

## Editorial Board

### Editor-in-Chief

**Boris Topor**, dr. h., profesor

### Members

<b>Vladimir Hotineanu</b>	Ministru al Sănătății, dr. h., profesor
<b>Octavian Grama</b>	Viceministru, Ministerul Sănătății
<b>Ion Ababii</b>	Rector al USMF "Nicolae Testemițanu" Dr. h., profesor, academician, AȘM
<b>Gheorghe Ghidirim</b>	Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova Dr. h., profesor, academician, AȘM
<b>Anatol Calistru</b>	Secretar responsabil, dr., conferențiar

## Editorial Council

<b>Anestiadi, Zinaida</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Ahemiiciuc, Iurie</b> , dr. h., profesor (Cernauți, Ucraina)
<b>Bahnarel, Ion</b> , dr. h., conferențiar universitar (Chișinău, RM)
<b>Bendelic, Eugen</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Burlacu, Valeriu</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Cernat, Victor</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Cernețchi, Olga</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Ciobanu, Gheorghe</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Ciocanu, Mihai</b> , dr., conferențiar (Chișinău, RM)
<b>Chicu, Valeriu</b> , dr., conferențiar (Chișinău, RM)
<b>Diug, Eugen</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Dumbrava, Vlada-Tatiana</b> , dr. h., profesor, (Chișinău, RM)
<b>Ețco, Constantin</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Galandiuk, Susan</b> , dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
<b>Gornea, Filip</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Grosu, Aurel</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Gudumac, Eva</b> , dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Guțu, Eugen</b> , dr. h., conferențiar (Chișinău, RM)
<b>Horch, Raymond E.</b> , dr. h., profesor (München, Germania)
<b>Popescu, Irinel</b> , dr., profesor (București, România)
<b>Hisashi, Iwata</b> , dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
<b>Iavorschi, Constantin</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Iliciuc, Ion</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Nacu, Anatol</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Nicolau, Gheorghe</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Nikolaev, Anatol V.</b> , dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
<b>Marin, Ion</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Moldovanu, Ion</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Moșin, Veaceslav</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Opopol, Nicolae</b> , dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Lisii, Leonid</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Polk, Hiram</b> , dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
<b>Popovici, Mihai</b> , dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Prisacari, Viorel</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Rhoten, William</b> , dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
<b>Sandul, Alexandru</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Serano, Sergio</b> , dr. h., profesor (Milan, Italia)
<b>Ștefanet, Mihai</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Tărcoveanu, Eugen</b> , dr., profesor (Iași, România)
<b>Țibirnă, Gheorghe</b> , dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Valica, Vladimir</b> , dr. h., profesor (Chișinău, RM)
<b>Zota, Ieremia</b> , dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
<b>Zaporojan, Valeriu N.</b> , dr. h., profesor, academician, AȘU (Odesa, Ucraina)

## Editorial Staff

<b>Valentina Bureatinscaia</b>	Redactor coordonator. Tel.: 222715
<b>Ludmila Covalschi</b>	Redactor literar
<b>Steve Worful</b>	English consultant, Louisville, KY, USA
<b>Joshua Boissevain</b>	English copy editor, Boulder, CO, USA



## The Journal *Medical Courier*

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration N 1020394 from 12.03.1993), practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-founder of this journal. The journal publishes official papers as well as independently submitted scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondences.

## Revista *Curierul medical*

Este o revistă științifico-practică acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare (certificat de înregistrare de Stat nr. 1020394 din 12.03.1993), destinată specialiștilor din toate domeniile medicinii și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, asociat al revistei devine Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii la monografii, manuale, compendii.

## Журнал *Медицинский курьер*

Это аккредитованное Национальным Советом по аккредитации и аттестации (свидетельство о гос. регистрации № 1020394 от 12.03.1993) научно-практическое издание для специалистов всех медицинских профилей и фармацевтов. Журнал был основан Министерством здравоохранения Республики Молдова в 1958 году. С 2005 года соучредителем журнала становится Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану. В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи (в том числе от независимых авторов), наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии на новые монографии, учебники, корреспонденция и др.

## Address of Editorial Office

192, Blvd. Stefan cel Mare, 192  
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova  
Phone: (+37322) 222715, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md  
Index for postal subscription - 32130



ISSN 1875-0666

Continuation of the Journal  
*Ocotirea Sanatatii* (ISSN 0130-1535).  
Issued bimonthly since 1958

**CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ**

## Preparate entomologice cu proprietăți imunotrope

N. Bacinschi

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Entomological Drugs with Immunotrope Properties

Entomological drugs manifested immunotrope action through increasing of non-specific resistance and intensification of fagocytoses of neutrophils and macrophages. Imupurin, Imuheptin, Entoheptin and Adenoprosin increased the number of fagocytant neutrophils and macrophages, the number of fagocytosed staphylococcus and fagocytary index. Imupurin has manifested the most important immunomodulating properties, followed by Imuheptin, Entoheptin and Adenoprosin. Perhaps, those effects of the drugs are determined by the stages of the insects development and by the presence of polyzaharides, lipoproteic complexes, aminoacids (lizyne, cisteine, arginine etc.) in their composition. In this aspect, Imupurin is characterized by richer components of polyzaharides and lipids.

**Key words:** entomological drugs, Entoheptin, Imuheptin, Imupurin, Adenoprosin, fagocytosis, macrophage, neutrophile.

### Энтомологические препараты с иммуотропными свойствами

Энтомологические препараты проявляют иммуотропные свойства путем повышения неспецифической резистентности и усиления фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов. Имупурин, имугептин, энтогептин и аденопросин повышают число фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, количество фагоцитированных стафилококков и фагоцитарного индекса. Наиболее выраженные иммуномодулирующие свойства проявляет имупурин, а затем имугептин, энтогептин и аденопросин. Данные эффекты препаратов обусловлены, по-видимому, этапом развития насекомого, из которого получают соответствующий препарат, и входящими в их состав полисахаридами, липопротеиновыми комплексами и аминокислотами (лизин, цистеин, аргинин и др.). В этом отношении имупурин характеризуется более высоким уровнем полисахаридов и липидов.

**Ключевые слова:** энтомологические препараты, Энтогептин, Имугептин, Имупурин, Аденопросин, фагоцитоз, макрофаги, нейтрофилы.

### Introducere

Imunologia experimentală și clinică reprezintă actualmente un domeniu important al medicinei, care s-a dezvoltat vertiginos în ultimele decenii și care a contribuit la elucidarea unor verigi patogenetice ale multor maladii de origine infecțioasă, virală, micotică, neoplazică, autoimună, etc. Metodele contemporane de studiu a imunității umorale și celulare au permis de a obține noi preparate cu influență asupra diferitor verigi ale sistemului imun (limfocitelor B și T, celulelor-killeri, fagocitelor etc.). Utilizarea clinică a substanțelor depinde de proprietățile imunotrope și patogeniza dereglărilor imune în maladiile și stările patologice. Printre primele preparate imunostimulatoare, folosite în clinică, au fost remediile de origine microbiană, având în componența lor polizaharide, lizate bacteriene, ribozomi și complexe lipoproteice, prin intermediul cărora manifestau o acțiune specifică (vaccinare) și nespecifică (imunostimulatoare). Aceste remedii contribuie la creșterea funcțiilor fagocitelor (fagocitozei și lizei bacteriilor), ultimele servind drept celule țintă pentru diverse imunostimulatoare. De asemenea s-a observat intensificarea producerii citokinelor proinflamatoare, care inițiază imunitatea umorală și celulară (formarea de anticorpi, T-helperi, T-killeri).

Un interes deosebit în ultimii ani prezintă preparatele entomologice, care prin componența lor lipoproteică și polisaharidică pot fi considerate drept compuși cu un potențial imunostimulator important. Un alt argument referitor la posibila acțiune imunomodulatoare îl constituie sistemul imun perfect al insectelor, capabile să asigure coexistența acestor organisme vii în condițiile nefavorabile ale mediului. Din aceste considerente s-au inițiat studiile proprietăților imu-

notrope ale compușilor de origine entomologică. Cercetările experimentale au fost concordate cu recomandările naționale și internaționale de studiu al acestor proprietăți. Unul din primii pași în acest aspect îl constituie determinarea influenței compușilor cercetați asupra rezistenței nespecifice a organismului și fagocitozei.

### Material și metode

Studiile experimentale au fost efectuate pe 162 de șorice. Proprietățile imunotrope ale preparatelor entomologice au fost efectuate în conformitate cu recomandările metodice, aprobate de Comitetul Farmacologic de Stat al Ministerului Sănătății din Rusia [14].

La prima etapă s-a studiat influența preparatelor entomologice asupra rezistenței nespecifice. În studiu au fost incluși 90 de șorice, subdivizați în 9 loturi: I - lotul de control (șoriceilor li s-a injectat intraperitoneal 0,5 ml sol. fiziologică NaCl); II - entoheptin 100 mkg/corp; III - entoheptin - 1000 mkg/corp; IV - imuheptin - 100 mkg/corp; V - imuheptin 1000 mkg/corp; VI - imupurin 100 mkg/corp; VII - imupurin 1000mkg/corp; VIII - adenoprosin 100 kg/corp; IX - adenoprosin 1000 mkg/corp. Peste 72 de ore toți șoriceii au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* în doze standard (1-2 DCL). Animalele au fost supravegheate timp de 10 zile cu determinarea numărului de animale, care au supraviețuit.

La etapa a doua, pentru determinarea influenței preparatelor entomologice asupra fagocitozei *in vivo* au fost folosiți 72 de șorice, subdivizați în 9 loturi: I - lotul de control (s-a administrat intraperitoneal 0,5 ml soluție fiziologică NaCl); II - entoheptin 100 mkg/corp; III - entoheptin 1000 mkg/corp;

IV – imuheptin 100 mkg/corp; V – imuheptin 1000 mkg/corp; VI – imupurin 100 mkg/corp; VII – imupurin 1000mkg/corp; VIII – adenoprosin 100 mkg/corp; IX – adenoprosin 1000 mkg/corp. La șoriceii s-a studiat activitatea fagocitară a neutrofilelor și macrofagelor prin determinarea numărului de neutrofile și macrofage nefagocitate, a numărului de neutrofile și macrofage cu fagocitare, a numărului de microbi fagocitați de un neutrofil și un macrofag. Ulterior pentru aprecierea activității fagocitare a neutrofilelor și macrofagelor s-a determinat indicele fagocitar (IF - procentul celulelor fagocitante din cantitatea totală a lor) și numărului fagocitar (NF - media bacteriilor fagocitate de un neutrofil și macrofag, obținut prin raportul dintre media bacteriilor fagocitate către neutrofilele fagocitante).

### Rezultate și discuții

Studiile efectuate au demonstrat, că la toți șoriceii, peste 3 ore după infectare, s-a constatat o diminuare a activității motorii (hipodinamie) și a sensibilității la stimulii exogeni; refuz de la hrană cu preferarea apei. În lotul de control, peste 24 de ore s-a constatat decesul tuturor șoriceilor. La animalele, cărora li s-a administrat cu 72 de ore înainte entoheptin în doza de 100 mkg, au decedat 60% din animale, iar în doza de 1000 mkg – 50% șoriceii. Utilizarea inuheptinului în doza de 100 mkg a contribuit la supraviețuirea a 70%, iar în cea de 1000 mkg – a 60% din animale. La administrarea imupurinelor în doza de 100 mkg peste 24 de ore, s-a constatat decesul a 20% șoriceii, iar la injectarea preparatului în doza de 1000 mkg au supraviețuit 70% șoriceii. Tratarea preventivă a șoriceilor cu adenoprosin în doze de 100 și 1000 mkg a contribuit, respectiv, la supraviețuirea a 40% și 50% (tab. 1). Animalele rămase în viață au fost supravegheate timp de 10 zile. Toți șoriceii s-au însănătoșit complet la a 10 zi.

Rezultatele relatate ne permit să conchidem, că preparatele entomologice manifestă o influență pozitivă asupra rezistenței nespecifice a organismului, care este mai manifestă la imupurin, după care urmează imuheptinul, adenoprosinul și entoheptinul. Conform recomandărilor metodice, preparate cu proprietăți imunotrope se pot considera cele, care au

contribuit la supraviețuirea a peste 60% din animale (tab. 1).

Fagocitoza este cel mai prompt mecanism de apărare, manifestat prin capturarea, ingestia și distrugerea de către o celulă a particulelor sau a altor celule, capacitate proprie anumitor celule, numite fagocite, ca polinuclearele neutrofile și celulele macrofage, care intră în acțiune după ce agentul infecțios a depășit barierele mecanice protectoare ale organismului. Deoarece fagocitoza este o verigă importantă a statusului imun și o reacție primară de apărare a organismului, aceasta constituie un indice important în procesul de apreciere a preparatelor cu acțiune imunotropă presupusă.

Rezultatele experiențelor au demonstrat, că preparatele studiate manifestă o proprietate variată de stimulare a fagocitozei neutrofilelor și macrofagelor. La utilizarea entoheptinului în doze de 100 și 1000 mkg s-a constatat o creștere a numărului neutrofilelor fagocitante de la  $24,6 \pm 1,4$  în lotul de control până la  $67,43 \pm 1,90$  și  $65,3 \pm 2,44$  ( $p < 0,001$ ) respectiv. Concomitent s-a determinat diminuarea de circa 3,3 ori, în comparație cu lotul de control, a neutrofilelor nefagocitante (tab. 2). Drept confirmare că preparatul a intensificat fagocitoza neutrofilelor ne servește și numărul stafilococilor fagocitați, care sub influența entoheptinului s-a majorat de la  $226,6 \pm 11,4$  în lotul de control până la  $592,3 \pm 27,3$  (doza 100 mkg) și  $639,0 \pm 22,6$  (doza 1000 mkg) ( $p < 0,001$ ).

Administrarea imuheptinului în doza de 100 și 1000 mkg a intensificat fagocitoza neutrofilelor, relevată prin majorarea de circa 2,8 ori a numărului neutrofilelor fagocitante și reducerea de aproximativ 2,6 ori a celor nefagocitante, precum și prin creșterea numărului de stafilococi fagocitați de peste 2,6 ori (tab. 2).

Imupurinul a manifestat cel mai puternic efect de stimulare a fagocitozei neutrofilelor. Preparatul în doza de 100 și 1000 mkg a contribuit la creșterea numărului neutrofilelor fagocitante de la  $24,6 \pm 1,4$  în lotul de control, până la  $77,7 \pm 0,87$  și  $82,5 \pm 1,26$  ( $p < 0,001$ ) respectiv, precum și la diminuarea celor nefagocitante - de la  $75,4 \pm 1,40$  în lotul de control, până la  $22,3 \pm 2,75$  și  $17,5 \pm 4,0$  ( $p < 0,001$ ) corespinzător. Această stimulare a activității fagocitare a neutrofilelor s-a remarcat și prin majorarea numărului de stafilococi fagocitați de la 226,6

Tabelul 1

### Influența preparatelor entomologice asupra rezistenței nespecifice

Grupele și preparatele cercetate	Numărul de animale	Infectarea cu <i>Staphylococcus aureus</i> (doza)	Numărul (%) de animale decedate	Numărul (%) de animale care au supraviețuit
1. Lotul de control (0,5 ml NaCl 0,9%)	10	1DCL	10 (100%)	0 (0%)
2. Entoheptin (100 mkg/corp)	10	1DCL	4 (40%)	6 (60%)
3. Entoheptin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	5 (50%)	5 (50%)
4. Imuheptin (100 mkg/corp)	10	1DCL	3 (30%)	7 (70%)
5. Imuheptin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	4 (40%)	6 (60%)
6. Imupurin (100 mkg/corp)	10	1DCL	2 (20%)	8 (80%)
7. Imupurin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	3 (30%)	7 (70%)
8. Adenoprosin (100 mkg/corp)	10	1DCL	6 (60%)	4 (40%)
9. Adenoprosin (1000 mkg/corp)	10	1DCL	5 (50%)	5 (50%)

Tabelul 2

**Influența preparatelor entomologice asupra activității fagocitare a neutrofilelor**

Grupele de animale	Nr. de animale	Nr. neutrofilelor fagocitante	Nr. neutrofilelor nefagocitante	Nr. stafilococilor fagocitați
1. Lot de control	10	24,6 ± 1,4	75,4 ± 1,40	226,6 ± 11,4
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	67,43 ± 1,90*	32,57 ± 1,40 *	592,3 ± 27,3*
3. Entoheptin 1000 mkg/corp	7	65,3 ± 2,44*	34,7 ± 1,90*	639,0 ± 22,6*
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,6 ± 1,12*	28,4 ± 1,40 *	602,5 ± 17,1*
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	72,7 ± 1,43*	27,37 ± 1,54*	656,2 ± 12,8*
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	77,7 ± 0,87*	22,3 ± 2,75 *	820,3 ± 16,8*
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	82,5 ± 1,26*	17,5 ± 4,0*	801,6 ± 27,3*
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	31,3 ± 2,3*	68,7 ± 2,7*	307,1 ± 12,2*
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	34,3 ± 1,8*	65,7 ± 1,8*	322,14 ± 12,8*

\* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001.

± 11,4 microbi în lotul de control, până la 820,3 ± 16,8 și 801,6 ± 27,3 stafilococi sau de 3,6 și 3,5 ori (p < 0,001).

Adenoprosinul a intensificat activitatea fagocitară a neutrofilelor într-o măsură cu mult mai mică față de imupurin, imuheptin și entoheptin. Preparatul în doze de 100 și 1000 mkg a crescut numărul neutrofilelor fagocitate doar de 1,26 și 1,4 ori, a diminuat numărul celor nefagocitante de aproximativ 0,8 ori (tab. 2). În același timp numărul stafilococilor fagocitați s-a majorat de la 226,6 ± 11,4 în lotul de control, respectiv, până la 307,1 ± 12,2 și 322,14 ± 12,8 microbi (p < 0,001) în cele cu adenoprosin 100 și 1000 mkg.

Pentru o apreciere mai detaliată a fagocitozei, s-a determinat activitatea fagocitară a neutrofilelor, exprimată prin IF și NF. La administrarea entoheptinului în doza de 100 mkg, IF a crescut de la 24,6 ± 1,4 lotul de control până la 67,43 ± 1,90 (p < 0,001), iar la doza de 1000 mkg – de la 24,6 ± 1,4 până la 65,3 ± 2,44 (p < 0,001). În aceste condiții NF avea o tendință spre diminuare la doza de 100 mkg și de majorare la cea de 1000 mkg (tab. 3).

La utilizarea imuheptinului în doze de 100 și 1000 mkg s-a constatat o creștere a IF de la 24,6 ± 1,4 lotul de control până la 71,16 ± 1,12 și 72,7 ± 1,43, respectiv (p < 0,001). În același timp NF în doza de 100 mkg avea o tendință de diminuare de la 9,5 ± 0,85 până la 8,93 ± 0,42, iar în cea de 1000 mkg - de majorare de la 9,5 ± 0,85 până la 9,78 ± 0,57 (tab. 3).

Imupurinul, spre deosebire de entoheptin și imuheptin, în doze de 100 și 1000 mkg a contribuit la o majorare nesemnificativă a NF de la 9,5 ± 0,85, lotul de control până la 10,6 ± 0,18 și 9,7 ± 0,36. În același timp IF la utilizarea imupurinului în dozele de 100 și 1000 mkg, a crescut față de lotul control de la 24,6 ± 1,4 până la 74,7 ± 0,87 și 82,5 ± 1,27 respectiv (p < 0,001).

La administrarea adenoprosinului în doze de 100 și 1000 mkg, s-a constatat o creștere a activității fagocitare a neutrofilelor, relevată prin majorarea IF de la 24,6 ± 1,4 lotul de control până la 31,3 ± 2,3 și 34,3 ± 1,8 (p < 0,001) în cele experimentale. În aceste condiții NF a manifestat o tendință de creștere (tab. 3).

Tabelul 3

**Influența preparatelor entomologice asupra activității funcționale a neutrofilelor**

Grupele de animale	Nr. de animale	Indicele fagocitar (IF)	Numărul fagocitar (NF)
1. Lotul de control	10	24,6 ± 1,4	9,5 ± 0,85
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	67,43 ± 1,90*	8,85 ± 0,54
3. Entoheptin 1000 mkg/ corp	7	65,3 ± 2,44*	9,78 ± 0,57
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,16 ± 1,12*	8,93 ± 0,42
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	72,7 ± 1,43*	9,69 ± 0,34
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	77,7 ± 0,87*	10,6 ± 0,18
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	82,5 ± 1,27*	9,7 ± 0,36
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	31,3 ± 2,3*	9,98 ± 0,79
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	34,3 ± 1,8*	9,57 ± 0,62

\* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001.

Tabelul 4

**Influența preparatelor entomologice asupra activității fagocitare a macrofagelor**

Grupele de animale	Nr. de animale	Nr. de macrofage fagocitante	Nr. de macrofage nefagocitante	Nr. de stafilococi fagocitați
1. Lotul de control	10	22,7 ± 1,13	77,3 ± 1,13	217,1 ± 10,5
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	69,0 ± 1,5*	31,0 ± 2,32*	638,9 ± 27,14*
3. Entoheptin 1000 mkg/corp	7	68,3 ± 2,42*	31,7 ± 1,13*	655,0 ± 17,07*
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,0 ± 1,93*	29,0 ± 1,19*	728,2 ± 12,41*
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	69,2 ± 1,59*	30,8 ± 1,45*	698,5 ± 21,72*
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	83,1 ± 1,65*	16,9 ± 1,65*	820,3 ± 14,8*
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	81,0 ± 1,49*	19,0 ± 0,9*	828,2 ± 22,1*
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	36,4 ± 1,94*	63,6 ± 1,94*	292,3 ± 11,45*
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	32,0 ± 1,41*	68,0 ± 1,41*	303,0 ± 16,6*

\* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001.

Rezultatele obținute au demonstrat, că preparatele entomologice studiate manifestau capacitate variată de stimulare a activității fagocitare a neutrofilelor, care s-a dovedit a fi mai marcată la imupurin, după care urmează imuheptinul, entoheptinul și apoi adenoprosinul.

În seria de experiențe cu studiul influenței preparatelor entomologice asupra activității fagocitare a macrofagelor s-a demonstrat, că entoheptinul în doze de 100 și 1000 mkg a contribuit la o creștere a numărului macrofagelor fagocitante de la 24, 22,7 ± 1,13 în lotul de control, până la 69,0 ± 1,5 și 68,3 ± 2,42 (p < 0,001) respectiv. Concomitent s-a determinat diminuarea numărului macrofagelor nefagocitante (tab. 4). Drept confirmare, că preparatul a intensificat fagocitoza macrofagelor, servește și numărul stafilococilor fagocitați, care sub influența entoheptinului s-a majorat de la 217,1 ± 10,5 în lotul de control, până la 638,9 ± 27, (doza 100 mkg) și 655,0 ± 17,07 (doza 1000 mkg) (p < 0,001).

Administrarea imuheptinului în doza de 100 și 1000 mkg s-a soldat cu intensificarea fagocitozei macrofagelor. Astfel, la folosirea preparatului în dozele studiate a crescut numărul

macrofagelor fagocitante și reducerea celor nefagocitante (tab. 4). Concomitent cu această acțiune s-a concretizat și prin creșterea numărului de stafilococi fagocitați de la 217,1 ± 10,5 lotul de control până la 728,2 ± 12,41 și 698,5 ± 21,72 (p < 0,001), respectiv, în doza de 100 și 1000 mkg.

