiile sus-numite au prezentat o direcție de valoare în dezvoltarea și perfecționarea concepțiilor și procedeelelor vizând iradicarea varicelor esofagogastrice.

Hassab M și colab. (1967) au propus o variantă de deconectare azygoporală în hipertensiunea portală prin obstacol presinusoidal (schistomiază hepatică), ce ulterior a obținut aplicare și în corecția chirurgicală a HP cirogene. Intervenția constă în asocierea splenectomiei cu devascularizarea porțiunii proximale a stomacului și a esofagului abdominal, interceptarea pediculelor vasculare sub- și suprafrenici, preventiv secționându-se inelul hiatal.

R. Romero-Tores (1989), având drept bază concepția operației Tanner consideră preferabilă suturarea circumferențială hemostatică a polului gastric superior, ligaturarea arterei gastrice sinistra, venei coronariene și a vaselor brevia, asociate cu splenectomie (după indicații). Autorul recomandă această operație mai ales în varicele gastrice, când transecția esofageană este inefficientă. Rezultatele la distanță prezentate pe un lot de 96 pacienți (Child "B" și "C" - 34,3% și 65,7% respectiv) au consemnat o supraviețuire de 54,1% în termeni de 2 ani și o rată a hemoragiei variceale recurente de 9,4%, cauza principală a letalității fiind insuficiența hepatică.

Transecția esofageană transtoracică ca intervenție aparte în tratamentul varicelor esofagiene a fost raportată de J. Walker în 1964. Experiența ulterioară a demonstrat în cca 40% cazuri ineficiența metodei în eradicarea și involuția VEG și o incidență de 15% a recurenței hemoragiilor variceale. În scopul ameliorării rezultatelor acestei tehnici, ce constă în suprimarea sursei potențiale de hemoragie direct la nivelul esofagului a fost revizuită și perfecționată tehnica transecției esofagiene, cu asocierea devascularizării extinse paraesofageale prin aborduri

toracic și abdominal, ulterior rezultând metoda Universității din Tokyo, sau procedura Sugiura.

În anul 1973 M. Sugiura și S. Futagawa au propus concepția intervenției decongestive nonderivante în cadrul complicațiilor hipertensiunii portale, având drept bază experiența anterioară. Operația presupune două aborduri chirurgicale – toracal (toracotomie laterală stângă în spațiul intercostal VI) și abdominal, cu efectuarea devascularizării paragastroesofagiene extinse pe parcurs a aproximativ 12-18 cm, completată cu transecția esofageană și reanastomoza termino-terminală, splenectomie, vagotomie cu piloroplastie.

Rezultatele remarcabile, obținute de pe un lot de 276 pacienți și publicate de Sugiura și Futagawa în 1977, au consemnat o mortalitate postoperatorie de 4,3%, recurența VEG de 5,2% și hemoragiei variceale de 1,5%, supraviețuirea a de 83% din numărul persoanelor operate în termeni de 5 ani. Totodată trebuie să menționăm faptul, că 73% din bolnavii cirofici includeau categoriile Child "A" și "B", iar mortalitatea postoperatorie la pacienții cu risc major Child "C" a constituit, în intervențiile profilactice și de urgență, 17% și respectiv 24%. Autorii insistă asupra necesității efectuării etapei toracale cu devascularizarea extinsă a esofagului, considerând-o drept component major al intervenției, necesar în obținerea rezultatelor satisfăcătoare. Concepția devascularizării minuțioasă a esofagului include prezervarea colateralelor venoase mediastinale și paraesofagiene ascendente spre sistemul azigos, ce previne recidiva VEG. Astfel intervențiile decongestive reduc fluxul pe vena azigos în mediu cu 13,8%, datorită splenectomiei și întreruperii hemocirculației spre VEG.

H. Orozco (2000) consideră, că rezultate mai bune pot fi obținute prin separarea etapelor intervenției Sugiura. Se indică, că în intervențiile de urgență e suficientă etapa toracală cu controlul hemoragiei variceale cu măsuri de resuscitare, iar în stare de compensare se va recurge la etapa abdominală. În situații electivă, nonhemoragice, e rațională efectuarea inițială a etapei abdominale (ce necesită timp operator mai îndelungat), completată ulterior cu cea toracică.

Actualmente, modificările operației Sugiura sunt determinate de efectuarea și particularitățile tehnice ale etapei abdominale, ce includ utilizarea suturii mecanice stappler în transecția esofageană; miotomie esofageană cu suturare continuă transmucoasă a VEG; prezervarea filetelui Latarjet și a inervației antrale în baza devascularizării gastrice similare tehnicii vagotomiei hiperselective; asocierea procedurilor de fundoplicare [1, 29, 38, 40]. Excluderea etapei toracice reduce esențial rata complicațiilor postoperatorii, explicabilă prin micșorarea timpului operator și diminuarea agresivității intervenției [4, 10, 14, 20].

Deconectările azigoportale transabdominale respectă principiile intervenției Sugiura (diferența de bază constând în extinderea devascularizării- 8-10 cm, comparativ cu 12-18 cm în varianta originală). În același timp rezultatele documentate de diferiți autori sunt comparabile, cu o creștere neînsemnată, nesemnificativă statistic a ratei recurenței HDS variceale (R. Ginsberg, 1982; E. Ancona, 1989). G. Abouna și colab. (1987) aplică intervenția Sugiura numai prin laparotomie mediană superioară cu transecția mecanică stapler EEA. Autorii consideră că tehnica menționată e preferabilă în cadrul HDS variceale, atestând obliterarea completă a flebectaziilor în 95% cazuri în termeni de 3 luni. Supraviețuirea în lotul pacienților cu risc operatoriu redus (Child "A" și "B") pe parcursul a 5 ani a atins rata de 93%.

Y. Idezuki și colab. (1994) efectuând o analiză detaliată a rezultatelor tratamentului flebectaziilor esofagogastrice pe un lot de 5074 de pacienți (studiu cooperativ al Societății Japoneze de Investigații a Hipertensiunii Portale), au constatat că intervențiile decongestive nonderivante reprezintă metoda de tratament chirurgical de elecție în Japonia (82% din numărul total de operații efectuate pentru HP), atestându-se o eradicare a varicelor esofagiene în 75% cazuri. În rest, pentru pacienții nonrespondenți tratamentului operațional este recomandată ca fiind rațională utilizarea scleroterapiei endoscopice. Rezultatele au consemnat o mortalitate postoperatorie redusă în limitele de 3,5-12,4%, recurența hemoragiei variceale observându-se în 1,5-6,5% cazuri.

Astfel, actualmente se poate constata prevalența utilizării transecției esofagiene prin abord abdominal cu utilizarea diferitor aparataje de sutură mecanică – stapler EEA și Proximante ILS-21; Murphy button; clipsuri Prioton (M. Guiterrez Canto, 1989; K. Tsukada, 1997; S. Mathur, 1997).

Una din problemele de discuții în tactica intervențiilor de deconectare azigoportală cu splenectomie reprezintă prezervarea sau sistarea hemocirculației coronariene gastrice. Conform lui I. Sarfeh (1987) v.coronariană include funcții de decompresie portală prin ramurile colaterale (anastomoze portocave spontanee). Sistarea circuitului venos respectiv contribuie spre creșterea stazei venoase gastrice, agravarea gastropatiei coexistente și apariția varicelor gastrice. Concepția dată e contestată de alți autori (J. Prioton, 1986; R. Romero-Tores, 1989; R. Spence, 2001), care atribuie venei coronariene un rol decompresiv neefectiv, și consideră ligaturarea ei drept un factor important în profilaxia constituirii sau recidivei VEG. Această concluzie își găsește confirmare în studiul efectuat de R. Wachsberg și M. Simmons (1994) care, pe un lot de 50 pacienți cirofici, au consemnat flux hepatofugal coronar gastric în 78% de cazuri și în 40 la sută din acesta cazuri evoluând în antecedente hemoragii digestive variceale.

Deși literatura de specialitate nu prezintă o opinie unanim recunoscută, se constată, totuși, prevalența întreruperii hemocirculației coronariene [25, 40], fiind propusă metoda embolizării selective a venei coronariene gastrice (Q. Ye și colab., 1996), ca metodă separată în tratamentul varicelor esofagiene sângerânde.

Analiza datelor publicate atestă o aplicare mai largă a intervențiilor decongestive de către chirurgii generali atât programat sau electiv, cât și în urgență [11, 26, 27, 32]. Acest fapt determină o specificare minuțioasă a complicațiilor condiționate nemijlocit de particularitățile tehnicii intervenției (A. Eguchi, 1991; J. Mateos Cobos, 1991; M. Mercado, 2002), cât și elaborarea unor măsuri de profilaxie și tratament, în contextul cărora se includ și modificările tehnicii operatorii.

Tromboza portală prezintă una din consecințele nefavorabile ale splenectomiei în general, evoluția căreia la pacienții cirofici supuși intervențiilor decongestive se agravează cu pericolul declanșării insuficienței hepatice ireversibile, înregistrându-se o rată postoperatorie în limite de 1,8-21,0% cazuri [5,8,13]. În același timp literatura de specialitate nu prezintă criterii bine-determinate de pronostic a evoluției acestei complicații, fapt ce determină necesitatea studiilor în acest domeniu (A. Hassan, 2000; L. Amitrano, 2004; K. Stamou, 2006).

Eficiența intervențiilor decongestive cu splenectomie în corecția complicațiilor hipertensiunii portale la bolnavii cirofici e determinată în mare măsură de efectele postopera-

torii asupra hemodinamicii hepatoportale [21,45]. Studiarea particularităților hemocirculației hepatice atestă o preservare a ei după deconectarea azigoportală cu splenectomie și corecția circulației sanguine portale denaturate prin sistarea și reversia componentului hepatofugal deprivant, cu ameliorarea ulterioară a funcțiilor hepatice [44, 52, 53].

Zou Z și colab. (1990) efectuând venografia intraoperatorie a v.coronariene la 24 pacienți supuși deconectării azigoportale cu splenectomie au atestat o creștere postoperatorie a fluxului portal hepatopetal cu reversia hemocirculației hepatofugale pe v.coronariană gastrică și confirmări certe de disconectare a sistemului portal de varicele esofagogastrice. O sporire semnificativă a volumului fluxului portal de la $742,62 \pm 141,73$ ml/min la $986,82 \pm 134,58$ ml/min în rezultatul deconectării azigoportale tip Hassab pe un lot de 27 pacienți a fost raportată de Y. Zhou (1992). Concomitent s-a determinat și o creștere a vitezei curentului sanguin portal de la $10,14 \pm 2,13$ cm/sec la $13,41 \pm 1,91$ cm/sec cu ameliorarea perfuziei hepatice. Aceste date sunt compatibile cu rezultatele obținute de J. Liu (1992), care a stabilit o reducere semnificativă postoperatorie a ratei șuntării portosistemice după deconectare azigoportală cu splenectomie.

H. Takenaka și colab. (1990) au determinat prin metoda termodiluției o scădere postoperatorie a volumului fluxului portal de la 990 ± 310 ml/min la 670 ± 290 ml/min în rezultatul splenectomiei cu deconectare azigoportală și o conexiune directă între diminuarea circulației portale venoase cu masa splinei rezecate, astfel specificând rolul primordial al splinei în modificările postoperatorii ale hemocirculației portale. Nemijlocit, după splenectomie a fost consemnată o scădere treptată a presiunii portale în mediu de la $36,5 \pm 6,8$ cm H₂O spre $29,1 \pm 5,7$, cu revenirea ei la valorile inițiale după efectuarea etapei de devascularizare esofagogastrică, fenomen important în menținerea unei perfuzii porto-hepatice adecvate.

P. Lin și colab. (1993) au studiat modificările presiunii venoase în VEG după splenectomie izolată și splenectomie asociată cu DAP, constatând o eficacitate mai înaltă a devascularizării paraesofagogastrice cu exereza splinei în decompresia varicelor esofagogastrice. H. Kato (1992) analizând la distanță consecințele intervențiilor decongestive (transsecție esofageană cu splenectomie și devascularizare esofagogastrică) în baza tomografiei axiale computerizate și investigației colorimetrice a consemnat o diminuare postoperatorie a volumului ficatului cu 9,6%, și a fluxului hepatic cu 15,2% comparativ cu valorile inițiale, ce a corelat în mod direct cu dimensiunile preoperatorii ale splinei. În același timp autorul menționează în perioada postoperatorie tardivă funcții hepatice stabile.

Analiza datelor literaturii de specialitate atestă o influență favorabilă a operațiilor decongestive asupra hemocirculației porto-hepatice și preservarea fluxului portal. Etapa splenectomie induce o diminuare treptată a presiunii venoase în bazinul v.portae în rezultatul lichidării fistulelor arterio-venoase lienale, compensată ulterior prin devascularizarea gastro-esofageană [44]. Acest efect al intervenției chirurgicale comportă o importanță majoră în raport cu asigurarea unei perfuzii hepatice efective în perioada postoperatorie, corelate direct cu rezervele hepatice funcționale. Sistarea fluxului arterial splenic contribuie la redistribuirea hemocirculației splanhnice înspre artera hepatică, în consecință evoluând spre o ameliorare a hemooxygenării hepatocitelor și duce la crearea unor condiții hemodinamice de funcționare favorabile, fenomen important

în contextul hypoxemiei arteriale la bolnavii cu ciroză hepatică și HP.

Indicațiile splenectomiei cu deconectare azigoportală în corecția chirurgicală a complicațiilor HP cirogene actualmente nu sunt specificate și definitivate pe deplin. Acest fapt se reflectă nu numai prin prisma criteriilor de elecție preoperatorie a pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, supuși ulterior intervențiilor decongestive cu splenectomie, cât și prin rezultatele contradictorii realizate [17, 19, 22, 33].

Actualmente e recunoscut și determinat cu precizie rolul intervențiilor decongestive în corecția complicațiilor hipertensiunii portale noncirogene, și mai ales la copii cu flebectazii esofagogastrice pe fond de HP extrahepatică; tratamentul chirurgical al complicațiilor hipertensiunii portale idiopatice (sindromul Banti), cât și la pacienții cirolici cu impactibilitatea derivărilor porto-sistemice, și în special a celor selective cu discordanță anatomică conform criteriilor elaborate de W. Warren. (M. Gutierrez Canto, 1989; L. Rikkers, 1998).

Splenomegalia cu hipersplenism și coagulopatii progresante, recurența hemoragiei digestive variceale după efectuarea decompresiei portale derivative, tromboza postoperatorie a anastomozei portosistemice vasculare după DPS, cât și modificările eroziv-ulcerative peptice preoperatorii, ce necesită vagotomie cu pyloroplastie în prezent sunt considerate indicații directe de efectuare a intervențiilor decongestive în HP cirogenă [16, 32]. Simultan, se menționează absența unor criterii hemodinamice bine determinate și unanim acceptate ale hemocirculației splenoportale, ce ar permite precizarea indicațiilor splenectomiei cu deconectare azigoportală.

În acest context o problemă discutabilă reprezintă nemijlocit etapa splenectomiei, și anume: indicațiile ei, concordate cu manifestările splenopatiei mecanice și hematologice la bolnavii cirolici; beneficiile în funcție de perfuzia portohepatică și rezervele hepatice funcționale preoperatorii, cât și impactul hemodinamic, estimat prin prisma riscului evolutiv și caracterul complicațiilor postoperatorii. Literatura de specialitate nu dă un răspuns concret și explicit la această întrebare, dificultățile fiind condiționate de absența unei specificări a mecanismelor etiopatogenetice de constituire a splenomegaliei cu hipersplenism în HP cirogenă.

Se consideră că exacerbarea funcțiilor lienale în ciroză hepatică comportă un caracter concomitent respondent față de stimularea antigenă reticuloendotelială, și hemocirculatoriu, ca consecință a șuntării portosistemice [39]. Un alt mecanism constă în congestia lienală determinată de denaturarea hemocirculației în bazinul portal, cât și de hiperplazia splenică, condiționată de șuntarea portosistemice a antigenilor, ce în condiții fiziologice normale sunt sechestrați și înlăturați de celulele Kupffer ale sistemului reticuloendotelial hepatolienal.

Investigațiile efectuate, deși nu contestă validitatea rolului presiunii venoase portale elevate în patogenia splenopatiei cirogene, în același timp nu atribuie acestui factor un caracter decisiv. Ca argumentare se constată o ameliorare a tabloului hematologic cu creșterea sau normalizarea hematiilor periferice în mediu doar la 67-75% pacienți, supuși diferitor proceduri de derivare portosistemice. Mai mult decât atât, se denotă o frecvență relativ sporită de evoluție sau recidivă a hipersplenismului după DPS decompressive, consemnându-se o diminuare postoperatorie a supraviețuirii elementelor sanguine [30].

Trecerea în revistă a literaturii de specialitate denotă faptul că în pofida experienței vaste acumulate în domeniul tratamentului chirurgical al hipertensiunii portale cirogene persistă probleme nerezolvate, și că mai sunt necesare studii ulterioare. Absența unor criterii de elecție a procedurii chirurgicale de rezolvare a complicațiilor HP cirogene, concepțiile diferite în ceea ce privește indicațiile sau contraindicațiile metodei operative în fiecare caz concret sunt definitivitate de neelucidarea mecanismelor patofiziologice în constituirea reperкусиunilor funcționale și hemodinamice la pacienții cirofici. Perfecționarea și implementarea metodelor chirurgicale endovasculare și coelioscopice, utilizarea pe scară largă a derivărilor portosistemice ce omit splenectomia, șunturile portosistemice intrahepatice transjugulare, în final transplantul hepatic nu pot nega rolul deconectărilor azigoportale cu splenectomie în corecția complicațiilor HP cirogene. Utilizarea metodelor contemporane neinvazive de investigare a hemocirculației în sistemul portal pot contribui esențial spre stabilirea și perfecționarea criteriilor hemodinamice de elecție a pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală ce necesită efectuarea splenectomiei cu deconectare azigoportală.

Bibliografie

1. Abouna, G. M., Baissony, H., Al-Nakib, B. et al., The place of Sugiura operation for portal hypertension and bleeding esophageal varices. *Surgery* 1987; 101:91-8.
2. Adam, R., Diamond, T., Bismurh, H., Partial portocaval shunt: renaissance of an old concept. *Surgery* 1992; 111:610-8.
3. Amitrano, L., Guardascione, M., Brancaccio, V. et al., Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40(5):736-41.
4. Ancona, E., Battaglia, G., Cusumano, A. et al., Risultati precocci e a distanza dell'intervento di devascularizzazione esofago-gastrice con transezione esofagea usatto nella cura delle varici esofagee sanguinanti. *Minerva Chir* 1989; 44:1-5.
5. Cobos Mateos, J. M., Aguinaga Manzanos, M. V., Casas Pinillos, M. S. et al., Mesenteric venous thrombosis as a complication of surgery for portal hypertension by the Romero-Torres technic. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79(4):285-7.
6. Collins, J. C., Rypins, E. B., Sarfeh, I. J., Narrow-Diameter Portocaval Shunts for Management of Variceal Bleeding. *World J Surg* 1994; 118: 211-5.
7. Darling, C. R., Shah, D. M., Chang, B. B. et al., Long-term follow-up of poor-risk patients undergoing small-diameter portocaval shunt. *Am J Surg* 1992; 164: 225-32.
8. Eguchi, A., Hashizume, M., Kitano, S. et al., High rate of portal thrombosis after splenectomy in patients with esophageal varices and idiopathic portal hypertension. *Arch Surg* 1991; 126 (6): 752-5.
9. Ginsberg, R. J., Waters, P. F., Zeldin, R. A. et al., A modified Sugiura procedure. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 258-65.
10. Goyal, N., Singhal, D., Gupta, S. et al., Transabdominal gastroesophageal devascularization without transection for bleeding varices: Results and indicators of prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (1): 47-50.
11. Greco, L., Lippolis, A., Caputi, O., et al., Current indications for esophageal transection with gastric devascularization in the treatment of hemorrhaging esophageal varices. *Minerva Chir* 1997; 52(11): 1287-91.
12. Gu, D. Y., Xu, W. G., Lin, Z. P. et al., Liver function reserve in surgical treatment of patients with portal hypertension: report of 146 cases. *HBPD Int* 2002; 1(4): 515-8.
13. Gutierrez Canto, M. A., Roques Serradilla, J. L., Trujillo Ascanio, A. et al., Azigoportal disconnection with mechanical transection of the esophagus. *Cirurgia Pediatrica* 1989; 2(1): 34-7.
14. Haciyanli, M., Genc, H., Halici, H. et al., Results of modified Sugiura operation in variceal bleeding in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hepatogastroenterol* 2003; 50(51): 784-8.
15. Hassan, A. M., Ali-Fallouji, M. A., Ouf, T. I., Portal vein thrombosis following splenectomy. *Brit J Surg* 2000; 87(4): 362-5.
16. Henderson, J. M., Barnes, D. S., Geisinger, M. A. Portal Hypertension. *Current problems in Surgery* 1998; 35(5): 381-452.
17. Idezuki, Y., Kokudo, N., Sanjo, K., Bandai, Y., Sugiura procedure for management of variceal bleeding in Japan. *World J Surg* 1994; 18(2): 216-21.
18. Inokuchi, K., Sugimachi, K., The selective shunt for variceal bleeding: a personal perspective. *Am J Surg* 1990; 198(1): 48-53.
19. Jin, G., Rikkers, L. F., Transabdominal esophagogastric devascularization as treatment for variceal hemorrhage. *Surgery* 1996; 120(4): 641-7.
20. Jonhson, M., Rajerndran, S., Balachandar, T. G. et al., Transabdominal modified devascularization procedure with or without esophageal stapler transection- an operation adequate for effective control of a variceal bleed. Is esophageal stapler transection necessary? *World J Surg* 2006; 30(8): 1507-18.
21. Kato, H., Changes in hepatic volume following direct interrupting surgery for patients with esophageal varices. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1992; 93(11): 1390-7.
22. Lin, P. W., Tsai, Y., Yu, C. Y., Effects of splenectomy, devascularization and esophageal transection on portal venous pressure and portal perfusion in cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. *Journal of the Formosan Medical Association* 1993; 92(10): 871-5.
23. Liu, J., Measurement of portosystemic shunting rates during the operation. *Chung-Hua Wai Ko Tsa Chin* 1992; 29(12):784-6.
24. Lodge, J. P., Mavor, A. I., Giles, G. R., Does the Warren shunt correct hypersplenism? *Hepatobil Surg* 1990; 2: 41-9.
25. Ma, Y. G., Li, X. S., Zhao, J. et al., Modified Sugiura procedure for the management of 160 cirrhotic patients with portal hypertension. *HBPD Int* 2004; 3(3): 399-401.
26. Mathur, S. K., Shah, S. R., Soonawala, Z. F., Karandikar, S. S., Transabdominal extensive oesophagogastric devascularization with gastro-oesophageal stapling in the management of acute variceal bleeding. *Br J Surg* 1997; 84(3): 413-7.
27. Mercado, M. A., Orozco, H., Chan, C., Esophageal closed transection for surgical treatment of portal hypertension. A 10-year experience. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(3): 186-9.
28. Mercado, M. A., Orozco, H., Ramirez-Cisneros, F. J. et al., Diminished morbidity and mortality in portal hypertension surgery: relocation in the therapeutic armamentarium. *J Gastrointest Surg* 2001; 5(5): 499-502.
29. Mercado, M. A., Takahashi, T., Rojas, G. et al., Surgery in portal hypertension. Which patient and which operation? *Revista de Investig Clinica* 1993; 45(4): 329-37.
30. Nishiwaki, M., Ashida, H., Nishioka, A., Utsunomyia, J., Red cell survival on patients with nonalcoholic liver cirrhosis before and after splenorenal shunt. *J Gastroenterol* 1997; 32(3): 318-23.
31. Orozco, H., Mercado, M. A., Chan, C. et al., A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with beta-blockers, transendoscopic sclerotherapy, and surgery: A prospective, controlled, and randomized trial during 10 years. *Ann Surg* 2000; 232(2): 216-9.
32. Prioton, J. B., Feneyrou, B., Michel, H. et al., Long term results after portal disconnection of the esophagus using an anastomotic button for bleeding esophageal varices in cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 121-7.
33. Qazi, S. A., Khalid, K., Hameed, A. M. et al., Transabdominal gastroesophageal devascularization and esophageal transection for bleeding esophageal varices after failed injections sclerotherapy: long-term follow-up report. *World J Surg* 2006; 30(7): 1329-37.
34. Rikkers, L., The changing spectrum of treatment for variceal bleeding. *Ann Surg* 1998; 228(4): 536-46.
35. Romero-Torres, R., Long-Term Results of Hemostatic Gastric Suture in the Treatment of Esophagogastric Varices. *World J Surg* 1989; 13(3): 313-6.
36. Rosemurgy, A. S., Serafini, F. M., Zweibel, B. R. et al., Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(5): 589-97.
37. Sarfeh, I., Tarnawski, A., Gastric mucosal vasculopathy in portal hypertension. *Gastroenterology* 1987; 93: 1129-37.
38. Selzner, M., Tuttle-Newhall, J. E., Dahm, F. et al., Current indication of a modified Sugiura procedure in the management of variceal bleeding. *J Am Coll Surg* 2001; 193(2): 166-73.

39. Soper, N. G., Rikkers, L., Cirrhosis and hypersplenism: clinical and hemodynamic correlated. *Amer J Med* 1984; 74(2): 306-11.
40. Spence, R. A. J., Johnston, G. W., Results in 100 consecutive pts with stapled esophageal transection for varices. *Surg Gynecol Obstet* 2001; 163(3): 323-42.
41. Stamou, K. M., Toutouzas, K. G., Kekis, P. B. et al., Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg* 2006; 141(7): 663-9.
42. Stipa, S., Balducci, G., Ziparo V. et al., Total shunting and elective management of variceal bleeding. *World J Surg* 1994; 2(2): 200-4.
43. Sugiura, M., Futagava, S., Further evaluation of the Sugiura procedure in the treatment of esophageal varices. *Arch Surg* 1977; 112(6): 1317-21.
44. Takenaka, H., Nakao, K., Miyata, M. et al., Hemodynamic study after devascularization procedure in patients with esophageal varices. *Surgery* 1990; 107(1): 55-62.
45. Tsimoyiannis, E. C., Gossios, K. J., Tsianos, E. V., Modified Sugiura's procedure may improve liver function in portal hypertension. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44(14): 492-5.
46. Tsukada, K., Yoshida, K., Hatakeyama, K., Muto, T., Transthoracophrenic esophageal transection with paraesophago-gastric devascularization and splenectomy using a stapler. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44(15): 716-23.
47. Vons, C., Hadengue, A., Smadja, C. et al., Long-term hemodynamic effects of portocaval shunt and Sugiura procedure in patients with cirrhosis. *HPB Surg* 1996; 9(4): 209-13.
48. Wachsberg, R. H., Simmons, M. Z., Coronary vein diameter and flow direction in patients with portal hypertension: evaluation with duplex sonography and correlation with variceal bleeding. *AJR* 1994; 162(3): 637-41.
49. Xu, X. B., Cai, J. X., Leng, X. S. et al., Clinical analysis of surgical treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2005; 11(29): 4552-9.
50. Ye, Q., Dai, Z., Qiu, F., Liu, X., Selective embolization of coronary vein of the stomach - a new approach for the treatment of bleeding from esophageal varices. *Journal of Tonji Medical University* 1996; 6(1): 36-40.
51. Yu Wang, H., Surgical treatment of portal hypertension. *HBPD Int* 2002; 11(1): 211-4.
52. Zhou, Y. B., Doppler color flow imaging for demonstrating changes in portal hemodynamic after Hassab procedure. *Chung-Hua Wai Ko Tsa Chih* 1992; 30(5): 295-6.
53. Zou, Z. S., Li, J. S., Li, N., Liu, F. K., Intraoperative coronary venography in observing changes of portal blood flow after portal-azygos disconnection. *Chinese Medical Journal* 1990; 103(12): 978-85.

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOLOGICE ALE CANCERULUI GLANDEI MAMARE (CGM) LA BOLNAVELE ÎN MENOPAUZĂ (*Revista literaturii*)

CLINICAL AND BIOLOGICAL PARTICULARITY OF THE BREAST CANCER (BC) ON PATIENTS IN MENOPAUSE (*A review*)

Rezumat

Cercetarea particularităților indicilor hormonal, patologiilor concomitente, expresia receptorilor, statusul imun la bolnavele de CGM în menopauză și corelația acestora este necesară de-a fi continuată în scopul elaborării măsurilor optime de pronostic și tratament a CGM în menopauză.

Alexandru COTRUȚĂ
ISMP Institutul Oncologic

Summary

Researching the particularity of hormonal homeostasis, immunologic status and simultaneous diseases on patients with BC in menopause and its correlation, is a subject for continuous studying for establishing prognosis and optimal treatment guide of BC in menopause.

Cancerul glandei mamare (CGM) este cea mai frecventă afecțiune malignă a femeilor – 25% din cancerele femeii. Mai mult de jumătate de cazuri se întâlnesc la bolnavele în vârstă de 65 ani [8, 14].

Conform datelor literaturii, maxima morbidității CGM revine vârstei de 50-60 ani, dar 30-45% de bolnave sunt de 60 și mai mulți ani [7, 9, 26].

Astfel, după datele lui Balducci (2004), mai mult de 50% de cazuri de CGM apar la femeile care au împlinit 65 ani și 30% – la femeile de 70 și mai mulți ani. Până în anul 2010 se prognozează creșterea incidenței în CGM în această grupă de vârstă cu 30 % [R. Yancik, 2000].

CGM este un proces polietologic, însă etiopatogenia nu este determinată complet [1, 2, 9, 19, 25, 13]. Una din principalele cauze ale apariției CGM, este determinată de devierile genetice, în primul rând de mutațiile în genele BRCA-1 și BRCA-2, și principalii factori de cocancerogenează pentru această tumoră sunt diferiți factori nefavorabili, care provoacă dereglări ale funcției gonadotropice a sistemului hipotalamo-hipofizar și afecțiuni ale organelor implicate în sinteza sau metabolismul hormonilor (ovarele, glandele suprarenale, ficatul, glanda tiroidă). În patogenia CGM un rol semnificativ este atribuit hiperestrogenemiei absolute sau relative, dereglării secreției prolactinei, hormonilor tireotropi, testosteronului, HL [25, 23].

Diferiți autori menționează că la femeile în menopauză tratamentul hormonal substitutiv (THS), bazat pe asocierea de estrogeni și progestative, ar duce la o ușoară creștere a riscului în cancerul glandei mamare. Pe de altă parte, tratamentul hormonal substitutiv în menopauză oferă femeii o protecție față de unele boli cardiovasculare, față de osteoporoză și diverse alte boli legate de această perioadă biologică [7, 12, 25, 28].

Alți autori afirmă că obezitatea, abundența țesutului adipos, poate duce la creșterea nivelului de estrogen la femei, și prin urmare crește riscul apariției cancerului la glandele mamare [12, 18].

Rolul obezitității în dezvoltarea CGM, poate fi privit prin două aspecte:

I – o sursă endogenă suplimentară de estrogeni, care se formează ca rezultat al aromatizării androstendionului cu acumularea acestuia în țesutul subcutanat și în alte structuri;

II – dereglările endocrin-metabolice, caracteristice pentru obezitate (diabetul zaharat, hiperlipidemia etc.). Aceste dereglări creează condiții nu numai pentru dezvoltarea CGM, dar și măresc mortalitatea din cauza maladiilor concomitente. Sunt însă și păreri că nu orice variantă de obezitate poate fi considerată ca factor cancerigen, care provoacă CGM la femeile în menopauză [3].

Datele din literatura de specialitate relevă multiple opinii privind rolul hormonilor tiroidieni în dezvoltarea CGM. Actualmente nu există o părere unanimă referitor la această problemă. Conform datelor unor autori [3, 5, 4], la bolnavele de CGM disproporția endocrină se manifestă și prin hipofuncția glandei tiroide. Însă rolul hormonilor tiroidieni, în special al hipotireozei, este demonstrat pentru femeile tinere – până la 35 ani – și mai puțin e caracteristic pentru bolnavele în menopauză, pentru care acest tip de dereglări hormonale în riscul CGM continue să fie discutabil [7, 10, 6].

Datele literaturii descriu disfuncția glandei tiroide, ca pe un factor al cocancerogenezei în apariția CGM sunt contradictorii. Unii autori [5, 22, 23] afirmă că la bolnavele de CGM concentrația tiroxinei (T4) în serul sanguin este mărit, iar nivelul triiodotironinei (T3) este în limitele normei. Alți autori [8, 11] afirmă că nu există diferență în activitatea glandei tiroide și că concentrațiile T3 și T4 sunt la limitele normei. După rezultatele cercetărilor unor autori [1, 19] se poate de constatat că la bolnavele de CGM este dereglat balansul endocrin, determinat de hipofuncția glandei tiroide. Alți autori [4, 10, 13] demonstrează că în CGM este dereglat procesul de formare a hormonilor tiroidieni – T4 este în limitele normei, iar T3 este ridicat.

Datele despre funcția gonadotropă a hipofizei în menopauză sunt contradictorii: unii autori remarcă creșterea HFS și HL, iar nivelul prolactinei este scăzut. Studiile altor autori relevă majorarea nivelului prolactinei la bolnavele de CGM în menopauză [6, 8, 27]

Printre factorii de risc importanți, în ultimul timp sunt considerați factorii ecologici, inclusiv consecințele catastrofei CAE Cernobîl, care se puteau manifesta prin acțiunea dozelor mici de radiație asupra țesutului mamar și, indirect, contribuind la hipofuncția glandei tiroide. Rolul hipotiroidiei în dezvoltarea CGM devine tot mai evident [12, 5].

Laureatul Premiului Nobel, Rous Haderson (1978), susținea că factori de risc ai CGM sunt considerați acei factori care produc hiperestrogenemie și hiperprolactinemie. Deși nu este o substanță cancerigenă, prolactina, contribuind la majorarea cantității receptorilor estrogenici în țesutul glandular al glandei mamare, determină o hiperestrogenemie locală și, prin aceasta, contribuie la realizarea efectului cancerigen local al estrogenilor [21, 22].

În literatură nu există o părere unică referitor la rolul patologiilor concomitente în dezvoltarea CGM la femeile în menopauză [9, 19, 20]. La momentul actual rămâne a fi oportună necesitatea cercetării mai aprofundate a relației dintre CGM în menopauză și maladiile concomitente [1, 3, 7]. Importanța patologiei altor organe (hormonoproducătoare sau/și care participă la metabolismul hormonilor) în dezvoltarea CGM este diversă [9, 19, 22, 25].

V. F. Semiglazov susține că patologia ficatului determină în mare măsură prognoza evoluției cancerului. În caz de patologie cronică a sistemului hepatobiliar, care se manifestă prin diverse variante de dereglări degenerative în hepatocite suferă funcția metabolică a ficatului. Afecțiunile cronice ale ficatului, rinichilor – organe participante la epurarea multor hormoni – pot contribui la o hiperprolactinemie și hiperestrogenemie de cumulare [15, 6, 19, 17].

După studiile efectuate în domeniu, la femeile care au suferit diferite afecțiuni hepatice (hepatocolecistite și holangiite, hepatită infecțioasă, ciroză hepatică neavansată), procese maligne a glandelor mamare sunt diagnosticate de două ori mai frecvent [1, 17].

Prognoza la pacientele în menopauză se determină din două componente: prognoza la durata vieții în dependență de patologiile concomitente și prognoza cancerului glandei mamare. De aceea prognoza la pacientele în vârstă menopauzală diferă de prognoza în vârstă reproductivă. Castiglione [1990] printre primele a demonstrat, că patologiile concomitente „se implică” în posibilitățile de-a interpreta prognoza supraviețuirii la bolnavele de CGM.

Unii autori (R. Coleman, 2000, R. Rubens, 2003, L. Sidorenko, 1998), susțin că dereglările metabolice, hormonale și imunologice apar cu mult înaintea formării cancerului mamar, de aceea corecția haosului metabolic în organism, normalizarea schimbului de substanțe, stau la baza profilaxiei cancerului în vârstă menopauzală.

După părerea altor autori, la baza apariției cancerului și în special a CGM în menopauză, stă supresia sistemului imun a organismului, fiindcă o imunitate scăzută ar cauza inițierea cancerului și progresia lui, iar o imunitate activă ar reține dezvoltarea, determinată de acțiunea diversilor factori cancerigeni și cocancerigeni în această perioadă biologică [8, 15, 14].

Reactivitatea imunologică a organismului, inclusiv antitumorală, este asigurată de interacțiunea a factorilor celulari și umorali. Rolul imunității în dezvoltarea CGM este cunoscut, însă și aici sunt păreri diverse [16].

Opinia despre rolul markerilor (CEA, CA15.3, P-53, Ki-67) în riscul CGM este discutabilă și actuală până în prezent [14].

Studiile contemporane denotă că majorarea cantității de ReEs în țesutul glandular mamar contribuie la o hiperestrogenemie locală, inclusiv atunci când nivelul estrogenilor în plasmă e scăzut. Cantitatea de ReEs sau de RePg în țesutul tumoral determină sensibilitatea la tratamentul hormonal, dar până în prezent nu e dovedit încă pe deplin efectul hormonoterapiei în scăderea riscului CGM [19, 25].

N. Lonning et al. (2003) nu au depistat diferență între nivelul ReEs și RePg în tumori la pacientele cu CGM cu prezența mutațiilor în gena BRCA-2 și nici la cele fără mutațiile coresponzătoare.

Bibliografie

- Godoroja, N. M., Cancerul glandei mamare în Republica Moldova. Congresul I Național de Oncologie, Chișinău, 2000, p. 95-98.
- Godoroja, N. M., Argumentarea programului de combatere a cancerului glandei mamare în Republica Moldova. Simpozionul național „Diagnosticul, tratamentul și profilaxia afecțiunilor precanceroase și a cancerului organelor reproductive la femei”, Chișinău, 1999, p. 109-113.
- Берштейн, Л. М., Гормональный канцерогенез, Наука, 2000, с. 199 -213.
- Kostoglou-Athanassiou, I., Markopoulos, C. et al., Thyroid function in postmenopausal women with breast cancer on tamoxifen. Eur. J. Gynecol. 1998, p.150-154.
- Дрыжак, В. И., Функциональное состояние щитовидной железы у больных раком молочной железы. Вopr. онкол. 4-6, том 39, 1993, с. 131-246.
- Спирина, Т. П. и др., Особенности рака молочной железы у пожилых. Сборник научных работ юбилейной онкологической конференции. М., 1996, с. 170-173.
- Scheele, F., Burger, C. W., Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. Maturitas, 1999, vol. 33, no. 3, p. 191.
- Семиглазов, В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е., Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. Санкт-Петербург, 2006, стр. 246-264.
- Ryan, P., Haber, D., Shannon, K. et al., Premenopausal Woman with Newly Diagnosed Breast Cancer and a Strong Family History of Breast Cancer. NEJM, Case 28-2003 - A 51-Year-Old 2003, p. 1076-1082.
- Берштейн, Л. М., Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб. Наука, 2004, с. 343-357.
- Прилепская, В. Н., Царева, Н. В., Менопауза: возможности заместительной гормонотерапии. Русский медицинский журнал, 1998, № 8, с. 501-504.
- Henderson, B., Feigelson, H., Hormonal carcinogenesis. Carcinogenesis, 2000, p. 427-433.
- Никогосян, Г. А., Исследование тиреоидного профиля у больных раком молочной железы. Вopr. экспер. и клин. онкол. – М. Медицина, 1981, с. 102-103.
- Finek, J., Holubec, L. jr., Topolcan, O. et al., The importance of pronostic factors in premenopausal women with breast cancer. Anticancer Res. 2007; 27 (4A):1893-6.
- Mihaiescu, G., Imunologie si imunochimie. București, 2001, p. 422.
- Миркамалова, Л., Гильдиева, М., Иммунологические исследования в экспериментальной онкологии. Актуальные проблемы онкологии. Материалы I Конгресса онкологов Республики Узбекистан. 2005, с. 156-157.
- Годорожа, Н. М., Павлюк, В. Д., Патология печени у больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы. Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Кишинев, 1988, с. 34-35.
- Демин, Е. В., Рак молочной железы как социальная проблема и вопросы общения с онкологическими больными. Вопросы онкологии, 1998, № 2, с. 198-202.
- Dixon, J. M., McDonald, C., Elton, R. A., Miller, W. R., Risk of breast cancer in women with palpable breast cysts: a prospective study. Lancet, 1999, no. 353, p. 1742-1745.
- Utian, W. H., Gass, M. L., Sullivan, J. M. et al., A Decision Tree for the Use of Estrogen Replacement Therapy or Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women: Consensus Opinion of The North American Menopause Society. The Journal of The North American Menopause Society, 2000, vol. 7, no. 2, p. 76-86.
- Burger, C. W., Koomen, I., Peters, Najb. et al., Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Cancer of the Female Genital Tract and the Breast. Eur Menopause J, 1997, vol. 4, no. 1, p. 23-36.
- Scheele, F., Burger, C. W., Kenemans, P., Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. Maturitas, 1999, vol. 33, no. 3, p. 191-196.
- Bernstein, L., Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. January 2002; vol. 7, no. 1, p. 3-15.
- Heinemann, V., Parhofer, K., Risk and benefits of hormone replacement therapy by postmenopausal women. WHI-Study Internist (Berl). July 2003, vol. 44, no. 7, p. 896-898.
- Kerlikowske, K., Miglioretti, D. L., Ballard-Barbush, R. et al., Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. J Clin Oncol. December 2003, vol. 21, no. 23, p. 4314-4321.
- Verkasalo, P. K., Thomas, H. V., Appleby, P. N. et al., Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). Cancer Causes Control. January 2001, vol. 12, no. 1, p. 47-59.

ENZIMOTERAPIA ȘI ENZIMOANTIBIOTICOTERAPIA. ISTORIC ȘI PERSPECTIVE

TREATMENT WITH ENZYMES AND ANTIBIOTICS. HISTORY AND FUTURE

Rezumat

Această lucrare este o trecere în revistă a datelor experimentale și clinice acumulate privind utilizarea enzimelor proteolitice și combinațiilor enzimelor proteolitice cu antibiotice în medicină. O atenție specială a fost acordată folosirii enzimoantibioticoterapiei în tratamentul peritonitelor difuze. Articolul a fost realizat în baza analizei surselor din MEDLINE și, de asemenea, surselor autohtone din bibliotecile medicale locale.

Cornel LEPĂDATU

*Catedra Chirurgie, facultatea Perfecționare
a Medicilor, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „N. Testemițanu”*

Summary

This paper is a review of experimental and clinical data regarding therapeutic use of the proteolytic enzymes and of combinations of the enzymes with antibiotics. Particular attention was paid to the issue of treatment of diffuse peritonitis with ferment-antibiotic combinations. The article is based on the analysis of sources found in MEDLINE and moldavian studies found in local medical libraries.

Prima utilizare conștientă a enzimelor în practica medicală a fost descrisă în secolul XVIII. Preotul elvețian Jean Senebier (1742-1809) aplica sucul gastric cu pepsină pe plăgi purulente, bazându-se pe experiențele lui Lazzaro Spallanzani, care demonstau mecanismul chimic al digestiei. Fondatorul conceptului de enzimoterapie sistemică a fost dr. Max Wolf, care a studiat enzimele la Universitatea din Columbia în anii 1930-60. Împreună cu biochimistul german Karl Ransberger ei au soluționat problemele legate de purificarea enzimelor și obținerea combinațiilor stabile, care ulterior au fost folosite pentru producerea preparatelor medicamentoase. În anii '60 proprietățile curative ale enzimelor au fost intens studiate și în spațiul sovietic. În țara noastră în practica medicală se folosesc până în prezent preparatele de tripsină și chimostripsină, conform recomandărilor elaborate în baza studiilor prof. C.N. Veremeenco la Institutul de Cercetări Științifice în domeniul ORL „A.S. Colomiicenco” din Kiev.

Astăzi, ca și în secolul XVIII, principala indicație pentru enzimoterapie este corecția digestivă în cadrul unor deficiențe de producere și evacuare a enzimelor litice proprii. Inițial se considera că enzimele, fiind substanțe proteice, nu se absorb din tubul digestiv și își exercită acțiunea numai în lumenul gastro-intestinal. Descoperirea fenomenului de pătrundere în circulația sistemică a enzimelor introduse pe cale orală explică variate efecte generale produse de aceste substanțe¹.

Proprietatea fundamentală a preparatelor enzimatică, care justifică aplicarea lor largă în medicina contemporană, este capacitatea de modulare a răspunsului imun patologic fără inhibiția reacțiilor fiziologice normale. Așadar, enzimele se folosesc în patologii, care decurg cu reacții inflamatorii și imune exprimate. Efectele clinice raportate de numeroși cercetători sunt: scăderea edemului, micșorarea durerii, restabilirea homeostazei de coagulare, scăderea numărului de complecși

imuni circulanți, micșorarea vitezei de sedimentare a hematilor, efecte antifibrotice, antiaterosclerotice, antiradice și multe altele. Astăzi preparatele enzimatică sistemice și locale sunt indicate în afecțiuni reumatologice, în infecții cronice, traumatisme, chirurgie reconstructivă, angiopatii obstructive, leucoze. Avantajul enzimoterapiei este lipsa efectelor adverse serioase chiar și în cazul administrării dozelor mari de preparate perorale, de aceea unele combinații de enzime se propun ca alternativă substanțelor antiinflamatorii nesteroidiene, cunoscută pentru risc terapeutic înalt.

O altă proprietate prețioasă a preparatelor enzimatică s-a observat la utilizarea lor concomitentă cu antibioticele. Studiile clinice au demonstrat sporirea concentrațiilor plasmatice a antibioticelor, penetrării și acumulării tisulare la adăugarea în tratament a enzimelor proteolitice. În comun cu proprietățile imunomodulante, potențarea efectului antibacterian face enzimoantibioticoterapia eficientă în tratamentul bolilor infecțioase acute și cronice, rezistente la tratament convențional.

Combinarea preparatelor antibacteriene cu enzime proteolitice pentru tratamentul patologiilor infecțioase se folosește în practică medicală din anii '60. La căutarea în MEDLINE (cuvinte cheie au fost „proteolytic enzyme antibiotic”) au fost obținute 11,148 de surse, din care 96 de articole au fost consacrate nemijlocit enzimoantibioticoterapiei. Prima lucrare fixată în MEDLINE pe această temă este articolul lui Freour P. și Chomy P., din 1965, despre combinarea enzimelor proteolitice cu tetraciclina HC-1². Au fost publicate studii experimentale și clinice ce descriu folosirea enzimoantibioticoterapiei în peritonite³, septicemie⁴, procese supurative pulmonare⁵, tuberculoza pulmonară⁶, infecții de proteze vasculare⁷, plăgi purulente⁸, infecții osteoarticulare⁹, în eradicarea *Helicobacter pylori*¹⁰, paraproctite¹¹, paradontoze, anexite¹², clamidioză¹³ și lues¹⁴. A fost studiată acțiunea combinată după administrarea

orală, parenterală sau locală a preparatelor. Din enzime proteolitice au fost folosite: tripsina¹⁵, chimotripsina^{3,14}, pronaza¹⁰, terilitina imobilizată¹⁶, papaina⁴, bromelain, agavain, serratiopeptidaza^{7,9}, la fel au fost cercetată acțiunea preparatelor fibrinolitice (urokinaza, streptokinaza, rTPA) în combinație cu cele antibacteriene¹⁷.

Pe măsura apariției antibioticelor noi se testau în combinație cu fermenți: penicilină¹⁸ și benzilpenicilină^{4,6,15}, sulbenicilin⁹, tetraciclină^{2,18}, canamicina^{3,8}, monomicina¹⁹, neomicina⁶, morfociclină²⁰, streptomycină^{4,18,20}, lincomicina¹⁸, cloramfenicol^{14,18}, eritromicină⁴, novobiocină⁴, gentamicina¹⁷, ampicilina¹⁵, oxacilina¹⁵, ofloxacină⁷. Nu s-au găsit lucrări despre folosirea combinată a fermenților cu carbapeneme, cefalosporine noi și cu metronidazol.

În 1988, Iu. Babenko și colab. au publicat rezultatele studiului fermenților litici obținuți din *A. recifensis*, care au acțiune antistafilococică¹⁸. S-a demonstrat, că acțiunea antibiotică a β -lactamelor folosite (benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, meticilina) este micșorată cel puțin de 10 ori în prezența lizoenzimelor. Acțiune asemănătoare au avut fermenții asupra antibioticelor polipeptide – gramicidina, polimixina. Responsabilă pentru inhibiția antibioticelor a fost fracția de endopeptidaze, care scindează inelul β -lactamic cu formarea acidului peniciloinic, manifestându-se ca β -lactamaze de spectru larg. Alte antibiotice folosite în studiu (novobiocină, lincomicină, rifampicină, cloramfenicol, streptomycină, canamicină, tetraciclină) nu au fost inactivate de fermenții litici^{18,22}. Pe de altă parte, au fost raportate date despre inhibiția endopeptidazelor din organismul uman de către un grup de cefalosporine, derivații oxazolinonici a acidului cefalosporic²³. Aceste date permit folosirea fermenților proteolitici în asociație cu multe antibiotice, exceptând β -lactamele, în orice caz folosirea comună locală a acestor preparate, deoarece la folosirea sistemică este dovedită acțiunea pozitivă a tripsinei și chimotripsinei asupra farmacocineticii penicilinei, benzilpenicilinei, ampicilinei, oxacilinei: mărirea nivelului plasmatic al antibioticelor, mărirea concentrației în diferite țesuturi și în focarul infecției, urmată de excreția urinară sporită¹⁵.

Locul enzimoterapiei în tratamentul peritonitelor generalizate

Combinația enzimelor proteolitice cu antibiotice în peritonite este argumentată prin mai multe studii. După părerea noastră sunt două avantaje principale în folosirea concomitentă a antibioticelor și fermenților proteolitici la pacienții cu peritonite generalizate:

1. Fermenții proteolitici potențiază acțiunea antimicrobiană a antibioticelor.

2. În peritonitele generalizate enzimele proteolitice previn formarea abceselor intraabdominale prin activitatea sa fibrinolică.

În 1975 E. Maloman et al. au studiat acțiunea comună a chimotripsinei și monomicinei „in vitro” și în clinică în tratamentul local al peritonitelor generalizate^{3,19}. In vitro a fost folosită metoda diluțiilor succesive în bulion cu culturi microbiene. Sub acțiunea chimotripsinei concentrația bactericidă a antibioticului s-a micșorat vertiginos (pentru diferite culturi de la $3,2 \times 10$ până la $2,6 \times 10^5$ ori). S-a efectuat și studiul acțiunii comune „in vitro” în prezența fibrinogenului (modelarea condițiilor din exudatul peritoneal) – rezultatele au fost asemănătoare. Acest fapt demonstrează că fermenții proteolitici, în afară de

îmbunătățirea „contactului” antibiotic-microb, acționează nemijlocit asupra celulei bacteriene. Chimotripsina pură nu are efect asupra creșterii bacteriilor.