Imupurinul în doza de 100 și 1000 mkg a manifestat cel mai puternic efect de stimulare a fagocitozei macrofagelor. Preparatul a contribuit la creșterea numărului macrofagelor fagocitante de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, până la 83,1 ± 1,65 și 81,0 ± 1,49 (p < 0,001) respectiv, precum și la diminuarea celor nefagocitante - de la 77,3 ± 1,13 lotul de control până la 16,9 ± 1,65 și 19,0 ± 0,9 (p < 0,001). Această stimulare a activității fagocitare a macrofagelor s-a remarcat și prin majorarea numărului de stafilococi fagocitați de la 217,1 ± 10,5 microbi în lotul de control, până la 820,3 ± 14,8 și 828,2 ± 22,1 stafilococi (p < 0,001).

Adenoprosinul în doze de 100 și 1000 mkg a crescut numărul macrofagelor fagocitante de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, respectiv, până la 36,4 ± 1,94 și 32,0 ± 1,41 (p < 0,001 și a diminuat numărul celor nefagocitante (tab. 4). In-

Tabelul 5

**Influența preparatelor entomologice asupra activității funcționale a macrofagelor**

Grupele de animale	Nr. de animale	Indicele fagocitar (IF)	Numărul fagocitar (NF)
1. Lotul de control	10	22,7 ± 1,13	9,73 ± 0,64
2. Entoheptin 100 mkg/corp	7	69,0 ± 1,5*	9,73 ± 0,57
3. Entoheptin 1000 mkg / corp	7	68,3 ± 2,42*	9,51 ± 0,42
4. Imuheptin 100 mkg/corp	7	71,0 ± 1,93*	9,84 ± 0,32
5. Imuheptin 1000 mkg/corp	7	69,2 ± 1,59*	9,56 ± 0,53
6. Imupurin 100 mkg/corp	10	83,1 ± 1,65*	9,90 ± 0,26
7. Imupurin 1000 mkg/corp	10	81,0 ± 1,49*	10,24 ± 0,29
8. Adenoprosin 100 mkg/corp	7	36,4 ± 1,94*	9,98 ± 0,79
9. Adenoprosin 1000 mkg/corp	7	32,0 ± 1,41*	9,57 ± 0,62

\* - deosebire autentică dintre lotul de control și preparatele entomologice; p < 0,001

tensificarea activității fagocitare a macrofagelor s-a relevat și prin majorarea numărului stafilococilor fagocitați de la 217,1 ± 10,5 în lotul de control, respectiv, până la 292,3 ± 11,45 și 303,0 ± 16,6 microbi (p < 0,001) în cele cu adenoprosin 100 și 1000 mkg.

Intensitatea fagocitozei macrofagelor a fost determinată prin calcularea IF și NF. Entoheptinul în doza de 100 mkg și 1000 mkg a crescut semnificativ IF și practic nu a influențat NF (tab. 5).

La utilizarea imuheptinului în doze de 100 și 1000 mkg, s-a constatat o creștere a IF de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, respectiv, până la 71,0 ± 1,93 și 69,2 ± 1,59 (p < 0,001), fără modificări esențiale ale NF (tab. 5).

Imupurinul în doze de 100 și 1000 mkg a crescut IF de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, respectiv, până la 83,1 ± 1,65 și 81,0 ± 1,49 (p < 0,001). Preparatul în ambele doze a contribuit la o majorare nesemnificativă a NF de la 9,73 ± 0,64 în lotul de control, până la 9,90 ± 0,26 și 10,24 ± 0,29 (tab. 5).

La administrarea adenoprosinului în doze de 100 și 1000 mkg s-a constatat o creștere a activității fagocitare a macrofagelor relevată prin majorarea IF de la 22,7 ± 1,13 în lotul de control, până la 36,4 ± 1,94 și 32,0 ± 1,41 (p < 0,001) - în cele experimentale. În aceste condiții NF nu s-a manifestat semnificativ (tab. 5).

În baza datelor relatate putem conchide, că preparatele studiate manifestă proprietăți imunotrope importante, relevante prin creșterea rezistenței nespecifice, intensificarea fagocitozei neutrofilelor și macrofagelor. Activitatea imunostimulatoare cea mai marcantă s-a constatat la imupurin, după care în ordine descrescândă urmează imuheptinul, entoheptinul și adenoprosinul.

Analiza rezultatelor obținute relevă, că preparatele entomologice studiate cresc rezistența nespecifică a organismului și intensifică fagocitoza neutrofilelor și macrofagelor într-o manieră independentă de doză, fapt care confirmă, că efectul imunotrop este dependent nu atât de cantitatea substanțelor active, ci de calitatea lor. Prin urmare, prezența peptidelor, complexelor lipoproteice, polizaharidelor și altor componente sunt responsabile de stimularea sistemului imun, responsabil de inactivarea agenților microbieni. În confirmarea acestei ipoteze mărturisesc datele despre componența preparatelor entomologice studiate. Astfel, imupurinul, preparat obținut din pupele de *Lepidoptere*, conține cea mai mare cantitate de substanțe uscate, lipide și polizaharide (tab. 6). În același timp adenoprosinul, obținut din larvele de *Lepidoptere*, care avea un conținut mai mare de proteine, dar cel mai redus de lipide și polizaharide, a manifestat cel mai slab efect de stimulare a

activității fagocitare a neutrofilelor și macrofagelor. La rândul său entoheptinul, produs obținut din ouă de *Lepidoptere*, a manifestat un efect imunostimulator intermediar între imupurin și adenoprosin datorită, posibil, unui conținut de lipide și polizaharide mai mare ca la adenoprosin, dar mai mic ca la imupurin (tab. 6). Un alt preparat entomologic, imuheptin, care reprezintă un amestec din extras din pupe (75%) și ouă (25%) a cedat după efectul imunotrop doar imupurinului.

Date similare au fost raportate de un șir de autori la cercetarea preparatelor cu proprietăți imunomodulatoare cum ar fi polioxidoniul, imunofanul (analog sintetic al fragmentului activ al hormonilor timusului), galavitul (sare a aminoftalazinei), timogenul (peptid sintetic al timusului) [1, 4, 10, 13, 15]. Autorii au dovedit stimularea verigii fagocitare sub acțiunea acestor preparate prin stimularea capacității macrofagelor de a produce metaboliți oxidativi (peroxizi și radicali oxidativi), datorită cărora și are loc distrugerea microorganismelor. La fel, macrofagele și monocitele activate încep a produce un șir de citochine, monocine, interleuchine etc., care stimulează imunitatea celulară și umorală, incluzând sistemul imun în apărarea organismului.

Preparatele entomologice includ întregul set de aminoacizi, care se sintetizează în organism - acid asparagic, serină, acid glutamic, prolină, cisteină, glicină, alanină, tirozină, precum și a celor care nu se sintetizează în organism - treonină, valină, metionină, izoleucină, leucină, fenilalanină, histidină, lizină, arginină, triptofan, care pot fi importanți în realizarea efectelor imunotrope. Reieșind din componența aminoacidică a preparatelor, putem conchide, că acestea sunt o sursă de lizină, aminoacid important din proteine bazice (cationice), care stau la baza granulațiilor neutrofilelor, cu activitate bactericidă, denumite generic „fagocitine”.

Preparatele entomologice conțin o cantitate bogată de cisteină, necesară pentru sinteza defensinelor, care sunt peptide mici de 3,5 kD (29-34 aminoacizi), cu acțiune antimicrobiană, și formează 30-50% din totalul proteic al granulațiilor primare (azurofile). Defensinele se absorb pe suprafața celulelor microbiene, ducând la distrugerea microorganismului [8], prin activarea rezistenței naturale a organismului, asigurând recunoașterea calitativă a antigenei și dezvoltarea răspunsului imun [11, 12].

Un alt aminoacid indispensabil statusului imun este arginina, care conform datelor unor autori, stimulează puternic imunitatea celulară [3, 6]. Precursorul fiziologic al NO este L-arginina. S. P. Kung ș.a. (1995) au relevat date, care demonstrează, că în timpul activării T-limfocitelor, ultimele încep sinteza de NO, care mai departe este necesar pentru activarea

Tabelul 6

**Analize cantitative ale substanțelor biologice active extrase la diferite etape de dezvoltare ale *Lepidopterelor* (L)**

SBA extrase din insecte	Subst. uscată	Proteine g/100g	Lipide g/100g	Zahăr g/100g
Ou L	91,27	66,26	16,91	2,380
Larva L	90,27	73,17	11,78	0,556
Pupa L	93,19	66,36	23,50	8,870
Imago L	91,48	55,93	9,02	-

celulelor T efective. Astfel, imupurinul servește drept un donator de arginină, ultimul servind drept un component de bază al multor proteine și ca substrat pentru câteva non-proteine, compuși ce conțin nitrogen, majoritatea având o funcție majoră în sistemul imun [2]. *Oxidul nitric* (NO) rezultă din acțiunea nitric-oxid sintazei, dependentă de dezaminarea L-argininei. NO are efecte citotoxice semnificative asupra unui spectru larg de agenți patogeni facultativi și obligatoriu intracelulari: *M. tuberculosis*, *Plasmodium*, *Leishmania*, *C. neoformans*, *T. gondii*, *M. leprae*, *Chlamydia trachomatis* etc. [7].

Un rol important în stimularea rezistenței nespecifice și a fagocitozei îl pot avea complexele lipoproteice din componența preparatului, care servesc drept stimulator pentru celulele imunocompetente de a induce formarea interleuchinelor, interferonilor etc. Acest efect este bine cunoscut pentru un șir de preparate imunostimulatoare ca pirogenal, prodigiozan, ribomunil, etc., care reprezintă niște lizate ale peretelui diferitor bacterii, care contribuie la activarea T și B limfocitelor, macrofagelor, celulelor killeri naturali (NK) etc. cu implicarea imunității umorale și celulare.

Astfel putem conchide, că acțiunea de stimulare asupra rezistenței nespecifice și a fagocitozei preparatelor entomologice poate fi explicată reieșind din complexele lipoproteice și componența sa aminoacidică. Date similare despre creșterea rezistenței nespecifice au fost semnalate și la alte preparate imunostimulatoare de origine bacteriană [5, 9, 11, 15, 16].

#### Bibliografie

- Anisimov VN, Khavinson VK, Morozov VG. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. *Biogerontology*. 2000;1(1):55-59.
- Nieves Jr. Carmelo, Langkamp-Henken Bobbi. Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomedecine & Pharmacotherapy*. 2002;56:471-482.
- Corl BA, Odle J, Niu X, et al. Arginine activates intestinal p70(S6k) and protein synthesis in piglet rotavirus enteritis. *J Nutr*. 2008;138(1):24-9.
- Dambaeva SV. Effect of thymic peptides on the functional activity of phagocytic cells of donor peripheral blood. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2002;(6):55-59.
- Kulicke WM, Lettan AJ. *Carbohydr Res*. 1997;297(2):135-145.
- Kung SP, Chi CW, Yu YE, et al. L-arginin activates cellular immunity in vitro. *Nutr*. 1995;11(3):330.
- Mihaescu G. *Imunologie și imunochimie*. București : Editura Universității. 2001.
- Olinescu A. *Imunologie*. București. 1995;505.
- Иванов ВТ, Хаитов РМ, Андропова Т, и др. Ликолипид – новый отечественный иммуномодулятор. *Иммунология*. 1996;2:4-6.
- Калужин ОВ, Абидов МТ. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;127(Прилож. 2):16-17.
- Лусс ЛВ. Полиоксидоний в общеклинической практике. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000;1:21-41.
- Оводов ЮС, Оводова РГ, Лоенко ЮН. *Химия природных соединений*. 1983;6:675-694.
- Турьянов МХ. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;127(Прилож. 2):9-10.
- Хабриев РУ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, 2005;501.
- Хаитов РМ, Пинегин БВ. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. *Иммунология*. 2000;5:4-7.
- Хасина ЭИ, Гребнева МН, Ермак ИМ, и др. Хитозан и неспецифическая резистентность организма. *Вестник ДВО РАН*. 2005;1:62.

Corresponding author

**Bacinschi, Nicolae, dr., conferențiar**

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, 2025, str. N. Testemițanu, 27

Tel.: 205414

Manuscript received May 12, 2010; revised manuscript December 03, 2010

## Actualități ale profilaxiei tromboembolismului arterei pulmonare în perioada perioperatorie

P. Rusu, Gh. Cazacu, C. Guțu-Bahov

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

### News of Prophylaxis of Pulmonary Artery Trombembolism in Perioperative Period

The purpose of this article is an informative analysis of the efficiency of prophylaxis of the pulmonary artery trombembolism. Out of 627 patients monitored, 473 had the benefit of a perioperative tromboprophylaxis, while the other 154 patients got only a postoperative tromboprophylaxis. The incidence of pulmonary artery trombembolism is 0.48%, this result refers only to patients operated on urgently. The incidence of lethal cases is 0.16%. Pulmonary artery trombembolism incidence varies depending on the combination of predisposing factors. We studied several combined methods of prophylaxis. Priority was the combination of mechanical methods (application of elastic bandages on the legs) with low molecular mass heparins. From observation of the study we determined an increased efficiency using the combination of mechanical methods with Enoxoparine (Klexan) in tromboprophylaxis of patients with moderate and high risk of pulmonary artery trombembolism. The priorities of Enoxoparine, to other low molecular weight heparins do not require the determination of bleeding and clotting time during administration. Also there was no change in platelet count in patients receiving Enoxoparine.

**Key words:** trombembolism, prophylaxis, pulmonary artery, Enoxoparine, preoperative period, postoperative period.



**Актуальность профилактики тромбоэмболии легочной артерии в пред-, интра- и постоперационном периоде**

Целью данной статьи является информативный анализ эффективности профилактики тромбоэмболии легочной артерии в пред-, интра- и постоперационном периоде. Из 627 обследованных пациентов, 473 больным проводилась, преимущественно, профилактика тромбоэмболии легочной артерии в пред-, интра- и постоперационном периоде, 154 пациентам - только в послеоперационном периоде. Полученный результат заболеваемости тромбоэмболией легочной артерии - 0,48%, относится только к больным, оперированным в срочном порядке. Смертность 0,16% варьирует в зависимости от сочетания предрасполагающих факторов. Было изучено несколько комбинированных методов профилактики. Приоритетным было сочетание механических методов (применение эластичного бинта на ногах) с гепаринами с низкой молекулярной массой. Исследование определялось повышением эффективности использования сочетания механических методов с еноксипарином (Клехан) в профилактике тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с умеренным и высоким риском тромбоэмболии легочной артерии. Преимуществом еноксипарина и других низкомолекулярных гепаринов является то, что не требуется определение кровотечения и время свертывания крови во время приема. Также не определяются никакие изменения в количестве тромбоцитов у пациентов, получающих еноксипарин.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия, профилактика, легочная артерия, предоперационный период, послеоперационный период.

**Introducere**

Tromboembolia arterelor pulmonare (TEP) este caracterizată prin ocluzia rețelei vasculare a plămânilor cu trombi, inițial formați în venele circuitului mare sau inima dreaptă și reprezintă o complicație majoră a patologiilor chirurgicale sau non-chirurgicale.

Cu toate progresele anestezico-chirurgicale, realizate în ultimele decenii, profilaxia complicațiilor tromboembolice rămâne a fi una din cele mai actuale și dificile probleme.

Tromboembolismul pulmonar (TEP) este cea mai frecventă boală pulmonară letală, depășind pneumoniile și cancerul bronșic. În serviciile de chirurgie, traumatologie, obstetrică-ginecologie, oncologie, cardiologie, TEP este un diagnostic curent, corelat cu incidență mare a trombozei venoase profunde (TVP). Frecvența acestor accidente, în afara unei profilaxii sistemice, este destul de mare: tromboflebitele și trombozele venoase pot apărea postoperator în 27-40% din cazuri, emboliile pulmonare grave apar la 23% dintre pacientele, expuse intervențiilor obstetrico-ginecologice. În embolia pulmonară cu diagnostic incert și tratament incomplet, mortalitatea atinge 30%. Studiile necroptice confirmă incidența generală deosebită a TEP apreciată la peste 30% din bolnavii decedați din cauza diferitor boli.

Statisticile anatomo-clinice ale SUA arată, că embolia masivă este a treia cauză de mortalitate subită. Anual sunt spitalizați cca 300000 de pacienți cu TVP, care produc aproximativ 50000 de decese prin TEP. În Europa incidența TVP atinge 160 la 100000 locuitori. În Franța s-ar produce anual peste 80000 de TEP, cu minim 20000 decese.

O metaanaliză, 12 studii efectuate postmortem între 1971 și 1995 a arătat, că 70% dintre TEP majore nu au fost diagnosticate clinic.

Pe baza datelor din statisticile combinate, clinice și necroptice, incidența anuală estimată este de 1-2%, constituind prima cauză de deces la bolnavii internați cu vârsta peste 65 de ani și prima cauză de deces la femeile gravide.

Așadar se poate constata din analiza literaturii de specialitate, că dificultatea soluționării satisfăcătoare a aspectelor profilactice și diagnostice, se reflectă în incidența înaltă a acestei complicații cu evoluție imprevizibilă și prognostic nefavorabil. În acest context remarcăm, că există numeroase lucrări referitor la aspectul clinic, paraclinic și de tratament al accidentelor embolice pulmonare, în timp ce informațiile

cu privire la arsenalul terapeutic utilizat în profilaxia acestora sunt insuficiente și doar secundar intercalate, uneori succint în descrierea metodelor de tratament al embolismului pulmonar.

De aceea, prezentarea studiului actual al problemei și punerea la punct a unor terapii eficiente atât pentru prevenția primară a episoadelor embolice, cât și pentru cea secundară, are o importanță deosebită. Actualitatea acestei patologii a determinat studiul.

**Scopul studiului:** analiza informativă a eficacității metodelor de profilaxie a tromboemboliei arterei pulmonare.

**Material și metode**

În acest studiu sunt incluse date clinice, paraclinice și metode de profilaxie, aplicate unui lot de 627 de pacienți, tratați în clinica ATI a SCM «Sfânta Treime» în decursul anului 2009, vârsta pacienților fiind cuprinsă între 14 și 86 de ani, media  $50 \pm 5$ . Pacienții supuși studiului au fost divizați în grupe conform factorilor de risc. În grupul de control au fost selectați pacienții, care au fost supuși intervenției chirurgicale în mod urgent și cărora nu li s-a efectuat o profilaxie preoperatorie adecvată.

Cu scopul procesării statistice a materialului a fost elaborată o anchetă specială, în care au fost înregistrate datele examenului clinic, paraclinic, intervenția chirurgicală efectuată și metoda de profilaxie aplicată.

**Metode de investigație**

Metode pentru aprecierea factorilor de risc TEP:

Examenul clinic;

Aprecierea timpului de coagulare a sângelui;

Coagulograma;

Examenul Doppler al membrelor inferioare;

Tomografia computerizată.

Informativitatea metodelor de profilaxie a fost studiată în funcție de prezența și multiplicitatea factorilor de risc.

Metode pentru aprecierea severității gradului de risc în TEP la pacienții cu anamneză agravată:

Examenul clinic;

ECG;

Doppler;

Radiografia cutiei toracice;

Ecocardiografia;

Tomografia computerizată;

Rezonanța magnetică nucleară.

### Profilaxia complicațiilor tromboembolice

„Tromboembolia pulmonară rămâne una din cele mai incidente pricini ale letalității intraspitalicești, care poate fi prevenită” MT Morrell and MS Dunnill [7].

Profilaxia TEP reprezintă singura modalitate de ameliorare a prognosticului în condițiile unui bolnav chirurgical cu risc tromboembolic înalt. Ea se poate efectua prin:

- tratamentul corect al TVP, sigure sau foarte probabile;
- profilaxia TV la persoanele cu factori de risc trombogeni.

Identificarea și combaterea factorilor de risc sau predispoziții constituie cea mai bună metodă de profilaxie a TV și TEP.

### Metode de profilaxie a TEP

Decizia de folosire a profilaxiei TEP pentru fiecare pacient în parte trebuie făcută prin combinarea datelor furnizate de recomandările bazate pe evidențe, care se referă în special la un grup de pacienți, cu evaluarea individualizată a factorilor de risc și a efectelor secundare ale tromboprofilaxiei, ținând cont și de metodele de profilaxie disponibile.

Metodele de profilaxie a TEP sunt atât metodele mecanice, cu eficiență limitată, cât și metodele farmacologice, care se aplică în raport cu nivelul de risc și beneficiul maxim așteptat al pacientului. Metodele de profilaxie se aplică concomitent cu măsurile general valabile la toți pacienții cu risc, precum și cu măsurile specifice bolii, care predispon la TEP.

### Metode generale

Este demonstrat, că imobilizarea este un factor de risc important pentru TEP și poate crește incidența acestuia până la 10 ori. Astfel, mobilizarea precoce și susținută la pacienții, la care acest lucru nu este posibil, mobilizarea activă și pasivă a membrelor inferioare, are un rol important în tromboprofilaxie.

Hemoconcentrația crește și ea riscul de TEV, ca urmare, în special, la pacienții imobilizați trebuie asigurată o hidratare adecvată.

### Metode mecanice

Metodele mecanice de profilaxie includ ciorapii elastici și utilizarea dispozitivelor de compresie pneumatică intermitentă sau a pompelor venoase de picior. Aceste metode cresc întoarcerea venoasă și/sau reduc staza în venele membrelor inferioare. Există puține studii privind eficiența acestor metode și chiar dacă aceste metode pot preveni apariția de TVP la pacienții imobilizați, nu s-a dovedit eficiența lor în reducerea riscului de deces sau de EP. Cu toate acestea, prin absența potențialului hemoragic, pot fi utilizate la pacienții cu risc crescut de sângerare. La pacienții fără risc de sângerare eficiența lor crește prin asocierea cu tromboprofilaxia farmacologică. Dintre metodele mecanice de profilaxie a TEP cea mai utilizată este utilizarea ciorapilor elastici externi. Aceștia sunt contraindicați la pacienții cu arteriopatie periferică severă, neuropatie periferică severă, dermatită sau alte afecțiuni dermatologice localizate la membrele inferioare.

Din punct de vedere practic, este necesar să se aleagă dispozitive mecanice de dimensiuni adecvate, care să nu împiedice mobilitatea membrelor și să se efectueze scurte pauze în utilizarea acestora în decurs de 24 ore.

### Rezultate și discuții

La baza clinică a catedrei de Anestezie și Terapie Intensivă nr. 2, secția de reanimare, SCM “Sfânta Treime” au fost monitorizați în perioada perioperatorie 627 de pacienți, supuși intervențiilor chirurgicale în anul 2009. Din numărul total de bolnavi supuși studiului, pacienți cu risc de TEP au fost 331. În grupul de control au fost selectați pacienții cu intervenții chirurgicale în regim de urgență, care nu au fost supuși profilaxiei TEP preoperator, aceștia constituind 154 (24,6%).

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de  $50 \pm 5$  ani, cu limite cuprinse între 14 și 86 de ani (tab. 1).

Din pacienții evaluați cel mai numeros grup de vârstă a fost cel cuprins între 41 – 60 de ani (272 de bolnavi, 43,3%). Cel mai mic număr de pacienți (53 de bolnavi, 8,5%) cu vârsta în limitele 76 – 86 de ani, au fost cei care au prezentat riscul cel mai înalt de tromboembolie a arterei pulmonare, prin vârsta înaintată, decompensare cardiacă.