Cavitatea abdominală este dotată cu trei mecanisme de apărare contra infecției: epurarea limfatică, fagocitoza și depunerile de fibrină. Eficacitatea lor este într-atât de înaltă, că injectarea intraperitoneală a cantităților impunătoare de bacterii patogene în monocultură, fără adăugarea adjuvantelor, de regulă nu provoacă peritonită în experiment²⁴. Delimitarea focarului de infecție este un vechi mecanism de apărare la organismele multicelulare. La om, polimerizarea fibrinei și „aglutinarea” organelor intraabdominale în jurul focarului infecțios previne răspândirea procesului supurativ în cavitatea peritoneală liberă, prin urmare, previne declanșarea cascadei răspunsului inflamator, care poate produce efecte sistemice ireversibile. În peritonite se produce micșorarea activității fibrinolitice intraabdominale prin creșterea concentrației inhibitorului de activator de plasminogen cu depunere ulterioară de fibrină. Deja formată capsula fibrinică cu bacterii încapsulate reprezintă un obstacol pentru realizarea altor mecanisme de apărare a gazdei: împiedică acțiunea anticorpilor, macrofagilor etc. și, de asemenea, devine un obstacol pentru preparatele antibacteriene.

Abcesele intraabdominale mențin procesul inflamator, epuizează resursele imune și energetice ale organismului și duc la decompensare ulterioară cu generalizarea infecției și insuficiența multiplă de organe. Abcesele intraabdominale sunt cauza principală de infecție persistentă și, prin urmare, dezvoltarea **peritonitelor terțiare**²⁵. Deci, în dependența de gradul de delimitare a focarului septic în evoluția a peritonitei sunt două extreme: contaminare sau infecție persistentă. În condiții naturale predomină a doua variantă de evoluție – delimitarea focarului infecțios iar eșecul (contaminare) este letal.

În experiențe preparatele fibrinolitice în peritonite demonstrează veridic eficacitatea lor în prevenirea formării abceselor intraabdominale, dar paralel crește și rata de mortalitate în perioada precoce după contaminarea peritoneală (dacă agentul fibrinolic nu se combină cu antibiotic). Bacteriemia precoce de asemenea este rezultatul tratamentului fibrinolic neacoperit cu antibiotic¹⁷. S-a studiat acțiunea următoarelor agenți, care inhibă formarea de fibrină în peritonite: urokinaza²⁶, streptokinaza²⁷, heparina și heparine cu masa moleculară mică²⁸, pentoxifilină²⁹, acidul aminocaproic²⁹, tripsina³⁰, activatorul recombinat tisular de plasminogen (rt-PA)³⁰, hialuronidaza³¹, hirudina²⁶, fosfolipidele³⁴, hialuronanul și carboximetilceluloza³⁵. Cele mai ilustrative rezultate au fost obținute la aplicarea intraperitoneală de rt-PA³⁶: în unele studii preparatul inhiba formarea de abcese la 100% din animale³², o singură doză intraperitoneală este efectivă timp de 24 ore. Folosirea rt-PA este argumentată fiziologic: este dovedită creșterea semnificativă a inhibitorului endogen de activator de plasminogen la animale cu peritonită fecaloidă³¹. Din laturi negative se evidențiază costul înalt al preparatului și micșorarea nivelului de hidroxiprolină în țesuturile plăgii, ce potențial poate dereglă vindecarea plăgii în faza inițială.

Activitatea fibrinolică diferă la diferite proteaze. Astfel, proteazele serinice – tripsina și chimotripsina - degradează rapid atât fibrina, cât și fibrinogenul. La incubarea tripsinei în concentrație 1 mcg/ml cu fibrinogen, ultimul degradează complet timp de 30 min, la concentrația 2 mcg – timp de 3 min. Chimotripsina scindează fibrinogenul cu viteza mai mică,

la concentrația 1 mcg/ml timp de 120 min degradează 77% de fibrinogen, la 2mcg/ml – hidroliza totală la 10 min. Proteazele tiolice (vegetale) – bromelain, papaină – scindează fibrinogenul la concentrații 1-4 mcg/ml, dar cu viteza mult mai mică – 60-120 min. Fibrina la fel este hidrolizată cel mai eficient de tripsină la 20 mcg/ml – în aproximativ 5 min³⁷. Trebuie de luat în considerație că în prezența inhibitorilor de tripsină în lichidul peritoneal activitatea preparatului scade.

Rosenthal et al. au studiat acțiunea tripsinei administrate local asupra formării de abcese intraabdominale la guzganii, inoculați cu cheaguri de fibrină cu monocultură de *Bacterioides fragilis* sau mixte (*Bacterioides fragilis* și *E.coli*)³¹. Tripsina injectată intraperitoneal în concentrația 1 mg/ml după 5 zile de administrare a redus considerabil formarea de abcese intraabdominale (20% față de 87% și 11% față de 91%). Numărul de microorganisme în abcesele reziduale din grupul tratat cu tripsină a fost semnificativ mai mic decât în grupul de control. Studiul „in vitro” a arătat, că tripsina nu exercită activitate bactericidă asupra bacteriilor inoculate, ce sugerează, că ea joacă rol important în clearance-ul de bacterii.

În alte experiențe studiul bacteriologic al abceselor formate la animalele din loturile de control au demonstrat apariția altor specii de microbi, în afara acelor introduse pentru inițierea peritonitei, originare din intestin, ceea ce denotă translocare bacteriană³⁸.

În studiile de peritonită experimentală fermenții proteolitici au fost folosiți atât în forme parenterale cât și intraperitoneal. Pentru a mări stabilitatea și a micșora imunogenitatea terilitinei injectabile (protează de origine microbiană), a fost folosită forma lui imobilizată pe o matrice sintetică din acroleină. Fokin AA. a raportat scăderea semnificativă a letalității (de 2,5 ori față de lotul de control) la introducerea intramusculară a terilitinei imobilizate cu doze mari de antibiotic¹⁶. În 1992 Bolshakov și colab. au folosit terilitina imobilizată intraperitoneal, în combinație cu polimixina și gel-sorbent și au demonstrat normalizarea parametrilor biochimici sanguini și scăderea letalității în grupul de studiu³⁹. Totuși, introducerea intraperitoneală a enzimelor proteolitice este mai argumentată patofiziologic, luând în considerație compartimentalizarea procesului septic la nivelul cavității peritoneale⁴⁰.

La introducerea intraperitoneală a tripsinei și a altor factori fibrinolitici potenți, asociați cu antibioticele de spectru larg, efectul curativ este mult mai pronunțat decât la introducerea lor parenterală sau în cazul folosirii numai a antibioticelor. Dar trebuie de menționat, că fără acoperirea cu antibiotice fermenții proteolitici produc o generalizare rapidă a peritonitei experimentale și duc la o letalitate sporită¹⁷.

În studiile clinice au fost folosite cu succes urokinaza, streptokinaza și rt-PA (în peritonite rezistente la bolnavi cu dializa peritoneală continuă de ambulator – CAPD), tripsina și chimotripsina în peritonite generalizate^{3,42}. În toate cazurile s-a efectuat și antibioterapia sistemică.

În țara noastră enzimoterapia în peritonite are o istorie îndelungată. În anul 1990 sub conducerea acad. E.Gudumac au fost elaborate teste biochimice care evidențiază biosinteza accelerată a colagenului la pacienții cu peritonită difuză și utilizarea clostridiopeptidazei în tratamentul complex cu scopul prevenirii formării aderențelor postoperatorii⁴¹. Încă în anii '70, după obținerea datelor convingătoare de potențare a antibioticelor cu fermenții proteolitici „in vitro”, prof. E.Maloman a elaborat și a introdus în practica clinică lavajul peritoneal cu canamicină și chimotripsină intra- și postoperator

la pacienții cu infecții intraabdominale severe⁴. Bazându-se pe această experiență și pe studii recente proprii, la catedra Chirurgie a Facultății Perfecționare Medicilor, în perioada 2004-2006, a fost întreprins un studiu clinic, care a implicat 42 pacienți cu peritonite generalizate purulente. Enzimoantibioticoterapia intraperitoneală, cu combinație tripsină/ciprofloxacina/metronidazol, a fost folosită ca parte componentă a tratamentului complex tradițional, dând rezultate încurajatoare⁴².

Lavajul antibacterian cu enzime proteolitice rămâne o opțiune terapeutică sigură, eficientă și cu potențial de dezvoltare în terapia modernă a peritonitelor generalizate severe.

În încheiere putem rezuma ca enzimoterapia și, în special, enzimoantibioticoterapia sunt metode cu potențial subapreciat. Enzimele proteolitice sunt preparate cu activitate biologică înaltă. Efectele sistemice ale enzimelor sunt complexe, multe nu sunt explicabile sub aspect biochimic și la momentul actual nu sunt studiate suficient. Având o istorie îndelungată, proteazele rămân în centrul atenției multor cercetători și prezintă o direcție tânără a științei medicale moderne.

Bibliografia

1. BOCK U, KOLAC C, BORCHARD G et al. Transport of proteolytic enzymes across Caco-2 cell monolayers. *Pharm Res.* 1998 Sep;15(9):1393-400.
2. FREOUR P, CHOMY P. Clinical study of a combination of proteolytic enzymes and tetracycline HC-1 *J Med Bord* 1965 Sep;142(9):1537-4.
3. MALOMAN E. Вопросы патогенеза и лечения острых разлитых перитонитов. Кишинев, 1962.
4. BASKANICHILADZE GSH, KHURTSILAVA LA, GELOVANI IA et al. Chemotherapeutic effectiveness of antibiotics in combination with papain in experimental septicemia *Antibiotiki* 1984 Jan;29(1):33-5.
5. SAHN SA. Use of fibrinolytic agents in the management of complicated parapneumonic effusions and empyemas *Thorax* 1998 Aug;53 Suppl 2:S65-72.
6. OTROSHCHENKO PG. The use of chymopsin and chymotrypsin in antibacterial therapy and surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Vrach Delo.* 1967 Dec;12:43-7.
7. SELAN L, BERLUTTI F, PASSARIELLO C, et al. Proteolytic enzymes: a new treatment strategy for prosthetic infections? *Antimicrob Agents Chemother* 1993 Dec;37(12):2618-21.
8. KOROLEVA VG Effect of proteolytic enzymes on kanamycin pharmacokinetics in experimental suppurative infection *Antibiotiki* 1978 Oct;23(10):916-8.
9. OKUMURA H, WATANABE R, KOTOURA Y, NAKANE Y, TANGIKU O. Effects of a proteolytic-enzyme preparation used concomitantly with an antibiotic in osteoarticular infections *Jpn J Antibiot* 1977 Mar;30(3):223-7.
10. GOTOH A, AKAMATSU T, SHIMIZU T et al. Additive effect of pronase on the efficacy of eradication therapy against *Helicobacter pylori*.
11. LOPEZ REYES R, MENDOZA HERNANDEZ S. The use of a combination of pancreatic proteolytic enzymes and antibiotics in some proctological diseases *Medicina (Mex)* 1965 May 25;45(964):221-3.
12. OTTAGGIO G, SIRITO G, MANTEGAZZA F. The cure of pelvic inflammations with the use of proteolytic enzymes. Treatment of adnexitis with proteolytic enzymes. *Minerva Ginecol.* 1971 Sep 30;23(18):736-40
13. SUKHIKH GT, LOGINOVA NS, FAIZULLIN LZ et al. The use of WOBENZYM® to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic urogenital chlamydiosis *Int. J. Immunotherapy* XIII(3/4) 131-133 (1997).
14. CHUCHUNOVA TK. The efficacy of using chymotrypsin in the combined treatment of syphilis patients *Vestn Dermatol Venerol.* 1990;(10):52-5.

15. GEITMAN IIA, BUTYLINA LV, KIVMAN G. Comparison of the effect of trypsin and chymotrypsin on the pharmacokinetics of penicillins in the body of rats *Antibiotiki* 1975 Nov;20(11):1019-23.
16. FOKIN A. Parenteral use of an immobilized microbial protease in the combined treatment of experimental peritonitis *Vestn Khir Im I I Grek* 1981 Oct;127(10):59-62.
17. VAN GOOR H, DE GRAAF JS, KOOI K, BLEICHRODT RP. Gentamycin reduces bacteremia and mortality rates associated with the treatment of experimental peritonitis with recombinant tissue plasminogen activator *J Am Coll Surg*. 1996, Mar; 182(3): 282.
18. BABENKO IUS, GNILOMEDOVA LE, KUKUSHKINA NV. Effect of lytic enzymes on Staphylococcus and the possibilities of their combined use with antibiotics *Antibiot Khimioter* 1988 Feb;33(2):115-20.
19. MALOMAN EN, SYRBU VT, LUPASHKU BK. Effect of proteolytic enzymes on the antimicrobial activity of antibiotics *Antibiotiki* 1975 Jun;20(7):613-7.
20. GOSTISHCHEV V.K., MULIAEV L.F., KOROTKINA R.N. Effect of proteolytic enzymes on the resorptive capacity of the peritoneum in experimental peritonitis *Klin Khir*. 1972 Jan;1:44-7.
21. KHARITONENKOTS, MIKHAILETS GA. Effect of proteolytic enzymes on antibiotic distribution when the preparations are administered by different routes *Antibiotiki* 1978 Aug;23(8):720-6.
22. CHEPCHERUK GS, KOSTIUCHENKO AL, RADAEV AA. Effect of antibiotics and antiseptics on the fibrinolytic activity of proteases *Vestn Khir Im I I Grek* 1980 Jun;124(6):79-82.
23. JORDAN J, IDOATE I, URDANETA E, LARRALDE J. Influence of cephalosporins on intestinal enzymatic activity. *Rev Esp Fisiol* 1996 Mar;52(1):31-6.
24. BARTLETT JG, ONDERDONK AB, LOUIE T et al. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1978;113:853-7.
25. GENUIT T, NAPOLITANO L. Peritonitis and Abdominal Sepsis. 2004. Emedicine.com.
26. ECHTENACHER B, WEIGL K, LEHN N, MANNEL D. Tumor necrosis factor-dependending adhesions as a major protective mechanism early in septic peritonitis in mice. *Infection and Immunity*, 200, vol69, nr.6, 3550-3555.
27. YAGMURLU A, BARLAS M, GURSEL I, GOKCORA IH. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by continuous release of streptokinase from a drug delivery system. *Eur Surg Res*. 2003 Jan-Feb;35(1):46-9.
28. VELA AR, LITTLETON JC, O'LEARY JP. The effects of minidose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat *Am Surg* 1999 May;65(5):473-7
29. CHALKIADAKIS GE, KOSTAKIS A, KARAYANNACOS PE et al. Pentoxifylline in the treatment of experimental peritonitis in rats *Arch Surg* 1985 Oct;120(10):1141-4
30. QIU HD, SHI HA. Prevention of postoperative adhesions by intraperitoneal medication--an experimental study. *J Tongji Med Univ*. 1987;7(3):173-5.
31. ROSENTHAL GA, QUINTO J, KAO J, ROTSTEIN OD. Prevention of intra-abdominal abscesses with fibrinolytic agents *J Infect Dis* 1988 Oct;158(4):766-72.
32. ROTSTEIN OD, KAO J. Prevention of intra-abdominal abscesses by fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator *Can J Surg* 1988 Mar;31(2):98-100
33. REIJNEN M, MEIS J, POSTMA V, VAN GOOR H. Prevention of intra-abdominal abscesses and adhesions using a hyaluronic acid solution in rat peritonitis model. *Arch Surg* 1999; 134 997-1001.
34. MULLER S, TREUTNER K, HAASE G, KINZEL S, TIETZE L, SCHUMPELICK V. Effect of intraperitoneal antiadhesive fluids in a rat peritonitis model. *Arch Surg*, 2003, 138, 286-290.
35. REIJNEN M, SKRABUT E, POSTMA V, BURNS J, VAN GOOR H. Polyanionic polysaccharides reduce intraabdominal adhesion and abscess formation in rat peritonitis model. *J.Surg Res*, 2001, Dec., 101(2), 248-253
36. VAN GOOR H, BOM VJ, VAN DER MEER J et al. Pharmacokinetics of human recombinant tissue-type plasminogen activator, administered intra-abdominally, in a rat peritonitis model *Eur Surg Res* 1996 Jul-Aug;28(4):287-94.
37. VEREMEYENKO KN, KOVALENKO VN, KIZIM AI, TERZOV AI. Influence of polienzyme drugs upon fibrinogen and fibrin *Ukrainian Journal of Cardiology*, 1999 nr.2.
38. VAN GOOR H, DE GRAAF JS, KOOI K, SLUITER WJ et al. Effect of recombinant tissue plasminogen activator on intra-abdominal abscess formation in rats with generalized peritonitis *J Am Coll Surg* 1994 Oct;179(4):407-11
39. BOL'SHAKOV IN, KULAEV DV, DIATLOV VA et al. The affinity lavage of the abdominal cavity in diffuse peritonitis with liquid sorbents based on cross-linked dextrans *Khirurgiia (Mosk)* 1992 Apr;(4):23-7.
40. HOLZHEIMER RG. Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis *Arch Surg* - 01-Dec-1995; 130(12): 1314-9; discussion 1319-20.
41. GUDUMAC E, GOLUBEVA N, ANDRONIC N et al. Prognozarea și profilaxia formării aderențelor la copiii cu peritonită purulentă răspândită. „Здравоохранение”, Chișinău, 1990, nr.5, p.13-14.
42. MALOMAN E, LEPADATU C, GLADUN N, UNGUREANU S, CHIRIAC ȘT. Enzimoantibioterapie locală în tratamentul peritonitelor secundare severe. *Rezumatelile Congresului al X-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova, Arta Medica*, 4 (25), 2007, ediție specială, p.74.

POLIPOZA RINOSINUZALĂ ȘI ASTMUL BRONȘIC - ASPECTE IMUNOPATOLOGICE

RHINOSINUSAL POLYPOSIS AND BRONCHIAL ASTMA - IMMUNOPATHOLOGICAL ASPECTS

Rezumat

În acest articol se face o trecere în revistă a aspectelor imunopatologice în polipoza rinosinuzală și astmul bronșic, unde se evidențiază că în paralel cu dereglările imune generale în patogenia polipozei rinosinuzale un rol important revine și proceselor imune locale.

Elena TUDOR¹, Alexandru VARZARI², Vladimir EGOROV², Corina ROTARU-LUNGU¹

¹ - IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

² - Centul Național de Sanatate Reproductivă și Genetica Medicală

Summary

There were analysed immunopathological aspects in rhinosinusal polyposis and bronchial asthma, where is revealed that parallely with immune disturbances in rhinosinusal polyposis pathogeny one big role plays local immune processes.

Contactul permanent al tractului respirator cu factorii mediului extern presupune funcționarea impecabilă a unor mecanisme de protecție imună, la care se adaugă factorii ne-specifici de apărare [20]. Această barieră de forță începe de la sistemul mucociliar al CRS, în CRI rolul principal revine celulelor sistemului fagocitar și proceselor de fagocitoză care scindează particulele adverse și elimină materialul rezidual.

În caz de contact cu particule imunogene (bacterii, viruși ș.a.) se includ mecanisme imune, care în regiunea CRS și inferioare sunt determinate de variate elemente structurale. În primul rând ar fi macrofagele tipice, provenite din măduva osoasă, dar cu competențe organospecifice și păstrarea activității funcționale (prelucrarea antigenului).

Apoi ar fi secrețiile respiratorii cu abilitățile unui sistem imun local. Submucoasa, de exemplu, conține imunocite capabile să sintetizeze 4 subgrupe de imunoglobuline: Ig G, Ig M, Ig A și Ig D, practic toate componentele complementului, de asemenea lizozim, lactoferină, lactoperoxidază.

Ig A sintetizate local există sub două forme: Ig A₁ și Ig A₂, care se deosebesc după proprietăți antigenice, fizico-chimice și funcționale. Mucoasa nazală și bronhiile produc preferențial (75-90%) anticorpi de tipul Ig A₁ [5].

Dintre diferitele clase de anticorpi, Ig A secretorie (SIg A) este clasa de Ig predominantă în secreția tractului respirator, ca de altfel și în secrețiile tuturor organelor care comunică cu exteriorul. SIg A joacă un rol important în protecția împotriva infecțiilor microbiene.

Ig M se găsește în concentrații joase în secrețiile respiratorii, unde pătrunde prin transsudare. Mucoasa respiratorie poate sintetiza Ig M, însă în cantități foarte reduse. Din această cauză în secrețiile nazale și bronhoalveolare concentrația de Ig A depășește de 100 ori conținutul de Ig M. Ig M, asemeni Ig A, este transportată transepitelial, formând Ig M secretorie (SIg M) [8]. În deficitele de SIg A intervine în mod compensator Ig M. Mecanismele prin care acționează Ig M este aglutinarea

bacteriană, fixarea complementului și liza bacteriilor gram-negative.

Anticorpii secretorii SIg A și SIg M își realizează funcțiile lor biologice în stratul secreției mucoase, inhibând colonizarea epiteliului de către agenții infecțioși și reținând pătrunderea antigenilor solubili [21]. Acest gen de imunitate secretorie a mucoaselor reprezintă prima linie de apărare umorală și este desemnat prin termenul „eliminare imună”, întrucât el previne pătrunderea antigenilor în mediul intern al organismului iar interacțiunea lor cu sistemul imun se limitează la suprafața mucoaselor.

Ig G se găsește în concentrații însemnate în tractul respirator, unde ajunge din ser prin transsudare. Secrețiile sinusurilor paranasale conțin mult mai mult Ig G decât Ig A, mucoasa fiind dotată cu mai puține glande seroase, care se preocupă de sintetiza SIg A, în timp ce curentul sanguin local asigură pătrunderea anticorpilor circulanți, pe lângă producătorii de Ig G locali [13].

A doua linie de protecție imună se formează în mucoasă pe calea „clearance-ului” imun, incluzând producerea locală de Ig G, care limitează răspândirea antigenilor heterogeni. Activitatea biologică a Ig G, foarte eficientă în apărarea imunitară, se exercită prin mai multe mecanisme: aglutinarea particulelor, opsonizarea bacteriilor, activarea complementului, neutralizarea toxinelor bacteriene și a particulelor virale, liza bacteriilor gram-negative în prezența complementului.

În secrețiile nazale și bronșice Ig E și Ig D se găsesc în cantități foarte mici, unde pătrund prin transsudare, asemenea Ig G. În cazul deficienței selective de Ig A, prin mecanisme imunologice explicabile, are loc majorarea celulelor producătoare de Ig D în tractul respirator, dar Ig D nu funcționează asemenea anticorpilor secretori și poate bloca proprietățile protective al Ig G: astfel se poate argumenta din ce cauză acești pacienți sunt predispuși infecțiilor recidivante [6].

Sinteza locală de Ig E este redusă în tractul respirator, însă

mastocitele sensibilizate de această clasă de Ig sunt de obicei atât în țesutul conjunctiv, cât și în epiteliul mucoasei căilor respiratorii în caz de patologie alergică [16].

Importanța alergiei în patogeneza polipozei rămâne discutabilă [2]. C. Bacher și colab. (2001), studiind asocierea între Ig E totală și Ig E alergen specifică la antigeni inhalanți și enterotoxinele lui *Staphylococcus aureus* și marcherii inflamației eozinofile în polipii nazali și țesutul nonpolipos, relatează o corelație între nivelele înalte ale Ig E totală, Ig E alergen specifice și inflamația eozinofilică prezentă în polipi. Prezența Ig E sensibilizată la enterotoxinele stafilococice A și B ar indica un posibil impact patogen al superantigenelor bacteriene în constituirea PRS [1].

R. L. Voegels și colab. (2001) au studiat rolul alergiei nazale în dezvoltarea PRS. Autorii nu au depistat nici o corelație între AB sau intoleranța la aspirină cu prezența sau lipsa alergiei. Se făcea remarcată doar creșterea esențială a nivelului de Ig E și eozinofile la pacienții cu alergii și polipi nazali, deaceia autorii apreciază că relațiile imuno-etologice ale polipozei sunt complexe și doar unele aspecte se pot corela cu alergia (mediația prin Ig E) [18].

L. Smurtwaite și colab. (2002), cercetând subiecți alergici și nonalergici cu PRS au descoperit o incidență crescută a marcherilor alergici în ambele grupe – eozinofilie, teste cutanate pozitive, Ig E crescută în ser, secreții nazale și polipi [16]. Un alt grup de autori relevă prezența crescută a nivelului de Ig E în fluidul din polipi ce nu se corelează cu testele cutanate negative și Ig E totală serică în limitele normei, incongruență ce denotă un proces alergic de valoare locală [9].

N. Alatas și colab. (2006) descoperă concentrații egal crescute de Ig E determinate atât în serul și secrețiile nazale ale pacienților cu rinită alergică cât și în polipoză nazală nonalergică. Autorii sugerează un proces patogen similar acestor două patologii [1]. Concentrații crescute de Ig E nu au fost, însă, confirmate de A. Sancher-Segura și colab. (2000), ei demonstrând absența Ig E în fluidul din polipi și ser la subiecții cu polipoză nazală și rezumând că reacțiile de tip imediat nu sunt esențiale în dezvoltarea polipilor nazali [15].