Din totalul pacienților supuși studiului, majoritatea a fost constituită din femei – 400 (64%), bărbații fiind în număr de 227 (36%) (tab. 2).

Din cei 627 de pacienți monitorizați, 473 au fost operați în mod programat, la care s-a efectuat profilaxia TEP perioperator, iar 154 de pacienți au fost supuși intervențiilor chirurgicale în mod urgent, acestora efectuându-se o profilaxie parțială doar postoperator (tab. 3).

În grupul pacienților operați în mod urgent s-au înregistrat 3 cazuri de complicații TEP:

1) O pacientă în vârstă de 78 de ani cu diagnosticul de ocluzie intestinală, cauzată de cancer de colon cu peritonită. Din anamneză: cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, forma

Tabelul 1

#### Repartiția conform vârstei

Vârsta	Număr absolut	%
până la 40 de ani	146	23,3
41 – 60 de ani	272	43,3
61 – 75 de ani	156	24,9
76 - 86 de ani	53	8,5
Total	627	100

Tabelul 2

#### Repartiția după gen

Total	Femei	Bărbați
627	400	227
100%	64%	36%

Tabelul 3

#### Repartiția după indicațiile intervențiilor chirurgicale

Total	Programate	Urgente
627	473	154
100%	75,4%	24,6%

paroxistică, HTA grad II, risc foarte înalt, insuficiență cardiacă II (NYHA), diabet zaharat tip II, boală varicoasă, anterior operată pe șold, cu 3 luni în urmă. S-a efectuat intervenția chirurgicală cu instalarea sigmостomei. La 6 ore după intervenție, pe fon de terapie intensivă efectuată, la pacientă s-a dezvoltat clinica de TEP, urmată de deces. La examenul morfopatologic s-a depistat un tromb masiv al arterei pulmonare.

2) Pacientă în vârstă de 56 de ani, internată în secția de ginecologie cu diagnostic de metroragie. Din antecedente: suferă de cardiopatie ischemică, cardiopatie reumatismală, varice venoasă primară a membrilor inferioare. În timpul chiuretajului, efectuat cu anestezie intravenoasă (Diazepam, Ketamin și Fentanil), la pacientă se dezvoltă clinica TEP. Au fost efectuate măsuri de reanimare cu succes, pacienta fiind conectată la respirație mecanică în secția de reanimare, fiind prelungită terapia intensivă. La ECG s-a determinat devierea spre dreapta a axului cordului, tahicardie sinusală cu tulburări de ritm, tahicardie atrială.

3) Pacienta în vârstă de 72 de ani, transferată în secția de reanimare după intervenția chirurgicală în mod urgent, herniotomie cu hernioplastie, cu anestezie totală intravenoasă, la respirație mecanică. Din anamneză: cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, formă paroxistică. La transferul de pe brancardă pe pat s-a observat clinica de TEP. Au fost efectuate măsuri de reanimare cu succes. La ECG s-a determinat devierea spre dreapta a axului cordului, tahicardie sinusală cu tulburări de ritm – paroxism de fibrilație atrială.

La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale în mod programat, cazuri de TEP nu au fost înregistrate.

Incidența cazurilor TEP constituie 0,48%, acest rezultat referindu-se doar la pacienții operați în mod urgent. Incidența cazurilor letale prin TEP fiind de 0,16%.

În tabelul 4 este demonstrat cum s-au repartizat pacienții în funcție de factorii de risc.

Reieșind din datele tabelelor, cel mai mare procent de pacienți supuși intervențiilor chirurgicale au fost cei cu factori predictivi intermediari de TEP (41,1%), pe următoarea treaptă sunt plasați pacienții cu factori predictivi minori de TEP (39,1%). Cel mai neînsemnat număr de pacienți au fost cei fără de risc TEP (8,4%). Pacienții cu factori predictivi majori constituie 11,4%, fiind un număr mare de bolnavi ce necesită o profilaxie perioperatorie combinată, deoarece anume din acest grup au fost pacienții, la care au survenit complicații de tromboembolie pulmonară (tab. 5).

Pacienții supuși intervențiilor chirurgicale în mod programat au fost examinați în condiții de ambulator, cu completarea unor examinări în staționar. Obligator, la toți pacienții s-a efectuat hemoleucograma, coagulograma cu aprecierea Ht și timpul de coagulare a sângelui, ECG, spiropgrafia (tab. 6).

La pacienții, care prezentau varice ale membrilor inferioare, s-a efectuat examenul Doppler. Bolnavii cu antecedente de TEP au necesitat efectuarea probelor imagistice: radiografia cutiei toracice, tomografia computerizată, RMN, ecocardiografia (tab. 7).

Pacienții, care au fost supuși intervențiilor chirurgicale în mod urgent, au fost examinați în condiții de timp restrâns, efectuându-se examenul clinic, hemoleucograma prescurtată,

Tabelul 4

Repartiția pacienților în funcție de factorii de risc

Vârsta de 41-60 de ani	272
Intervenție chirurgicală majoră în antecedente (< 1 lună)	8
Varice venoase	428
Boală inflamatorie intestinală	210
Edeme ale membrilor inferioare (frecvent)	128
Obezitate (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> ) gr. I	230
Infarct miocardic acut	2
Insuficiență cardiacă congestivă (< 1 lună)	82
Sepsis (< 1 lună)	12
Boală pulmonară severă, inclusiv pneumonie (< 1 lună)	9
Disfuncție ventilatorie(BPOC)	131
Vârsta de 60-74 de ani	156
Afecțiuni malignă (în prezent sau în antecedente)	84
Intervenție chirurgicală majoră (> 45 minute)	589
Intervenție laparoscopică (> 45 minute)	103
Cateter venos central	187
Vârsta de peste 75 de ani	53
TVP/ EP în antecedente	3/27
Nivel crescut al anticorpilor anticardiolipidici	53
Trombocitopenie indusă de heparină	8
Trombocitopenie cirotică	26
Contraceptive orale sau terapie hormonală de substituție	112
Sarcină sau lăuzie (< 1 lună)	5

Tabelul 5

Repartiția pacienților după factorii clinici predictivi ACC/AHA Guideline (1996, 1999, 2002)

Factori predictivi	Număr absolut	%
Fără risc	50	8,4
minori	246	39,1
intermediari	258	41,1
majori	73	11,4

Tabelul 6

Metode de investigații obligatorii

Metoda de examinare	Numărul absolut	%
Hemoleucograma	473	75,4
Coagulograma	463	73,8
Hematocritul	580	92,5
Timpul coagulării după Lee-White	627	100
ECG	627	100
Spiropgrafia	127	20,2

Tabelul 7

Metode de investigații imagistice

Metoda de examinare	Numărul absolut	%
Ecocardiografia	209	33,3
Radiografia cutiei toracice	21	3,3
Examenul Doppler m. infer.	236	37,6
Tomografia Computerizată	3	0,48
RMN	2	0,32

Tabelul 8

Metode de investigații preoperatorii urgente

Metoda de examinare	Numărul absolut	%
Hemoleucograma prescurtată	154	24,6
Timpul coagulării după Lee White	123	19,6
Hematocrit	149	23,7
ECG	154	24,6

Tabelul 9

Metodele de profilaxie aplicate

Metoda de profilaxie	Numărul absolut	%
Bandaj elastic	428	68,2
Farmacologică	577	92
Combinată	428	68,2
Total	627	100

Tabelul 10

Eficacitatea metodelor de profilaxie aplicate

Metoda	Numărul absolut	%
Bandaj elastic	428	68,2
Heparina	30	4,8
Nadroparina (Fraxiparine)	141	22,4
Dalteparina (Fragmin)	86	13,7
Enoxaparina (Clexane)	320	51
Combinat	428	68,2

ECG, hematocritul. După posibilități s-a evaluat capacitatea funcțională a cordului. La acest grup de pacienți s-au efectuat măsuri de profilaxie preoperatorie a TEP, dar cu doze reduse și într-o perioadă de timp până la 8-12 ore înainte de intervenție (tab. 8).

Tactica profilaxiei tromboembolice arterei pulmonare prezintă o problemă deosebită a terapiei intensive. Conform datelor literaturii ea diferă de la aplicarea unei singure metode de profilaxie, aceasta fiind metoda mecanică, până la aplicarea metodelor combinate și complexe. Mai mult decât atât, până în prezent se vehiculează diferite păreri privind combinarea metodelor de profilaxie, și anume preparatul farmacologic de elecție.

Prevenirea TEP la pacientul chirurgical este mult mai ușor de efectuat și mult mai puțin costisitoare decât diagnosticul și tratamentul TEP. Pacienții chirurgicali reprezintă o categorie heterogenă de pacienți, care prezintă factori de risc tromboembolic multipli, reprezentați, pe de o parte de tipul și durata intervenției chirurgicale în sine, iar pe de altă parte - de factorii adiționali de risc, frecvent asociați (boala canceroasă, TEP în antecedente, obezitatea, venele varicoase, utilizarea de estrogeni, vârsta, anestezia). Incidența TEP este diferită în funcție de combinarea acestor factori.

În lotul cercetat, incluzând pacienții supuși intervențiilor chirurgicale programate, au fost studiate mai multe metode combinate de profilaxie. Prioritate a avut combinarea metodei mecanice (aplicarea bandajelor elastice pe membrele inferioare) cu heparinele cu masă moleculară mică (HGMM) (tab. 9).

În dependență de factorii și gradul de risc, la toți pacienții supuși intervențiilor chirurgicale în mod programat, li s-a aplicat una din metodele de profilaxie a TEP în perioada preoperatorie. Pacienții supuși intervențiilor chirurgicale în mod urgent, nu au beneficiat de o profilaxie preoperatorie. Absolut la toți pacienții din grupul de risc li s-a aplicat profilaxia TEP în perioada postoperatorie (tab. 10).

Pentru unii dintre pacienții cu risc tromboembolic mare, precum și pentru pacienții cu risc mare de sângerare, indiferent de grupa de risc, decizia de aplicare a profilaxiei TEP trebuie luată individual, în baza combinării datelor furnizate de recomandări cu evaluarea factorilor de risc și a efectelor secundare ale profilaxiei, specifici fiecărui pacient, ținând cont și de metodele de profilaxie disponibile local.

Intervenția chirurgicală reprezintă un factor de risc tromboembolic specific pentru fiecare tip de chirurgie.

Mobilizarea precoce rămâne cea mai importantă măsură non-farmacologică în prevenirea TEV la pacientul chirurgical.

Mijloacele mecanice cresc întoarcerea venoasă și reduc staza la nivelul venelor membrelor inferioare: CE, reprezintă cea mai simplă metodă mecanică, dispozitivele de CPI și PVP sunt mijloace mecanice mai evoluate, care pot fi utile la pacienții, care necesită imobilizare prelungită.

Heparinele, heparinele cu greutate moleculară mică și heparina nefracționată reprezintă principalele metode farmacologice, utilizate în prezent în profilaxia TEV.

**Recomandări generale de utilizare și dozaj în perioada perioperatorie**

HNF - se folosesc două regimuri de doze mici și fixe:

I - 5000 UI sc cu 1-2 ore înaintea operației, continuată cu 5000 UI sc la 12 ore; durata medie de 7 - 10 zile;

II - 5000 UI sc cu 1-2 ore înaintea operației, apoi 5000 UI sc la 8 ore postoperator, în continuare 5000 UI la 8 ore pentru 7 - 10 zile;

HGMM - pentru HGMM trebuie consultate recomandările de dozaj ale fiecărui producător. Dozele trebuie reduse în prezența disfuncțiilor renale și la vârstnici (> 75 ani) (tab. 11).

Tipul și durata intervenției chirurgicale reprezintă determinante incontestabile ale riscului de TVP. Intervenții chirurgicale majore sunt considerate intervențiile abdominale sau toracice cu durată mai mare de 45 de minute a operației, desfășurate sub anestezie generală.

Dozele profilactice recomandate pentru HGMM aplicate

Doza administrată	Enoxaparină (100 UI = 1 mg) (Clexane)	Dalteparină (Fragmin)	Nadroparină (Fraxiparină)
Chirurgie generală (risc moderat)	2000 UI sc 1-2 h preoperator , apoi 2000 UI sc o dată pe zi postoperator	2500 UI sc, 1-2 h preoperator, apoi 2500 UI sc o dată/zi la 24 de ore	2850 preoperator, apoi UI 2850 UI sc o dată sc 24 h postoperator
Chirurgia generală (risc mare)	4000 UI sc preoperator, apoi 4000 UI sc o dată la 1-2 h în 24 de ore	Postoperator 5000 UI sc la 8-12 h preoperator, apoi o dată la 24 de ore postoperator	

Din observațiile studiului efectuat la baza clinicii Anesteziologie și Terapie intensivă, în cadrul SCM «Sfânta Treime», se constată o eficacitate sporită a utilizării Enoxaparinei (Klexan) în profilaxia TEP la grupele de pacienți cu risc moderat și mare, aceasta manifestându-și prioritățile față de alte heparine cu masă moleculară mică prin faptul, că nu necesită determinarea tipului de sângerare și coagulare în perioada administrării. Deasemenea nu s-au observat modificări ale numărului de trombocite la pacienții, care au administrat-o.

Din cele expuse mai sus considerăm profilaxia TEP mai binevenită și mai convenabilă prin administrarea de Enoxaparină.

### Concluzii

1. La pacienții chirurgicali, care nu prezintă factori predictivi adiționali și care sunt supuși unei intervenții minore, au < de 40 de ani, nu se recomandă măsuri specifice de profilaxie (farmacologice sau mecanice). Se recomandă mobilizarea precoce și persistentă.

2. La pacienții chirurgicali, care prezintă factori predictivi intermediari, cu vârsta cuprinsă între 40-60 de ani, cu factori de risc adiționali, care nu sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore sau pacienții care au < de 40 de ani, fără factori adiționali de risc, supuși unei intervenții chirurgicale majore pentru o afecțiune benignă, se recomandă trombotprofilaxie cu HGMM conform schemelor internaționale.

3. La pacienții chirurgicali, care prezintă factori predictivi majori și sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore, având > de 60 de ani sau pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore, care au > de 40 de ani și factori clinici predictivi intermediar și major, se recomandă trombotprofilaxie cu HGMM conform schemelor internaționale.

4. La pacienții chirurgicali cu factori adiționali de risc multipli se recomandă asocierea terapiei anticoagulante cu metode mecanice de profilaxie.

5. La pacienții chirurgicali cu risc mărit de sângerare se recomandă utilizarea metodelor mecanice de profilaxie, cel puțin până la reducerea riscului de sângerare, iar anticoagulantul ajustat va fi HNF (cu controlul timpului coagulării după Lee - White).

6. La pacienții, care prezintă factori clinici predictivi majori, supuși unei intervenții chirurgicale majore, se recomandă continuarea trombotprofilaxiei până la externare, cu continuarea la domiciliu, până la 30 zile. La pacienții cu risc mare – chirurgie majoră pentru cancer, istoric de TEP, se sugerează continuarea trombotprofilaxiei după externare cu HGMM, până la 28 zile.

### Bibliografie

- Carp C. *Tratat de Cardiologie. Ed. Med. Nat.* 2003;LXVII:870-888.
- Ginsberg JS. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998;129:1006-1011.
- Lane DA. Inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1996;76(1):651-62.
- Miniati M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999;159:864-871.
- Wells PS. Use of a clinical model for safe management of patient with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998;129:997-1005.
- Pulmonary embolism prevention, Trial Colaborative Group, Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin, Pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000;355:3295.
- Morrell MT, Dunnill MS. *Br J Surg.* 1968;55:347-352.
- Gunaz NS. *Thromb Haemost.* 1999;25.
- Samama M. Low molecular Weight heparin vs untrractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg.* 1988;75:128-131.
- Samama CM, Girou F. For the Enoxart study group. Low molecular weight heparin vs untrractionated heparin in femorodistal reconstructive surgery: a multicenter open randomized study. *Ann Vasc Surg.* 1995;9:45-53.
- Anghelli G. Enoxaparin plus compression stocking compared with compression stocking alone in the prevention of VTE after elective neurosurgery. *N Engl J Med.* 1998;339(2):80-85.
- Nurmohamed MT. A comparative trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) vs standart heparin for the prophylaxis postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg.* 1995;169:567-571.
- Gazzaniga GM. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: Multicenter study. *Int Surg.* 1993;78:271-275.
- Kuhlen Ralf, Moreno Rui, Ranieri Marco, et al. 25 years of progress and Innovation in intensive care medicine. 2007;67-93, 213-259.

Corresponding author

**Rusu, Petru, dr., conferențiar**  
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, str. N. Testemițanu, 27  
Tel.: 205117

Manuscript received June 17, 2010; revised manuscript  
December 03, 2010

## Metodologia cercetării eficacității tratamentului chirurgical al fracturilor de cotil

C. Moraru<sup>1</sup>, P. Croitor<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Asociația Curativ-Sanatorială și de Recuperare a Cancelariei de Stat a Republicii Moldova

<sup>2</sup>Laboratorul „Urgențe Traumatologice”. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă

### Methodology of Researching Efficiency of Surgical Treatment of Acetabular Fractures

Acetabular fractures occur as a result of car impacts in road traffic accidents, direct trauma in trochanterian region, feet or knees height falls etc. The fulminate development of technologies, including medical ones, generated new methods of surgical treatment of acetabular fractures, initiated in the middle of the XX century by Judet brothers and Emil Leturnel. These innovations in the area of surgical reconstruction of acetabulum are largely practiced in some national specialized centers and imply a complex scientific research. From the methodological point of view, in studying the effectiveness of surgical treatment of acetabular fractures cotyle believe that the most appropriate type of research is clinical study. Types of research - whole, the subject of study is people who have suffered acetabular fracture, treated surgically in the National Scientific-Practical Center of Medical Emergencies during 2000-2007. The treatment results led to determination of effectiveness and particularities of surgical treatment of acetabular fractures and to determine priority directions of selecting different fastening method of osteosynthesis with internal and external devices.

**Key words:** acetabular fracture, osteosynthesis, risc.

### Методология изучения эффективности хирургического лечения переломов вертлужной впадины

Переломы вертлужной впадины происходят в результате лобового удара в автомобильной катастрофе, при боковой травме таза в области больших вертелов или падения с высоты на ноги или на колени. Быстрое развитие современных технологий, в том числе медицинских, привело к появлению новых методов хирургического лечения переломов вертлужной впадины, основа которых была поставлена в середине XX века братьями Judet и Emile Leturnel. Эти нововведения хирургической реконструкции вертлужной впадины осуществляются широко в некоторых национальных специализированных центрах и требуют комплексного научного исследования. С методологической точки зрения, в изучении эффективности хирургического лечения переломов вертлужной впадины мы считаем, что наиболее подходящим типом исследования является клиническое исследование. Тип исследования - интегральный, предмет исследования - пациенты, которые перенесли перелом вертлужной впадины, и которым было проведено хирургическое лечение в Национальном Научно-Практическом Центре Неотложной Медицины в течение 2000-2007 годов. Результаты лечения привели к определению эффективности и особенности хирургического лечения переломов вертлужной впадины и определению приоритетных направлений подбора метода остеосинтеза с внутренними и внешними фиксаторами.

**Ключевые слова:** перелом вертлужной впадины, остеосинтез, риск.

### Introducere

Fracturile de cotil se produc prin “șoc al tabloului de bord” în accidente de circulație, prin traumatism direct în regiunea trohanteriană, prin cădere de la înălțime în picioare sau în genunchi etc. Dezvoltarea fulminantă a tehnologiilor, inclusiv și a celor medicale, a condus la apariția noilor metode de tratament chirurgical al fracturilor acetabulare, baza cărora a fost pusă la mijlocul sec. XX de către frații Judet și Emile Leturnel [1, 5, 10]. Aceste inovații de reconstrucție chirurgicală a acetabulului se efectuează pe larg în unele centre specializate naționale și cer un studiu științific complex, orientat spre evaluarea metodelor de diagnostic, precizarea tacticii de tratament chirurgical și optimizarea procesului de recuperare a bolnavilor cu această complicată leziune.

### Material și metode

Din punct de vedere metodologic, în studierea eficacității tratamentului chirurgical al fracturilor de cotil, considerăm, că cel mai oportun tip de cercetare este anume studiul clinic. Selectarea tipului dat este prioritară deoarece anume studiile clinice sunt folosite pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentelor efectuate pentru bolile și problemele de sănă-

tate la oameni. Studiul clinic este esențial pentru procesul de elaborare și acceptare a tratamentelor noi. Când pentru aceeași condiție a stării de sănătate sunt disponibile o serie de tratamente aprobate, studiul clinic este folosit pentru a determina dacă un tratament este superior sau nu față de alt tip de tratament tipic, existent. Tot acest fapt a contribuit și la selectarea genului cercetării, conform căruia, studiul a fost integral, adică s-a referit la investigarea întregii colectivități sau întregului „*univers statistic*”. Populația studiată sau obiectul de studiu a fost alcătuit din persoane, care au suportat fractură de acetabul, tratată chirurgical în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă pe parcursul anilor 2000-2008.

Odată ce s-a definit obiectul de studiu, s-a purces la determinarea criteriilor de eligibilitate ale populației studiate, adică a fost întocmită lista caracteristicilor (de includere și de excludere), folosite pentru a vedea care pacienți sunt eligibili pentru includerea în studiu. Aceste criterii de includere (pacienții cu fractură acetabulară de diferit tip și mecanism al traumatismului, supuși intervenției de reconstrucție) și de excludere (prezența tumorilor maligne; a diabetului zaharat insulinodependent (tip I); cazurile apariției postoperator a

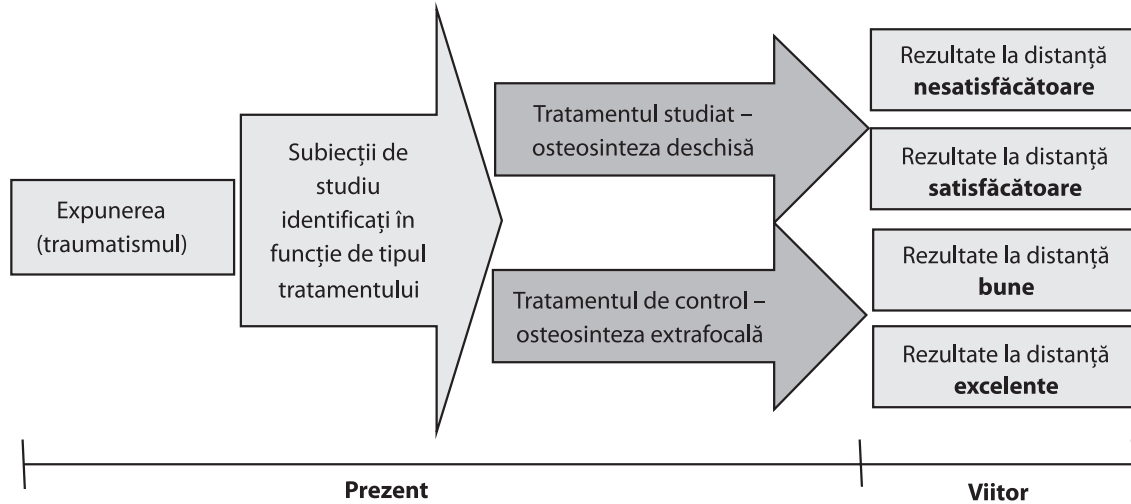


Fig. 1. Definirea grupurilor de comparare.

unor maladii, care au influențat funcționalitatea articulației operate (ictus cerebral, dereglări psihice etc.).