Există aprecieri făcute public care afirmă, că, deși alergia nazală Ig E dependentă nu este un factor cauzal în polipoza nazală, odată apărută polipoza, această alergii este un factor de agravare a tabloului clinic [2].

În caz de PRS asociată cu AB, determinarea numai a Ig E nu poate fi de ajutor în diagnosticul diferențial al variatelor forme de astm bronșic, reducerea nivelului de Ig E poate fi un criteriu de reușită a terapiei aplicate [3].

Contradictorii sunt și datele despre valorile serice ale claselor de imunoglobuline A, M, G la bolnavii cu PRS. Unii autori relatează despre micșorarea autentică a concentrației de Ig G cu mărirea a nivelului de Ig M și Ig A [25]. V. Fedorici și colab. (1985), au remarcat micșorarea nivelului de Ig serice A, M și G [24] și relatează despre corelația între nivelul scăzut a concentrației de Ig G și Ig A și evoluția clinică a maladiei. Alții demonstrează elevarea conținutului de Ig A, M și G în serul pacienților cu PRS [26]. H. Yamamoto și colab. (2007) au determinat că valorile serice ale Ig A, M și G se încadrează în limitele normei – sunt lipsă complexe imune depozitate [22].

M. Wang și colab. (2007) deduc afirmând că rolul principal în patogenia PRS revine proceselor imunopatologice locale, care prin disbilanțarea funcțională generală a sistemului imun poate induce dezvoltarea inflamației imune hiperactive în mu-

coasa nazală și căile respiratorii inferioare [20].

La examinarea nivelului de Ig la pacienți cu PRS asociată cu AB și intoleranță la aspirină, unii autori determină mărirea nivelului de Ig G și micșorarea nivelului de Ig A, de asemenea micșorarea titrului complementului și mărirea complexelor imune circulante (CIC), care activează SBA și mediatori, determinând, totodată, permanența procesului inflamator [13]. Unii autori remarcă mărirea nivelului de Ig A în ser la pacienți cu PRS [8].

H. Park și colab. (1998) au evaluat rolul CIC la asemenea categorie de pacienți, rezultatele lor sugerând posibila contribuție a Ig G în dezvoltarea polipozei cu astm bronșic și intoleranță la aspirină [11].

La examinarea conținutului de imunoglobuline în secretul nazal s-a determinat scăderea Ig A, la nivelul normei se atestă conținutul de SIg A, există doar urme de Ig M și se observă o creștere triplă a nivelului de Ig G. Considerând proprietățile proinflamatorii ale Ig G, există o probabilitate elevată de formare a cercului vicios, ce duce la activizarea complementului, atragerea masivă a fagocitelor cu eliberarea de variați mediatori ai inflamației. Acest scenariu de dezvoltare a evenimentelor duce la agravarea și permanentizarea inflamației [5].

Cantitatea de Ig în secreția nazală a fost determinată și de S. Biewengo și colab. (1991). Autorii remarcă mărirea nivelului de Ig M și G și mărirea neînsemnată a SIg A [4].

N. Antonova și colab. (1982), prin metoda imunofluorescență au determinat Ig A, M, G fixate în țesutul polipos, iar în citoplasma leucocitelor de infiltrat celular al stromei polipilor ei au remarcat granule ce conțin aceleași calse de Ig, în componența complexelor imune. Asemenea granule au fost determinate și extracelular în structurile conjunctive ale stromei polipilor, faptul demonstrând rolul reacției autoimune în patogenia polipozei [23].

Operând prin variate tehnici, unii autori au revelat în mucoasa sinusurilor paranazale antigene organospecifice, care lipsesc în mucoasa altor organe, de altfel în polipii nazali s-au găsit creșteri considerabile ale denumitelor antigene, ceea ce confirmă existența unor mecanisme autoimune în patogenia polipozei [12].

În ceea ce se referă la starea imunității celulare a bolnavilor cu PRS, aceasta este de asemeni dereglată. Se face în primul rând remarcată o imunodeficiență secundară ce se caracterizează prin deprimarea limfocitelor T cu predominarea supresorilor, conținutul relativ al helperilor, ca de altfel și al limfocitelor supresorii, fiind sub limita normei. Se remarcă și diminuarea populației de limfocite B cu majorarea nivelului de celule O nediferențiate [7, 19].

M. T. Rodriguez-Ares și colab. (2007) au determinat la examinarea activității funcționale a limfocitelor pe un lot de 34 pacienți cu PRS micșorarea considerabilă a cantității relative de celule blastice în culturile limfocitelor stimulate cu PHA și PWM. În același timp la 3 pacienți cu AB s-a remarcat intensificarea blasttransformării limfocitare [14].

Studierea elementelor celulare ale sângelui periferic este importantă, însă acestea nu pot reflecta fenomenele ce se derulează nemijlocit la nivel de organ [17]. Cercetarea imunității celulare locale prin metoda imunohistochimică poate descoperi majorarea nivelului de limfocite T cu predominarea în mucoasa nazală și polipi ai subpopulației de limfocite T supresorii față de subpopulația de T helperi, prezența limfocitelor B este în număr mic [22].

Rezultatele cercetărilor, puțin numeroase, care s-au ocupat de studierea mecanismelor imunologice de formare a polipilor demonstrează, că prin dereglarea proceselor de interacțiune dintre agentul patogen și celulele epiteliale ale mucoasei nazale și sinusurile paranasale se produc modificări structurale cum ar fi expresia excesivă a antigenelor de histocompatibilitate clasa 2 (HLA. Dr) și a moleculelor de adeziune intercelulară pe suprafața celulelor epiteliale, de asemenea sporirea sintezei de citokine proinflamatorii. În consecință are loc stimularea proceselor de migrare, cooperare intercelulară a celulelor imunodependente, de asemenea are loc hiperactivarea neutrofilelor, eozinofilelor și degranularea mastocitelor, creșterea producției locale de Ig și formarea complexelor imune [10].

Totalizând datele din studii, putem rezuma, că în paralel cu dereglările imune generale în patogenia PRS de valoare aparte pot deveni și procesele imune locale, care de obicei sunt ecoul unor perturbanțe ale imunității sistemice. Nu am putut totuși deduce opinii unitare în acest sens, adică certitudine pentru rolul mecanismelor imune în dezvoltarea PRS și în special a celor ce se dezvoltă în asociere cu astmul bronșic.

Bibliografie

- ALATAS, N., BABA, F., SAN, I., KURCER, Z., *Nasal polyp diseases in allergic and nonallergic patients and steroid therapy.* // Otolaryngol Head Neck Surg. 2006, 135(2):236-42.
- ASERO, R., BOTTAZZI, G., *Nasal polyposis: a Study of its association with airborne allergen hypersensitivity.* // Ann. Allergy Asthma Immunol., 2001, 86 (3): 283-85.
- BACHERT, C., PATOU, J., VAN CAUWENBERGE, P., *The role of sinus disease in asthma.* Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006, 6(1):29-36.
- BIEWENGA, S., STOOP, A., BAKER, H., SWART, S. et al., *Nasal secretions from patients with polyps and healthy individuals, collected with a new aspiration system: evaluation of total protein and immunoglobulin concentrations.* // Ann. Clin. Biochem., 1991, 28 (pt. 3): 260-66.
- BRANDTZAEG, P., JAHNSEN, F., FARSTAD, I. et al., *Immunobiology of the upper airway mucosa.* // Folia Otorhinolaryng. et Pathol. Respiratoriae, 1998, 4 (1-2): 74-83.
- BRANDTZAEG, P., *The role of humoral mucosal: immunity in induction and maintenance of chronic airway infections.* // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 151 (6): 2081-86.
- CHENG, W., ZHENG, C., TIAN, J., SHI, G., *T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps.* // J Investig Allergol Clin Immunol. 2007, 17(5):297-301.
- DANIELE, R. P., *Immunoglobulin secretion in the airways.* // Annu. Rev. Physiol., 1990, 52: 177-95.
- KIM, H. Y., NAHM, D. H., SUH, K. S., PARK, H. S., *IgE production from the nasal polyp tissue: comparison between atopic and non-atopic subjects.* // Korean J. Intern. Med., 1998, 13 (2): 83-7.
- NONAKA, M., OGIHARA, N., FUKUMOTO, A., SAKANUSHI, A., PAWANKAR, R., YAGI, T., *Combined stimulation of nasal polyp fibroblasts with poly IC, interleukin 4, and tumor necrosis factor alpha potently induces production of thymus- and activation-regulated chemokine.* // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008, 134(6):630-5.
- PARK, H. S., NAHM, D. H., *Role of circulating immune complex in aspirin sensitive asthma.* // Korean J. Intern. Med., 1998, 13 (1): 51-5.
- PARK, S. K., HEO, K. W., JUNG, H., YEA, S. S., YANG, Y. I., *Expression of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in nasal polyps associated with interleukin-4 promoter polymorphism-590.* // Otolaryngol Head Neck Surg. 2006, 135(6):928-32.
- RAMPEY, A. M., LATHERS, D. M., WOODWORTH, B. A., SCHLOSSER, R. J., *Immunolocalization of dendritic cells and pattern recognition receptors in chronic rhinosinusitis.* // Am J Rhinol. 2007, 21(1):117-21.
- RODRIGUEZ-ARES, M. T., ABDULKADER, I., BLANCO, A., TOURIO-PERALBA, R., RUIZ-PONTE, C., VEGA, A., CAMESELLE-TEIJEIRO, J., *Ligneous conjunctivitis: a clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study including the treatment of two sisters with multiorgan involvement.* // Virchows Arch. 2007, 451(4):815-21.
- SANCHEZ-SEGURA, A., BRIEVA, I. A., RODRIGUEZ, C., *Regulation of immunoglobulin secretion by plasma cells infiltrating nasal polyps.* // Laryngoscope, 2000, 110 (7): 1183-88.
- SMURTWAITE, L., DURHAM, S. R., *Local Ig E synthesis in allergic rhinitis and asthma.* // Curr. Allergy Asthma Resp., 2002, 2 (3): 231-38.
- VAN BRUAENE, N., POREZ-NOVO, C. A., BASINSKI, T. M., VAN ZELE, T., HOLTAPPELS, G., DE RUYCK, N., SCHMIDT-WEBER, C., AKDIS, C., VAN CAUWENBERGE, P., BACHERT, C., GEVAERT, P., *T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease.* // J Allergy Clin Immunol. 2008, 121(6):1435-41.
- VOEGELS, R. L., SANTORO, P., BUTUGAN, O., FORMIGONI, L. G., *Nasal polyposis and allergy: is there a correlation?* // Am. J. Rhinol., 2001, 15 (1): 9-14.
- WANG, M., SHI, P., YUE, Z., CHEN, B., ZHANG, H., ZHANG, D., WANG, H., *Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.* // Acta Otolaryngol. 2008, 128(8):901-8.
- WANG, M., SHI, P., CHEN, B., ZHANG, H., JIAN, J., CHEN, X., WANG, Z., ZHANG, D., *The role of superantigens in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.* // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2008, 70(2):97-103.
- WIDDICOMBE, J., *Relationships among the composition of mucus, epithelial lining liquid, and adhesion of microorganisms.* // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 156 (6): 2088-92.
- YAMAMOTO, H., OKAMOTO, Y., HORIGUCHI, S., KUNII, N., YONEKURA, S., NAKAYAMA, T., *Detection of natural killer T cells in the sinus mucosa from asthmatics with chronic sinusitis.* // Allergy. 2007, 62(12):1451-5.
- АНТОНОВА, Н. А., МАЛКИНА, Л. А., БЕЛЕЦКАЯ, Л. В., *Выявление связанных иммуноглобулинов (G, M, A) в тканях полипов носа.* // Вестник оториноларингологии, 1982, 3: 56-9.
- ФЁДЮРИЧ, В. Н., МИНИН, Ю. В., *Сывороточные иммуноглобулины у больных полипозным этмоидитом.* // Журн. ушных, носовых и горловых болезней, 1985, 1: 33-6.
- ФОКИНА, Т. В., ДАЙНЯК, Л. Б., ЗАГОРЯНСКАЯ, М. Е., ЦИРЮЛЬНИКОВА, Л. Г., *Показатели сывороточных иммуноглобулинов у больных рецидивирующим полипозным синуситом при лечении локальным замораживанием.* // Вестник оториноларингологии, 1983, 3: 38-42.
- ЯРЛИКОВ, С. А., ШАГОВА, В. С., ЯРЛИКОВ, А. С., *Некоторые иммунологические аспекты у больных хроническим полипозным риносинуситом.* // Вестник оториноларингологии, 1993, 5-6: 20-2.

DIRECȚII NOI DE TRATAMENT AL AMBLIOPIEI (*Revista literaturii*)

NEW DIRECTIONS OF AMBLIOPY TREATMENT (*A review*)

Rezumat

Problema tratamentului ambliopiei a fost și continuă să fie importantă atât din punct de vedere medical, cât și socioeconomic. Pe lângă metodele clasice, în ultimul timp, datorită progresului tehnico-științific au fost elaborate o serie de metode noi, care completează și sporesc eficacitatea tratamentului ambliopiei. Însă, alegerea tacticii optime de conduită în tratamentul acestei patologii a fost și continuă să fie dificilă. Până în prezent, persistă necesitatea studierii și definirii unui complex de tratament al ambliopiei de scurtă durată, comod și cu rezultate cât mai bune.

Adriana GRIȚCO

Catedra Oftalmologie USMF "N. Testemițanu"

Summary

The problem of the ambliopy treatment was and continues to be important from the medical and socio-economical points of view. Due to technical and scientific progress, besides the classical methods, a number of new methods has been lately developed, which complete and increase the efficiency level of the ambliopy treatment. Despite this, the choice of optimal conduction tactic within the treatment of this pathology was and continues to be difficult. The need to study and define a complex of ambliopy treatment which would be of short duration, comfortable and achieving high results, persists till present.

Introducere

În ultimele două decenii în problema tratamentului ambliopiei au fost atinse succese considerabile. Datorită progresului tehnic au fost elaborate și aplicate în practică o serie de metode, de acțiuni asupra elementelor retino-corticale a ochiului ambliop cu scopul de a le stimula. Aceasta se efectuează cu ajutorul excitanților adecvați (lumină, laser) precum și neadecvați (electrostimulare, electromagnetostimulare, vibromasaj, reflexoterapie). Au fost create diverse aparate în care sunt realizate modalitățile acestor stimulări. Toate procedurile curative efectuate cu ajutorul aparatelor stimuloare sunt efectuate fără evidența caracterului fixației vizuale a ochiului ambliop. Efectul terapeutic al acestor metode, care se diferențiază vădit între ele, se explică prin faptul că ele, prin intermediul diferitelor mecanisme, produc excitarea analizatorului vizual de la retina până la regiunile corticale. Ca urmare a excitării repetate se obține deblocarea centrelor corticale vizuale inhibate, restabilirea reflexului fixației centrale stins și creșterea vederii centrale.

În tratamentul ambliopiei cu fixație vizuală necentrală, mai ales cu fixație nestabilă, metodele stimuloare posedă o prioritate indiscutabilă în comparație cu metodele care necesită acțiune-țintă asupra foveei centrale a retinei, deoarece aplicarea lor e posibilă la copiii de vârstă fragedă și nu e necesară dilatarea pupilei [1, 3].

Metodele contemporane de tratament al ambliopiei constau:

1. Fotocromostimulare. Fotostimularea în tratamentul ambliopiei include aplicarea atât a luminei policromatice (albă), cât și de excitanți monocromatici (roșu, verde, etc.). În 1978 F. W. Campbell a propus de a efectua stimularea celulelor corticale vizuale de către un „gratting” și un „pattern” – o alternanță a unor benzi clare și sumbre, corespondente stimulărilor celulare. „Paternal” se rotește cu o frecvență

de o tură pe minut (echivalentă cu 2 cicluri), folosindu-se cel mai mic, pe care copilul îl poate vedea la o distanță dată (28 cm). Tratamentul durează 7 min. V. M. Cerdnicenko a perfecționat această metodă în maculostimulatorul creat, stimularea zonei maculare fiind efectuată prin intermediul expunerii ochiului rețelei striate rotative cu contrast alb-negru, cu o frecvență spațială variabilă. Rețeaua striată este realizată sub formă de dungi contrastive concentrice și variabile în latitudine. În următorul model al acestui aparat, V. M. Cerdnicenko a schimbat obiectele teste acromatice în cromatice (roșu, albastru, verde, alb, negru). Același mecanism de acțiune a stat la baza creării unei serii de aparate, precum: musculotrenor oftalmologic perimetric, fotomiosimulator, terapie cromoimpulsivă ș.a. [1, 2].

2. Fotostimularea panoramică a retinei cu folosirea postimaginilor.

V. A. Rozenberg a propus tratamentul ambliopiei prin utilizarea fenomenului postimaginilor negative. El a confecționat pleoptocampimetrul, pleoptoofthalmoscopul, utilaj portativ cu lampă impulsivă, aparatele „Стимул”, „Плеоптокалейдоскоп”. În toate aceste aparate se efectuează fotostimulare intensivă a retinei ochiului ambliop, cu protecția contra iluminării a zonei maculare și foveolare cu ajutorul unui obiect-formă. După iluminare, în fața ochiului ambliop apare postimaginea ce corespunde formei obiectului, pacientul având posibilitatea să prelungească viziunea acestei imagini prin acoperirea periodică a pleoapelor. Este necesar de a menționa faptul că aparatele lui V. A. Rozenberg au confirmat eficiența lor în tratamentul ambliopilor. Conform publicațiilor de specialitate, în ambliopia cu fixație centrală, s-a constatat creșterea acuității vizuale (AV) prin aplicarea acestor metode, totodată fiind restabilită fixația centrală la 50-60% dintre pacienții cu fixație vizuală necentrală. Metodele sunt atractive, interesante pentru copii și comode

în realizare, deoarece nu necesită acțiune-țintă asupra foveei centrale a retinei [2, 3, 11].

3. Stimularea Laser. Pentru prima dată, fascicolul Laser pentru tratamentul ambliopiei a fost aplicat de către E. S. Avetisov, M. S. Mihaileanț, T. P. Pașnin în 1975. În prezent, tratamentul cu razele Laser ocupă un loc important printre alte metode de tratament pleoptic. Iradierea laser de intensitate joasă produce acțiune înalt stimulatorie asupra organului vizual. Ameliorează microcirculația în țesuturi, ea duce la activizarea proceselor biochimice în epiteliul pigmentar al retinei, diminuând fenomenele inflamatorii, edemul. La efectuarea laserstimulării, s-a constatat îmbunătățirea vederii centrale și vederii cromatice. Tratamentul cu razele laser este indicat în cazul bolilor oculare de caracter inflamator, vascular și funcțional. Acțiunea laser se efectuează prin iradierea roșie monocromatică, iradierea impulsivă și iradierea impulsivă infraroșie. Pentru tratamentul ambliopiei au fost create laserul heliu-neon și laserul argon. Se consideră, că laserul heliu-neon, unde pentru stimulare este utilizat flux de lumină monocromatică cu lungimea de undă 620-650 nm este mai eficient, deoarece conurile sunt mai sensibile la această lungime de undă. Se utilizează pe larg utilajele: Лазер амблиоспекл РЛ-1, ЛАСТ-1, МАКДЕЛ ș.a. [2, 6, 10, 11, 14].

4. Electrostimularea. Electrostimularea căilor vizuale conductoare prin pleoape – fosfenstimularea – este astăzi pe larg folosită în tratamentul ambliopiei. Excitarea sistemului vizual se efectuează cu impulsuri de curent electric în regim de pachete, care modelează caracterul activității neuronilor și corespund activității electrice a neuronilor analizatorului vizual. Transportul impulsurilor curentului electric este identic transportul excitației în analizatorul vizual. Alegerea parametrilor curentului stimulant și corecția lor se efectuează strict individual în funcție de particularitățile stării sistemului vizual al pacientului și caracterul evoluției bolii. Puterea curentului electric produce la pacient fenomenul „fosfen” (senzație de iluminare în ochi). Totodată, sub acțiunea electrostimulării se dilată vasele sangvine, se activează procesele oxidativ-reparative, se ameliorează trofica țesutului nervos și ca urmare – cresc funcțiile vizuale, inclusiv AV, vederea periferică, crește rezerva de acomodare, se îmbunătățesc indicii electrofiziologici. Conform datelor diferitor autori această metodă de tratament a fost eficientă la 60-81% de copii, care sufereau de ambliopie. Sunt cunoscute o serie de utilaje electrostimulatoare de tipul „Фосфен”, „ЭСОМ”, „АйНур” ș.a (Z. M. Safina, 1999) [2,5,11,16].

5. Fotomagnetostimularea. Stimularea electromagnetică este considerată ca o metodă eficientă de tratament al ambliopiei. Excitații electromagnetice de diferite tipuri stimulează funcțiile ochiului prin ameliorarea hemodinamicii, activizarea proceselor metabolice, creșterea potențialului energetic al țesuturilor.

Conform publicațiilor de specialitate câmpul magnetic, acționând ca excitant, poate provoca reacția de răspuns a organismului conform tipului: antrenare, activare și stres. În medicină se folosește mai des reacția de activare cu efect terapeutic: vazodilatator, spasmolitic, antiinflamator, antiedemic, imunostimulator și sedativ.

Au fost elaborate o serie de aparate magnetostimulatoare: stimulator fotomagnetic MC-4, stimulator cu câmp magnetic alternant БИО-МАС, stimulator cromomagnetic MC-11 și magnetostimulator АТОС. Pentru tratamentul ambliopiei la

copii a fost elaborată anexa originală la magnetostimulatorul АТОС numită „Амблио-1”. Ea reprezintă un utilaj fotostimulator sub formă de tub, în interiorul căruia sunt plasate surse de stimulatori luminoși ai spectrelor verde, roșu și albastru, sub aspectul setului de fisuri radiale. În timpul funcționării tubului, stimulatorii se rotesc cu o frecvență determinată în jurul axei optice a ochiului. Direcția rotației se schimbă automat în timpul procedurii. Ideea montării anexei a fost insuflată de fiziologul american D. Hubell, care a prezentat rezultatele cercetării ca fiind răspunsul unei serii de celule ale retinei luate separat la acțiunea asupra ochiului a diferitor stimuli luminoși. S-a adeverit că ochiul are diferite conuri și bastonașe în sens al reacției la caracterul excitantului. Pe lângă reacția diferită la culori, există celule ce reacționează activ la orientarea stimulului fisural după meridian și slab reacționează la alți excitanți. Analogic, alt tip de celule reacționează activ la mișcarea acestui stimul într-o anumită direcție și slab reacționează la toți ceilalți excitanți. Concluziile cercetărilor clinice ale acestui echipament demonstrează o eficacitate înaltă în tratamentul ambliopiilor (E. A. Egorov, V. V. Mișustin, R. N. Tanova) [2, 4, 9, 11, 16].

6. Vibrostimularea. Este metoda eficientă de acțiune fizioterapeutică asupra globului ocular, care se obține prin acțiunea oscilărilor mecanice de formă diferită cu frecvență acustică, aplicate prin pleoape. Această metodă ameliorează circulația sangvină în zona orbitei, stimulează procesele metabolice [2, 11].

7. Reflexoterapia. În publicațiile de specialitate sunt prezente date referitor la eficiența tratamentului acupunctic în patologiile bolilor oculare. Punctele supuse stimulării sunt localizate în zonele biologic active ale regiunii paraorbitale și care sunt considerate ca zone de proiecție a ochiului, asemenea zonelor Zaharin-Ghed, cu existența conexiilor viscerodermali și dermoviscerali. Acțiunile asupra punctelor biologic active se pot efectua inclusiv sub formă de masaj, acțiuni termice, electrice și luminoase locale a surselor de iradiere infraroșie și roșie. Sunt cunoscute următoarele aparate: aparatul „KPOTA” (reflexoterapia controlată a punctelor orbitale de acupunctură), „Фосфенелектропунктура” (aparat de acțiune combinată a fosfen-electrostimulării și electropuncturii zonelor biologic active a regiunii paraorbitale) [5, 16].

8. Tratamentul ambliopiei cu folosirea programelor computerizate. Lucrările fundamentale ale cercetătorilor din diferite țări în domeniul fiziologiei și psihofiziologiei văzului, opticii fizice și fiziologice, oftalmologiei clinice au permis argumentarea oportunității de utilizare a tehnicii computerizate în scop diagnostic și de tratament al unui șir de patologii oculare, în particular, și al ambliopiei.

Din cadrul acestor metode face parte programul „EYE”, care este indicat pentru diagnosticul și tratamentul ambliopiei și strabismului, restabilirea și dezvoltarea vederii binoculare, exercițiile respective fiind bazate pe metodele pleopticii, ortopticii și diplopticii. Programul presupune posibilitatea de tratament a ambliopiei de diferite grade, cu fixare corectă și incorectă [6]. Exercițiile „Тир” („Tir”) și „Погоня” („Urmărirea”) sunt jocuri, care ajută la restabilirea fixației corecte și ameliorarea acuității vizuale. În timpul jocului are loc excitarea locală și generală a retinei cu stimulatori cromatici, dinamici. Efectul tratamentului este pozitiv, chiar și în ambliopia cu fixare vizuală nestabilă, când alte metode de tratament nu sunt efective [2]. Programul „Крестики” („Cruciulițe”) este un patern stimulator sub formă de joc în care este utilizat câmpul de șah interver-

tit. Pentru influențare sunt folosite câmpuri de șah alb-negre, roșu-verzi, galben-albastre. Acest stimul activează neuronii și restabilește legăturile interneuronale la toate nivelele sistemului vizual [2]. Programul „Паучок” („Păianjenel”), de asemenea are caracter de joacă: stimularea are loc cu imagini dinamice structurate. Sarcina jocului îl determină pe pacient să mențină privirea aproape de centrele rețelelor radiale sau spirale mobile. În rezultat, macula și periferia retinei se excită cu stimulatori de dimensiuni optime, macula – cu cele mărunte, periferia – cu cele mari respectiv. În procesul jocului se stimulează activitatea vizomotorie, acomodarea și convergența [2]. Programul „Контур” („Contur”) este folosit pentru tratamentul ambliopiei, restabilirea și întărirea vederii binoculare. În exercițiile binoculare, pacientul fiind în ochelari cu filtre roșu-albastru, vede desenul cu un ochi, dar îl conturează privind cu celălalt ochi. În program sunt 38 de desene cu diferite grad de complexitate [2].

Complexul computerizat „Амблиокор” (corecția videocomputerizată a vederii) prezintă un echipament de generație nouă, care este indicat pentru ameliorarea funcțiilor vizuale la copiii mici cu boli organice congenitale ale retinei și ale nervului optic. Creșterea funcțiilor vizuale are loc în baza înlăturării suprapunerii refracționale și ambliopice pe patologia organică. Metoda este bazată pe principiul de autoreglare și bioconducere adaptivă în condiții de legătură biologică reversivă, în cerc închis (retina ochiului – centrele corticale vizuale – sistem videocomputerizat), unde veriga coordonatoare sunt procesele bioelectrice corticale, iar veriga coordonată este retina ochiului. Înrautățirea percepției deconectează reflector ecranul, iar ameliorarea ei îl reconectează. Deoarece copilul tinde să vadă cât mai mult, în timpul exercițiului se întăresc acele niveluri ale activității bioelectrice a centrelor corticale, care determină cea mai bună calitate a vederii. Aceasta permite micului pacient să readucă imaginea pe ecran din contul restabilirii nivelului activității bioelectrice a regiunilor corticale ale analizatorului vizual, atinse în timpul exercițiului. Conform autorilor metodei, în ambliopia refractivă și anizometropie, efectul tratamentului a fost pozitiv în 92% de cazuri, în ambliopia disbinoculară – în 60% de cazuri, în cea obscurativă – în 50% de cazuri [2,10].

Tratamentul complex al ambliopiei

O serie de oftalmologi consideră că rezultate benefice ale tratamentului ambliopiei se ating prin folosirea combinată a două-trei metode. Aceasta se explică prin faptul că fiecare dintre ele acționează asupra unei părți a procesului patologic, iar aplicarea complexă a diferitor metode asigură o acțiune multilaterală asupra analizatorului vizual și dă un efect înalt de dezinhibiție și stimulare a funcțiilor ochiului ambliop, ce se exprimă prin restabilirea fixației centrale și creșterea AV.

Conform publicațiilor de specialitate, în perioada curei complexe de tratament pleoptic, timp de două săptămâni AV a ochiului ambliop a crescut de la 0,1 până la 0,4, gradul acestui rezultat pozitiv depinzând de vârsta la care a fost început tratamentul, AV inițială, refracția și starea fixației vizuale. Cu cât mai timpuriu este început tratamentul, cu atât mai înalte sunt rezultatele. Cu cât este mai mic gradul ambliopiei, cu atât mai înalți indici pot fi atinși în procesul tratamentului [2]. N. M. Voronțova și colaboratorii demonstrează, că cele mai bune rezultate au fost primite la combinarea laserstimulării și maculostimulării. Conform datelor lui L. A. Suhina, com-

binarea electrostimulării transcutane a căilor conductoare ale analizatorului vizual cu magnitostimulare a regiunii corticale a analizatorului vizual duce la creșterea AV de la $0,09 \pm 0,004$ până la $0,22 \pm 0,09$ iar la pacienții cu tratament tradițional de la $0,08 \pm 0,002$ până la $0,12 \pm 0,02$ [2].

Combinarea fosfenoestimulării cu fotomiostimularea duce la ameliorarea funcțiilor vizuale în 42,3% cazuri [2]. În rezultatul tratamentului complex cu folosirea laserstimulării, terapiei cromoiimpulsive, fotostimulării, fosfenstimulării, electro- și magnitoforezei preparatelor vitamino-tisulare, injecțiilor intramusculare a mildronatului, emoxipinei, vitaminelor; gimnasticii curative – AV a crescut cu 0,01-0,03 la 20% dintre pacienții cu patologie congenitală mixtă a organului vizual. Ameliorarea AV cu 0,35-0,4 s-a produs, de asemenea, la 20%, cu 0,25-0,3 la 13,3%, cu 0,15-0,2 la 33%, cu 0,08-0,1 la 13,3% pacienți [2]. Л. А. Григорян susține că tratamentul complex al ambliopiilor în condiții de grădiniță specializată permite de a restabili AV până la 0,4 – 1,0 și fixația corectă la toți copiii de 3-4 ani [13].

V. I. Serdiucenko și coautorii (1998) propun introducerea în complexul tratamentului ambliopiilor antrenarea acomodăției [13, 17]. V. M. Cerdnicenko în 1997 a folosit ochelari perforați pentru tratamentul ambliopiei. Ochelarii sunt bazați pe principiul diafragmei Șeiner (1919), iar prototipul lor a fost propus de B. L. Radzihovski (1968). De autor au fost tratați 27 de copii cu ambliopie. Efect pozitiv la ambliopie severă au avut 40% dintre copii, la cea medie – 60%, iar în cazul ambliopiei ușoare – 75%. Exercițiile cu ochelarii se efectuau de 2 ori pe zi câte 30-40 min. Efectul se menținea de la 2 săptămâni până la 2-3 luni [13].

În 2001 la Congresul VIII al Oftalmologilor din Rusia L. G. Zemleanskih a prezentat rezultatele tratamentului efectiv al ambliopiilor disbinoculare cu fixație necentrală prin metoda fotostimulării și electrostimulării transcutane bioregatoare; M. V. Kuznețova propune mioreflexoterapia regiunii cervicale cu fotostimularea ulterioară a retinei; S. G. Matveev, analizând rezultatele tratamentului ambliopiei în ultimii 30 ani, a arătat că odată cu introducerea tehnologiilor noi eficacitatea tratamentului a crescut de 2 ori [15]. A. A. Lukianova, V. M. Gorbenko (2002), în „Analiza comparativă a eficacității metodelor pleoptice în tratamentul ambliopiei”, demonstrează că în tratamentul tradițional pleoptic AV s-a ameliorat în mediu cu $0,15 \pm 0,02$, iar în tratamentul combinat cu programe computerizate AV a crescut cu $0,25 \pm 0,03$ [6]. E. I. Sidorenko, S. G. Matveev, în 2004, folosesc tratament combinat: electrostimularea analizatorului vizual cu instilarea intranasală a preparatului nootrop Semax [8]. Efect pozitiv s-a menționat în 53% cazuri, AV s-a ameliorat în mediu cu 0,1-0,2 [7]. În Centrul medical de reabilitare a vederii din Crimeea, în urma tratamentului de tip conveer cu: laserstimulare, electrostimulare, reflexoterapie, programe computerizate, AV a crescut cu $0,26 \pm 0,021$ [13]. E. D. Driga, în 2005, propune introducerea în tratamentul complex al ambliopiei preparatul neuropeptidic „Cortexin” [12].

Concluzii

Astfel, datele publicațiilor în domeniu indică, că tratamentul ambliopiei rămâne a fi dificil, de lungă durată, prezentând combinarea armonioasă a numeroaselor metode de tratament existente în prezent, adaptate în funcție de forma ambliopiei. Metodele de tratament pot fi recomandate separat sau asociat în funcție de vârsta copilului, de complianța pacientului sau a

anturajului (părinți, bunici). Totodată, obținerea rezultatului final pozitiv rămâne încă o problemă nesoluționată definitiv, ceea ce argumentează efectuarea studiilor în această direcție a oftalmologiei.

Bibliografie

1. Венгер, Л. В., Методы лечения амблиопии и их эффективность. (Офтальмол. журн. 2000, № 4, с. 74-78).
2. Гончарова, С. А., Пантелеев, Б. В., Функциональное лечение содружественного косоглазия. Луганск, 2005, с. 78-95.
3. Коломиец, В. А., Бруцкая, Л. А., Гордиенко В. И., Новый комплекс устройств для диагностики нарушений зрительных функций, плеоптического и плеоптоортоптического лечения больных содружественным косоглазием (Офтальмол. журн. 2000, № 2, с. 4-8).
4. Каменских, Т. Г., Райгородский, Ю. М., Магнитотерапия и ее сочетание с другими физическими факторами. Саратов, 2006, www.trima.ru.
5. Сафина, З. М., Способ лечения заболеваний зрительного тракта. Уфа, 1999 <http://www.neuron-ufa.ru/hard/electro>.
6. Лукьянова, А. А., Горбенко, В. М., Сравнительный анализ эффективности различных методов плеоптического лечения амблиопии у детей. «Федоровские чтения – 2002» Москва, 7-8 июня 2002 .
7. Сидоренко, Е. И., Матвеев, С. Г., Хаценко, И. Е., Бондарь, В. А., К вопросу о лечении амблиопии. 2003, с.5-9.
8. <http://e-oculist.narod.ru/arhiv.htm>
9. <http://www.medrostov.ru/index>.
10. <http://www.excimerclinic.ru/cgi-bin/index>.
11. http://www.prozrenie.ru/page_pid_39.aspx
12. <http://sigla.rsl.ru>
13. <http://eyecenter.com.ua/map/index.htm>
14. <http://www.macdel.ru/index.php>
15. <http://www.oor.ru/oor/maps.php>
16. <http://www.eyenews.ru/fizio>
17. Сердюченко, В. И., Хафедх Бубакер Б. А., Результаты комплексного лечения дисбинокулярной амблиопии с включением упражнений по развитию аккомодационной способности (Офтальмол. журн. 1998, № 2, с. 112-116).

ROLUL POLIMORFISMULUI GENEI BETA-ADRENORECEPTORILOR ÎN DEZVOLTAREA BOLILOR CARDIOVASCULARE

THE ROLE OF BETA-ADRENORECEPTORS GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Rezumat

Sistemul simpatoadrenal joacă un rol important în dezvoltarea patologiei cardiovasculare și, în particular, în evoluția insuficienței cardiace. După descoperirea diferitor tipuri de adrenoreceptori, au fost identificate polimorfismele genetice ale genelor receptorilor β_1 și β_2 adrenergici. Au fost efectuate cercetări pentru depistarea interdependenței variantelor genetice a genelor receptorilor β_1 -adrenergici și bolile cardiovasculare.

Andrei ICHIM

dr. în med., conferențiar universitar

Catedra medicină Internă-Semiologie, USMF “
Nicolae Testemițanu”

Summary

The sympatoadrenal system plays a key role in the development of cardiovascular pathology and in particular in evolution of heart failure. Studies suggests that genetic polymorphisms

of the beta-1 adrenoreceptors might be of functional importance for the cardiovascular system.

În anul 1948 R. P. Ahlquist a promovat concepția despre două tipuri de adrenoreceptori. Un tip de receptori s-au dovedit a fi cu sensibilitate mai înaltă pentru adrenalină și mai joasă pentru izoproterenol și au fost numiți α -adrenoreceptori. Alt tip de receptori cu acțiune direct opusă pentru aminele simpatică, dar sensibili, de asemenea, față de adrenalină au fost numiți β -receptori.

Stimularea β -adrenoreceptorilor sporește frecvența cardiacă, crește viteza de conducere a impulsurilor și contractilitatea atrilor și ventriculilor cordului, amplifică viteza conductibilității și scurtează perioada refractară efectivă în regiunea nodului atrioventricular și sistemul de conducere a cordului, dilatarea vaselor mușchilor scheletici, scăderea mobilității și tonusului gastric, relaxarea musculaturii bronhice, sfincterului vezicii urinare, mușchiului ciliar, musculaturii uterului.

Stimularea β -receptorilor sporește glicogeneza, atât în cardiomiocite, cât și în mușchii scheletici, exercitând acțiune calorigenă și sporind lipoliza.

Stimularea β -receptorilor provoacă următoarele efecte pozitive:

1. Hronotrop (acțiune asupra frecvenței contracțiilor cardiace)
2. Inotrop (acțiune asupra forței contracțiilor)
3. Dromotrop (acțiune asupra propagării impulsurilor)

În anul 1967 A. M. Lands a propus denumirea de β_1 pentru β -receptorii cordului și intestinului și β_2 pentru β receptorii bronhiilor și mușchilor netezi.

În anul 1987 a fost clonată gena adrenoreceptorului β_1 (ADRB1). S-a stabilit că ea este localizată pe cromosomul 10. În anul 1999 au fost determinate două polimorfisme genetice cel mai des întâlnite – Ser49Glu și Arg389Glu.

Allela Arg389Glu este localizată în terminațiunea citoplasmatică intracelulară lângă regiunea receptorului transmembranar șapte, care se presupune că este domeniul Gs-protein ligand.

In vitro allela Arg389Glu intermediază o activitate mai înaltă a adenilciclazei izoproterenol – stimulante în comparație cu allela Ser49Glu. Însăși allela Ser49Glu este localizată în regiunea aminoterminală intracelulară a receptorului.

Etapă următoare de cercetare a β -adrenoreceptorilor o constituie studierea legăturii reciproce dintre variantele de allele și dezvoltarea patologiei cardiace.

K. Bengtsson și coautorii au investigat legăturile reciproce dintre allelele Arg389Glu și Ser49Glu la pacienții cu hipertensiune arterială. În studiu au fost incluși 292 pacienți cu hipertensiune arterială și 265 persoane sănătoase, care au constituit lotul de control. În rezultatul investigației s-a depistat, că în cazul pacienților homozigoți după allela Arg389Glu a genei receptorului β_1 este sporit riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale [1].

Johnson și coaut. au studiat efectul antihipertensiv al metaprololului în funcție de polimorfismul genetic al genei adrenoreceptorilor β_1 . Cercetătorii au concluzionat că polimorfismul genetic al adrenoreceptorilor β_1 prezintă un predictor important al răspunsului antihipertensiv la metoprolol.

Exploratorii au presupus, de asemenea, că pe viitor codonul 49 și genotipul 239 β_1 al adrenoreceptorilor pot fi utilizați ca predictorii ai răspunsului antihipertensiv la metoprolol în cazul pacienților cu hipertensiune arterială [2].

Rezultate asemănătoare au obținut și autorii chinezi, J. Liu și coaut., investigând polimorfismul genetic al β_1 -adrenoreceptorilor la populația chineză, la pacienții cu nivel normal

al tensiunii arteriale. Cercetătorii au concluzionat că allelele Arg389 al genei β 1-adrenoreceptorilor se asociază cu răspuns mai puternic la metoprolol, decât allelele 389Glu [3].

Un grup de savanți în frunte cu J. Karlsson, studiind polimorfismul genetic al β 1 adrenoreceptorilor și răspunsul la blocada β 1-adrenergică la pacienții cu hipertensiune arterială au concluzionat că allelele Arg389Glu și Ser49Glu, după cum s-a văzut, nu exercită vreo acțiune asupra frecvenței cardiace și a nivelului tensiunii arteriale, ca răspuns la tratamentul la care a fost supus, pe parcursul a 12 săptămâni, un lot de pacienți cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă [4].

Iwai și coaut. au studiat legătura reciprocă a variantei allelei Arg389Glu a genei β 1-adrenoreceptorului pe un lot de 354 pacienți cu infarct miocardic acut. În lotul de control au fost incluși 354 pacienți fără patologie cardiovasculară. În concluzie, autorii au remarcat că purtătorii allelei Arg389Glu a genei β 1-adrenoreceptorilor se asociază cu dezvoltarea infarctului miocardic acut [5].

În studiul WOSCOPS H. L. White și colab., cercetând legătura reciprocă dintre polimorfismul Arg389Glu și dezvoltarea manifestărilor coronare, autorii au concluzionat că allelele 389Glu nu exercită acțiune protectivă asupra manifestărilor coronariene [6].

L. E. Wagoner și coaut., studiind polimorfismul Arg389Glu, au stabilit că polimorfismul dat poate în viitor să determine toleranța la efort fizic a pacienților cu insuficiență cardiacă [7].

Prezintă interes încercarea autorilor francezi de a analiza acțiunea asocierii polimorfismului genetic al genei β 1 (Arg389Glu, Ser49Glu) și β 2-adrenoreceptorilor (Gln27Glu, Gly16Arg, Thr16Ile). În studiu au fost incluși 116 pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, care anterior nu au primit beta-blocanți. Pacienții au fost supuși investigațiilor ecocardiografice și angiografiei cu radionucleizi, înainte și după tratamentul cu beta-blocante. În rezultatul cercetărilor s-a stabilit o scădere vizibilă a frecvenței contracțiilor cardiace și sporirea fracției de ejeecție a ventriculului stâng. Însă, cu toate acestea, nu s-a depistat o legătură reciprocă dintre modificările remarcate și îmbinarea variantelor genetice ale adrenoreceptorilor β 1 și β 2 [8].

După părerea noastră, una din explicațiile acestui fapt ar fi că în studiu au fost incluși pacienți cu insuficiență cardiacă de diferite origini.

M. Borjesson și colab. au studiat polimorfismul genetic Ser 49Glu pe un lot de 148 pacienți și 77 voluntari sănătoși. Pacienții cu insuficiență cardiacă s-au aflat sub observație clinică și ecocardiografică timp de 5 ani. În rezultat, autorii au ajuns la concluzia că polimorfismul genetic Ser49Glu se poate asocia cu funcția modificată a receptorilor, ceea ce conduce la protecția miocardială a pacienților cu insuficiență cardiacă [9].

Studiul dat merită să fie remarcat pentru faptul că autorii au inclus în el un lot de pacienți care s-au aflat sub observație timp îndelungat și, corespunzător, se poate analiza cu mai multă exactitate acțiunea reciprocă dintre evoluția insuficienței cardiace și polimorfismul genetic, atât al genelor β 1-adrenoreceptorilor, cât și al altor gene candidate.

Rezumând cele expuse, putem presupune că determinarea polimorfismului genelor candidate va permite ascensiunea la o nouă etapă de diagnostic și tratament a pacienților cu insuficiență cardiacă.

La etapa actuală se întreprind încercări de a utiliza datele obținute despre polimorfismul genetic al genelor candidate pentru selectarea mai concretă a diferitor grupe de medicamente. Ca rezultat a apărut o nouă ramură a medicinei – farmacogenetica.

Primele comunicări despre posibilitatea evaluării tratamentului pacienților cu insuficiență cardiacă în funcție de polimorfismul genetic au apărut în anul 2005. S. G. Terra și colab. au studiat polimorfismul genetic al genelor β 1 și β 2 adrenoreceptorilor pe un lot de 61 de pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu metoprolol. Autorii au concluzionat că pacienții purtători de varianta Gly389 aveau nevoie de o doză mai mare de medicamente, comparat cu homozigoții Arg389 (48% versus 14%, corespunzător $p=0,006$). Respectiv, homozigoșii Ser49 de asemenea aveau nevoie de mărirea dozei medicamentului comparat cu purtătorii Gly49 (41% versus 11%, $p=0,003$). Rezultând din studiu, autorii au concluzionat că purtătorii allelei Gly389 și Ser49 aveau nevoie de o doză sporită de metoprolol în timpul titrării medicamentului și respectiv de mai mult timp pentru selectarea dozei medicamentului [10].

Aceiași autori au studiat legătura reciprocă dintre polimorfismul genelor β 1-adrenoreceptorilor și remodelarea ventriculului stâng ca răspuns la tratamentul cu betablocanți. În cele din urmă s-a remarcat că la purtătorii allelelor Arg389Arg, în rezultatul tratamentului cu betablocanți, fracția de ejeecție a sporit de la 23 +/-5 până la 29 +/-10 ($p=0,008$). În același timp purtătorii allelei Gly389 nu au demonstrat ameliorare marcată a fracției de ejeecție. Genotipul Arg389Arg s-a asociat cu scădere evidentă a diametrelor telesistolice și telediastolice a ventriculului stâng comparativ cu homozigoții Ser49. Purtătorii variantei Gly49 au demonstrat, de asemenea, o ameliorare evidentă a diametrului telediastolic al ventriculului stâng, comparativ cu homozigoții Ser49. Din rezultatele studiului autorii au concluzionat că polimorfismul 389 reprezintă un predictor al ameliorării fracției de ejeecție a ventriculului stâng, iar ambele polimorfisme ale codonului 49 și 389 erau predictorii ai diametrului telediastolic al ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă [11].

O verigă patogenetică importantă în dezvoltarea insuficienței cardiace reprezintă sistemul renin-angiotenzină. Bruc și colab., în studiul lor, au demonstrat legătura reciprocă a polimorfismului Arg389Glu a genei β 1-adrenoreceptorului și efectul catecolaminelor asupra reninei plasmatică. Autorii au stabilit că purtătorii codonului 389 determină nu numai efectele hemodinamice, dar și activitatea reninei plasmatică [12].

Aceste date permit să presupunem că purtătorii anumitor allele a genei β 1-adrenoreceptorilor va reacționa diferit la utilizarea beta-adrenoblocanților. W. P. Yu și colab. au studiat posibilitatea evaluării polimorfismului Arg389Glu, la utilizarea bisoprololului, la pacienții cu insuficiență cardiacă. În studiu au fost incluși 110 de pacienți cu insuficiență cardiacă și 100 de indivizi sănătoși. La începutul studiului și la trei luni după atingerea dozei optimale maximele a bisoprololului prin metoda titrării, s-a evaluat nivelul tensiunii arteriale, frecvența contracțiilor cardiace, mărirea atriului stâng, fracția de ejeecție a ventriculului stâng, volumul telesistolice și telediastolice ale ventriculului stâng. Conform datelor studiului, autorii nu au depistat diferențe în răspândirea a trei genotipuri printre pacienții cu insuficiență cardiacă și cei sănătoși. Autorii nu au remarcat nici legătura reciprocă dintre polimorfismul Glu389 cu riscul sporit de dezvoltare a insuficienței cardiace. Însă, purtătorii

variantei Arg389 au demonstrat ameliorare pronunțată a fracției de ejeție a ventriculului stâng, comparativ cu purtătorii homozigoți ai alelei Glu389 [13].

M. T. Lobbmeyer și colab. au evaluat fracția de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă după rezultatele tratamentului cu metoprolol pe parcursul a jumătate de an. În concluzia lor cercetătorii au remarcat creșterea cea mai sporită a fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții purtători ai alelei Arg 389 [14].

Studiile recente, de asemenea, confirmă influența genotipului Arg389Glu asupra dezvoltării insuficienței cardiace și dau date despre evoluția favorabilă a sindromului în cauză pe fondalul terapiei cu diferiți betablocanți în funcție de existența la pacienți a anumitei alele a genei $\beta 1$ -adrenoreceptorilor [15, 16].

Informația existentă la momentul actual despre influența genelor candidate asupra dezvoltării bolilor cardiovasculare, cum ar fi cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, nu pot da până când un răspuns mai mult sau mai puțin clar, dacă într-adevăr există dependență reciprocă între aceste subiecte.

Problema constă în faptul că aceste afecțiuni sunt polietologice și nu există la momentul actual programe statistice, care ar putea ține cont de toți factorii care influențează asupra originii bolii. Deocamdată este imposibil de ținut cont de toate mecanismele interacțiunii reciproce a genelor-candidate. Totuși, ceea ce ne putem imagina mai limpede, este faptul existenței posibilității selecției calitative a terapiei cu beta-adrenoblocanți în tratamentul patologiei cardiovasculare, a insuficienței cardiace în special, în funcție de existența unei anumite alele a genei-candidat. Astfel, această informație va ajuta medicii clinicieni să selecteze atât beta-adrenoblocanții în tratamentul insuficienței cardiace conform prezenței la un anumit pacient, a unei anumite combinații a genelor-candidate, precum și a prognoza evoluția patologiei date.