În total, pe parcursul anilor de cercetare, tratamentul chirurgical al fracturii de acetabul au fost supuși 76 de pacienți eligibili, inclusiv 49 de pacienți tratați prin metoda osteosintezei interne, 14 – prin metoda osteosintezei extrafocare, 6 au suportat intervenția de artroplastie totală de șold primară, combinată cu osteosinteza și 7 pacienți cu artroplastie totală de șold secundară a coxartrozei posttraumatice, efectuată după o fractură de acetabul, tratată operator în antecedente. Pacienții cu osteosinteza internă și extrafocară au fost repartizați în grupuri de comparare, în dependență de tipul intervenției chirurgicale aplicate, studiindu-se rezultatul tratamentului, care s-a apreciat după scara Hariss. Pacienții supuși osteosintezei deschise au constituit *grupul de studiu*, iar cei ce au fost supuși osteosintezei extrafocare, au fost atribuiți *grupului de control*.

Grupurile au fost comparate conform înregistrărilor medicale, determinând expunerea în trecut la factorul traumatizant (mecanismul traumatizării) și evidențiindu-se eficacitatea precoce și la distanță a două tipuri de tratament chirurgical (fig. 1).

Deci, în dependență de modelul studiului, s-a aplicat modelul tratamentului succesiv, conform căruia subiecții de studiu au rămas pe tot parcursul cercetării cu tratamentul, la care au fost supuși, deoarece în cazul tratamentelor chirurgicale, modelul intervenției nu poate fi schimbat. Ambele grupuri au fost urmărite în timp pentru a observa rezultatul precoce și la distanță.

În cadrul analizei s-a comparat rezultatul tratamentului în cadrul grupului de bază cu rezultatul tratamentului în cadrul grupului de control pentru a determina care metodă de tratament conduce la cele mai bune rezultate.

Acumularea datelor a fost obținută în rezultatul explorării materialului primar al cercetării, care este chestionarul – anchetă, elaborat de către autor „Tratamentul chirurgical al fracturilor acetabulare”. Acest chestionar a fost completat pentru fiecare pacient eligibil, care pe parcursul a șapte ani (2000 – 2007) a fost expus tratamentului de reconstrucție a acetabulului.

Chestionarul a cuprins o gamă largă de subiecte, incluse în 40 de criterii, menite să contribuie la elucidarea problemei

studiate. Majoritatea aspectelor au fost examinate conform caracteristicilor etiologice, de diagnostic, clinice și de tratament etc. Pentru partea retrospectivă a cercetării, anchetele s-au completat prin transferul informației și prin evidența de durată la perioade anumite de timp, după externare sau la internările repetate. Transferul informației s-a efectuat din următoarele documente medicale: Fișa medicală a bolnavului de staționar (forma 003/u); Foaia anexată la formularul nr. 003/u; Foaia de prescripție medicală la formularul nr. 003/u; Epicriza la formularul nr. 003/u; Registrul de evidență a intervențiilor chirurgicale în staționar (forma 008/u); Foaia de indici principali ai stării bolnavului, aflat în secția (salonul) de reanimare și terapie intensivă cu diagnostic (forma 011/u). După extragerea datelor, toate chestionarele completate au fost aranjate în ordine alfabetică și supuse verificării cantitative și calitative a datelor. Anchetele eligibile s-au prelucrat ulterior prin codificarea generală și medicală a datelor. Această codificare a fost necesară pentru unificarea prelucrării statistice calificate și a permis de asemenea compararea rezultatelor cu studiile similare efectuate la nivel internațional.

La următoarea etapă, adică după acumularea și codificarea materialului primar, s-a apreciat eficiența curelor aplicate în diferite formule, la diferite etape postcurative: în termene precoce și la anumite intervale de timp. Rezultatele tratamentului aplicat prin utilizarea diferitor metode de tratament s-au evaluat în baza tab. 2x2 (tab. 1).

Tabelul 1

Modelul tabelului de analiză a rezultatelor tratamentului fracturilor acetabulare

Rezultatul curativ	Metoda de tratament	
	Osteosinteza internă – lotul studiat	Osteosinteza extrafocară – lotul de control
Prezent (rezultate la distanță excelente sau bune)	A	B
Absent (rezultate la distanță satisfăcătoare sau nesatisfăcătoare)	C	D
Total	$n_1$	$n_0$

Pacienții au fost repartizați în tab. 2x2 în dependență de metoda de tratament și rezultatul așteptat. Din acest tabel s-au extras următorii indicatori [6]:

1. Proporția de rezultate în grupul cu tratament studiat ( $P_1$ ) este egală cu numărul de subiecți cu rezultate bune sau excelente, raportat la numărul total de subiecți, care au beneficiat de osteosinteză internă:  $P_1 = a/n_1$ .
2. Proporția rezultatelor în grupul de control ( $P_0$ ) este egală cu numărul de subiecți cu rezultate bune sau excelente, raportat la numărul total de subiecți din grupul tratat prin metoda osteosintezei extrafocare:  $P_0 = b/n_0$ .
3. Riscul relativ al incidenței cumulative ( $RR-IC$ ) este egal cu raportul dintre rezultatul apreciat în grupul cu tratament studiat, raportat la rezultatul în grupul cu tratament de control:

$$RR - IC = \frac{a/n_1}{b/n_0} = \frac{P_1}{P_0}$$

$RR-IC$  a fost utilizat pentru a măsura intensitatea asocierii dintre metoda de tratament și rezultatul studiat. Acest indice a demonstrat care a fost riscul subiecților de a dezvolta un rezultat excelent sau bun pe parcursul întregii perioade de studiu.

4. Riscul relativ al densității incidenței ( $RR-DI$ ) se deduce din raportul subiecților cu rezultat așteptat, împărțit la persoană/timp în grupul de tratament studiat, față de subiecții cu rezultat împărțit la persoană/timp din grupul de control:

$$RR - DI = \frac{a/t_1}{b/t_0}$$

unde:

- $a$  - numărul de subiecți cu rezultat în grupul cu tratament nou;
- $b$  - numărul de subiecți cu rezultat în grupul de control;
- $t_1$  - persoana/timp în grupul studiat;
- $t_0$  - persoana/timp în grupul de control.

Persoana/timp este numărul de subiecți, înmulțit la numărul de luni, în care pacienții au fost urmăriți, după finisarea tratamentului. Valorile  $RR-DI$  au permis de a aprecia rezultatele la distanță, după 6-12 și mai mult de 24 de luni (maximum 7 ani), după finisarea tratamentului.

Testarea diferenței semnificative dintre două sau mai multe valori medii sau relative, obținute în loturile de studiu și cel de control, s-a efectuat în baza testului t-Student, care s-a calculat după următoarea formulă:

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{e_{m_1}^2 + e_{m_2}^2}}$$

unde:

- $m_1$  și  $m_2$  - mediile aritmetice ale grupului studiat și grupului de control;
- $e_{m_1}$  și  $e_{m_2}$  - erorile mediilor aritmetice comparate.

Interpretarea testului t-Student s-a efectuat după principiul:

- Dacă numărul de observații era mai mare de 30 și valoarea testului  $t \geq 1,96$  atunci între valorile comparate există o diferență semnificativă, care se apreciază cu o probabilitate de 95% ( $p < 0,05$ ).

- Dacă  $t \geq 3$  atunci între valorile comparate de asemenea există o diferență semnificativă, care se apreciază cu o probabilitate de 99% ( $p < 0,01$ ).
- Dacă  $t < 1,96$  între valorile comparate nu există diferență semnificativă, deci această diferență poate fi considerată întâmplătoare.

În subloturile cu un număr mai mic de 30, s-a aplicat statistica numerelor mici, în special: testul ANOVA, iar la efectuarea analizei comparative, în aceste cazuri s-a apelat la calculul patratului de contingență a lui K. Pearson ( $\chi^2$ ).

Deci, rezultatele acumulate, în cadrul etapei de prelucrare a materialului primar au fost supuse următoarelor acțiuni:

1) Controlul veridicității materialului primar, adică verificarea cantitativă și calitativă a datelor, care a inclus inventarierea lucrărilor rezultate din cercetare, a înregistrării corecte în fișe, buletine, etc. și verificarea logică a datelor (confruntând de ex. vârsta, sexul, etc.) pentru a descoperi anumite incompatibilități. Tot ceea ce n-a corespuns coeficienților respectivi a fost verificat din nou cu atenție și eventualele erori au fost înlăturate.

2) Codificarea generală și codificarea medicală, care a constat în notarea cu un "cifru", sau mai corect "cod" al tuturor caracteristicilor. Codificarea generală și medicală s-a deosebit doar prin natura caracteristicilor, ultima utilizându-se după Clasificarea Internațională a Maladiilor, elaborată de OMS, revizia a X (1997).

3) Gruparea a inclus împărțirea materialului obținut în cercetare conform indicilor cantitativi și calitativi. S-au utilizat trei metode de grupare: simplă, pentru analiza colectivității după o singură caracteristică, având drept scop cunoașterea detaliată a unei caracteristici tipice pentru fenomenul respectiv; complexă, care s-a efectuat în baza mai multor caracteristici de grupare și având ca scop studiul corelativ al obiectului cercetării și gruparea repetată, care a permis scindarea sau reunirea grupelor obținute după alte caracteristici de grupare, în vederea unei analize mai aprofundate, respectiv a unei sinteze generale. În funcție de felul semnelor de evidență s-a efectuat gruparea tipologică, care a inclus semnele calitative și cea variațională, grupând semnele cantitative, exprimate prin cifre, în formă tabelară și grafică.

4) Calcularea indicatorilor relativi și a valorilor medii, a dispersiilor, a erorilor, compararea, testarea diferențelor.

Toate aceste etape de prelucrare au fost realizabile prin utilizarea programului electronic, elaborat de către OMS (2007), destinat în special cercetărilor științifice în medicină Epi Info, versiunea 3.3.2. Pentru a face mai eficient controlul confuziei în analiză, acest program a permis, de asemenea, formarea perechilor de persoane din grupul de control conform următoarelor variabile: vârsta, sexul, mecanismul fracturii, tipul ei, tratamentul aplicat, complicațiile intra- și postoperatorii, durata procesului de recuperare etc.

În final s-a efectuat analiza, care a fost planificată în același timp cu elaborarea protocolului studiului și a formularelor de colectare a datelor (chestionarului), ceea ce a permis de a avea siguranța, că au fost colectate informații pentru toate variabilele importante și într-un mod adecvat pentru analiză. Sinteza și analiza rezultatelor generalizate au permis de a elabora recomandări practice bazate pe dovezi.



**Rezultate**

Analiza materialului primar al cercetării a scos în evidență structura și dinamica fenomenelor cercetate, tendința acestor fenomene, legăturile funcționale de cauzalitate, ritmul de apariție, dezvoltare, stingere și sinteză, care a permis generalizarea rezultatelor, analizate în mod complex, compararea lor, descoperirea legităților existente în cadrul fenomenului studiat, efectuarea concluziilor și propunerilor pentru implementarea în practică.

Prelucrarea datelor personale de identitate a permis comparațiile în funcție de persoană, loc și timp și a scos în evidență rezultatele referitoare la vârsta, sexul, mediul de reședință, timpul apariției traumatismului și ocupația pacienților, incluși în studiu. Asocierea dintre frecvența fracturii de acetabul și vârsta a permis aprecierea contingentului supus riscului maximal de a face o fractură de acetabul. Datele obținute subliniază, că vârsta minimă a fost de 18 ani, iar cea maximă - de 75 de ani, ponderea maximă revenind grupei de vârstă de 31-40 de ani cu 22 de cazuri sau 28,9%, media vârstei fiind de  $38,4 \pm 1,6$  ani. Mai mult de jumătate din pacienții afectați sunt în vârstă de până la 40 ( $p < 0,01$ ) de ani - 46 (60,5%) (tab. 2). Aceste rezultate coincid cu datele bibliografice, conform cărora, cele mai afectate sunt persoanele din grupa de vârstă de 20-40 ani, adică în vârstă aptă de muncă [2, 10].

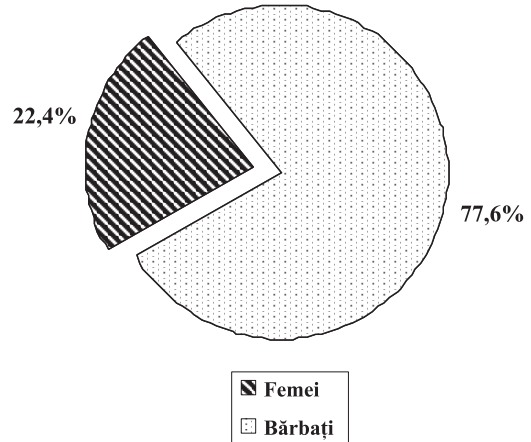
**Tabelul 2**

**Repartizarea pacienților incluși în studiu în funcție de vârstă**

Nr. d/o	Grupa de vârstă	Numărul absolut de pacienți	Ponderea, %	Intervalul de încredere, %
1.	Până la 20 de ani	7	9,2	3,5 - 17
2.	21 - 30	17	22,4	12,7 - 31,5
3.	31 - 40	22	28,9	17,9 - 38,2
4.	41 - 50	15	19,7	12,7 - 31,5
5.	51 - 60	9	11,8	7,9 - 24,4
6.	61 - 70	4	5,3	1,4 - 12,2
7.	71 și mai mult	2	2,7	0,3 - 8,6
8.	Total	76	100	

Luând în considerație faptul, că conform datelor bibliografice, fractura acetabulară mai frecvent se întâlnește la bărbații în vârstă aptă de muncă [3, 10, 11], în studiul nostru am analizat frecvența apariției acestor fracturi în funcție de sex. Structura pe sexe prezintă interes în cunoașterea riscurilor și a frecvenței. Conform rezultatelor obținute, în funcție de sex, bărbații (59 sau 77,6%) (cu un interval de încredere între 66,6% și 84,2%) au un risc mai mare de a face o fractură de cotil în comparație cu femeile (17 sau 22,4%) (intervalul de încredere 15,8-33,4%), raportul fiind de 3,1: 1. (fig. 2). Veridicitatea statistică a acestei diferențe este netă ( $p < 0,01$ ), fapt care confirmă încă odată statistica oficială internațională referitoare la fracturile acetabulare.

O importanță deosebită în lucrare s-a acordat faptului, că frecvența apariției fracturilor acetabulare poate depinde de co-



**Fig. 2. Structura pacienților care au suportat o fractură de acetabul în funcție de sex.**

relarea factorilor profesionali. Înaintea stratificării pacienților după ocupație, poate fi necesară separarea datelor colectate în funcție de mediul de rezidență urban sau rural, deoarece distribuția după ocupație variază deseori semnificativ între regiunile urbane și rurale [6].

În funcție de mediul de reședință, în studiu au prevalat locuitorii urbelor cu 39 de cazuri sau 51,3% (intervalul de încredere 42,9-63,4%) față de cei rurali - 37 de cazuri, sau 48,7% (ÎI între 37,0% și 57,1%) ( $p > 0,05$ ), iar în dependență de localitate, pacienții s-au repartizat uniform pe raioane, fiind câte 1 - 2, maximum 5 din aproape toate raioanele republicii, cu excepția celor din Chișinău, care au constituit aproape jumătate din tot lotul de studiu - 34 de cazuri (45,3%). Aceste diferențe, din punct de vedere statistic sunt ne semnificative, deci nu putem concluziona, că locuitorii urbelor sunt mai afectați și nici faptul, că ponderea maximă a pacienților sunt din Chișinău nu este statistic dovedită. Concluzia este, că riscul este aproximativ egal atât pentru locuitorii orașelor, cât și pentru cei de la sate.

Deoarece locul de muncă reprezintă de multe ori un predictor de încredere al afecțiunilor, care pot apărea, în special aceasta se referă la fracturile acetabulare, deoarece anumite specialități au un risc mai mare de a nimeri în accidente rutiere, factor care este situat pe primul loc în apariția acestor fracturi. Studiind acest factor am constatat, că conform locului de muncă (tab. 3), cei mai numeroși pacienți, care au suportat o fractură de acetabul au fost șomerii - 27 de cazuri sau 35,5% (ÎI 24,9-43,4%), urmați de muncitori cu 14 cazuri - 18,4% (cu un interval de încredere între 10,5% și 27,3%) și intelectualii cu 11 cazuri sau 14,5% (intervalul de încredere 7,9-24,4%). Celelalte categorii au acumulat un procent mai mic.

Certitudinea diferențelor înregistrate în tab. 3 a fost stabilită cu ajutorul intervalului de încredere și testul t-Student, valoarea căruia a fost egală cu 1,96, deci putem concluziona, că diferențele sunt statistic veridice, dar ajunse la pragul de semnificație.

De asemenea în cercetare s-a studiat mecanismul, care a contribuit la apariția fracturii. Conform rezultatelor ponderea majoră a factorului traumatizant revine accidentului rutier cu 48 de cazuri sau 69,6%, după care urmează catatraumatismul

Tabelul 3

Structura pacienților care au suportat fractură acetabulară în funcție de locul de muncă

Ocupatia	Frecvența în cifre absolute	Ponderea, %
Agricultor	1	1,3%
Elev	1	1,3%
Intelectual	11	14,5%
Invalid gr. II	2	2,6%
Muncitor	14	18,4%
Pensionar	6	7,9%
Polițist	8	10,5%
Șofer	3	3,9%
Șomer	27	35,5%
Student	3	3,9%
Total	76	100,0%

cu 8 pacienți (11,6%) și câte 5 cazuri sau 7,2% pentru accidente pieton-auto și căderii de corp (fig. 3). Este de menționat faptul, că diferențele înregistrate, refiritoare la mecanismul traumei sunt statistic semnificative.

În 42 de cazuri sau 61,76% din numărul total de pacienți cu fractură primară (în total au fost 68 de pacienți) s-a determinat politraumatism, inclusiv în de 32 de cazuri – traumatism asociat și în 10 cazuri – traumatism multiplu. În cadrul politraumatismului în 13 (30,95%) cazuri s-a diagnosticat șocul traumatic de gr. I și în 4 (9,52%) cazuri – șocul traumatic de gr. II.

Cauzele traumatizării au fost multiple, de la abuz fizic și exces de consum al băuturilor alcoolice până la nerespectarea regulilor de circulație, dar în toate cazurile, pe primul plan a persistat neatenția.

Un factor important, care a contribuit atât la rezultatul tratamentului chirurgical, cât și a celui la distanță, a fost durata timpului de la accidentare până la internare. Astfel, cota majoră a pacienților - 60 (78,9%) au fost internați în primele 24 de ore de la traumatizare, factor care a contribuit la rata joasă de apariție a complicațiilor septice postoperatorii.

Conform clasificării AO/ASIF, diagnosticul stabilit a fost în 32 (42,1%) de cazuri fractură acetabulară de tip A, în 25 (32,9%) cazuri – de tip B și în 3 (3,9%) cazuri fractură de tip C. Fractura capului femural concomitentă cu fractura acetabului, conform clasificării Pipkin, tipul IV s-a diagnosticat la 9 (11,8%) pacienți. Coxartroza posttraumatică s-a determinat la 7 (9,2%) pacienți, inclusiv gr. III - 2 pacienți și gr. IV – 5 pacienți (tab. 4).

Durata preoperatorie minimă de la traumatism până la intervenție a fost de 3 zile, iar cea maximă – 25 de zile. În medie acest termen a constituit  $11,1 \pm 0,8$  zile, fiind repartizat: 1-7 zile - 22 de pacienți; 8-14 zile - 29 pacienți; 15-21 zile - 16 pacienți; mai mult de 21 de zile - 9 pacienți ( $p < 0,05$ ).

Durata de internare a pacienților, incluși în cercetare, a variat de la 8 la 58 de zile, media fiind de  $28,53 \pm 1,3$  zile/pat.

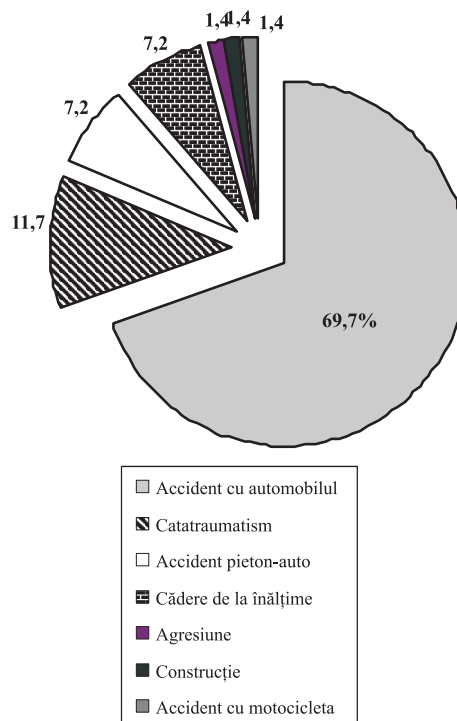


Fig. 3. Structura pacienților care au suportat o fractură de acetabul în funcție de mecanismul factorului traumatizant.

Tabelul 4

Repartiția pacienților în dependență de diagnostic

Tipul fracturii	Numărul de pacienți	Ponderea, %
A1	31	40,8%
A2	1	1,3%
B1	10	13,1%
B2	14	18,4%
B3	1	1,3%
C1	1	1,3%
C3	2	2,6%
Pipkin IV	9	11,8%
Coxartroză gr. III	2	2,6%
Coxartroză gr. IV	5	6,8%
Total	76	100,0%

Tratamentul chirurgical a inclus repartiția pacienților în dependență de tipul fracturii și metoda de tratament (tab. 5).

- osteosinteză internă cu șuruburi și osteosinteză cu placă și șuruburi -  $33 + 15 = 48$  (63,2%) pacienți – **grupul studiat**;
- osteosinteză externă (cu aparat tijat extern al bazinului + aparat extern pelvio-femural)  $9 + 5 = 14$  (18,4%) pacienți – **grupul de control**, artroplastia primară cu osteosinteză cotilului – 7 (9,2%);
- artroplastie secundară – 7 (9,2%).

Tabelul 5

Repartiția pacienților în dependență de tipul fracturii și metoda de tratament

Tipul fracturii	Metoda de tratament													
	Osteosinteză cu șuruburi		Osteosinteză cu plăci și șuruburi		Aparat pelvio-femural		Aparat extern al bazinului		ATȘ primară		ATȘ secundară		TOTAL	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
A1	29	87,9	2	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	31	40,8
A2	-	-	1	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,3
B1	1	3,0	2	13,3	1	20,0	6	66,7	-	-	-	-	10	13,1
B2	1	3,0	6	40,0	4	80,0	3	33,3	-	-	-	-	14	18,4
B3	-	-	1	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,3
C1	-	-	1	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,3
C3	-	-	2	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2,6
Pipkin IV	2	6,1	-	-	-	-	-	-	7	100	-	-	9	11,8
Cox III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	28,6	2	2,6
Cox IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	71,4	5	6,8
Total	33	100	15	100	5	100	9	100	7	100	7	100	76	100

Discuții

Pentru aprecierea rezultatelor la distanță s-a utilizat sistemul propus de Harris W. H. în 1984, care se bazează pe următoarele cinci criterii: durerea, mersul, activitatea, prezența deformației, mobilitatea [7, 8]. Funcția normală este cifrată cu 100 de puncte, durerea fiind apreciată cu 44 de puncte, mersul (funcția) - 33 de puncte, activitățile - 13 puncte, absența deformației - 4 puncte și mobilitatea - 6 puncte. Deoarece sistemul a fost proiectat de a fi egal aplicat în diferite patologii ale șoldului și diferite metode de tratament, în ultima versiune, cotația Harris include și aprecierea semnelor Trendelenburg, precum este cerut de convenția comună SICOT - Hip Society-AAOS [4, 7, 8]. În cazul semnelor Trendelenburg pozitiv, de la suma generală se scad 6 puncte.