Bibliografie

- Bengtsson, K., Md, Melander, O., Md, Phd, Orho-Melander, M., Md, Phd, Ranstam, J., Phd, Rastam, L., Md, Phd, Groop, L., Md, Phd. Polymorphism in the $\beta 1$ - Adrenergic Receptor Gene and Hypertension. *Circulation*. 2001; 104(2):187-90.
- Johnson, J. A., Zineh, I., Puckett, B. J., Mcgorray, S.P., Yarand, H. N., Pauly D. F., Beta 1-adrenergic receptor polymorphism and antihypertensive response to metoprolol. *Clin. Pharmacol Ther*. 2003;74(1):44-52.
- Liu, J., Liu Z. Q., Tan, Z. R., Chen, X. P., Wang, L. S., Zhou, G., Zhou, H. H., Gly389Arg polymorphism of beta 1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Oct;74(4):299-302.
- Karlsson, J., Lind, L., Hallberg, P., Michaelsson, K., Kurland, L., Kahan, T., Malmquist, K., Ohman, K. P., Nystrom, F., Melhus H. Beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to Beta 1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol*. 2004 Jun;27(6):347-50.
- Iwai, C., Akita, H., Kanazawa, K., Shiga, N., Terasima, M., Matsuda, Y., Takai, E., Miyamoto, Y., Shimizu, M., Kajija, T., Hayashi, T., Yokoyama M., Arg389Gly polymorphism of the human beta 1-adrenergic receptor in patients with nonfatal acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):106-9.
- White, H. L., Maqbool, A., McMahon, A. D., Yates, L., Ball, S. G., Hall, A. S., Balmfort, A. J., An evaluation of the beta 1-adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS substudy. *Eur Heart J*. 2002 Jul;23(14):1071-4.
- Wagoner, L. E., Craft, L. L., Zengel, P., Mcguire, N., Rathz, D. A., Dorn, G. W. and Liggett, S. B., Polymorphisms of the beta 1-adrenergic predict exercise capacity in heart failure. *Am heart J*. 2002 Nov;144(5):840-6.
- De Groote, P., Helbecque, N., Lamblin, N., Hermant, X., Mcfadden, E., Foucher-Hossein, C., Amouyel, P., Dallongeville, J., Bauters, C., Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Mar;15(3):137-42.
- Borjesson, M., Magnusson, Y., Hjalmarsen, A., Andersson, B., A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1853-1858.
- Terra, S. G., Pauly, D. F., Lee C. R., Patterson, J. H., Adams, K. F., Schofield, R. S., Belgado, B. S., Hamilton, K. K., Aranda, J. M., Hill, J. A., Yarandi, H. N., Walker, J. R., Phillips, M. S., Gefland, C. A., Johnson, J. A., Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Mar;77(3):127-37.
- Terra, S. G., Pauly, D. F., Lee, C. R., Patterson, J. H., Adams, K. F., Schofield, R. S., Belgado, B. S., Hamilton, K. K., Aranda, J. M., Hill, J. A., Yarandi, H. N., Walker, J. R., Phillips, M. S., Gefland, C. A., Johnson, J. A., Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Apr;15(4):227-34.
- Bruck, H., Leinweber, K., Temme, T., Weber, M., Heusch, G., Philipp, T., Brodde, O. E., The Arg389Gly beta 1-adrenoreceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol* 2005 Dec 6;46(11):2111-5.
- Yu, W.P., Lou, M., Deng, B., Song, H. M., Wang, H. B., Beta1-adrenergic receptor (Arg389Glu) polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006 Sep;34(9):776-80.
- Lobbmeyer, M. T., Gong, Y., Terra, S. G., Beitelshees, A. L., Langaee, T. Y., Pauly, D. F., Schofield, R. S., Hamilton, K. K., Herbert Patersson, J., Adams, K. F. Jr, Hill, J.A., Aranda, J. M. Jr, Johnson, J. A., Synergistic polymorphism of beta 1 and alpha2C-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2007 Apr;17(4):277-82.
- Brodde, O. E., Beta-1 and beta-2 adrenoreceptors polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther*. 2008 Jan;117(1):1-29.
- Muthmala, A., Drenos, F., Elliot, P. M., Humphries, S. E., Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008 Jan;10(1):3-13.

SONARES - SISTEM INFORMATIC PENTRU SUPORTUL DIAGNOSTICULUI ULTRASONOGRAFIC AL PATOLOGILOR ZONEI HEPATOPANCREATOBILIARE

SONARES - INFORMATIONAL SYSTEM FOR ASSISTANCE OF ULTRASONOGRAPHIC EXAMINATIONS OF THE HEPATO-PANCREATO-BILIARY ZONE

Rezumat

Ultrasonografia ocupă un loc de frunte printre procedeele imagistice. Examinarea ultrasonografică este o metodă de investigare în deplină dependență de mijloacele tehnice, însă majoritatea aparatelor ultrasonografice din dotarea instituțiilor medicale din Republica Moldova nu corespund cerințelor actuale. Pentru a depăși aceste dificultăți este absolut necesar de a elabora un sistem informatic de asistență a examinării ultrasonografice, cum ar fi Sonares, pentru început, care permite investigarea patologiilor zonei hepatopancreatobiliare. În varianta sa finală acest sistem va permite specialiștilor ecografști, chiar și cu un nivel minim de pregătire, să obțină rezultate diagnostice performante. Specialiștii mai experimentați pot utiliza acest sistem pentru a confirma decizia lor și ca pe o sursă sigură de investigare.

Serghei PUIU

*Cabinetul ultrasonografic. IMSP AMT "Botanica"
din Chișinău*

Summary

Ultrasound examination became an effective and widespread diagnostic technique. However, the ultrasonographic examination is operator dependent and a major number of

ultrasonographic equipment in medical institutions in Republic of Moldova is at low performance and none corresponding to a modern requirements. To overcome these difficulties we propose an information system, "SonaRes", which accords assistance in abdominal zone ultrasonographic examination process. In its final variant this system will allow non experienced examiners to make nearly similar to the superior level diagnostics results. For experienced ones, this system can be used as a second opinion or as a competent source of medical information.

Introducere

Problema asigurării populației cu asistență medicală competentă este condiționată atât de nivelul pregătirii și calificarea medicilor, cât și de performanța echipamentului de diagnosticare utilizat.

Progresele tehnice din ultimii ani în domeniul ultrasonografiei au permis plasarea metodei date printre cele mai solicitate mijloace de diagnosticare în diferite domenii medicale, oferindu-i un loc de frunte printre procedeele imagistice. Examenul ultrasonografic, făcut de un specialist competent, oferă o informație utilă, exactă și absolut necesară, obținută în timp record [1].

La etapa dată Republica Moldova dispune de un număr redus de centre medicale performante de diagnosticare, care au în dotare utilaje moderne și dispun de tehnologii medicale avansate și prin urmare, foarte costisitoare, cum ar fi RMN, CT, radiografia digitală, angiografia etc. Aplicarea mai eficientă a ultrasonografiei ar permite soluționarea mai multor probleme în ceea ce privește diagnosticul medical [3].

Scopurile lucrării

Examinarea ultrasonografică este o metodă de investigare operator dependentă, ce presupune posibile dificultăți în obținerea unor imagini ecografice de calitate, interpretarea lor și formularea concluziilor în baza acestor imagini. Pregătirea

unui specialist competent, presupune mult timp și baze didactice costisitoare. La cele menționate amintim, că majoritatea din aparatele ultrasonografice cu care sunt dotate instituțiile medicale sunt de performanță redusă, puține din ele pot fi considerate satisfăcătoare cerințelor actuale.

Pentru a depăși aceste dificultăți în practica mondială au fost și continue să fie elaborate diverse sisteme informatice, care au drept scop diminuarea factorilor subiectivi prin acordarea unei asistențe pe parcursul examinării, atât în obținerea unor imagini mai calitative, cât și în interpretarea imaginilor captate, care la terminarea examinării ultrasonografice ar permite formularea unei concluzii corecte [2].

Considerând actuală și oportună crearea unui sistem-suport de decizii în diagnosticul ecografic o echipă de medici și informaticieni au trecut la elaborarea sistemului informatic "SonaRes", destinat medicilor ultrasonografiști, care în faza sa inițială va servi pentru diagnosticarea patologiilor zonei hepatopancreatobiliare, în cazuri dificile ivite în timpul consultațiilor medicale, sau când apare necesitatea unei opinii în plus. Bineînțeles, Sonares este conceput să aibă caracteristici la fel de performante ca și sistemele deja existente (SonoConsult etc.) [10].

Material și metode

Din punct de vedere conceptual există mai multe metode de abordare în ce privește proiectarea sistemelor-suport de decizii în ultrasonografie, principalele dintre ele fiind:

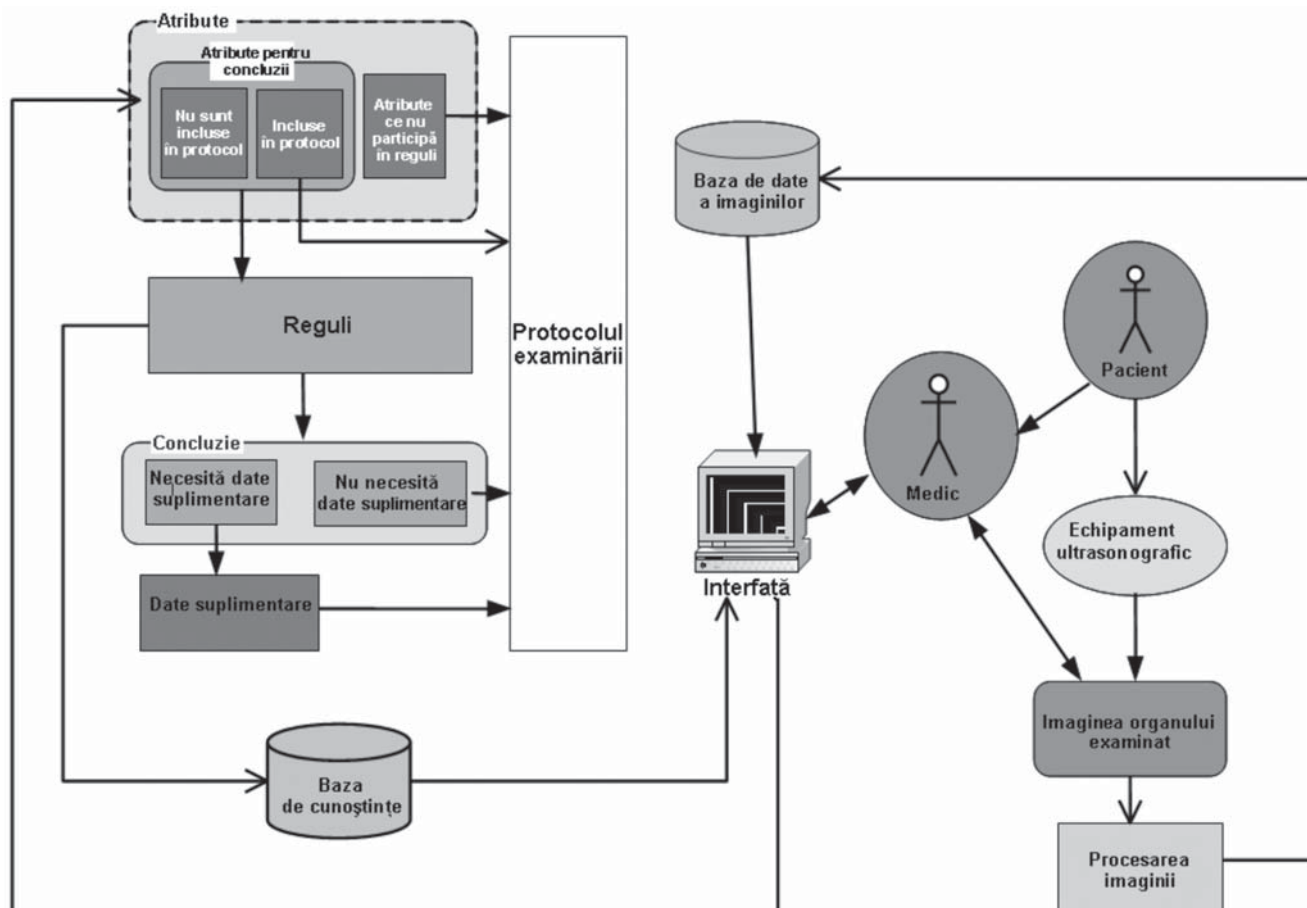


Figura 1. Schema procesului de investigație prin intermediul sistemului SonaRes

- bazate pe analiza și clasificare a imaginilor
- bazate pe reprezentarea cunoștințelor prin reguli

În sistemul Sonares se intenționează utilizarea ambelor variante [5], operându-se cu o bază de date, elementele căreia reprezintă concluzii, imagini originale și comentate, adnotări ale imaginilor etc. Sistemul este conceput să acorde asistență pe parcursul întregului proces de examinare a zonei abdominale, oferind variante de concluzii pentru fiecare situație.

Elaborarea acestui sistem presupune soluționarea următoarelor probleme:

1. Interpretarea corectă a datelor obținute la investigație;
2. Crearea instrumentarului pentru validarea ipotezelor diagnostice;
3. Crearea unei baze de date pentru sistemul-suport de diagnosticare în examinarea ultrasonografică a organelor zonei hepatopancreatobiliare;
4. Standardizarea protocolurilor investigării și concluziilor obținute;
5. Obținerea unor imagini calitative ale organelor examinate;
6. Posibilitatea utilizării sistemului pentru instruirea specialiștilor începători.

Discuții

Sistemul Sonares este adresat;

1. Medicilor începători
2. Celor aflați în zonele izolate sau cu acces limitat pentru consultări expert;
3. Medicilor experimentați – pentru examinarea unor cazuri dificile;

4. Celor care studiază domeniul dat.

Pentru funcționarea adecvată a acestui sistem este necesară standardizarea descrierilor organelor zonei hepatopancreatobiliare și a patologiilor lor, cât și elaborarea unei clasificări sistematice a patologiilor. Acest proiect este realizat cu aportul experților în ultrasonografie din Republica Moldova, având la îndemână materialele didactice oferite cu amabilitate de colegii de la Societatea Română de Ultrasonografie, cât și beneficiind de informațiile existente în domeniul ultrasonografiei parvenite de la diferite școli ecografice din lume. Este propusă de asemenea și analiza detaliată și standardizarea întregului proces de examinare ultrasonografică, inclusiv reperele anatomice, cazurile de nonvizualizare sau confundare etc.

Ca rezultat va fi creată o bază de cunoștințe pentru sistemul-suport de diagnosticare în examinarea ultrasonografică a organelor zonei date, care va putea fi utilizată de către medici în calitate de argument forte la luarea deciziilor și va facilita descrierea adecvată a imaginilor [9]. În același timp orice specialist va avea acces la o sursă sigură, unde vor fi concentrate informații utile din anatomia ecografică, semiologia patologiilor, diagnosticul diferențial și va beneficia de un algoritm concis de investigație și analiză a imaginii ecografice a fiecărui organ. La etapa actuală a fost realizată și aprobată baza de date pentru două organe – colecist și pancreas.

Componentele principale ale acestui sistem sunt: [2, 6]

1. modulul de achiziționare și validare a datelor;
2. suportul procesului de examinare;
3. baza de date integrată și instrumentarul pentru managementul ei;
4. modulul de procesare a imaginilor;

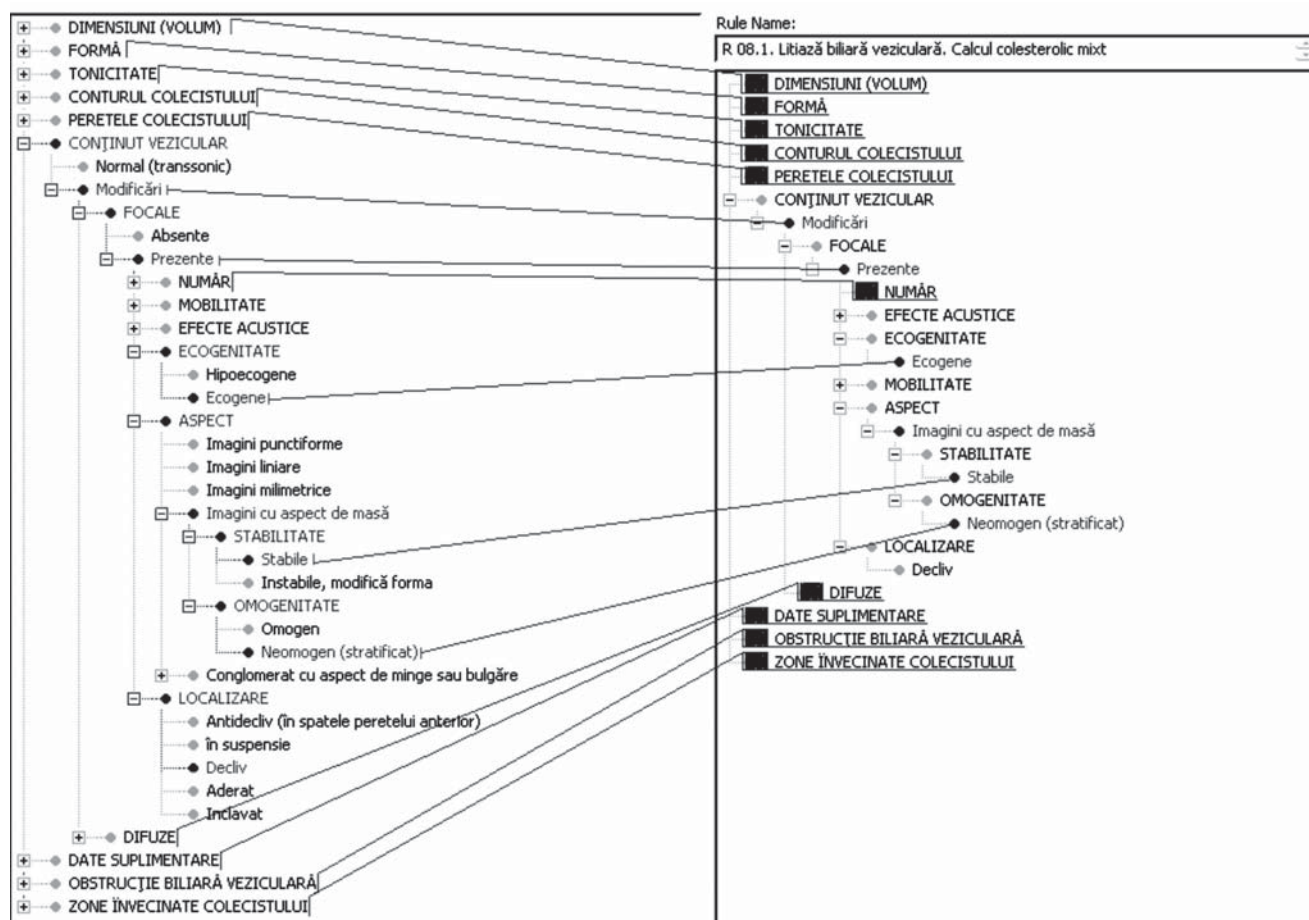


Figura 2. Exemplu de formare a concluziei

5. formularea rapoartelor de examinare.

Pentru descrierea imaginilor obținute în procesul examinării este stabilită o listă de caracteristici ultrasonografice (atribute) pentru organul respectiv, creată de către medicii-experti ca parte componentă a unui arbore de examinare. Aceste caracteristici participă apoi la formarea regulilor, de fapt a concluziilor examinării ecografice ale organului respective în caz de normă și patologie [8, 9].

Componenta de diagnosticare poate funcționa în regim pas cu pas [7], specialistul putând selecta din algoritmul propus caracteristicile corespunzătoare, cu generarea în final de către sistem a concluziilor posibile, varianta dată fiind utilă specialiștilor începători. Modelul oferit va spori claritatea întregului proces de luare a deciziilor, va contribui la formarea unor deprinderi și mentalități corecte în domeniul diagnosticării ultrasonografice și va asigura utilizarea unei terminologii medicale unice corecte.

Există însă și posibilitatea diagnosticării pornind de la concluzia presupusă [7], confirmată apoi prin caracteristici-cheie pentru patologia dată și prin compararea cu imagini și descrieri similare din baza de date pentru patologia corespunzătoare. Varianta dată va fi utilă unor medicii experimentați, mai ales că există o șansă unică de a reduce considerabil timpul necesar pentru obținerea unor concluzii, fapt deosebit de important în cazul unor urgențe medicale.

Se propune elaborarea, împreună cu specialiștii din domeniul informaticii, a unor instrumente eficiente de gestionare a bazei de date, aceasta constând dintr-o bază integrată de imag-

ini și date, precum și o bază de reguli. Baza integrată conține imaginile propriu-zise, clipuri video și descrierea conform unor standarde. Mijloacele de gestionare a acestei baze oferă metode simple, dar eficiente, de selectare și clasificare a imaginilor conform proprietăților acestora, cât și a criteriilor indicate de utilizator (diagnostic, semne ecografice etc.).

Este prevăzută și elaborarea unui set de indicații și ajutoare (help) pentru suportul procesului de diferențiere a concluziilor. De asemenea, este propusă și ghidarea, în caz de necesitate, a procesului de examinare, adaptată la medici cu niveluri diferite de experiență profesională în domeniu, cu scopul excluderii unor posibile erori în procesul de examinare ultrasonografică. În final, sistemul va genera automat un raport de examinare, conținând concluziile propuse, conform unor standarde unice, cât și argumentarea lor. Este prevăzută posibilitatea stocării registrelor electronice ale investigațiilor efectuate (pentru urmărirea dinamicii, colectarea statisticilor etc.) [4, 8, 9]

Concluzii

Testarea prototipului sistemului SonaRes ne permite să afirmăm că baza de date, grație descrierii sistemice a organelor și patologiilor, făcute de către autor, permite să fie trase unele concluzii definitive în procesul de investigare a pacienților, chiar și când ne confruntăm cu unele cazuri extrem de dificile.

În varianta sa finală acest sistem va permite specialiștilor ecografiști, chiar și cu un nivel de pregătire modest, să obțină rezultate cu valori diagnostice echivalente treptelor superioare. Orice specialist, indiferent de gradul său de pregătire, va avea

acces direct la o sursă unde va fi concentrat un important volum de informații utile din anatomie, semiologie ecografică, diagnostic diferențial precum și prezentarea condensată a principalelor entități nosologice, care trebuie să apară în gândirea ecografistului în procesul examinării. Acest sistem va ajuta specialistul ecografist să facă concluzii cât mai corecte și în cazuri de urgență, sau în cazuri cu tablou nespecific și la care semiologia ecografică obținută ar obliga, pentru o interpretare corectă, la un studiu a mai multor surse medicale, deseori vaste și dificil de accesat.

Confirmare

Articolul de față a fost parțial susținut de către proiectul nr. 4035 "Informational tools for assistance of sonographic examinations", finanțat de Science and Technology Center in Ukraine (STCU) și proiectul nr. 08.815.08.05A „Sistemul automatizat de instruire în domeniul examinării ultrasonografice”, finanțat de Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al A.Ș.M. (CSȘDT).

Bibliografie

1. Cojocaru, S., Gaidric, C., Țurcanu, V., Puiu, S., Sistemul informatic pentru asistarea investigațiilor ecografice, Materialele conferinței „Valorificarea realizărilor științifice – baza relansării și dezvoltării durabile a economiei naționale”, Chișinău, 16 iunie 2004, p. 143-144.
2. Cojocaru, S., Râbac, E., Gaidric, C., Puiu, S., Țurcanu, V., The user interface design for a decision support system in sonographic investigations, Revista de inventică. Romanian Journal for Creativity in Engineering and Technology – Research and Education Reports. Nr. 48, Vol. IX, An.XV, 2005, ISSN 1210-3084, p. 7-12.
3. Cojocaru, S., Râbac, E., Gaidric, C., Puiu, S., Țurcanu, V., The examination support in sonographic investigations, Proceeding of the 4th International Conference on Microelectronics and Computer Science. Vol II, 2005, p. 271-274
4. Cojocaru, S., Râbac, E., Gaidric, C., Puiu, S., Țurcanu, V., The process of designing and implementing the examination support in sonographic investigations, Proceeding of the International Conference „Advanced information and telemedicine technologies for health (AITTH 2005), November 8-10, 2005, Minsk, Belarus, Vol. II, p. 44-47.
5. Secrieru, I., Popcova, O., Puiu, S., Sologub, D., Knowledge Structure Modeling in Ultrasound Investigation Domain. Proceedings of the 7th International Conference INFORMATION TECHNOLOGIES (BIT+ 2007), Chisinau, Moldova, April 24-26, 2007, pp. 59-60.
6. Cojocaru, S., Gaidric, C., Țurcanu, V., Puiu, S., Sonares-information decision support system for ultrasound diagnostics EUROSON (the XXth Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, in conjunction with the XIth Romanian Conference of Ultrasound in Medicine and Biology), Timișoara, România. 31.05.2008-03.06.2008.
7. Гайдрик, К., Кожокару, С., Пую, С., Цуркану, В., Особенности разработки системы поддержки врача в процессе ультразвукового обследования, Известия Орел ГТУ, Серия „Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии: информационные системы и технологии” 2008, № 1-3/269(544), том 2, с. 51-55.
8. Secrieru, I., Popcova, O., Puiu, S., Sologub D., Knowledge Structure Modeling in Ultrasound Investigation Domain, Proceedings of the 5th European Conference on Intelligent Systems and Technologies (ECIT 2008), Iasi, Romania, July 10-12, 2008, CD, Performantica.
9. Popcova, O., Puiu, S., Secrieru, I., Knowledge structurization and formalization for gallbladder ultrasound investigation domain, Proceedings of the II International Conference on Advanced Information and Telemedicine Technologies for Health (AITTH 2008), Minsk, Belarus, October 1-3, 2008, p. 98-102.
10. Huettig, M., Busher, G., Menzel, T., Scheppach, W., Puppe, F., Busher, H. A., Diagnostic Expert System for Structured Reports, Quality Assessment, and Training of Residents in Sonography. Medizinische Klinik, 2004, 99, nr. 3, p. 117-122.

CAZURI CLINICE

**HERNIA LARREY COMPLICATĂ CU OCLUZIE INTESTINALĂ
JOASĂ PRIN STRANGULARE: CAZ CLINIC****HERNIA LARREY COMPLICATED WITH LOWER INTESTINAL
OBSTRUCTION: A CASE REPORT****Rezumat**

Hernia Larrey constituie o formă rar întâlnită de hernii diafragmale și, datorită evoluției asimptomatice îndelungate, deseori este diagnosticată în decadele tardive ale vieții (ocasional sau la dezvoltarea complicațiilor). Cazul dat elucidează problemele diagnostico-curative aferente la o femeie de 79 ani cu hernie Larrey, complicată cu ocluzie intestinală joasă prin strangulare, rezolvată prin metodă chirurgicală deschisă.

Vladimir HOTINEANU, Tudor TIMIȘ,
Adrian HOTINEANU, Valeriu PRIPA
USMF «Nicolae Testemițanu», Catedra 2 Chirurgie

Summary

Larrey hernia has a rare form of diaphragmal herniations, because of asymptomatic evolution, frequently is diagnosed in the later decades of life (occasionally or for complications). This case study presents diagnostical and curative problems in a 79-year-old woman with Larrey hernia complicated by strangulation and intestinal obstruction, treated with open surgery.

Introducere

Hernia subcostosternală constituie o formă rară a herniilor diafragmale. În 1769, bazându-se pe rezultatele multor autopsii, Morgagni a fost primul care a descris hernierea substernală a conținutului cavității abdominale în cavitatea toracică. În 1828 Larrey a descris calea de abordare chirurgicală la sacul pericardic prin defectul diafragmal anterior [1]. Spațiul Larrey, sau foramenul Morgagni, este un defect în musculatura diafragmului, de obicei cauzat de lipsa componentului antero-lateral, care fuzionează cu septul transversal. El se află la nivelul coastei a VII-a de ambele părți a xifoidului, într-un spațiu umplut de grăsime, prin care traversează arterele și venele epigastrice superioare [2]. Tulburările congenitale de fuziune a elementelor fibrotendinoase a părților costale și sternale ale mușchilor diafragmei poate constitui cauza probabilă în dezvoltarea acestei hernii rare [3]. Hernia Larrey rezultă din sectorul slab în mușchiul retrosternal anterior la nivelul aperturilor minore, unde artera și vena epigastrică superioară și vasele limfatice asociate trec din cutia toracică în teaca rectilor abdominali. Localizarea este preferențial parasternală decât mediană [4]. Hernia prin hiatul sternocostal drept sau stâng se referă la hernia Larrey, pe când hernia prin hiatul retrosternal median – la hernia Morgagni, iar hernia prin ambele hiaturi sternocostale și retrosternal concomitent se definește ca hernia Morgagni-Larrey [5] (Figura 1 a și b).

În timp ce unii pacienți cu acest tip de hernii pot prezenta acuze de dureri toracice sau semne de obstrucție intestinală, inclusiv vome, majoritatea rămân asimptomatici și hernia lor se depistează întâmplător în timpul radiografiilor toracice sau altor investigații. Ca regulă, tratamentul chirurgical este indicat și pacienților asimptomatici din cauza pericolului eminent al încarcerării intestinelor [6].

Herniile Morgagni-Larrey, ca formă particulară a herniilor diafragmale, sunt rar întâlnite în literatura de specialitate. Din

aceste considerente, noi prezentăm un caz de ocluzie intestinală joasă prin încarcerarea omentului și colonului transvers înăuntru herniei Larrey cu toate problemele diagnostico-curative aferente.

Prezentarea cazului clinic. Bolnava C., 79 ani, fișa de observație nr. 18160, a fost spitalizată în unitatea chirurgicală de urgență a IMSP Spitalul Clinic Republican în a 3-a zi de la debutul bolii cu tablou clinic de abdomen acut chirurgical.

Acuzele prezentate la spitalizare: dureri în ipocondrul drept și semitoracele drept, cu iradiere în regiunea claviculei drepte; dispnee ușoară; palpitații cardiace; amărăciune în gură; grețuri; constipații (scaun odată la 3-5 zile); meteorism pronunțat.

Date anamnestice: suferă de constipații cornice timp de 10-15 ani; traume și operații pe abdomen sau torace nu a suportat; litiază biliară timp de 9 ani.

Examenul fizic: starea generală de gravitate medie; cunoștință clară; nutriție obișnuită; tegumentele palide, uscate, turgor redus; nodulii limfatici periferici nu-s măriți.

Limba uscată, cu un depozit albicios. Abdomenul de formă simetrică, balonat, participă uniform la actul de respirație. Palpator dolor în ipocondrul drept, unde se palpează o formațiune de volum dur-elastică, dureroasă, puțin mobilă, defans muscular local moderat. Semnele peritoneale negative. La auscultație zgomotele peristaltice erau accentuate. La percuție – pneumatoză marcată a porțiunilor drepte ale colonului și transversului, matitatea hepatică micșorată, semne de clopotaj și sectoare de matitate în mezogastriu și pe flancul abdominal drept. Tușeul rectal: canal anal permeabil, ampula rectală indoloră, conține fecalii de consistență și culoare obișnuită, semnul Douglasului negativ.

În pulmoni auscultativ respirație veziculară înăsprită cu raluri uscate bazal bilateral, FR-18 pe minută. La percuția comparativă pe ambele hemitorace sunet de cutie, ușor di-

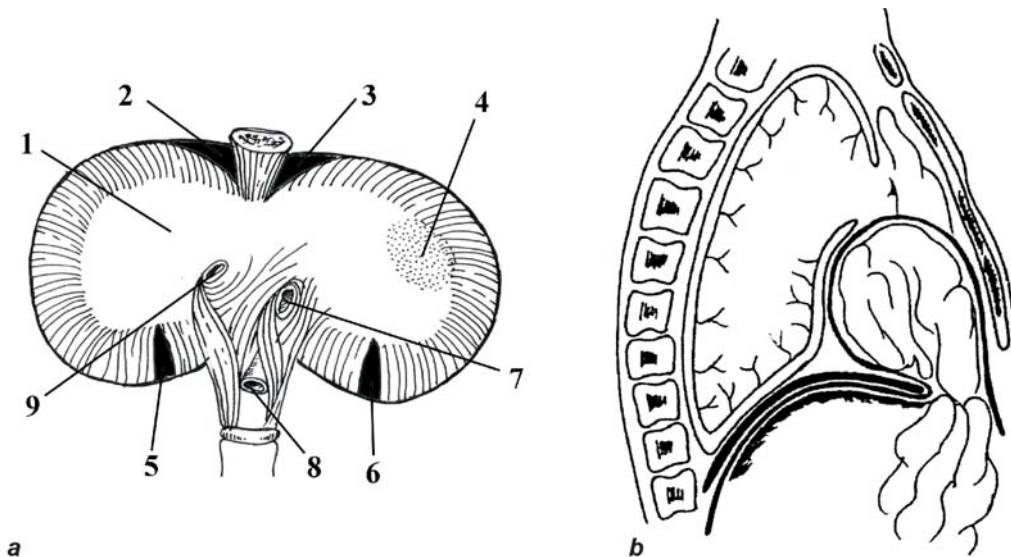


Figura 1.

a) Anatomia topografică a diafragmului. Localizarea herniilor congenitale și căpătate: (zone potențial herniare cu interes chirurgical). 1. Centrul diafragmului; 2 – 3. Spațiul sternocostal (triunghiul Larrei) – spațiul retrosternal (triunghiul Morgagni); 4. Localizarea defectelor congenitale și a herniilor căpătate; 5 – 6. Triunghiul lumbocostal Bochdalek; 7. Orificiul esofagian al diafragmului; 8. Aorta; 9. V. cava inferior.

b) Herniile retro-costo-xifoidiene. Sinonime – hernii diafragmatice anterioare, hernii parasternale, hernii prin fanta Morgagni-Larrey. Frecvența – 3% din totalul herniilor diafragmatice.

minuat bazal pe dreapta.

Zgomote cardiace aritmice, atenuate, PS – 90-110 bătăi pe minută, TA – 110/60 mm col. Hg.

Micțiunea liberă. Diureza micșorată. Semnul Djordano ușor pozitiv pe dreapta.

Diagnosticul preventiv: Colecistită acută calculoasă distructivă.

Investigații de laborator și instrumentale:

▪ Hemograma: Er.-4.1x10¹²/l, Hb-115 g/l, Leu.-14x10⁹/l (neseqm.-18%, segm.-52%), Limf.-11%, Mon.-5%, VSH-18mm/oră.

▪ Urina sumară: densitatea relativă-1010, cilindri hialinici-1÷2 c.v., Eritr.-3÷4 c.v., Leu.-7÷8 c.v., mucozități multe, diastaza-180g/o/l.

▪ Biochimia: bilir.totală-24.2 mcmoli/l (directă-17.1 mcmoli/l, indirectă-7.1 mcmoli/l), ALT-28 Un., AST-24 Un., urea-8.2 mmoli/l, protrombina-78%, glucoza-5.2 mmoli/l.

▪ USG cavității abdominale: Ficatul: LD-14.2 cm, LS-9.5 cm, ecogenitate difuz sporită, parenhim omogen. V.portă-1.1 cm, V.lienală-0.8 cm. Splina 11.2x6.0 cm, omogenă. Vezica biliară deconectată, pereții 0.3-0.4 cm, în lumen conține un calcul masiv 2.0x5.0 cm, CBP-0.4 cm. Pancreasul cu indurații difuze a parenhimei, omogen. Rinichii de dimensiuni și structură normală. Lichid liber în cavitatea peritoneală nu s-a depistat.

▪ Rô-grafia de ansamblu a cavității abdominale (ortostatizm) – pneumatoză a părții drepte a colonului și transversului, câteva niveluri hidroaerice mici în mezogastriu și flancul drept a abdomenului, cupola dreaptă a diafragmei ridicată (Figura 2).

▪ Irigografia în contrast dublu: la nivelul 1/3 proximale a colonului transvers se apreciază o îngustare conică totală a lumenului cu pereții rigizi, contur net. Porțiunile drepte nu s-au contrastat, cele distale cu semne de excitare, conturul fe-



Figura 2. Rô-grafia de ansamblu a cavității

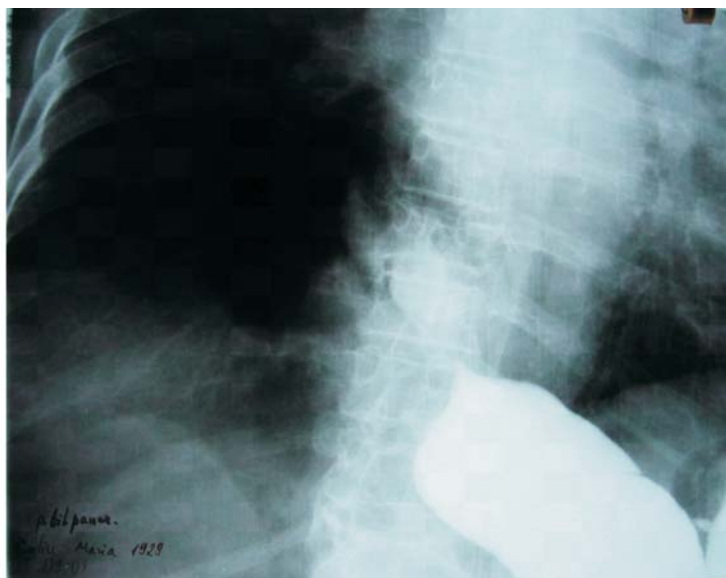


Figura 3. Irigografia în contrast dublu

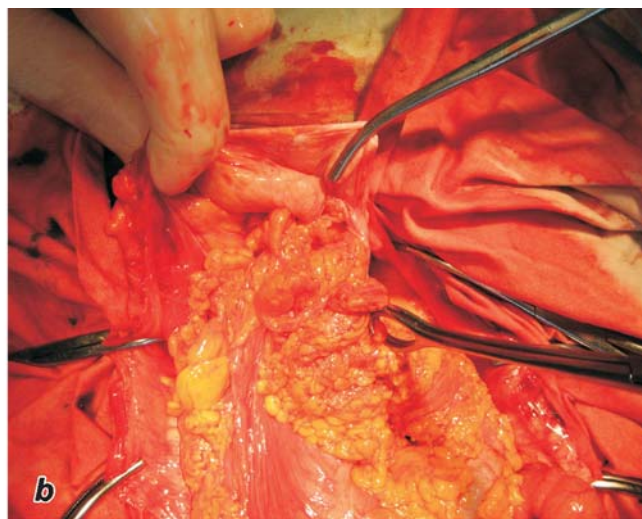
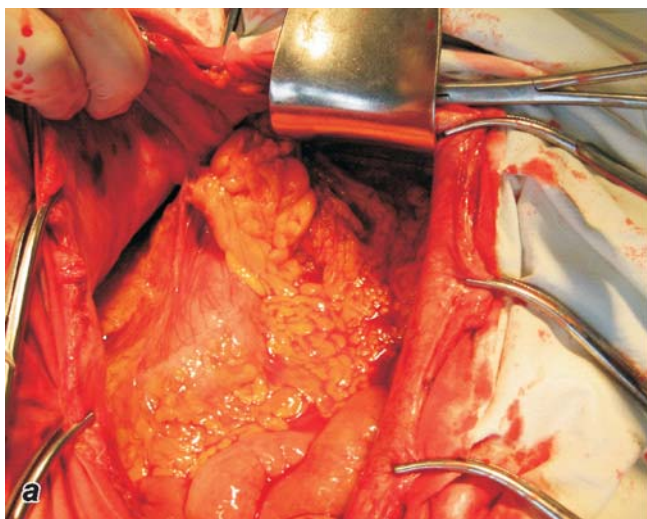


Figura 4. Aspect intraoperator a herniei Larrey: strangularea colonului transvers și omentului mare în defectul diafragmal sternocostodiafragmal.

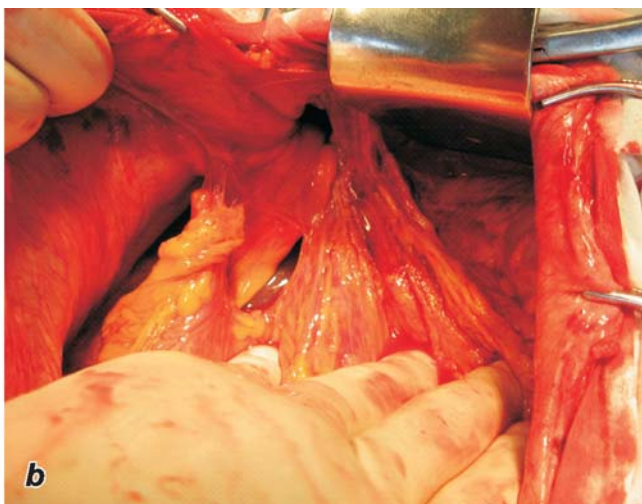
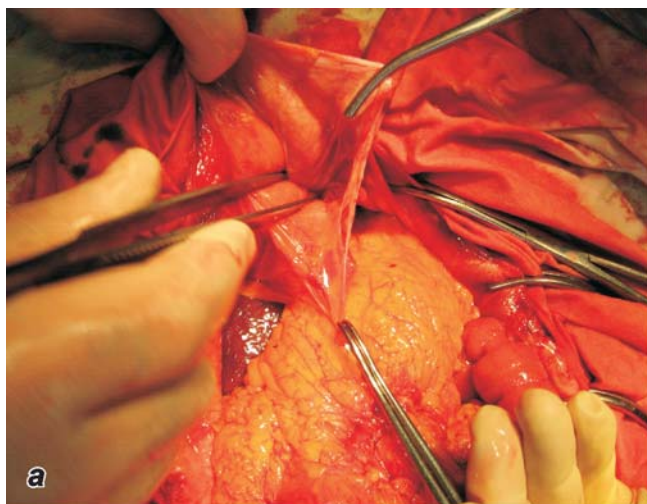


Figura 5. Aspect intraoperator a herniei Larrey: sacul hernial după reducerea conținutului său în cavitatea abdominală

stonat, haustrele asimetrice. Colonul sigmoid alungit, cu anse adăugătoare (Figura 3).

Concluzie: Cancer a colonului transvers. Ocluzie intestinală parțială joasă. Diagnosticul clinic: Cancer obstructiv a colonului transversal. Ocluzie intestinală parțială joasă. Colecistită cronică calculoasă în acutizare (vezică deconectată).

După o pregătire preoperatorie minimală în urgență amănată, sub anestezie generală, cu respirație asistată s-a intervenit chirurgical – laparotomie mediană superioară, herniotomie și hernioplastia defectului sternocostodiafragmal pe dreapta cu suturi separate nonrezorbabile, colecistectomie, apendicectomie.

Tabloul intraoperator. Paraxifoidian pe dreapta în diafragm un defect musculo-aponeurotic de dimensiunile 4x3 cm, prin care în semitoracele drept s-a deplasat omentul mare și 2/3 proximale a colonului transvers (Figura 4, a și b). Partea dreaptă a colonului pneumatizată. Conținutul sacului hernial s-a redus în cavitatea abdominală – omentul mare și colonul transvers viabile, în sac 20-30 ml exudat seros-hemoragic (Figura 5, a și b).

Sacul hernial se extindea între sacul pleural drept și pericard, s-a excizat până la colet, plastia porților herniare realizată prin suturarea diafragmului la rebordul costal cu suturi separate nerezorbabile de capron (Figura 6, a și b).

La revizia cavității peritoneale, inclusiv a intestinului subțire și gros nu s-au depistat tumori. Colecistul cu modificări scleroatrofice, pereții foarte duri, conținea un calcul masiv în lumen. S-a practicat colecistectomie de la colet cu ligaturarea separată a arterei și a ductului cistic, suturarea hemostatică a lojei v.biliare. Apendicele vermicular amplasat pelvian conținea coproliți. S-a realizat apendicectomie clasică.

Diagnosticul postoperator: Hernie Larrey strangulată. Ocluzie intestinală joasă. Colecistită cronică calculoasă scleroatrofică. Apendicită cronică pelviană.

Evoluție postoperatorie favorabilă. Tubul de drenaj a fost înlăturat în a 5-a zi postoperatorie. Datorită asociațiilor morbide importante, externarea bolnavei a fost posibilă în a 10-a zi postoperatorie.

Discuții

De regulă, herniile Larrey sunt diagnosticate pe parcursul primei decade a vieții. La adulți pot fi determinate de condițiile dobândite (obezitatea, graviditatea, constipațiile, traumele etc.), care măresc presiunea intrabdominală și amplifică hernierea de-a lungul anilor [7]. Aproximativ 30% cazuri sunt asimptomatice și sunt diagnosticate incidental la explorări instrumentale de rutină. Dacă dispnea, cauzată de sacul hernial în creștere, este caracteristică în copilăria timpurie, atunci durerile retroster-

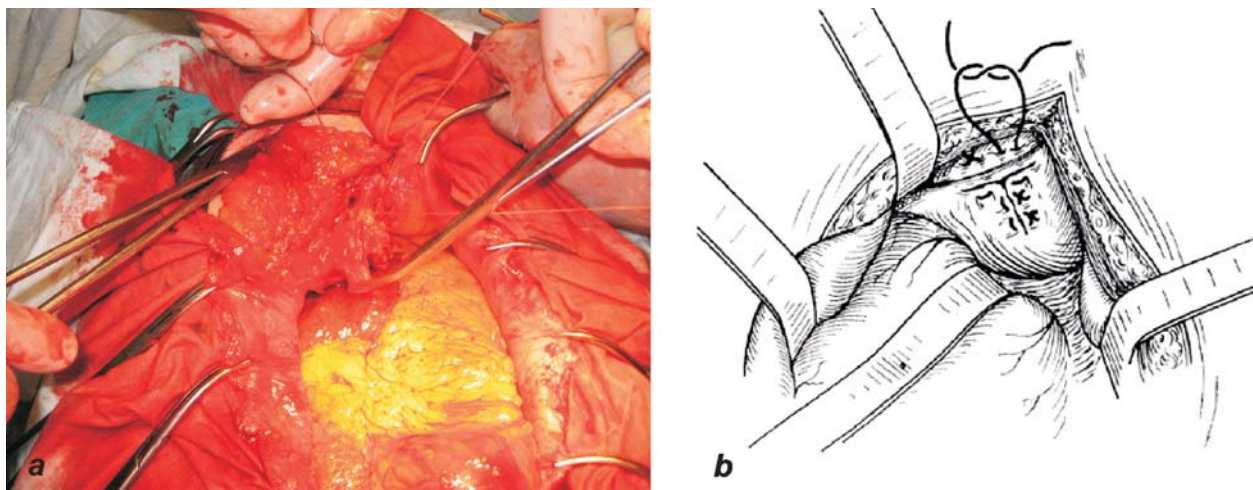


Figura 6. Schema corecției chirurgicale transabdominale a herniei retro-costo-xifoidiene Larrey: plastia porților herniare prin suturarea diafragmului la rebordul costal cu suturi separate nerezorabile

nale și toracice sunt mai frecvente la pacienții mai în vârstă [8]. De obicei, simptomele relatate sunt durerile abdominale, obstrucția intestinală, durerile toracice sau obstrucția organelor herniate. Dacă sunt strangulate intestinele, se poate dezvolta tabloul clinic de abdomen acut [9].

Cu toate că hernia Larrey este secundară dezvoltării incomplete a diafragmei, ea poate fi cauzată de diferiți factori, așa ca tuse cronică, efortul fizic sau obezitatea [10, 11]. Se presupune că constipațiile cornice, persistente de la 15 la 20 ani, sunt responsabile de formarea herniei la acești pacienți.

S-a stabilit că herniile Morgagni-Larrey, de regulă, au înveliitoare sau sac care conțin epiplonul, colonul transversal și, în foarte rare cazuri, stomacul sau ficatul, dar pot, de asemenea, să se producă fără nici un sac [2, 12, 13]. La pacienta noastră conținutul hernial (omentum mare și colonul transversal) a fost delimitat de un sac hernial veridic.

Ținând seama de particularitățile anatomo-clinice ale herniilor Morgagni-Larrey, diagnosticul diferențiat se va face cu următoarele patologii: recessesle grăsoase ale pericardului; herniile diafragmale și hiatale; hernia Bochdalech; rupturile traumatice ale diafragmei; tumorile diafragmei; formațiunile mediastinului anterior; involuția lobului drept al ficatului; consolidările pneumonice; limfomul mediastinal și chisturile pericardului [14, 15, 16, 17].

Sub aspect diagnostic, cea mai potrivită și minimal invazivă modalitate imagistică este considerată radiografia simplă a cutiei toracice în ortostatism și tomografia computerizată [18]. Majoritatea herniilor Larrey apar ca un nivel hidro-aeric în ansele intestinale sau ca o aglomerație de țesuturi moi deasupra domnei drepte a diafragmei [8, 19]. Radiografia toracică în incidență laterală poate fi utilă în identificarea plasamentului herniei [18]. De obicei, diagnosticul pozitiv este realizat prin radiograme toracice fronto-laterale și irigografie în dublu contrast; uneori suplimentar se recurge la testul cu înghițitură de bariu [20]. Scintigrafia ficatului poate fi realizată spre a exclude hernierea ficatului [21].

În cazul nostru, la examenul radiologic inițial (radiografia de ansamblu a abdomenului, irigografia), imagistul-radiolog a stabilit cu certitudine diagnosticul de cancer al colonului transversal cu ocluzie intestinală – diagnostic, care este greu de exclus la un pacient de 80 ani. Totuși, la analiza retrospectivă a radiogramelor toracice antero-posterioare s-a evidențiat prezența

densităților aeriene și lipidice imediat deasupra ficatului, extinse până la hemitoracele drepte, și segmente colonice dilatate cu niveluri hidro-aerice. Prin urmare, obstrucția intestinală și hernia diafragmală au putut fi suspectate (Figurile 2 și 3).

Tomografia computerizată este metoda imagistică electivă pentru demonstrarea țesutului adipos a omentului și aerului intestinal cu sediul în afara locației obișnuite, fără a necesita studii suplimentare cu contrast [22]. Utilizarea tomografiei computerizate ca instrument diagnostic la pacienții cu hernie Morgagni-Larrey a sporit siguranța diagnosticului preoperator [1].

Tratamentul chirurgical. La pacienții simptomatici, care prezintă obstrucție intestinală sau alte semne clinice, conduita terapeutică este controversată. O parte din autori nu recomandă intervenție chirurgicală la pacienții asimptomatici [23, 24], pe când majoritatea autorilor susțin atitudinea chirurgicală activă atât la pacienții simptomatici, cât și la cei asimptomatici, spre a preveni complicațiile posibile (strangularea, mărirea sacului hernial cu comprimarea mediastinului) și de a evita morbiditatea inutilă [6, 22, 25, 26]. Totuși, la pacienții asimptomatici de vârstă a treia intervenția chirurgicală poate fi evitată dacă riscul chirurgical s-a estimat ca fiind major [4].

Continuă dezbaterile în ceea ce privește modalitatea de închidere a defectului hernial: se va uza doar reparația primară sau se va adăuga plasă sintetică. În plastia defectelor mici unii cercetători preferă suturile separate nonabsorbabile. În dependență de dimensiunile defectului hernial sporește și preferința către plasa sintetică [5].

Actualmente, chirurgia laparoscopică cu suturarea primară sau plastia defectului cu meșă sintetică de polipropilen este considerată o metodă sigură și eficientă în tratamentul herniilor Morgagni-Larrey. Perfecționarea tehnicilor toracoscopice și laparoscopice minimal invazive au contribuit la micșorarea esențială a letalității postoperatorii în această entitate nozologică. Probabil că în viitorul apropiat tehnicile laparoscopice minimal invazive vor înlocui metodele tradiționale deschise transabdominale ca opțiune preferențială de plastie a defectului diafragmei [1, 4, 27].