În cadrul cercetării noastre, aprecierea rezultatelor la distanță, conform cotației menționate, a fost efectuată la 62 (81,58%) de pacienți, care au fost tratați chirurgical. Rezultatele testării s-au apreciat drept excelente, dacă în total se acumulasă de la 90 la 100 de puncte; bune - de la 80 la 89 de puncte; satisfăcătoare - de la 70 la 79 de puncte și nesatisfăcătoare (insuficiente) - mai puțin de 70 de puncte.

Tabelul 6

Tabelul de analiză a rezultatelor tratamentului fracturilor acetabulare, conform scorului Harris

Rezultatul curativ conform scorului Harris	Metoda de tratament	
	Osteosinteză internă - lotul studiat	Osteosinteză extrafocară - lotul de control
rezultate la distanță excelente sau bune	32	4
rezultate la distanță satisfăcătoare sau nesatisfăcătoare	8	4
Total	40	8

Datele de observare ale pacienților cu fractură de cotil au fost repartizate în funcție de metoda de tratament aplicată - tipul osteosintezei: internă sau extrafocară și ne-au furnizat informații privind eficacitatea la distanță a tratamentului. Pentru a putea calcula aceste date s-a constituit tabelul de analiză pentru proporții și riscul relativ, conform rezultatelor după Harris și Matta (tab. 6).

Conform scorului Harris, proporția de rezultate la distanță excelente sau bune, în grupul cu tratament studiat, este de 0,8, aceeași proporție în grupul de control fiind de 0,5. Aceste rezultate permit de a calcula RR (riscul relativ), care este egal cu 1,19 cu un ÎÎ (interval de încredere) de 95% de la 0,81 la 1,75. Dacă RR este mai mare de 1 atunci rezultă, că riscul de a face o complicație tardivă este mai mare la pacienții supuși osteosintezei extrafocare, comparativ cu cei tratați prin intermediul osteosintezei interne și anume acest risc este de 1,19 ori mai mare. Iar intervalul minim de încredere este mai mic decât 1, ceea ce denotă, că acest risc are o probabilitate mai mică de 95% ( $p > 0,05$ ).

De asemenea, din tabelul 6 am calculat RR-IC (riscul relativ al incidenței cumulative), care s-a dovedit a fi egal cu 1,6, în acest caz ÎÎ, fiind de la 1,22 la 1,92, ceea ce demonstrează semnificativ, că probabilitatea de a avea un rezultat excelent sau bun după osteosinteza internă este de 1,6 ori mai mare, comparativ cu intervenția de osteosinteză extrafocară ( $p < 0,05$ ).

RR-DI (riscul relativ al densității incidenței) este de 2,1 (intervalul de încredere de la 1,3 la 2,9), ceea ce demonstrează, că după un interval mediu de  $4,5 \pm 0,1$  ani pentru pacienții tratați prin intermediul osteosintezei interne, probabilitatea de a avea rezultat excelent sau bun, conform scării Harris este de 2,1 ori mai mare, comparativ cu cei tratați prin intermediul osteosintezei extrafocare ( $p < 0,05$ ).

Similar scorului Harris, s-au efectuat comparațiile conform scorului radiologic Matta (tab. 7).

Tabelul 7

Tabelul de analiză a rezultatelor tratamentului fracturilor acetabulare, conform scorului Matta

Rezultatul curativ conform scorului Matta	Metoda de tratament	
	Osteosinteză internă – lotul studiat	Osteosinteză extrafocară – lotul de control
rezultate la distanță excelente sau bune	29	5
rezultate la distanță satisfăcătoare sau nesatisfăcătoare	11	3
Total	40	8

Conform scorului Matta, proporția de rezultate la distanță excelente sau bune în grupul cu tratament studiat este de 0,8, iar în grupul de control – de 0,6. Aceste rezultate permit calcularea RR (riscul relativ), care este egal cu 1,09 cu un ÎI (interval de încredere) de 95% de la 0,8 la 1,48. Prin urmare, riscul de a avea rezultate satisfăcătoare sau nesatisfăcătoare este de 1,09 ori mai mare pentru pacienții supuși osteosintezei extrafocare, comparativ cu cei tratați prin intermediul osteosintezei interne. Intervalul minim de încredere mai mic decât 1 denotă, că acest risc are o probabilitate mai mică de 95% ( $p > 0,05$ ).

RR-IC (riscul relativ al incidenței cumulative), care s-a dovedit a fi egal cu 1,33, în acest caz ÎI fiind de la 0,95 la 1,71, ceea ce demonstrează cu o semnificație mai mică de 95%, că probabilitatea de a avea un rezultat excelent sau bun după osteosinteză internă este de 1,33 ori mai mare, comparativ cu intervenția de osteosinteză extrafocară ( $p > 0,05$ ).

RR-DI (riscul relativ al densității incidenței) este de 1,5 (intervalul de încredere de la 1,22 la 1,78). Riscul relativ al densității incidenței demonstrează, că după un interval mediu de  $4,5 \pm 0,1$  ani pentru pacienții, tratați prin intermediul osteosintezei interne, probabilitatea de a avea rezultat excelent sau bun, conform scării Matta este de 1,5 ori mai mare, comparativ cu cei tratați prin intermediul osteosintezei extrafocare ( $p < 0,05$ ).

### Concluzii

1. Fracturile acetabulare în cadrul cercetării noastre s-au dovedit a fi mai frecvente la persoanele de sex masculin (76,6%), preponderent de vârstă tânără (20-40 de ani – 51,3%) ( $p < 0,05$ ). Aceste fracturi au rezultat preponderent (69,6%) din accidente rutiere și catatraumatisme (11,6%), în care ele au fost parte componentă a politraumatismelor (61,7%), fapt de o importanță majoră în elaborarea complexului de diagnostic și curativ.

2. Osteosinteză internă este metoda de elecție de tratament a fracturilor acetabulare, indicată în condițiile, când vârsta și starea pacientului permit de a efectua operația. La efectuarea intervenției mijloacele de fixare sunt selectate în dependență de tipul fracturii conform clasificării AO/ASIF. În cazul fracturilor de tip A1 se recomandă osteosinteză cu șuruburi, pentru cele de tip A2, A3, B și C – osteosinteză cu plăci și șuruburi.

3. În cazul imposibilității efectuării osteosintezei interne, iar efectuarea osteosintezei deschise are contraindicații vitale

(la pacienții vârstnici, cu maladii asociate, la cei politraumatizați, traumatism asociat grav cu traumă cranio-cerebrală, precum și în cazurile fracturilor acetabulare cu dereglarea congruenței articulației coxofemorale, cu o vechime de până la 3 săptămâni), se recomandă efectuarea osteosintezei extrafocare a bazinului. Această intervenție poate fi efectuată în două variante. Prima, osteosinteză extrafocară cu aparat extern al bazinului, care se efectuează în fracturile transversale ale acetabulului fără cominuție și asocierea fracturii oaselor bazinului. Cea de-a doua metodă, osteosinteză extrafocară cu aparat pelvio-femural se utilizează în cazul fracturilor de tip C, cu asocierea fracturii oaselor bazinului.

4. Analiza comparativă a celor două metode de tratament, cercetate în cadrul prezentului studiu, au demonstrat, că la o distanță medie de  $4,5 \pm 0,1$  ani, intervenția de osteosinteză internă prezintă rezultate radiologice după Harris, satisfăcătoare sau bune, cu o probabilitate de 2,1 ori și funcționale după Matta, de 1,5 ori mai frecvent, comparativ cu cei tratați prin intermediul osteosintezei extrafocare ( $p < 0,05$ ).

### Bibliografie

1. Deruaz Cédric Alain. Fractures de bassin et du cotyle: résultats à long terme: Thèse de Docteur en médecine. Genève, 2001;4-24.
2. Geoghegan JM. Acetabular fractures in the UK. What are the numbers? *Injury, Int. J. Care Injured.* 2007;38:329-333.
3. Grecu D, Tarniță D, Niculescu D, ș. a. Experiență personală în tratamentul fracturilor cu deplasare ale fundului acetabulului. *Revista de ortopedie și Traumatologie.* 2003;13(1-2):65-68.
4. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: Treatment by mold arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 1969;51A:737-755. <http://www.ildannoallapersona.com-allegati-Harris Score for Evaluating Arthritis of the Hip.pdf>
5. Letournel Emile. The classic: fractures of the acetabulum: a study of a series of 75 cases. *Lippincott Williams & Wilkins, Inc.* 2006;20(Supplement 1):15-19.
6. Sănătate Publică și Management / Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Catedra Sănătate Publică și Management „Nicolae Testemițanu”; aut.: D.Tintiuc, Iu. Grossu, red. Resp.: Dumitru Tintiuc; coord. șt.: Iulian Grossu. Ch.: CEP „Medicina”, 2007;896.
7. Soderman P, Malchau H. Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement? *Clin Orthop.* 2001;38(4):189-197.
8. Ovre Stein, Sandvik Leiv, Madsen Jan Erik, et al. Comparison of distribution, agreement and correlation between the original and modified Merle d'Aubigné-Postel score and the Harris hip score after acetabular fracture treatment. *Acta Orthopaedica.* 2005;76(6):796-802.
9. Tibbs Brian M. Acetabular and isolated pelvic ring fractures: a comparison of initial assessment and outcome. *American Surgeon.* 2008;74(6):538-541.
10. Вершинин АВ. Диагностика и лечение переломов вертлужной впадины в остром периоде травмы: Дисс... на соискан. ученой степени канд. мед. наук. Москва, 2005;134.
11. Тихилов РМ, Шаповалов ВМ, Артюх ВА, и др. Особенности эндопротезирования тазобедренного сустава после перелома вертлужной впадины. *Травматология и ортопедия России.* 2005;3(37):30-35.

Corresponding author

**Moraru, Corina**, doctor în medicină  
Asociația Curativ-Sanatorială și de Recuperare a  
Cancelariei de Stat a Republicii Moldova  
Str. Șciusev, 35, Chișinău  
Republica Moldova  
Tel.: 274380  
E-mail: corinam@mail.md

Manuscript received June 07, 2010; revised manuscript  
December 01, 2010

## Rezultatele la distanță după colecistolitostomia laparoscopică

### I. Ciutac

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

#### Late Results after Laparoscopic Cholecystolithostomy

Late results after laparoscopic cholecystolithostomy were studied in 141 senile patients with acute cholecystitis and severe comorbidities, in which radical surgery was contraindicated due to irrecoverable comorbidities. Clinical and ultrasonographic data as well as motility of the gallbladder and biliary ducts were assessed in this group of patients using intravenous cholecystocholangiography and radioisotope biliary scintigraphy, which allowed full estimations and revealed more aspects of this problem.

**Key words:** cholecystectomy laparoscopic, cholelithiasis, cholangiography, cholecystostomy, treatment outcome.

#### Отдаленные результаты после лапароскопической холецистолитостомии

В работе представлены отдаленные результаты лечения 141 больных пожилого и старческого возраста с острым калькулезным холециститом с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которым была произведена щадящая лапароскопическая холецистолитостомия. Всем больным радикальная операция была противопоказана из-за крайне высокой степени операционного риска. Кроме клинических и эхографических данных была изучена сократительная и концентрационная функция желчного пузыря, путем внутривенной холецистохолангиографии и радиоизотопной билиосцинтиграфии, которые позволили более детально осветить некоторые аспекты данной проблемы.

**Ключевые слова:** холецистостомия лапароскопическая, желчнокаменная болезнь, холангиография, лечения результаты, анализ.

#### Actualitatea temei

Una dintre controversele tratamentului chirurgical al litiazei biliare rămâne utilizarea colecistolitostomiei. Majoritatea chirurgilor sunt apologetii ideii, că acest procedeu este salvator în cazul bolnavilor cu decompensare și colecistită litiazică acută.

Alți autori (1, 2) deși susțin ideea utilizării decompresiei laparoscopice sau tradiționale în faza acută a bolii, exprimă dubii în ceea ce privește posibilitatea păstrării veziculei biliare după jugularea puseului acut de colecistită acută și litextractie, în legătură cu schimbările morfologice și funcționale ale colecistului și posibilitatea recidivei bolii.

În acest context N. A. Baulin și coautorii (3), comunică rezultatele îndepărtate după colecistostomie tradițională, cu anestezie locală la 65 de bolnavi. Rezultate bune – bolnavii nu prezentau acuze, au fost în 37 (56,9 ± 6,1%) cazuri, rezultate satisfăcătoare, dureri în rebordul costal după încălcarea dietei s-au remarcat la 21 (32,3 ± 5,8%) bolnavi, iar la 7 (10,8 ± 3,8%) rezultatele au fost nesatisfăcătoare. Pentru ultima grupă de pacienți au fost caracteristice durerile permanente în rebordul costal drept, icter, febră, fistule biliare externe persistente.

Tot la acest subiect P. A. Ivanov și coautorii (5, 6) comunică despre un studiu efectuat pe 37 de bolnavi, cărora li s-a efectuat colecistostomia transhepatică decompresivă, iar mai apoi colecistostomie cu litextractie, cu incizie laparotomică minimal, până la 6 cm. Bolnavii au fost supravegheați pe un interval de până la 2 ani. La 27 (73%) bolnavi, care au fost investigați prin USG, nu au fost recidive de colecistită acută sau colecistolitiază.

O altă comunicare este consacrată rezultatelor colecistostomiei decompresive (fără litextractie) sub control USG la 27 (41,5 ± 6,1%) bolnavi (4). Timpul supravegheții a fost de la 2 până la 9 ani. Din numărul de 10 bolnavi (37%), care respectau regimul de dietă, nu prezentau acuze, 5 (18,5%)

acuzau dureri periodice, dintre care 2 (7,4%) au fost operați, iar restul 10 (37%) pacienți în acest răstimp au decedat din cauza maladiilor concomitente cardio-pulmonare.

**Scopul studiului** rezultatelor la distanță a fost să re-leve criteriile obiective de valorificare pentru aprecierea rezultatelor la bolnavii, care au suportat colecistolitostomii laparoscopice.

#### Material și metode

La un grup de 141 bolnavi cu colecistită acută litiazică de vârstă înaintată și senilă, cu maladii concomitente grave, li s-a efectuat colecistolitostomia laparoscopică (CLSL), ca și etapă preliminară și definitivă a tratamentului chirurgical. Operația radicală, colecistectomia a fost contraindicată din cauza patologiei asociate irecuperabile. CLSL a fost efectuată prin două metode: 1. CLSL aponevrotică, care constă în punșionarea directă a veziculei biliare, tracțiunea fundului veziculei biliare în peretele abdominal, deschiderea veziculei cu litextractie, aplicarea colecistostomei cu fixarea pereților veziculei de aponevroză. 2. CLSL “ideală”, care constă în drenarea transparietală a veziculei biliare, înlăturarea calculilor și suturarea etanșă a defectului veziculei biliare. La o parte din pacienții cu colecistită acută litiazică, coledocolitiază și icter mecanic a fost utilizată metoda combinată laparoscopică: la prima etapă efectuată CLSL aponevrotică, iar după lichidarea icterului și ameliorarea stării generale, s-a realizat precizarea stării căii biliare principale prin fistulocolicistocolangiografie anterogradă (FCCGA), a fost aplicată papilosfincterotomia endoscopică (PSTE).

Bolnavi cu colecistită litiazică catarală au fost 20 (14,2 ± 2,9%), cu colecistită distructivă – 96 (68,1 ± 3,9%) (flegmonoasă – 83 (86,5%), gangrenoasă – 13 (13,5%) și 25 (17,7 ± 3,2%) bolnavi cu colecistită catarală și distructivă după tratament combinat laparo-endoscopic.

În afară de datele clinice și USG, la o parte din pacienți a fost evaluată motilitatea colecistului și a căilor biliare prin colecistocolangiografie intravenoasă (CCGIV) și bilioscintigrafie radioizotopică (BSGRI).

### Rezultate

#### Rezultatele la distanță după CLSL la bolnavii cu colecistită catarală

Au fost supravegheați 20 de bolnavi cu colecistită acută catarală (tab. 1).

Tabelul 1

#### Structura bolnavilor cu colecistită catarală în funcție de vârstă (%)

N = 20	Vârsta			
	61-70	71-80	81-90	91-95
Abs.	4	12	4	-
%	20,0	60,0	20,0	-

După cum se vede au prevalat bolnavii cu vârsta între 71-80 de ani. La o parte din bolnavi a fost aplicată CLSL „ideală” – 12 (60,0%) cazuri, în rest, la 8 (40,0%) - CLSL aponevrotică.

Timpul supravegheerii a fost de la un an până la 10 ani. Rezultatele au fost evaluate și apreciate după 3 criterii: bune, satisfăcătoare și nesatisfăcătoare. Rezultatele bune au fost apreciate în cazul lipsei acuzelor, indiferent de faptul dacă bolnavul respectă dieta sau nu. Rezultatele satisfăcătoare au fost remarcate în cazul lipsei sindromului algic la o respectare a regimului alimentar și apariția senzațiilor de durere sau disconfort în rebordul costal drept în caz de nerespectare a dietei. Rezultatele nesatisfăcătoare au fost semnalate în cazul durerilor periodice, în rebordul costal drept și în cazurile de restricție alimentară, precum și a altor simptome dispeptice, prezența fistulelor biliare etc.

Rezultate bune au fost în 16 (80,0 ± 8,9%, p < 0,001) cazuri. În această grupă au fost incluși 12 (75,0%) bolnavi, care au suportat CLSL „ideală”, 4 (20%) care au suportat CLSL cu fixarea pereților vezicului de aponevroză.

Rezultate satisfăcătoare au fost la 4 (20,0 ± 7,8%, p > 0,05) dintre bolnavii, care au suportat CLSL aponevrotică, ceea ce înseamnă, că rezultatele în inflamația catarală depind de tipul operației laparoscopice. În CLSL „ideală”, când după litextrație defectul vezicular este suturat etanș, iar vezicula nu este fixată, ci rămâne în poziția sa fiziologică, rezultatele sunt mai bune. Rezultate nesatisfăcătoare nu au fost (tab. 2).

Tabelul 2

#### Rezultatele tratamentului laparoscopic la distanță în colecistita catarală litiazică

Caracteristicile rezultatului	n=20		
	Abs.	P ± ES%	P
Bune	16	80,0 ± 8,9	****
Satisfăcătoare	4	20,0 ± 7,8	*
Nesatisfăcătoare	-	-	

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

Ținem să menționăm, că niciunul din bolnavi nu respectau dieta și aveau un mod de viață normal, calitatea vieții fiind bună. Niciun

bolnav nu s-a adresat de sinestător la noi și nu au fost cazuri de fistule biliare. La USG vezicului biliare numai într-un singur caz s-a depistat calculoză recidivantă, care a fost rezolvată prin colecistostomie. Din această grupă am evaluat motilitatea colecistului la 12 bolnavi prin colecistocolangiografie intravenoasă (CCGIV) și bilioscintigrafie cu radioizotopi (BSGRI) (tab. 3).

Tabelul 3

#### Motilitatea vezicului biliare prin CCGIV

Indice/procedeu	Timpul de latență		Perioada de evacuare		Intensitatea contracției	
	N	P	N	P	N	P
CLSL „ideală”	7 (15 min)	-	7 (30 min)	-	7 (2/3)	-
CLSL aponevrotică	3 (20-25 min)	2 (60 min)	3 (30 min)	2 (80 min)	3 (2/3)	2 (1/2)

Evaluarea motilității vezicului biliare s-a efectuat în baza următorilor indici fiziologici (A. Lindenbraten, 1980):

- perioada de latență – intervalul dintre prânzul coleretic și declanșarea contracției (n. 5-55 min).
- perioada de evacuare – începutul contracției la evacuarea deplină a contrastului (n. 10-75 min).
- intensitatea contracției – gradul micșorării secțiunii vezicului în timpul contracției maxime (N 2/3 volum).

Examinând tabelul, se evidențiază o normalitate a tuturor indicilor de motilitate a vezicului biliare după CLSL „ideală”. Totodată conform metodelor ”fixatoare” ale pereților vezicului biliare la 5 (41,7 ± 14,2%) bolnavi, indici normali au fost constatați în 3 (60,0%) cazuri, iar la 2 (40,0%) bolnavi a avut loc prelungirea timpului dintre prânzul coleretic (2 ouă crude) și debutul contractării vezicului, precum și a perioadei de evacuare a contrastului și sunt o dovadă a hipochineziei, datorită adeziunii fundului vesicular de peretele abdominal. Tot la acești bolnavi din aceleași cauze sunt micșorați parametri fiziologici de reducere a volumului vesicular în contracție de la 2/3 (ceea ce constituie norma) până la numai 1/2.

La efectuarea biliosfincterografiei izotopice s-a determinat aceeași contracție normală la bolnavii după CLSL „ideală” și contracția diminuată a vezicului cu eliminarea întârziată a izotopilor, în 2 (16,7%) cazuri, ceea ce dovedește disfuncția hipochinetică moderată a vezicului. Din cele expuse se poate de concluzionat următoarele:

În plan clinic la majoritatea covârșitoare a bolnavilor – 80% rezultatele sunt bune, iar la 20% - satisfăcătoare.

La 83,3% pacienți motilitatea vezicului biliare controlată prin CCGIV și BSGRN este în limitele normei și numai la 16,7% se constată o hipochinezie neînsemnată. Din acest motiv CLSL în colecistita acută litiazică catarală poate fi considerată nu numai ca și etapă definitivă a tratamentului chirurgical la bolnavii cu risc operator, dar și ca operație menajantă la o serie de bolnavi.

#### Rezultatele la distanță a colecistolitostomiei în colecistita acută distructivă

Rezultatele la distanță au fost evaluate la 96 de bolnavi cu colecistită distructivă, 83 (86,5 ± 3,5%) - cu colecistită acută flegmonoasă (CAF) și 13 (13,5 ± 3,6%) - cu colecistită acută gangrenoasă (CAG), la care colecistolitostomia laparoscopică

Tabelul 4

Repartizarea bolnavilor supravegheați în dependență de vârstă și forma distructivă de inflamație

Forma de inflamație	N = 96	Vârsta bolnavilor (ani)								%
		61-70		71-80		81-90		91-95		
		Abs.	P ± ES%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Flegmonoasă	83	86,5 ± 3,5	19	22,9	47	56,6	14	16,9	3	3,6
Gangrenoasă	13	13,5 ± 3,6	4	30,8	5	38,5	3	23,1	1	7,6
Total	96	100,0 ± 0,0	23	24,0	52	54,2	17	17,7	4	4,1

a fost indicată ca etapă definitivă a tratamentului chirurgical (p < 0,001) (tab. 4).

Majoritatea bolnavilor, 52 (54,2 ± 5,1%) aveau vârsta de 71-80 ani. La toți 96 de bolnavi (100%) au fost aplicate metode „fixatoare” ale pereților fundului colecistului – CLSL cu fixarea pereților vezicului de aponevroză.

Perioada de supraveghere a durat de la 1-2 ani până la 10 ani. Perioada minimă de supraveghere a fost de aproximativ un an. În prima perioadă de timp, 1-2 ani, starea bolnavilor a fost în dependență directă de timpul de adaptare a organismului cu noile condiții de pasaj a bilei. Scopul supravegherii îndelungate de 10 ani a fost evaluarea posibilității recidivei colecistolitiazei și posibilei abțineri de la operația radicală. Rezultatele au fost apreciate conform sistemului de 3 criterii subiective: bune, satisfăcătoare și nesatisfăcătoare (tab. 5).