Plasarea unui drenaj în cavitatea reziduală a herniei este recomandată spre a preveni formarea unui spațiu chistic și de a permite adeziunea țesuturilor sacului hernial cu suprafața plasei sintetice. Drenarea închisă activă este preferată ca opțiune primară [4].

Concluzii

1. Hernia Larrey este o patologie chirurgicală foarte rară. Până la dezvoltarea complicațiilor (strangularea, compresiunea mediastinului etc.), acești pacienți, de obicei, sunt asimptomatici.

2. Explorările radiologice de rutină, precum radiografia toracică antero-posterioară, poate fi suficientă pentru stabilirea diagnosticului. Tomografia computerizată sporește siguranța diagnosticului preoperator al patologiei date.

3. Odată diagnosticate, aceste hernii necesită programare pentru tratament chirurgical pentru a preveni complicațiile posibile. Calea de abordare chirurgicală este cea transabdominală. În dependență de dimensiuni, plastia defectului se va realiza prin aplicarea suturilor separate nonrezorbabile sau cu plasă sintetică.

4. Tehnicile minimal invazive laparoscopice și toracoscopice existente la momentul actual necesită perfecționare și țin de prerogativele viitorului apropiat.

Bibliografie

1. Minneci, P. C., Deans, K. J., Kim, P., Mathisen, D. J., Foramen of Morgagni Hernia: changes in diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77: 1956-1959.
2. Lin, S.T., Moss, D.M., Henderson, S.O., A case of Morgagni hernia presenting as pneumonia. *J Emerg Med*, 1997, 15: 297-301.
3. Percivale, A., Stella, M., Durante, V., Dogliotti, L., Serafini, G., Saccomani, G., Pellici, R., Laparoscopic treatment of Morgagni-Larrey hernia: technical details and a report of a series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2005, 15: 303-307.
4. Contini, S., Valle, R. D., Botani, L., Zinicola, R. Laparoscopic repair of a Morgagni hernia: a report of a case and review of the literature. *J Laparo-endosc Adv Surg Tech A*, 1999, 9: 93-99.
5. Lima, M., Domini, M., Libri, M., Morabito, A., Tani, G., Domini, R., Laproscopic repair of Morgagni-Larrey hernia in a child. *J Pediatr Surg*, 2000, 35: 1266-1268.
6. Puri, P. Congenital diaphragmatic hernia. *Curr Prob Surg*, 1994, 31: 787-847.
7. Bortul, M., Calligaris, L., Gheller, P., Laproscopic reapiro of a Morgagni-Larrey hernia. *J laparo-endosc Adv Surg Techn*, 1998, 8: 309-313.
8. Berman, L., Stringer, D., Ein, S. H., Shandling, B., The late presenting pediatric Morgagni hernia: a benign condition. *J Pediatr Surg*, 1989, 24: 970-972.
9. Barut, I., Tarhan, O. R., Cerci, C., Akdeniz, Y., Bulbul, M., Intestinal obstruction caused by a strangulated Morgagni hernia in an adult patient. *J Thorac Imaging*, 2005, 20: 220-222.
10. Bragg, W. D., Bumpers, H., Flynn, W., Hsu, H. K., Hoover, E. L. Morgagni hernias: an uncommon cause of chest masses in adults. *Am Fam Physician*, 1966, 54: 2021-2024.
11. Eren, S., Gumus, H., Okur, A., A rare cause of intestinal obstruction in the adult: Morgagni hernia. *Hernia*, 2003, 7: 97-9.
12. Sortey, D. D., Mehta, M. M., Jain, P. K., Agrawal, S. R., Gadgari, S. M., Aghavan, M., Bhansali, S. K., Congenital hernia through the foramen of Morgagni (a case report). *J Postgrad Med*, 1990, 36: 109-111.
13. Nursal, T. Z., Atli, M., Kaynarog, ?, Lu, V., Morgagni hernia in a patient with Morguio syndrome. *Hernia*, 2000, 4: 37-39.
14. Anthes, T. B., Thoongsuwan, N., Karmy-Jones, R., Morgagni hernia: CT findings. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2003, 32: 135-136.
15. Pokorny, W. J., McGill, C. W., Harberg, F. J., Morgagni hernias during infancy: presentation and associated anomalies. *J Pediatr Surg*, 1984, 19: 394-397.
16. Gossios, K. J., Tatsis, C. K., Lykouri, A., Constantopoulos, S. H., Omental herniation through the foramen of Morgagni. Diagnosis with chest computed tomography. *Chest*, 1991, 100: 1469-1470.
17. Yeager, B. A., Guglielmi, G. E., Schiebler, M. L., Gefter, W. B., Kressel, H. Y., Magnetic resonance imaging of Morgagni hernia. *Gastro-intest Radiol*, 1987, 12: 296-298.
18. Eren, S., Ciris, F., Diaphragmatic hernia: diagnostic approaches with a review of the literature. *European Journal of Radiology*, 2005, 54: 448-459.
19. Ellyson, J. H., Parks, S. N., Hernia of Morgagni in a trauma patient. *J Trauma*, 1986, 26: 569-570.
20. Del Castillo, D., Sanchez, J., Hernandez, M. et al., Morgani's hernia resolved by laparoscopic surgery. *J Laproendosc Adv Surg Techn*, 1998, 8: 105-108.
21. Konstantinos, J. G., Chrostos, K. T., Lykouri, A., Constantopoulos, S., Omental herniation through the foramen of Morgagni. *Chest*, 1991, 5: 1469-1470.
22. Federico, J. A., Ponn, R. B., Foramen of Morgagni hernia. In: SHIELDS T.W., LOCICERO III J., PONN R. B. (eds.). *General thoracic surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, p. 647-60.
23. Wolloch, Y., Grunebaum, M., Glanz, I., Dintzman, M. Symptomatic retrosternal (Morgagni) hernia. *Am J Surg*, 1974, 127: 601-605.
24. Soylu, H., Koltuksuz, U., Kutlu, N. O., Sar?han, H., Sen, Y., Ustun, N. et al., Morgagni hernia: an unexpected cause of respiratory complaints and a chest mass. *Pediatr Pulmonol*, 2000, 30: 429-433.
25. Hussong, R. L., Landreneau, R. J., Cole, F. H., Diagnosis and repair of a Morgani hernia with video assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63: 1474-1475.
26. Nguyen, T., Eubanks, P. J., Nyguen, D., Klein, S. R., The laparoscopic approach for the repair of Morgagni hernias. *J Laparoendosc Surg*, 1998, 2: 85-88.
27. Kurkcuoğlu, I. C., Eroglu, A., Karaoglanoglu, N., Polat, P., Balik, A. A., Tekinbas, C., Diagnosis and surgical treatment of Morgagni hernia: a report of three cases. *Surg Today*, 2003, 33: 525-528.

ATITUDINE COMPLEXĂ CHIMIO-RADIOTERAPEUTICĂ ȘI CHIRURGIA ÎN CANCER MAMAR STADIU IV CU BOALA METASTATICĂ OSOASĂ

COMPLEX CHEMO-RADIOTHERAPEUTIC ATTITUDE AND SURGERY IN STAGE IV BREAST CANCER WITH BONE METASTASES

Rezumat

Este prezentat cazul clinic al unei paciente cu carcinom la glanda mamară dreaptă T4N2M₁, vertebre L2-L5 cu fractură patologică, parapareze inferioare, atrofie musculară generalizată. În scop curativ preoperator s-a efectuat prima cură PChT după schema CAF. Operația – mastectomie pe dreapta cu evitare ganglionară axilară și subclaviculară. Ulterior în etapa a doua se efectuează rahisinteză dorsoventrală sistem CDI-T12- L3,4. Postoperator s-a administrat chimioterapie în schema: Taxol, Avastin, Bandronat. Se externează la domiciliu în stare satisfăcătoare cu restabilirea funcției motorii, asigurând o calitate bună a vieții.

Vladimir HOTINEANU ¹, Corneliu URECHE ²,
Andrian HOTINEANU ³, Nicolae CAPROȘ³
*Catedra de Chirurgie Nr. 2,
USMF "Nicolae Testemițanu"*

¹ - profesor universitar, doctor habilitat în medicină

² - medic ordonator Secția Mamologie Nr.1, Institutul Oncologic

³ - conferențiar universitar, doctor în medicină

Summary

We present a clinical case of a patient with breast carcinoma T4N2M₁, in L2-L5, inferior paraparesis, muscular atrophy. Preoperative was done chemotherapy PChT following the CAF. We performed the right mastectomy. In the second step we performed dorsoventral rahisynthesis with CDI system T12-L3,4. After the operation we prescribed chemotherapy using: Taxol, Avastin, Bandronat. The patient was discharged in good condition with rehabilitation of motoric function and a good live quality.

Cancerul glandei mamare (CGM) se situează pe locul întâi în structura incidenței bolii neoplazice și este a doua cauză de mortalitate la femei [1, 2, 3].

După datele OMS numai în anul 2006 în lume au fost înregistrate 1.050.000 noi cazuri de CGM.

În ultimii 10 ani în Republica Moldova anual se înregistrează 900 de cazuri noi de CGM. Printre populația feminină CGM este plasat pe locul întâi. [4]

Conform datelor lui D. Zaridze [4] morbiditatea cu CGM în lume variază de la 26,5%₀₀₀; în China e de la 93,3%₀₀₀; în SUA de la 4,5%₀₀₀; în Anglia de la 26,8%₀₀₀.

În Republica Moldova în anul 2007 morbiditatea a atins cifra de 57,5%₀₀₀ pentru oraș și 34,4%₀₀₀ pentru sat. Coraportul morbidității de CGM al populației urbane și rurale a alcătuit 1,7:1,0. Letalitatea cauzată de cancer la glanda mamară a crescut de la 14,4%₀₀₀ în 1980, până la 23,8%₀₀₀ în 2007.

Rata cazurilor letale în primul an de la depistarea bolii a alcătuit 8,7% și este în dependență directă de stadiul bolii în momentul adresării la medicul specialist. În anul 2007, la prima adresare, stadiul III al CGM a fost diagnosticul în 26,5% de cazuri, iar stadiul IV – în 16,1% cazuri. În același timp, în țările Europei Occidentale și în America în ultimii ani se atestă o creștere esențială a diagnosticării CGM în stadiile I-II. Acesta este confirmat și de faptul că în pofida creșterii cu 47% a morbidității de CGM în aceste țări, letalitatea a crescut doar cu 3,5%.

În același timp au apărut modalități de reducere a mortalității; screeningul mamar permite descoperirea bolii înainte de a avea manifestări clinice sau în stadii puțin avansate – situații în care procentul de vindecări este foarte mare.

Așadar, tratamentul pacienților cu CGM în stadiile III-IV rămâne a fi o problemă pentru serviciul oncologic al Republica Moldova.

Prezentăm un caz clinic cu CGM în stadiul IV, asociat cu boală metastatică osoasă, tratat în Clinica nr. 1 al Catedrei 2 Chirurgie.

Pacienta T. G., or. Râbnîța, spitalizată pe 02.06.08, externată pe 30.07.08. Spitalizare timp de 58 zile.

Diagnoza: Cancer la glanda mamară dreaptă. T₄ N₂ M_x, Mt la vertebre L₂, L₅ cu factură patologică.

Acuze la internare. Dureri pulsative în regiunea glandei mamare, imposibilitatea de a sta în picioare (este la pat), lipsa mișcărilor în picioare, incontinență de urină. Scădere ponderală cu 10 kg în ultimele 3 luni, constipații, salivă abundentă, slăbiciune generală, amețeli.

Istoria actualei boli: Pacienta atenționează că după ultimă naștere (1997), în glanda mamară dreaptă au rămas câteva indurații. În anul 2006, iarna, a suferit câteva lovituri în regiunea sânelui drept, loviturile sau repetat și din toamna anului 2007 tumora glandei mamare a început a crește. S-a tratat cu remedii populare (dietă, fitocomprese). Tumora nu s-a micșorat în volum. În decembrie 2007 s-a adresat la policlinica

Institutului Oncologic, tumora a fost punctată și, după examenul morfologic, i s-au propus radioterapie și operație. Pacienta a promis că se va prezenta în termen de o lună. Însă în acest timp s-a adresat cu aceeași problemă la Institutul de Radiologie din Obninsk, Moscova, unde i s-au propus din nou radioterapie și operație, pe care nu le-a acceptat.

Pe fundalul lipsei durerilor în glanda mamară, frica de operație și, fiind adeptă doar a medicinei populare, și-a axat tratamentul pe remedii netradiționale. În acest răstimp, după spusele pacientei, au apărut dureri lumbosacrale.

Examenul scintigrafic al scheletului, susținut în februarie 2008 în Obninsk, a evidențiat doar schimbări distrofice în vertebrele lombare, fără focare de acumulare sporită a traserului radiofarmaceutic.

Între timp durerile în regiunea lumbosacrală se agravau. A recurs la administrarea intramusculară de *diclofenac* și *L-Top*. Durerile acute s-au redus, păstrându-se doar dureri surde sacrale. La sfârșitul lunii martie durerile lombare sau întetite.

A continuat tratamentul popular. În luna mai 2008 la Radiografia coloanei vertebrale s-a stabilit fractură patologică a v. $L_{II} - III$. După 25.05.08 nu a mai putut merge și a fost ținută la pat. Analgeticele nu o mai ajutau. Pe 12.06.08 a fost internată în secția Chimioterapie a Institutului Oncologic. I s-a administrat prima cură de chimioterapie (*5-Ftoruracil*, *adrioblastin* și *ciclofosfan*). Pacienta a fost externată la domiciliu fiind la pat.

În fișa de externare a secției de Chimioterapie a Institutului Oncologic a fost definit următorul diagnostic: cancer al glandei mamare drepte $T_2 N_1 M_x$, avansare locală; Mt în oase cu fractură patologică tasată a L_1 , stare după PCRT. Diagnosticul confirmat citologic în prezent indică o avansare a procesului local cu Mt în oase, L_1 fractura patologică confirmată TC. USG organe interne – fără semne de Mt. În scop curativ, la 13.06.08, a fost efectuată prima cură PChT după schema CAF. A tolerat tratamentul cu vome de gradul II, astenie. Se externează la domiciliu, cu întreruperea tratamentului. Recomandății: spitalizare fixată pe 09.07.08; a se afla în evidența medicului de familie și a oncologului raional. De efectuat scintigrafia scheletului, Radiografia cutiei toracice. Tratament simptomatic, în caz de necesitate, la locul de trai. Evidența în dinamică a analizelor de laborator. Consultația neurologului.

Din anamneză în anul 2006 – histerectomie cu anexe. Antecedente alergologice lipsesc. TBC, hepatita virală neagră.

Pacienta a fost internată în SCR la 20.06.08. Starea generală la internare era gravă. Pacienta cașectică. Tegumentele palide, uscate, lipsite de turgor, ganglionii limfatici axilari pe dreapta măriti. Sistemul locomotor nu funcționa. Mișcărilor capului, mâinilor, agravează durerile lombare. Mișcărilor în membrele inferioare lipsesc – parapareze inferioare. Atrofie musculară generalizată. Aparatul respirator – frecvența respirației 18-20 pe minut, ambele hemitoracice, participă în actul respiratorie uniform. Auscultativ – respirație veziculară. Aparatul cardio-vascular – frecvența contracțiilor cardiace 120 în minut. Percutor – inima în limitele normei. Auscultativ – fără sufluri.

Aparatul digestiv – lipsa totală a poftei de mâncare. Limba umedă, ușor saburată. Abdomenul moderat, balonat, nedureros. Ficatul (+ 2 cm), splină nu se palpează. Scaun doar după clistere evacuatorii.

Aparatul urinar – rinichii nu se palpează. Vezică urinară cateterizată cu cateter Folei.

Palpația coloanei vertebrale imposibilă din cauza acutizării durerilor lombare.

Glanda mamară stânga la palpație – fără modificări patologice. Glanda mamară dreaptă – cadranul superior extern, inferior extern ocupate de o formațiune tumorală 5x5x6 cm cu mobilitate redusă a pielii deasupra tumorii. Nodulii limfatici axilari pe dreapta măriti până la 1-1,5 cm., supra- subclaviculari nu se palpează.

S-a stabilit diagnosticul clinic de cancer mamar pe dreaptă $T_3 N_1 M_1$ (Mt în oasele coloanei vertebrale cu fractura patologică L_2 cu parapareză inferioară, dereglarea funcției organelor pelviene, de tip retenție; dereglări ortostatice severe și mers), stadiul IV.

Pentru precizarea diagnosticului și aprecierea operabilității, cât și a argumentării rezecabilității cancerului mamar, s-a întocmit următorul plan de investigație a pacientei: Radiografia cutiei toracice și a abdomenului. Mamografie. Radiografia coloanei vertebrale. USG glandei mamare, a ficatului. RMN a coloanei vertebrale, scintigrafia scheletului, parametrii homeostaziei – clinici și biochimici, consultația medicului internist.

Rezultatele examenelor de laborator din 20.06.08 Er – $4,5 \times 10^{12}/l$; Hb – 142 g/l; $L-7,2 \times 10^9/l$; mon.- 4; eoz.-1; L-19; VSH – 15 mm/ora. Urina sumară – norma; ureea – 4,9 mmol/l; creatinin – 7,7 mmol/l; AST – 0,43 mmol/l; ALT – 0,69 mmol/l; bilirubin – 18-0-18 mmol/l; Protrombin – 42%; K^+ 4,5 mmol/l; Na – 141 mmol/l; Glucoza serică – 4,6 mmol/l; Protrombin repetat pe 23.06.08 – 94%, IgG 16.06.08 33,6 g/l, IgA – 5,56 g/l; IgU – 3,6 g/l (toate brusc elevate) Marcheri tumorali CA 153, CA 125 depășesc norma mai mult de 10 ori.

Scintigrafia osteoarticulară – studii osteoarticular – focare nete de hiperfixare al Radiotraserului „osteotrag” ce depistează acumulare dezorganizată în regiunea lombară. Radiografia coloanei vertebrale segment toracolombar, fractura patologică L_2

Concluzie RMN – destrucție metastatică $L_1 L_2 L_3$ cu fractură patologică tasată L_{II} (Figurile 3, 4)

ECG – tahicardie sinuzală, AE verticală bloc minor de ram drept al fascicolului Hiss. Sindrom tahicardic.

În baza rezultatelor examenului clinic, testelor de laborator, imagistic și radiologic diagnosticul prezumtiv a fost confirmat s-a stabilit că pacienta poate fi operată. Pe data 03.07.08 a fost efectuată operația – mastectomie pe dreapta cu limfodiseția ganglionilor limfatici axilari și subclaviculari. Rezultatul examenului histologic al piesei operatorii N41266 – 77.08 din 03.07.08 (Figura 5).

Piesă operatorie – carcinom infiltrativ ductal cu formare de structuri solide și schiroase (A3) cu focare de necroză, scleroză și distrofie a celulelor canceroase (patomorf. gr.I) pe fond de fibroadenomatoză.

În toți ganglionii limfatici subaxilari (3) și subclaviculari (3) sunt prezente metastaze de carcinom.

Tratamentul postoperator a inclus antibiotice, analgetice, perfuzii intravenoase cu preparate reologice. La 15 zile sau scos suturile de pe piele. Limforeea s-a oprit în a 20-a zi.

Clinic s-a atestat o ameliorare evidentă. Durerile lombare s-au redus la minimum. Pacienta a început să miște picioarele, schimbarea poziției pe dreapta, stângă activă.

La scintigrafia sistemului osteoarticular din 17.07.08 s-a atestat un conglomerat hiperfixativ în regiunea vertebrelor $Th_{12} - L_{1-2}$. Acumulare sporită în vertebrele $C_4 Th_3$.

RMN repetat – modificări destructive metastatice $Th_{12} - L_1 - L_2 - L_3 - L_4$ cu fractură tasată L_{II} .



Figura 3. RMN – destrucție metastatică L1 L2 L3 cu fractură patologică tasată LII



Figura 4. RMN – destrucție metastatică L1 L2 L3 cu fractură patologică tasată LII

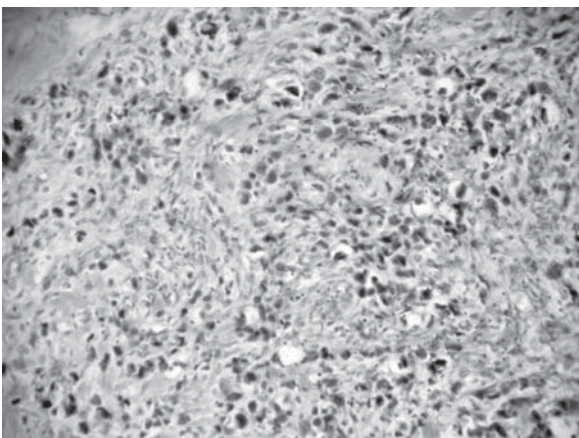


Figura 5. Carcinom infiltrativ ductal cu formare de structuri solide și schiroase cu focare de necroză, scleroză și distrofie a celulelor canceroase pe fond de fibroadenomatoză

Pacienta este consultată de ortopedovertebrolog și se ia decizia pentru operație de stabilizare a coloanei vertebrale.

Pe data de 24.07.08 are loc operația – Rahisinteză dorsoventrală sistem CDI-T₁₂-L₃₋₄ (Figurile 6, 7).

Postoperator – antibiotice, analgetice. Plaga postoperatorie vindecată *per primam*. Activizată în pat a două zi, verticalizată

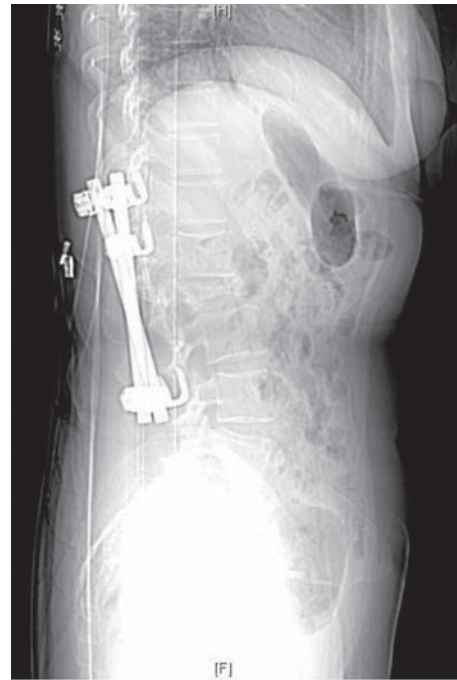


Figura 6. RMN Rahisinteză dorsoventrală sistem CDI – T12- L3-4

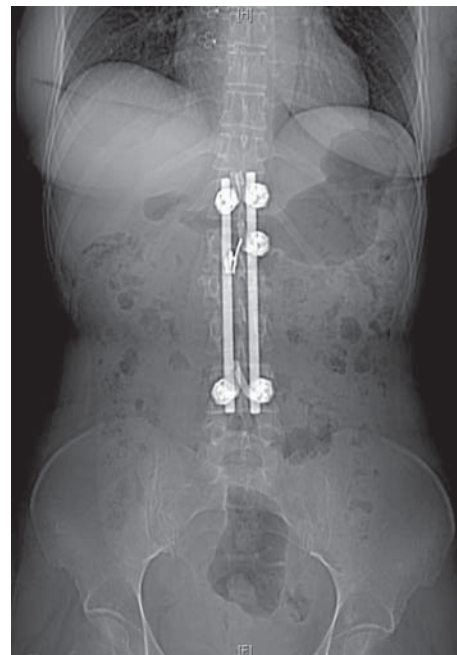


Figura 7 Rahisinteză dorsoventrală sistem CDI – T12- L3-4.



Figura 8. RMN - Rahisinteză dorsoventrală sistem CDI – T12- L3-4. Control 17.10.08



Figura 9. RMN – Rahisinteză dorsoventrală sistem CDI – T12- L3-4. Control 17.10.08

în a 15-a zi postoperator. În ziua 25 – restabilirea totală a funcției membrelor inferioare. Cateterul Folei din vezica urinară s-a scos la a 10 zi postoperator cu restabilirea micțiunii. R-grafie de control coloana vertebrală din data de 7,8

În perioada spitalizării pacientei i s-a administrat următoarea schemă de chimioterapie: Taxol, Avastin, Bandronat.

Pe 30.07.08 pacienta, în stare satisfăcătoare, a fost externată din clinica. Au urmat spitalizări repetate pentru chimioterapie cu scheme: Taxol – Avastin – Bandronat pe datele de 28.08.08 și 25-28.09.08.

Control RMN – 17.10.2008. (Figurile 8, 9)

În concluzie putem afirma că administrarea schemelor moderne de radio- și chimioterapie permit de a obține o situație favorabilă pentru operabilitate și rezicabilitate, chiar și în cazurile de cancer mamar în stadiul IV, cu metastaze în vertebre și fracturi patologice.

Bibliografie

1. BĂLĂNESCU, I., BLIDORU, A., *Cancerul sânului. Tratat de Patologie Chirurgicală*, sub red. Nicolae Angelescu. Editura Medicală, București, 2001, p.1187-1212.
2. WILMORE, D. W. ET AL., *Acs Surgery, Principles, Practice 2003*, p. 205-221.
3. POPESCU, I., BEURAN, M., *Manual De Chirurgie*, 2007, vol. I, p. 311-329.
4. КУЧИЕРУ, А. Г., ГАБУНИЯ, М. К., *Некоторые эпидемиологические аспекты рака молочной железы в Республике Молдова за четверть столетия 1980-2007 в кн.: Актуалități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei*. Chișinău, 2008, p. 146-152.