Tabelul 5

Rezultatul tratamentului laparoscopic la distanță

Caracteristicile rezultatelor	Forma inflamației			
	Flegmonoasă		Gangrenoasă	
	Abs.	P ± ES%	Abs.	P ± ES%
Bune	62	74,7 ± 4,8	7	53,8 ± 13,8
Satisfăcătoare	15	18	4	30,7
Nesatisfăcătoare	6	7,2	2	15,4

În tabelă este analizată starea subiectivă, caracterizată de pacienții însuși. În grupa bolnavilor cu CAF, majoritatea lor - 62 (74,7%) se simțeau bine, satisfăcător - 15 (18%), ceea ce poate fi considerat un succes al tratamentului acestei categorii de bolnavi. În timpul anchetării bolnavilor s-a observat că ei prezentau acuze preponderent cu referire la patologia concomitentă. Ancheta referitoare la rezultatele tratamentului laparoscopic, necesita o precizare deoarece pacienții începeau să descrie starea lor cu simptomatologia patologiilor asociate.

În grupa bolnavilor cu CAG rezultate „bune” au fost constatate la 7 (53,8%) pacienți, satisfăcătoare - la 4 (30,7%) pacienți, date care nu se deosebesc esențial de grupa cu CAF. Acest factor este pozitiv, având în vedere faptul, că majoritatea chirurgilor consideră colecistita gangrenoasă ca și o contraindicație absolută pentru aplicarea colecistostomiei laparoscopice. Datele vorbesc convingător despre posibilitatea efectuării acestor operații menajante cu rezultate bune și satisfăcătoare la distanță.

În ambele grupe rezultatele au fost apreciate drept nesatisfăcătoare în 8 cazuri, dintre care CAF - 6 (7,2%) pacienți

și CAG - 2 (15,4%) pacienți, din cauza durerilor periodice sau permanente în rebordul costal drept și prezența fistulelor biliare.

Evaluând motilitatea vezicului biliare cu administrarea diferitor remedii medicamentoase excitante, D. L. Lindenbraten și școala lui au stabilit, că activitatea motorie a vezicului biliare este un mecanism reflector, fin și au dovedit, că în afara actului de digestie, practic, vezicula nu se contractează. În acest mod putem stabili, că durerile în rebordul costal drept sau în zona vezicului biliare apar în rezultatul contracției la prânz. În cazul nostru ținem cont de faptul, că fundul vezicului biliare este fixat, iar în celelalte cazuri el se contractă. Acest lucru și-a găsit reflectare și în investigațiile noastre la 3 (15,8%) bolnavi, care susțineau că durerile erau provocate de activitatea fizică.

16 (84,2%) bolnavi motivau apariția durerilor cu nerespectarea dietei, iar 3 (15,8%) - cu activitatea fizică. La investigarea suplimentară a acestor bolnavi a fost depistată o hernie postoperatorie în hipocondrul drept, care a și fost factorul provocator al durerilor. Din această cauză bolnavii au fost reinternati în secția chirurgie pentru herniotomie programată. După operație bolnavii au rămas satisfăcuți de rezultatele tratamentului chirurgical.

Pentru aprecierea interdependenței dintre apariția durerilor și regimul alimentar, am verificat respectarea dietei de către bolnavi (tab. 6).

Tabelul 6

Rata bolnavilor în dependență de respectarea dietei

Caracteristica	Abs.	P ± ES%	P
Respectau dieta	15	15,6 ± 3,7	****
Neregulat	27	28,0 ± 4,6	****
Nu o respectau	54	56,2 ± 5,1	****

\*\*\*\* p < 0,001

Din tabelă se poate vedea, că mai mult de jumătate dintre bolnavi - 54 (56,2 ± 5,1%), practic, nu respectau dieta. Circa o treime dintre bolnavi evitau numai grăsimile și bucatele copioase și numai 15 (15,6 ± 3,7%) pacienți respectau dieta, în consecință nu au avut niciodată dureri în hipocondrul drept.

O altă acuză a perioadei postoperatorii a fost apariția fistulei biliare externe periodice sau permanente. Din grupa de bolnavi la externare numai la 52 (54,2 ± 5,1%) pacienți fistula s-a închis definitiv.

Conform rezultatelor anchetei s-a stabilit, că deși existența fistulei în perioada postoperatorie după frecvență ocupă locul

doi după sindromul algic periodic în hipocondrul drept, însuși bolnavii îi atribuie rolul principal. Apreciind rezultatele FCCGA în perioada postoperatorie, frecvența și durata fistulelor au fost clasificate în 3 categorii (tab. 7).

Tabelul 7

**Clasificarea fistulelor biliare externe în dependență de etiologie**

Categoria fistulei	Nr. de cazuri	Cauzele
Fistule de acomodare	15	Necesitatea acomodării pasajului biliar
Fistule veziculare	3	Obstrucția d.cistic (concrement, obliterație inflamatorie)
	4	Colecistolitiază reziduală
	5	Anomalia d.cistic (sifonopatia)
Fistule extraveziculare	5	Papilostenoză a părții distale a CBP

Fistulele de acomodare (15,6 ± 3,7%) sunt cele mai numeroase și cele, care după externarea bolnavului nu se închid timp de 3-4 săptămâni sau se închid și apar din nou în primele 5-6 luni sau până la un an. Cauzele apariției lor este procesul de acomodare a veziculei biliare la noile condiții de funcționare. În cazul dat are importanță atât fixarea fundului colecistului în peretele abdominal cât și schimbările morfologice din peretele colecistului după inflamația acută. Aceste fistule nu sunt legate de patologia veziculei biliare, a ductului cistic sau a căii biliare principale (CBP). Ele evoluează în lipsa clinicii de colecistită acută sau colică biliară. Ele nu necesită tratament special, ci numai pansamente și se vindecă de sinestător. Uneori ele apar epizodic de 2-3 ori în primul an după colecistostomie și, de obicei, după ultima închidere nu mai apar.

Apariția fistulelor veziculare (12,5 ± 3,3%), este o manifestare clinică a „deconectării” veziculei biliare, cauza apariției lor fiind vezicula biliară. Cauzele „deconectării” veziculei sunt:

Concrementele ductului cistic, care nu pot fi înlăturate în timpul colecistextractiei sau obliterația inflamatorie a ductului cistic în 3 (25,0%) cazuri.

Concrementele reziduale ale veziculei biliare din cauza sanării incomplete în timpul colecistolitostomiei. În grupa noastră, în majoritatea cazurilor, colecistolitiază reziduală a fost rezolvată în perioada postoperatorie precoce, când la FCCGA calculele au fost depistate și înlăturate sau în timpul pansamentelor în sala de operație, la inventarierea repetată a lumenului veziculei biliare. Și totuși, în pofida măsurilor de precauție, în 4 cazuri unii calculi nu au fost depistați și diagnosticați din cauza efectuării unei USG tardive. O cauză a acestui fenomen este lipsa coledocoscopului flexibil pentru realizarea unei revizii adecvate a cavității colecistului după colecistolitostomie, care are o prioritate vădită față de colecistoscopia efectuată prin laparoscop.

Anomaliile ductului cistic (duct cistic lung, îngust, spiralat), care provoacă sifonopatie și care constituie un obstacol în pasajul bilei și mențin staza biliară s-a întâlnit în 5 (41,7%) cazuri.

Fistulele extraveziculare sunt cele cauzate de patologia părții distale a CBP – papilostenoză, care a fost depistată la

FCCGA, însă din diferite motive ea nu a fost rezolvată în timpul aflării bolnavului în staționar și întâlnită la 5 (5,2 ± 2,3%) pacienți. La acești bolnavi PSTE a fost realizată mai târziu, cu lichidarea spontană a fistulelor.

Prezența fistulelor provoacă bolnavilor un discomfort fizic, precum și o insatisfacție psihologică la o parte din ei, vizavi de tratamentul laparoscopic. Rezolvarea fistulelor se efectuează în dependență de caracterul și evoluția lor (tab. 8).

Am remarcat că fistulele de acomodare, care au o evoluție tranzitorie sau periodică, se rezolvă spontan. În fistulele veziculare la 12 (12,5 ± 3,3%) bolnavi, tactica aplicată a fost diversă. În obstrucția ductului cistic de origine calculoasă sau inflamatorie, fistula are o evoluție permanentă, cu eliminări neînsemnate de mucus (fără bilă) și poate fi lichidată prin metoda mucoclației chimice, care constă în introducerea repetată a sol. de 5% iod în lumenul colecistului. În colecistolitiază reziduală se efectuează recolecistolitostomia cu excizia extraperitoneală a fistulei, iar în sifonopatia d. cistic – excizia extraperitoneală a fistulei.

Tabelul 8

**Tactica de rezolvare a fistulelor externe biliare în dependență de etiologie și evoluție**

Nr.	Caracterul fistulei	Nr. de cazuri	Evoluția	Rezolvarea
1	Fistule de acomodare	15	Tranzitorie	Închiderea spontană a fistulei
2	Fistule veziculare			
	a) Obstrucția d.cistic (concrement, obliterație inflamatorie)	3	Permanentă	Mucoclația chimică a lumenului veziculei biliare
	b) Colecistolitiază reziduală	4	Periodică	Recolecistolitostomia cu excizia extraperitoneală a fistulei
	c) Anomalie a d.cistic (sifonopatie)	5	Periodică	Excizia extraperitoneală a fistulei
3	Fistule extraveziculare	5	Periodică	PSTE

Tehnica recolecistolitostomiei și excizia extraperitoneală a fistulei este următoarea: sub anestezie locală infiltrativă, cu 2 incizii semiovale în jurul fistulei, se disecă pielea și țesutul subcutanat până la nivelul aponevrozei, unde se află fundul veziculei biliare. Pereții fundului veziculei biliare sunt mobilizați după ce ei sunt fixați cu 2 fire de reper. Fistula cu țesuturile înconjurătoare este excizată la nivelul pereților fundului, cu deschiderea în acest loc a lumenului veziculei, care se inventariază cu înlăturarea calculilor reziduali. Defectul fundului veziculei se închide cu o sutură în bursă. Plaga în limitele pielii și țesutului subcutan se suturează (una, două suturi).

În cazul fistulelor din cauza papilostenozei, acestea au fost rezolvate prin PSTE cu închiderea ulterioară spontană a fistulelor biliare. Frecvența fistulelor nu diferă de forma morfologică a colecistului.

La apicierea rezultatelor la distanță a colecistolitostomiei laparoscopice o atenție deosebită s-a atras frecvenței recidivei colecistolitiază și apariției colecistitei acute litiazice. Intervalul de 1,5 ani constituie timp suficient pentru



Tabelul 9

Repartizarea bolnavilor în dependență de recidiva colecistolitiazei

Timpul supravegherii în ani	1-2		3-5		6-9		10 și mai mult	
	Abs.	P ± ES%	Abs.	P ± ES%	Abs.	P ± ES%	Abs.	P ± ES%
Frecvența	-	-	5	5,2 ± 2,3	2	2,1 ± 1,5	1	1,0 ± 1,0

formarea concremențelor noi după colecistolitostomie, deaceia noi apreciem concremențele depistate până la 1,5 ani ca reziduale, iar după 1,5 ani - ca formate din nou - recidivante. Colecistolitiaza recidivantă a fost depistată la 8 bolnavi, din care cauză 2 au fost internați cu clinica de colecistită acută (tab. 9).

Din tabelă se poate vedea, că odată cu mărirea intervalului de timp, frecvența colecistolitiazei se reduce. Acest criteriu este important în sensul aprecierii dacă CLSL poate fi aplicată ca și etapă definitivă a tratamentului chirurgical.

În cazurile de colecistolitiază recidivantă se efectuează re-colecistolitotomia, iar în colecistita acută recidivantă litiazică (2 cazuri) – recolecistolitostomia.

Tehnica este aproape similară cu metodele recolecistolitotomiei în colecistolitiaza reziduală, cu fistule biliare externe: sub anestezie locală, cu 2 incizii semiovale în jurul cicatricei postoperatorii este incizată pielea și țesutul subcutanat până la aponevroză. Se identifică pereții fundului veziculei biliare, care sunt mobilizați de țesuturile înconjurătoare. Fundul este fixat cu 2 fire de reper și vezicula este deschisă. Se face litextracția și controlul ei. În caz de litiază recidivantă, defectul veziculei este ermetizat cu o sutură în bursă, iar în caz de colecistită acută recidivantă, după evacuarea bilei infectate și a concremențelor, se efectuează recolecistostomia. Deoarece în toate cazurile, în timpul CLSL, peretele fundului veziculei biliare este fixat în peretele abdominal, recolecistolitotomia și recolecistolitostomia sunt niște manevre simple atraumatice, efectuate sub anestezie locală și care pot fi înfăptuite în orice interval de timp după prima operație, fără riscuri pentru pacient.

O altă grupă de 50 de bolnavi au fost investigați în condiții de ambulator și staționar pentru aprecierea stării veziculei și a căilor biliare. Prima etapă de investigație a fost USG cavității abdominale (tab. 10).

La cea mai mare parte dintre bolnavi – 23 (46,0 ± 7,0%) s-a depistat colecistita cronică alitiazică, deși clinic ei erau practic sănătoși, la 8 (16,0 ± 5,2%) pacienți au fost depistate semne de pancreatită cronică, la 2 (4,0 ± 2,8%) bolnavi, la efectuarea USG s-a identificat colesteroloza veziculei biliare, la 6 (12,0 ± 4,6%) pacienți – hepatită cronică, ciroză, la 11 (22,0 ± 5,9) - fără patologie.

A doua investigație, efectuată în staționar la 38 de bolnavi, a fost colecistocolangiografia i/v (CCGIV) (tab. 11), pentru evaluarea motilității colecistului.

Evaluând rezultatele CCGIV, am ajuns la concluzia, că în rezultatul fixării fundului veziculei biliare de aponevroză se dereglează veriga declanșatoare a unei peristaltice a veziculei biliare, care după A. Lindenbraten începe în zona fundului veziculei biliare. Din această cauză motilitatea veziculei biliare este mai lentă, iar perioada de contractare - mai lungă. Contractarea normală a veziculei biliare după prânzul coleretic

Tabelul 10

Datele USG în lotul de 50 de bolnavi investigați

Datele USG	Abs.	P ± ES%	P
Colecistită cronică alitiazică	23	46,0 ± 7,0	****
Pancreatită cronică	8	16,0 ± 5,2	**
Colesteroloză a veziculei biliare	2	4,0 ± 2,8	*
Hepatită cronică, ciroză	6	12,0 ± 4,6	**
Fără patologie	11	22,0 ± 5,9	***

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

Tabelul 11

Rezultatele funcției motorice a veziculei biliare la 38 de bolnavi

Volumul de contractare a veziculei biliare	Abs.	P ± ES%	P
Contractarea veziculei biliare la 2/3 (norma)	10	26,3 ± 7,1	**
Contractarea veziculei biliare la 1/2	12	31,6 ± 7,5	***
Contractarea veziculei biliare la 1/3	16	42,1 ± 8,0	****

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

Tabelul 12

Structura funcțiilor de motorică și de concentrare a veziculei biliare la bilioscintigrafia radioizotopică

Intensitatea dereglării funcției	Funcția veziculei biliare			
	Motorică		De concentrare	
	Abs.	%	Abs.	%
Norma	7	25,0	10	35,7
Moderată	14	50,0	11	39,3
Considerabilă	7	25,0	7	25,0

s-a remarcat numai la 10 (26,3 ± 7,1%) dintre bolnavi. La 12 (31,6 ± 7,5%) pacienți dereglările motilității veziculei biliare au fost calificate ca și moderate, având în vedere contractarea veziculei biliare până la 1/2. Dereglări considerabile s-au depistat la 16 (42,1 ± 8,0%) bolnavi, la care vezicula biliară s-a contractat numai până la 1/3 și care confirmă dischinezia hipotonică a veziculei biliare.

În afară de funcția motorică, după CLSL, se dereglează și funcția de concentrație a veziculei biliare, care a fost semnalată la bilioscintigrafia radioizotopică la 28 de bolnavi (tab. 12).

Evaluând aceste 2 criterii, am ajuns la concluzia că atât funcția motorică, cât și cea de concentrație se micșorează, însă totuși motilitatea veziculei suferă mai mult în comparație cu cea de concentrație.

Ultimul element al studiului la distanță a fost cauza deceselor la pacienți.

Majoritatea bolnavilor au decedat din cauza bătrâneții – 8 (34,8%) pacienți și din cauza patologiei concomitente – 10 (43,5%) pacienți, iar 5 (21,7%) - din cauza cancerului inoperabil de diferită localizare. Niciun bolnav din grupa investigată nu a decedat din cauza colecistitei sau a complicațiilor ei. Acest fapt confirmă posibilitatea utilizării și în continuare a CLSL pentru tratamentul bolnavilor de vârstă înaintată și senilă cu risc major de operație.

#### Rezultatele la distanță după tratamentul combinat laparo-endoscopic

La 68 de bolnavi, după CLSL, la a doua etapă s-a efectuat papilosfincterotomia endoscopică cu litextractie. Din acest lot de bolnavi rezultatele la distanță au fost apreciate la 25 (36,8 ± 5,8%) de pacienți într-o perioadă de la un an până la 10 ani și mai mult. Perioada de supraveghere îndelungată permite detalizarea evoluției perioadei postoperatorii la bolnavii, care au fost expuși metodei combinate laparo-endoscopice.

Criteriul de bază al acestor rezultate a fost caracteristica proprie a stării sănătății pacienților. În timpul anchetării acestor bolnavi la domiciliu, au fost semnalate cazuri, când datele erau comunicate de rude, deoarece bolnavii erau în stare de demență senilă. Rezultatele au fost clasate în felul următor: 18 (72,0%) bolnavi caracterizau starea lor drept bună, 7 (28%) – satisfăcătoare. Semnul de bază al stării bolnavilor au fost durerile în rebordul costal drept, în dependență de regimul alimentar. La acest capitol majoritatea bolnavilor – 18 (72,0%) nu respectau dieta, 5 (20,0%) - o respectau periodic și numai 2 (18,0%) pacienți respectau regimul alimentar. În această grupă de pacienți supravegheați la 25 nu s-au depistat fistule biliare externe (100,0 ± 0,0%).

Nici la un bolnav în perioada postoperatorie nu a apărut clinica de colecistită recidivantă. Nimeni nu a fost reinternat sau operat repetat și, deci, rezultatele la distanță sunt mai favorabile la bolnavii, care au suportat numai CLSL.

Complexul de investigații în perioada postoperatorie a fost identic cu cel din grupele precedente. Rezultatele USG au demonstrat, că la 9 (36,0 ± 9,6%) bolnavi a fost depistată colecistita cronică alitiazică, la 12 (48,0 ± 9,9%) - colecistul de dimensiuni mici, iar la 4 (16,0 ± 7,3%) pacienți a fost stabilită pancreatita cronică.

Cele mai neașteptate rezultate au fost la CCGIV, efectuată la 10 bolnavi. La începutul acestor investigații, străduindu-ne să reducem riscul reacțiilor alergice la contrast, am aplicat colecistocolangiografia perorală, însă în toate cazurile, am stabilit pătrunderea neînsemnată a contrastului în duoden. În continuare am utilizat numai CCGIV. Când conform schemei tradiționale a CCGIV, după 15-20 min, am remarcat contrastul în duoden, nefiind prezent în vezicula biliară și ductul cistic, am presupus evacuarea lui rapidă prin coledoc. Acest fenomen se poate explica prin lipsa de contractare a sfincterului Oddi, a cărui fibre musculare sunt secționare în timpul PSTE. Evacuarea rapidă a contrastului din CBP ne-a impus să căutăm căi de reținere a contrastului în coledoc, utilizând proba cu morfină. Se știe, că morfina acționează asupra capacității de contractare a sfincterului Oddi prin spasmarea lui. Înainte de CCGIV, bolnavilor li se administra câte 1 ml de morfină. Rezultatele sunt elucidate în tab. 13.

Tabelul 13

#### Rezultatele colecistocolangiografiei intravenoase (CCGIV) cu aplicarea probei farmacologice cu morfină (n = 10) (%)

Nr.	Rezultatele investigațiilor	Abs.	%
1	Proba pozitivă cu contrastarea veziculei biliare și CBP	3	30,0
2	Proba negativă fără contrastarea veziculei biliare și CBP	7	70,0

După efectuarea probei farmacologice cu morfină în 3 (30,0%) cazuri am obținut contrastarea nestabilă a veziculei biliare, a ductului cistic și a căii biliare principale. În majoritatea investigațiilor, 7 (70,0%) bolnavi, chiar și după efectuarea

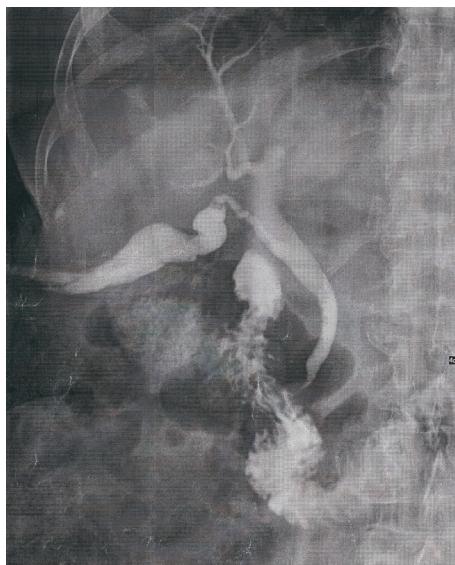


Fig. 1. Starea și dimensiunile veziculei biliare după colecistolitostomie laparoscopică.



Fig. 2. Starea veziculei biliare după 1,5 luni după PSTE.

probei cu morfină, imaginea veziculei biliare și a căilor biliare a fost negativă.

În acest context putem presupune, că în plan funcțional are loc dereglarea corelației antagoniste a sfincterului ductului cistic și sfincterului Oddi. Lipsa imaginii veziculei și a căilor biliare în CCGIV, probabil, este direct proporțională cu radicalismul sfincterotomiei, cu cât incizia sfincterotomică este mai mare, cu atât mai mult și sfincterul își deteriorează funcția lui, din care cauză nici proba cu morfină nu mai poate acționa asupra contracției lui. Din cauza pasajului rapid al bilei, în lipsa obstacolului în partea distală a coledocului și a presiunii în el, conduc la o mai rară relaxare a sfincterului veziculei biliare, iar bila nu mai pătrunde în vezicula biliară sau pătrunde în cantități neînsemnate. În cazul de față nu mai avem cazul cu vezicula „deconectată” organic, ci cu varianta „fiziologică” a acestui sindrom.

Datele CCGIV au fost confirmate și la bilioscintigrafia izotopică (BSGRI). Având în vedere, că BSGI este cea mai sensibilă și demonstrativă metodă, s-a efectuat această investigație la 9 bolnavi. După cum și era de așteptat, captarea izotopului de hepatocit și transportul lui în CBP nu a fost dereglat și corespunde parametrilor fiziologici. În continuare procesul dinamicii bilei repetă datele CCGIV. În toate cazurile mișcarea contrastului prin CBP nu întâmpină obstacole, ceea ce confirmă eficacitatea sfincterotomiei, însă această mișcare se derulează în ritm rapid, atunci când izotopul pătrunde relativ repede din CBP în duoden, unde se acumula.

Putem concluziona, că PSTE duce la schimbări ale dinamicii bilei pe CBP și vezicula biliară, și a capacității de contractare a sfincterului Oddi. Vezicula biliară este ocolită de bilă cu deconectarea „fiziologică” a ei, care în fine duce la o atrofiere a organului și transformarea ei într-un rudiment biliar cu un diametru egal sau chiar mai mic decât al căilor biliare (fig 1, fig. 2).

### Concluzii

În colecistita catarală, rezultatele la distanță au fost bune în 80%, iar în 20% - satisfăcătoare;

În grupa bolnavilor cu CAF rezultatele au fost bune în 83(74,7%) cazuri, satisfăcătoare - 18%, ceea ce constituie un succes al tratamentului acestei categorii de bolnavi. În grupa bolnavilor cu CAG, rezultatele bune au fost în 53,8%, satisfăcătoare - 30,7%. Acest factor trebuie considerat pozitiv, având în vedere, că majoritatea chirurgilor consideră colecistita gangrenoasă ca și o contraindicație absolută pentru aplicarea colecistostomiei laparoscopice. În ambele grupe rezultatele au fost nesatisfăcătoare în 7,2% și 15,4% din cauza durerilor în rebordul costal drept și a fistulelor biliare;

În dependență de etiologie, fistulele biliare se clasifică în fistule de acomodare, fistule veziculare, fistule extraveziculare. Tactica de rezolvare a fistulelor biliare externe este în dependență de etiologie și evoluție. Fistulele de acomodare se închid spontan, fistulele veziculare, în dependență de cauză, necesită o mucoclație chimică a lumenului, recolecistotomia cu excizia extraperitoneală a fistulei. Fistulele extraveziculare se închid după PSTE;

La majoritatea bolnavilor cu colecistită, date la CCGIV și BSGRI, s-a constatat o dereglare a motilității și funcției de concentrație a veziculei biliare, deși, în plan clinic aceste dereglări se manifestă mai puțin;

Tratamentul formelor distructive ale colecistitei acute necesită utilizarea metodelor de „fixare” parietală a colecistostomiei, care în termene minime duc la rezolvarea procesului inflamator prin drenarea adecvată externă, iar în caz de recidivă a colecistolitiazei permite fără mari dificultăți efectuarea recolecistostomiei pentru decompresia și inventarierea veziculei biliare;

Aspectele negative ale CLSL sunt legate de colecistoliti-aza reziduală, precum și „colecistul deconectat” în ocluzia ductului cistic, din cauza calculului inclavat sau inflamației obliterante;

La bolnavii decompensați, CLSL poate fi considerată ca și etapă definitivă a tratamentului chirurgical, având în vedere rezultatele bune și satisfăcătoare în majoritatea cazurilor, cu condiția sanării totale a veziculei biliare și a căilor biliare;

La bolnavii cu rezultate nesatisfăcătoare la distanță este posibilă ameliorarea stării lor prin aplicarea recolecistolitotomiei și exciziei extraperitoneale a fistulelor biliare;

Rezultatele la distanță după metoda de tratament laparoscopic sunt în toate cazurile bune și satisfăcătoare;

CLSL realizată la bolnavii cu colecistită acută complicată, cu patologia căilor biliare și completată cu PSTE, poate fi considerată ca și tratament definitiv la bolnavii cu patologie concomitentă severă;

PSTE, ca rezultat al inciziei fibrelor sfincterului Oddi, duce la evacuarea rapidă a bilei în duoden și excluderea veziculei biliare din circuitul biliar.

### Bibliografie

1. Donald JJ, Cheslyn-Curtis S, Gillems A.R, et al. Percutaneous cholecystolithotomy: is gallstones recurrence inevitable? *Gut*. 1994;35:692-695.
2. Jangst D, del Rozo R, Dolu M.H, et al. Rapid formation of cholesterol crystals in gallbladder bile is associated with stone recurrence after laparoscopic cholecystolithotomy. *Hepatology*. 1997;25:509-513.
3. Баулин НА, Авашев НА, Баулин АА, и др. Хирургическая тактика при остром холецистите. *Хирургия*. 1991;2:12-16.
4. Васильев ВВ. Варианты хирургического лечения острого холецистита у больных с высоким операционным риском. *Вестн. хир.* 2007;2:31-34.
5. Иванов ПА, Склярский ВВ, Синев ЮБ. Лечение острого холецистита. *Хирургия*. 1988;9:21-24.
6. Иванов ПА, Склярский ВВ, Синев ЮБ, и др. Эндоскопические и щадящие хирургические операции при лечении больных с острым холециститом с высоким операционным риском. *Хирургия*. 1991;2:31-34.

Corresponding author

**Ciutac, Ion, dr., conferențiar**

Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”

Curs Endoscopie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1

Tel.: 205316

Manuscript received, July 07, 2010; revised manuscript,

December 03, 2010

## Leziunile gastroduodenale cauzate de *Helicobacter pylori* în hepatita cronică virală B

T. Ghelmici, Iu. Lupașco, V.-T. Dumbrava

Catedra Medicină internă nr. 4, Laboratorul Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

### Chronic Hepatitis B and Gastro-Duodenal Lesions Caused by *Helicobacter Pylori* Infection

The study involved 58 patients with Chronic Hepatitis B (CHB), which were dominated by males - 62.07% (36) and persons younger than 45 years, 65.52% (38). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination of the functional state of the liver, FGDS, and determined the presence of HP in gastric mucosa. Histological and urease methods assessed the degree of colonization of HP in the gastric mucosa from minimum: (+) - gr. A, up to maximum: (+++++) - gr. B. In CHB severity of bacterial infection of the gastric mucosa caused by HP occurs more frequently in men and in patients younger than 45 years, with a maximum degree of activity of hepatic process. The degree of HP infection of the gastric mucosa influences clinical course of disease in CHB. The symptoms of heartburn, vomiting, epigastric pain observed in 100% of cases in a maximum degree of colonisation of HP (gr. B). At the same time the asthenic syndrome, 95.35% (41) and hepatomegaly, 90% (45), chronic gastritis - 77.5%, chronic duodenitis - 88,8% were observed more often. The erosive forms of gastro-duodenal alterations predominated in the group with a significant degree of HP contamination in gastric mucosa. The CHB, gr. B patients, demonstrated significant increase in the activity of AST, increase of Ig A, CIC concentration, and total T-lymphocytes with reduction of B-lymphocytes. The above mentioned data indicate a relationship between the two infections: bacterial-HP and viral-VHB. Persistence of HP infection aggravates immune abnormalities in patients with CHB and promotes the progression of hepatic process.

**Key words:** chronic hepatitis B, *Helicobacter pylori*

### Хронический вирусный гепатит В и поражения гастродуоденальной зоны, вызванные *Helicobacter Pylori*

Обследовано 58 больных хроническим гепатитом В (ХГВ), среди которых преобладали мужчины – 62,07% (36) и лица моложе 45 лет – 65,52% (38). Всем больным проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование функционального состояния печени, ФГС и определено наличие *Helicobacter Pylori* (HP) в слизистой желудка. Гистологическим и уреазным методами оценена степень обсемененности HP слизистой желудка от минимальной (+) – гр. А до максимальной (+++++) – гр. Б. При ХГВ выраженность бактериальной инфекции HP слизистой желудка чаще наблюдается у мужчин и у лиц моложе 45 лет, при максимальной степени активности печеночного процесса. Степень инфицирования HP слизистой желудка оказывает воздействие на клиническое течение болезни при ХГВ. При выраженном обсеменении (гр. Б) симптомы изжоги, рвоты, боли в эпигастрии отмечены в 100% случаев. Чаше наблюдался астенический синдром - 95,35% (41) и гепатомегалия - в 90% (45) случаев, хронический гастрит - 77,5%, хронический дуоденит - 88,8%. Эрозивные формы преобладали в группе со значительной степенью обсемененности HP слизистой желудка. В обследованной группе Б больных ХГВ было отмечено достоверное повышение активности АСТ, увеличение концентрации Ig А, ЦИК, общие Т-лимфоциты и снижение В-лимфоцитов. Приведенные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между двумя инфекциями: бактериальной-HP и вирусной-VHB. Персистенция HP усугубляет иммунные нарушения у больных ХГВ и способствует прогрессированию печеночного процесса.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, *Helicobacter pylori*.

### Introducere

Hepatita cronică virală B (HCV B) rămâne până în prezent cea mai importantă problemă a hepatologiei. La nivel mondial aproximativ 1 mlrd. de persoane au suportat infecția VHB, dintre care ≈ 300 mln. persoane sunt purtători cronici (după prezența HBsAg). În pofida existenței vaccinului contra virusului hepatitic B, numărul bolnavilor cu HCV B rămâne destul de impunător în întreaga lume, inclusiv în Republica Moldova, preponderent în populația adultă, la care ponderea cirozelor hepatice de etiologie virală este destul de mare. Prevalența și incidența hepatitelor cronice virale B a crescut de la 328,9 și 41,9 (2005) până la 454,5 și 57,3 (2009) la 100000 de locuitori. În creștere este prevalența și incidența cirozelor hepatice de etiologie virală B, care au constituit 30,5 și 7,4 (2005), iar în 2009 - 50,1 și 10,8 la 100000 locuitori. Din aceste considerente este importantă depistarea factorilor, care favorizează evoluția hepatitei cronice (HC) în ciroză hepatică (CH). În ultimele decenii, în literatură au apărut comunicări referitor la rolul infecției *Helicobacter pylori* (HP) în progresarea HC în CH, în apariția carcinomului hepatocelular (CHC). Însă, până în prezent, în Republica Moldova, cercetările privind rolul HP

sunt foarte puține (Ghelmici T., Lupașco Iu., Dumbrava V.-T.) și conțin date despre modificările zonei gastroduodenale în hepatita cronică virală C. Nu mai puțin importantă este studierea frecvenței și caracterului afectării gastrice și duodenale cauzate de HP la pacienții cu HCV B.

**Scopul studiului:** studierea frecvenței și caracterului afectării zonei gastroduodenale, cauzată de HP, la pacienții cu HCV B.

### Material și metode

Au fost investigați 58 de pacienți cu HCV B cu diferit grad de activitate a procesului hepatic: cu activitate minimală - 70,69% (40), activitate moderată - 22,41% (13), maximală - 6,9% (4). Din numărul total de pacienți, bărbații au predominat - 62,07% (36), iar femeile au constituit 37,93% (22). Pacienții cu vârsta până la 45 de ani au alcătuit 65,52% (38), iar cei cu vârsta după 45 ani - 34,48% (20). La toți pacienții au fost determinați markerii hepatitei virale B (HBs Ag, HBe Ag, Anti HBs, Anti Hbcor, Anti HBe), la necesitate ADN-VHB, markerii hepatitei virale C (Anti VHC). Funcția hepatică a fost evaluată în baza criteriilor elaborate în protocoalele naționale pentru hepatita cronică virală B (2008). În studiu au fost incluși pacienți cu HCV B fără patologii somatică asociată gravă în anamneză și în

Tabelul 1

**Divizarea pacienților cu HCV B în funcție de sex, vârstă, activitatea procesului hepatic și gradul de infectare a mucoasei gastrice cu HP**

Indicii	Total		Grupul A: grad minim de infectare cu HP		Grupul B: grad maxim de infectare cu HP		
	N	%	N	%	N	%	
Vârsta	≤ 45 ani	38	65,52	4	10,53	34	89,47
	≥ 45 ani	20	34,18	1	5	19	95
Sexul pacientului	Bărbați	36	62,07	2	5,56	34	94,45
	Femei	22	37,93	3	13,64	19	86,36
Activitatea	minimală	41	70,69	4	9,76	37	90,24
	moderată	13	22,41	1	7,69	12	92,31
	maximală	4	6,9	-	-	4	100

prezent. La toți pacienții a fost efectuată fibrogastroduodenoscopia cu biopsia mucoasei și cercetarea morfologică ulterioară a biopstatului. Prezența HP în mucoasa gastrică a fost apreciată concomitent prin 2 metode: ureazică și histologică. Totodată a fost apreciat gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică: de la minimală (+) la maximală (+++++). În baza gradului de infectare a mucoasei gastrice, bolnavii au fost divizați în 2 grupe: A - 8,62% (5) și B - 91,38% (53). Majoritatea pacienților examinați au suportat în anamneză hepatită virală acută (HAV) - 51,72% (30), intervenții chirurgicale - 18,96% (11) sau traume - 5,17% (3). Abuzul de alcool a fost recunoscut doar de 3,45% (2) pacienți. Patologia gastrică în anamneză a fost constatată la 27,58% (16) pacienți cu HCV B. Sindromul astenic a fost constat la majoritatea pacienților - 74,14% (43), durerea în hipocondrul drept - la 67,24% (39), în hipocondrul stâng - la 31,01% (18), în epigastru - 15,52% (9), hepatomegalia a fost depistată la 86,2% (50), mai rar splenomegalia - 8,62% (5). Sindromul dispeptic a fost diagnosticat la 58,62% (36), pirozis - 5,27% (3), eructații - 3,45% (2), vomă - 1,72% (1). Destul de frecvent a fost constat meteorism intestinal - 48,28% (28), rareori diaree - 1,72% (1).

Datele prezentate în tabelul 1 relevă, că la pacienții cu activitate maximă a HC, diseminarea mucoasei gastrice a constituit 100% (4). În anamneză la pacienții cu grad înalt de infectare a mucoasei cu HP (gr. B), patologia gastrică a fost constatată în 27,58% (16), intervenții chirurgicale au suportat 18,96% (11), iar HAV- 90% (27) pacienți. În grupul B toți pacienții au acuzat prezența pirozisului - 5,27% (3), vomei - 1,72% (1). Destul de frecvent la pacienți s-a constat meteorism intestinal - 90,43% (27), durerile epigastrale au fost constatate în 15,52% (9), durerile în hipocondrul drept - în 92,31% (36), în cel stâng - în 94,44% (17), hepatomegalia în 90% (45). Modificările constatate permit să concluzionăm, că activitatea procesului hepatic influențează gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică la pacienții cu HCV B. În același timp, infectarea cu bacteria respectivă determină manifestările clinice, atât din partea patologiei hepatice, cât și a patologiei gastrice.

În HCV B investigarea endoscopică gastrică și duodenală a relevat prezența gastritei la 84,48% (49) pacienți, inclusiv afectare erozivă în 10,34% (6). Cercetarea morfologică a biopstatelor mucoasei gastrice a constat prezența gastritei la 36% (33), inclusiv superficiale - la 33% (15), atrofice - 39% (18). La pacienții cu HCV B, cu grad pronunțat de diseminare a bacteriei în mucoasa gastrică, gastrita atrofică a fost constatată în 94,44% (17), iar cea superficială în 93,33% (14) și au fost

Tabelul 2

**Modificările histologice ale mucoasei zonei gastro-duodenale la pacienții cu HCV B**

Indicii	Pacienți HCV B n = 58		Gr. A		Gr. B	
Gastrită:						
superficială	23	39,71	2	8,69	21	91,31
eritematoasă	18	31,03	3	16,67	15	83,33
erozivă	6	10,34			6	100
Duodenită:						
superficială	18	31,03	2	11,12	16	88,88
erozivă	22	37,93	2	9,09	20	90,91
Deformație ulcero-cicatriceală	13	22,41			13	100
Ulcer duodenal	3	5,17			3	100

Tabelul 3

**Indicii stării funcționale hepatice la pacienții cu HCV B în funcție de gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică**

Indicii	Gradul de diseminare a mucoasei gastrice cu HP		
	Gr. A (minim) +	p	Gr. B (maxim) +++++
ALT	1,26 ± 0,29		1,6 ± 0,27
AST	0,49 ± 0,10	< 0,05	0,8 ± 0,12
Ig A	2,26 ± 0,23	< 0,01	3,48 ± 0,32
Ig M	2,08 ± 0,43		1,89 ± 0,17
Ig G	16,78 ± 1,8		17,89 ± 1,39
Le	5,4 ± 0,19	< 0,01	6,3 ± 0,23
CIC	58,8 ± 14,7	< 0,01	147,9 ± 22,1
B-If	46,04 ± 4,6	< 0,05	31 ± 3,5
Lf-T totale	48,5 ± 2,23	< 0,01	57,1 ± 2,2
Lf-T active	38,45 ± 2,8		43,6 ± 3,1
Lf-T helperi	41,3 ± 3,5		45,2 ± 3,1
T c	12,3 ± 2,4		11 ± 2,2

depistate mult mai frecvent comparativ cu pacienții cu grad minim de diseminare a HP. În cadrul investigării duodenale endoscopice la pacienții cu HCV B au fost diagnosticate manifestările duodenitei cronice în 68,96% (40) cazuri, inclusiv modificările erozive - în 37,93% (22). Ulcerul duodenal a fost diagnosticat în 5,17% (3), iar afectarea ulcero-cicatriceală a fost constatată la 22,41% (13) pacienți (tab. 2).

La pacienții din gr. B activitatea transaminazei AST s-a constat crescută considerabil (0,80 ± 0,12) comparativ cu pacienții din gr. A (0,49 ± 0,10) (tab. 3). La pacienții cu

diseminare considerabilă a mucoasei gastrice cu HP (gr. B), sindromul imuno-inflamator s-a manifestat prin creșterea leucocitelor în sânge ( $6,3 \pm 0,23 \times 10^9$ ,  $p < 0,01$ ), creșterea concentrației Ig A ( $3,48 \pm 0,32$  g/l,  $p < 0,01$ ) și CIC ( $147,9 \pm 22,1$  UDO,  $p < 0,01$ ) versus indicii analogici constatați la pacienții gr. A ( $5,4 \pm 0,23 \times 10^9$ ;  $2,26 \pm 0,32$  g/l;  $58,8 \pm 22,1$  UDO).

În grupul B de pacienți cu HCV B s-a constatat creșterea T-limfocitelor totale ( $57,1 \pm 2,20\%$ ,  $p < 0,01$ ), scăderea numărului B-limfocitelor ( $57,1 \pm 2,20\%$ ,  $p < 0,05$ ) comparativ cu indicii similari atestați la pacienții grupului A.

### Discuții

Datele prezentate, denotă o interrelație puternică între HC de etiologie virală B și infectarea bacteriană a mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori*. La pacienții cu HCV B cu grad maxim de activitate a procesului hepatic, în 100% cazuri s-a constatat infectare considerabilă a mucoasei gastrice cu HP. Totodată, expresivitatea infecției bacteriene HP, influențează frecvența sindroamelor dispeptic și astenic, hepatomegaliei, gastritei și duodenitei cronice, inclusiv formele erozive, ulcere duodenale, la pacienții cu HCV B. Rezultatele noastre coincid cu cele obținute de unii cercetători, care au relevat o frecvență mare de depistare a HP în mucoasa gastrică la pacienții cu HC și CH [1, 2]. După datele lui Chen și coaut. [3] infectarea mucoasei gastrice cu bacteria HP la pacienții cu HCV B, în prezența HBs Ag sau HBe Ag, a constituit 92,9% (26/28), iar la pacienții cu CH de etiologie virală VHB - 95,5% (42/44). Infiltrația inflamatorie în regiunea antrală a stomacului a fost depistată la 76,9% (20/26) cazuri. La pacienții cu CH de etiologie virală VHB s-au depistat anticorpi la *H. pylori* la 73%, versus rezultatele grupului de control - 52% [4]. În alte studii [5], cu cercetarea pacienților cu HCV B, au fost depistați anticorpi anti-HP la un procent considerabil de pacienți (până la 86%). Totodată, unii autori nu au constatat interdependență între infecția persistentă VHB și infectarea bacteriană a mucoasei gastrice cu HP, fapt care poate fi explicat prin criterii diferite de includere a pacienților în grupele de studiu. Atrage atenția faptul depistării modificărilor considerabile a răspunsului imun la pacienții cu HCV B cu grad înalt de diseminare a HP în mucoasa gastrică, care se manifestă prin nivel crescut al Ig A, CIC, al limfocitelor-T totale și scăderea limfocitelor-B. Este cunoscut faptul, că Ig A posedă proprietăți unice: își păstrează timp îndelungat structura, limitează inducerea răspunsului sistemic, asigurând apărare efectivă a mucoaselor de diferiți agenți patogeni (bacterii și viruși), inclusiv a celei gastrice și duodenale [9]. Probabil, creșterea în serul sanguin a Ig A, CIC, limfocitelor-T, la pacienții cu infecție mixtă (bacteriană și virală) la pacienții cu HCV B reprezintă răspunsul organismului la prezența procesului inflamator în mucoasa gastrică și parenchimul hepatic. În literatură există date care relevă, că mucoasa gastrică poate fi afectată nu numai de prezența în ea a *H. pylori*, dar și de prezența virusurilor B, C, a neutrofilelor activate și limfocitelor [10]. Este demonstrat faptul, că limfocitele CD4, care infiltrază mucoasa, și celulele epiteliale, produc citokine antiinflamatoare: IL1, IL2, IFN- $\alpha$  etc., care mențin procesul inflamator în mucoasa gastrică infectată cu *H. pylori* [6]. Răspunsul imun, care se formează cu participarea T-helperilor și limfocitelor citotoxice, conduce la lezarea în continuare a epitelului, lamina propria a membranei

mucoase și nu asigură nu numai eliminarea *H. pylori*, dar după datele noastre, în HCV B, favorizează afectarea concomitentă a țesutului hepatic, fapt confirmat de creșterea activității AST la pacienții cu diseminare maximă a HP.

### Concluzii

1. La pacienții cu HCV B, o infectare mai pronunțată a mucoasei gastrice cu HP, s-a depistat la bărbați, la persoanele cu vârsta până la 45 de ani și la pacienții cu grad maxim de activitate a procesului hepatic.

2. În HCV B a fost constatată influența expresivității infecției bacteriene cu HP asupra frecvenței sindroamelor dispeptic (100%) și astenic (95,35%), precum și asupra hepatomegaliei (90%).

3. La pacienții cu HCV B cu diseminare considerabilă a HP, destul de frecvent au fost diagnosticate gastrita cronică (77,5%), duodenita cronică (88,88%), inclusiv formele lor erozive, ulcerele duodenale și modificările lor ulcero-cicatriceale.

4. În HCV B a fost stabilită interdependența între gradul de infectare a mucoasei gastrice cu HP și activitatea aminotransferazelor (AST), modificările imunității umorale (creșterea Ig A, CIC) și celulare (creșterea limfocitelor-T și scăderea limfocitelor-B). Acest fapt demonstrează participarea HP în apariția și progresarea patologiei hepatice și persistența HP în afectarea asociată a zonei gastro-duodenale.

### Bibliografie

1. Keeffe JO, Gately CM. Natural killer cells receptor T-lymfocite. Innormal and *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Helicobacter*. 2008;13:500-505.
2. Gun CH, Lundreg A, Azem J. Natural killer cells and *Helicobacter pylori* infection-bacterial antigens and interleukin-12 act synergistically to induce gamma interferon production. *Infect. Immun*. 2005;73(3):1482-1490.
3. Chen NL, Bai L, Deng T, et al. Expression of hepatitis B virus antigen and *Helicobacter pylori* infection in gastric mucus of patients with Chronic liver disease. *J. Hepatobiliary Pancreat Dis. Int*. 2004;3(2):223-225.
4. Avenaud K, Marais A, Monteiro L, et al. Detection of *Helicobacter pylori* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1431-1439.
5. Ponzetto A, Pellicano Redaelli A. *Helicobacter pylori* infection in patients with hepatitis C virus positive. Chronic liver disease. *New. Microbiol*. 2003;26:321-328.
6. Lindholm C, Qaiding M, Jarbink Jonroth H, et al. Induction of chemokine and cytokine responses by *H. pylori* in human stomach explants. *J. Scand. J. Gastroenterol*. 2001;30(10):1022-29.
7. Moon-Jung Goo, Mi-Ran Kihye-Rim Lee. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab. Invest*. 2009;89:1291-1303.
8. Shavakini A, Rhodadustan M, Zagarghandi M, et al. Seroprevalence of antihelicobacter pylori antibodies in hepatitis B and C patients with cirrhosis a case-control study. *J. of Research in Medical Scienc*. 2007;12(6):293-297.
9. Денисов Н, Ивашкин В, Лобзин Ю, и др. Эффективность эрадикации *H. pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфофункциональных изменений слизистой желудка. *Росс. Журнал Гастроэнтерол*. 2007;73:40-45.
10. Мудров В, Нелюбин В. Особенности противоспалительной цитокиновой регуляции иммунного ответа на *H. pylori*-инфекцию. *Иммунология*. 2004;6:364-367.

Corresponding author

**Ghelmici, Tatiana**, cercetător științific

Catedra Medicină internă nr. 4

Laboratorul Gastroenterologie

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 205545

E-mail: tgelmici@yahoo.com

Manuscript received August 03, 2010; revised manuscript December 02, 2010

# Rolul Sumamedului în tratamentul exacerbărilor bacteriene ale bronhopneumopatiei obstructive cronice

I. V. Butorov, Gh. Necula, S. I. Butorov, V. A. Calancea, L. A. Sidorenco

Catedra Medicină internă nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

## Articol înaintat de către reprezentanța farmaceutică „Teva Czech Industries” în Republica Moldova

### The Role of Sumamed in the Treatment of Bacterial Exacerbations of Chronic Obstructive Lung Diseases

The comparative clinical efficiency of different antibacterial remedies was studied in 85 patients with bacterial exacerbations of chronic obstructive lung disease (COLD). It was established that in patients with stage I COLD who were administered Sumamed, the respiratory symptoms reduced in intensity by 4.5 times and by 2.9 times in patients with stage II of COLD, while the therapy with Augmentin reduced the symptomatic by 2.2 times only in patient with COLD stage I, which is 2 times worse than the treatment with Sumamed. Administration of Sumamed resulted in a faster normalization of inflammatory markers in comparison with the control group. The administered therapy resulted in a lasting positive effect in 86.6% of cases 6 to 12 months, while the basic therapy – only in 47.5% cases.

**Key words:** Sumamed, Augmentin, chronic obstructive lung disease.

### Роль Сумамеда в лечении инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких

У 85 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) изучена сравнительная клиническая эффективность Сумамеда и Аугментина в лечении I типа обострений заболевания. Установлено, что у больных ХОБЛ I стадии, принимавших Сумамед, интенсивность респираторных симптомов снизилась в 4,5 раза, при II стадии – в 2,9 раза. Включение Аугментина способствовало снижению респираторных симптомов при I стадии в 2,2 раза, а при II стадии существенной достоверной динамики не отмечено. Применение Сумамеда в комплексной терапии больных ХОБЛ I и II стадии способствовало нормализации биохимических маркеров воспаления в более короткие сроки, чем в группе контроля. После курсового лечения Сумамедом положительный эффект был стабилен в 86,6% случаев на протяжении 6-12 месяцев, в то время как после Аугментина – только в 47,5% случаев.

**Ключевые слова:** Сумамед, Аугментин, хроническая обструктивная болезнь легких.

### Introducere

Infecțiile căilor respiratorii au fost și rămân cauza principală de adresare a populației pentru ajutor medical. Locul de frunte în structura patologiilor căilor respiratorii inferioare îl deține bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) [1, 2], fiind cauza de bază a pierderii capacității de muncă, a invalidității și ocupă al 4-lea loc printre cauzele mortalității [2, 3, 4]. Una dintre cele mai frecvente cauze de adresare după ajutor medical a pacienților cu BPOC este exacerbarea bolii, deseori cauzată de un proces infecțios. Exacerbarea BPOC este o manifestare naturală în evoluția maladiei, caracterizată prin modificări ale dispneei, tusei și/sau producției de spută, diferite de variabilitatea lor zilnică habituală, se manifestă printr-un debut acut, care solicită modificări ale schemei tradiționale de tratament al pacienților cu BPOC și se asociază cu creșterea procesului inflamator [5, 8, 9]. În legătură cu acest fapt, un rol deosebit în managementul bolnavilor cu BPOC îl are diagnosticarea timpurie a exacerbării infecțioase și tratamentul antibacterian adecvat, al cărui scop este eradicarea agentului etiologic patogen. Această viziune este esențială în aprecierea factorului infecțios în dezvoltarea exacerbărilor BPOC și elaborării tacticii de tratament antibacterian rațional. Eradicarea microorganismelor patogene permite atât jugularea simptomelor exacerbării BPOC, cât și prelungirea perioadei de remisiune a maladiei [6,

7, 12]. Tratamentul antibacterian poate fi indicat în prezența simptomelor activității procesului infecțios bronhopulmonar: tuse umedă cu expectorații muco-purulente, raluri, semne de insuficiență respiratorie, izolarea din spută, aspirat sau lavaj bronșic a microflorei patogene în concentrații semnificativ diagnostice, adică mai mult de  $10^6$  unități formatoare de colonii/ml prelevat. Alegerea corectă a preparatului antibacterian este determinată de un șir de condiții, dintre care cea de bază este tipul florei patogene și sensibilitatea acesteia la antibiotice. Cei mai frecvenți agenți patogeni depistați în BPOC sunt *H. influenzae*, *S. pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*, ponderea cărora, conform datelor diferitor cercetători, constituie 13-46%, 1-26% și 9-20% respectiv [10]. În declanșarea exacerbărilor BPOC, la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani și prezența patologiilor cronice asociate cu diminuarea VEMS mai puțin de 50% din valoarea normală, crește importanța agenților patogeni din familia *Enterobacteriaceae*, iar în cazul prezenței bronșiectaziilor și producției permanente de spută purulentă – *P. aeruginosa* [11]. În tratamentul procesului infecțios, determinat de către aceste microorganisme, sunt utilizate preparate din diverse grupuri farmacologice [10, 11]. În prezent sunt descrise trei tipuri de exacerbări ale BPOC. În dependență de tipul de exacerbare se ia decizia despre necesitatea tratamentului antibacterian (tab. 1).

Tabelul 1

Caracteristica tipurilor de exacerbare BPOC

Tipul de exacerbare	Semnele	Necesitatea tratamentului antibacterian
I	Prezența tuturor semnelor enumerate: - apariția sau agravarea dispneei; - majorarea cantității sputei eliminate; - schimbarea caracterului sputei (de la caracter mucos – la cel muco-purulent sau purulent)	DA
II	Prezența a 2 semne de exacerbare tip I	DA
III	Prezența unui semn de exacerbare tip I	NU

Obiectivul studiului prezent este azitromycina (Sumamed, producător compania „Teva”) - un antibiotic contemporan din grupul macrolidelor. Preparatul acționează asupra microorganismelor gram-pozitive (stafilococi, streptococi, pneumococi), gram-negative (enterococi, *E. coli*, *H. influenzae*, gonococi, *Legionella*, *Shigella*, *Salmonella*) și anaerobe (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*), cât și asupra hlamidiilor, micoplasmelor și spirochetelor.

Scopul studiului constă în argumentarea științifică a importanței administrării antibioticului din grupul macrolidelor azitromycina (Sumamed) în exacerbările bacteriene ale BPOC de diferit grad de severitate.

Material și metode

La 85 de pacienți cu tipul I de exacerbare a BPOC (vârsta medie de 51,5 ± 2,5 ani), durata bolii (12,0 ± 1,5 ani), a fost studiată eficacitatea clinică comparativă a diverselor grupe de preparate antibacteriene în tratamentul exacerbărilor de origine microbiană, de diferit grad de severitate a maladii. Studiul a fost efectuat în secția Terapie a Spitalului Clinic al MS RM.

Dinamica simptomelor clinice (tusea, cantitatea și caracterul de spută eliminată, dispneea, cantitatea de raturi în pulmon și simptomatologia nocturnă) a fost evaluată pe o scală de 3 puncte, cu calcularea ulterioară a indicelui cumulativ, reprezentat prin valoarea medie a sumei de puncte ale simptomului respectiv. Pentru a evalua modificările hemoleucogramei a fost folosit un punctaj, cu calcularea ulterioară a indicelui mediu cumulativ al inflamației. Pentru o evaluare obiectivă a modificărilor clinice și de laborator la pacienții cu BPOC au fost utilizați indicii de severitate clinic (ICS) și de laborator (ILS), indicele sângelui alb (ISA), indicele eozinofil-neutrofilic al sputei (IEN). Pentru evaluarea intensității peroxidării lipidice (POL) și stării sistemului antioxidant (SAO) au fost examinate: dialdehida malonică (MDA), superoxid dismutaza (SOD), catalaza. Diagnosticul etiologic al procesului inflamator bronhopulmonar s-a bazat pe izolarea și identificarea agentului patogen în cantități semnificative din spută și aspiratul traheal. Determinarea sensibilității agenților izolați la antibiotice a fost determinată prin metoda difuzimetrică în geloză. Pe parcursul curei de tratament au fost analizate capacitatea vitală pulmonară (CVP), volumul expirator maxim în 1 secundă (VEMS), raportul VEMS/CVP. Capacitatea de agregare a trombocitelor a fost studiată, folosind analizorul agregării plachetare AP 2110 „Solar”. Pentru caracterizarea capacității de agregare a fost examinat gradul acesteia, viteza și timpul agregării, indicele total al agregării plachetare (ITAP). Indicii inițiali ai funcției respirației externe (FRE), POL-SAO au fost comparați cu indicii a 15 persoane sănătoase și monitorizate în dinamică pe parcursul tratamentului.

În dependență de tratamentul aplicat pacienții au fost divizați în 2 loturi: pacienții din lotul de bază (n = 30, dintre care 17 pacienți au fost diagnosticați cu BPOC stadiul I, iar 13 – cu BPOC stadiul II) administrau Sumamed în doză de 500 mg/zi, pe parcursul a 7,0 ± 2,0 zile, pacienții din lotul martor

Tabelul 2

Dinamica simptomelor clinice (în puncte) pe parcursul curei de tratament

Simptomul	Loturile de pacienți			
	De bază (n = 30)		Martor (n = 34)	
	BPOC st. I (n = 17)	BPOC st. II (n = 13)	BPOC st. I (n = 20)	BPOC st. II (n = 14)
Tuse, puncte				
Inițial	1,67 ± 0,18	2,23 ± 0,15	1,69 ± 0,13	2,19 ± 0,18
Peste 10 zile	0,46 ± 0,17***	0,86 ± 0,16***	0,74 ± 0,12***	1,69 ± 0,17
Eliminarea sputei, puncte				
Inițial	2,12 ± 0,18	2,18 ± 0,15	2,01 ± 0,11	2,29 ± 0,15
Peste 10 zile	0,63 ± 0,09***	0,99 ± 0,19***	0,98 ± 0,13***	1,88 ± 0,14
Dispnee, puncte				
Inițial	1,64 ± 0,17	1,93 ± 0,13	1,58 ± 0,11	1,91 ± 0,14
Peste 10 zile	0,54 ± 0,14***	0,82 ± 0,15***	1,03 ± 0,12**	1,59 ± 0,16
Raluri, puncte				
Inițial	2,08 ± 0,16	1,82 ± 0,19	1,99 ± 0,13	2,08 ± 0,18
Peste 10 zile	0,33 ± 0,15***	0,52 ± 0,18***	0,95 ± 0,10***	1,72 ± 0,16
Simptomatică nocturnă, puncte				
Inițial	1,01 ± 0,13	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,13	1,09 ± 0,15
Peste 10 zile	0***	0***	0,28 ± 0,09***	0,61 ± 0,18*
Indicele cumulativ, puncte				
Inițial	1,70 ± 0,16	1,83 ± 0,15	1,65 ± 0,13	1,91 ± 0,16
Peste 10 zile	0,38 ± 0,14***	0,63 ± 0,16***	0,79 ± 0,11***	1,69 ± 0,16

Notă: \*p < 0,05; \*\*\*p < 0,001 – diferențele dintre date sunt statistic veridice.



Dinamica (în puncte) ICS, ILS, ISA și IEN  
în dependență de schema de tratament ( $M \pm m$ )

Indicele	Loturile de pacienți				
	De bază (n = 30)		Martor (n = 34)		
	BPCO st. I (n = 17)	BPCO st. II (n = 13)	BPCO st. I (n = 20)	BPCO st. II (n = 14)	
ICS	Inițial	3,102 ± 0,27	3,427 ± 0,26	3,112 ± 0,24	3,501 ± 0,57
	Peste 10 zile	1,002 ± 0,26***	1,056 ± 0,24***	2,078 ± 0,25*	2,499 ± 0,33
ILS	Inițial	2,983 ± 0,24	3,224 ± 0,28	2,897 ± 0,24	3,303 ± 0,35
	Peste 10 zile	1,056 ± 0,27***	1,437 ± 0,31***	1,870 ± 0,25*	2,441 ± 0,28
ISA	Inițial	2,997 ± 0,25	3,308 ± 0,21	2,876 ± 0,24	3,312 ± 0,24
	Peste 10 zile	1,385 ± 0,26***	1,874 ± 0,24***	2,034 ± 0,25*	2,598 ± 0,23
IEN	Inițial	2,684 ± 0,26	3,184 ± 0,31	2,703 ± 0,24	3,193 ± 0,34
	Peste 10 zile	1,134 ± 0,21***	1,689 ± 0,27***	2,048 ± 0,21*	2,213 ± 0,31

Notă: \*p < 0,05; \*\*\*p < 0,001 – diferențele dintre date sunt statistic veridice.

(n = 34, dintre care 20 de pacienți au fost diagnosticați cu BPOC stadiul I, iar 14 – cu BPOC stadiul II) au fost tratați cu un remediu de linia I: amoxicilină + acid clavulanic. Loturile de bolnavi erau comparabile conform sexului, vârstei, duratei maladiei și exprimării simptomelor clinice (p > 0,1).

Veridicitatea datelor a fost analizată conform coeficientului *t-Student* pentru eșantioanele studiate în intervalul de credibilitate de 95%.

### Rezultate și discuții

Acuza de bază a pacienților a fost tusea permanentă cu eliminarea de spută muco-purulentă sau purulentă, frecvența căreia depindea de gravitatea și gradul de activitate a procesului inflamatoriu în bronhii. În plus, aproape toți pacienții chestionați au raportat slăbiciune generală, fatigabilitate, scăderea performanței în muncă. Semnele fizicale, astfel ca ralurile uscate de diferit timbru, în unele cazuri însoțite de diminuarea respirației, au fost înregistrate la toți pacienții, însă varia localizarea, suprafața și cantitatea lor, în funcție de natura procesului bronhopulmonar.

Dinamica exprimării simptomelor clinice pe pe parcursul curei de tratament este prezentată în tab. 2.

Datele prezentate în tab. 2 demonstrează, că la pacienții tratați cu Sumamed, atât cu BPOC st. I, cât și st. II, a fost obținută o reducere semnificativă a severității simptomelor respiratorii, de 4,5 ori în st. I (de la 1,70 ± 0,16 până la 0,38 ± 0,14; p < 0,001) și de 2,9 ori în st. II (de la 1,83 ± 0,15 până la 0,63 ± 0,16 puncte; p < 0,001). La pacienții din lotul martor doar în stadiul I al BPOC a fost obținută o regresivitate pozitivă și semnificativă a simptomelor respiratorii (de la 1,65 ± 0,13 până la 0,79 ± 0,11; p < 0,001) sau de 2,1 ori comparativ cu datele inițiale și de 2,2 ori mai puțin în comparație cu pacienții cu st. I, tratați cu Sumamed. În cazul pacienților din lotul martor cu st. II al BPOC a fost determinată la fel o dinamică pozitivă a acestor indici, însă nesemnificativă din punct de vedere statistic (de la 1,91 ± 0,16 până la 1,69 ± 0,16 puncte; p > 0,1).

Aplicarea Sumamedului în tratamentul pacienților cu BPCO, stadiul I și II, a contribuit la normalizarea nivelului

markerilor biochimici ai inflamației într-un timp mai scurt decât în lotul martor. La pacienții cu stadiul I al BPOC, tratați cu Sumamed, la finele tratamentului a fost marcată o reducere semnificativă a VSH (de la 19,8 ± 1,3 până la 9,8 ± 1,2 mm/h, p < 0,01), nivelul acidului sialic a scăzut de la 288,7 ± 1,7 până la 164,5 ± 2,1 unități (p < 0,05), al seromuroidului – de la 0,371 ± 0,6 până la 0,195 ± 0,4 unități (p < 0,001), al fibrinogenului – de la 6,5 ± 0,2 până la 4,1 ± 0,18 g/l (p < 0,05); concentrația proteinei-C reactive a diminuat de la 9,7 ± 0,5 până la 4,9 ± 0,6 mg/l (p < 0,01). La pacienții cu BPOC stadiul II VSH s-a micșorat de la 21,2 ± 1,5 până la 12,7 ± 1,3 mm/h (p < 0,01), nivelul acidului sialic a scăzut de la 294,3 ± 1,9 până la 191,5 ± 2,6 unități (p < 0,05), al seromuroidului – de la 0,384 ± 0,9 până la 0,243 ± 0,6 unități (p < 0,001), al fibrinogenului – de la 6,7 ± 0,3 până la 4,8 ± 0,2 g/l (p < 0,05), concentrația proteinei-C reactive a diminuat de la 10,1 ± 0,6 până la 6,1 ± 0,7 mg/l (p < 0,01). La pacienții din lotul martor cu st. I și II al maladiei a fost semnalată la fel o dinamică pozitivă a indicilor analizați, dar ea a fost nesemnificativă, iar diferențele au fost statistic neveridice.

La finele curei de tratament, la pacienții cu BPOC stadiul I, tratați cu Sumamed, indicele citozei în sputa indusă (CSI) s-a micșorat de 3,4 ori (de la 7,3 ± 1,98 până la 2,1 ± 0,45 x 10<sup>6</sup>/ml; p < 0,001), conținutul neutrofilelor a scăzut de la 77,9 ± 2,7 până la 67,6 ± 2,6%, p < 0,001. La pacienții cu BPOC, stadiul II, CSI a diminuat de la 7,7 ± 2,02 până la 3,2 ± 0,42 x 10<sup>6</sup>/ml; p < 0,001), conținutul neutrofilelor – de la 79,5 ± 2,7 până la 70,8 ± 2,9%, p < 0,001. La pacienții din lotul martor CSI a scăzut de 1,9 ori (de la 6,74 ± 0,81 până la 3,25 ± 0,60 x 10<sup>6</sup>/ml, p < 0,05), iar conținutul relativ al neutrofilelor în spută nu s-a schimbat semnificativ (de la 80,4 ± 2,4 până la 79,9 ± 2,4%; p > 0,1).

Datele obținute la studierea ICS, ILS, ISA și IEN în diverse scheme de tratament sunt prezentate în tab. 3.

Conform datelor prezentate în tabelul 3 putem constata, că peste 10 zile de tratament cu Sumamed ICS la pacienții cu stadiul I și II au scăzut cu 67,7%, și 69,2% corepunzător, iar la pacienții din lotul martor – cu 33,2% și 28,6% coresunzător.

Tabelul 4

Dinamica indicilor de bază ai FRE sub influența diferitor scheme de tratament (M ± m)

Indicii	Loturile de pacienți			
	De bază (n = 30)		Martor (n = 34)	
	BPCO st. I (n = 17)	BPCO st. II (n = 13)	BPCO st. I (n = 20)	BPCO st. II (n = 14)
CVP, %				
Inițial	87,89 ± 3,53	73,01 ± 3,43	89,33 ± 3,14	72,71 ± 3,68
Peste 10 zile	98,21 ± 2,83*	85,25 ± 2,01*	94,65 ± 2,38	79,22 ± 2,33
VEMS, %				
Inițial	70,61 ± 3,21	52,01 ± 2,90	71,45 ± 2,44	53,32 ± 2,65
Peste 10 zile	87,41 ± 2,83**	60,35 ± 2,44*	77,86 ± 2,01	57,19 ± 2,83
CVP/VEMS				
Inițial	64,94 ± 1,91	57,77 ± 2,59	64,29 ± 2,67	59,21 ± 2,19
Peste 10 zile	69,85 ± 1,80*	67,07 ± 1,53*	67,95 ± 2,13	58,62 ± 2,73

Notă: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 – diferențele dintre date sunt statistic veridice.

Tabelul 5

Caracteristica comparativă a studierii indicilor agregăției trombocitare în dependență de schema terapeutică aplicată (M ± m)

Indicii (norma)	Loturile studiate			
	De bază (n = 30)		Martor (n = 34)	
	BPCO st. I (n = 17)	BPCO st. II (n = 13)	BPCO st. I (n = 20)	BPCO st. II (n = 14)
Gradul agregării, (60 ± 2,1%)				
Inițial	69,7 ± 2,3	78,5 ± 2,4	67,9 ± 3,2	78,0 ± 3,1
Peste 10 zile	61,8 ± 2,2*	69,4 ± 2,1*	62,5 ± 3,7	75,2 ± 4,3
Viteza de agregare, (14 ± 2,5%/мин)				
Inițial	36,2 ± 3,6	39,1 ± 3,7	37,2 ± 3,4	39,7 ± 3,8
Peste 10 zile	11,6 ± 2,1***	18,4 ± 3,5**	33,9 ± 2,9	35,6 ± 3,6
Timpul agregării, (8 ± 1,5 мин)				
Inițial	7,4 ± 0,2	7,4 ± 0,2	6,1 ± 1,5	6,8 ± 2,0
Peste 10 zile	8,6 ± 0,5*	8,1 ± 0,2*	7,1 ± 0,5	7,0 ± 0,4
ITAP				
Inițial	8,6 ± 0,3	9,9 ± 0,2	8,5 ± 0,4	9,5 ± 0,6
Peste 10 zile	6,2 ± 0,1***	7,4 ± 0,1***	7,8 ± 0,3	8,2 ± 0,5

Notă: \*p < 0,05; \*\* p < 0,01;\*\*\*p < 0,001 – diferențele dintre date sunt statistic veridice.

Tabelul 6

Dinamica indicilor POL-SAO sub influența diferitor scheme de tratament (M ± m)

Indicii	Loturile studiate			
	De bază (n = 30)		Martor (n = 34)	
	BPCO st. I (n = 17)	BPCO st. II (n = 13)	BPCO st. I (n = 20)	BPCO st. II (n = 14)
DAM, nmol/g				
Inițial	3,38 ± 0,11	4,18 ± 0,16	3,45 ± 0,12	4,21 ± 0,15
Peste 10 zile	1,87 ± 0,09***	2,43 ± 0,14***	2,48 ± 0,11***	4,02 ± 0,13
Catalaza, mcmol/ml/min				
Inițial	6,02 ± 0,14	5,28 ± 0,13	6,05 ± 0,13	5,30 ± 0,14
Peste 10 zile	7,01 ± 0,09***	6,20 ± 0,12***	6,24 ± 0,14	5,88 ± 0,13
SOD, u.c./ml				
Inițial	0,61 ± 0,01	0,58 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,55 ± 0,03
Peste 10 zile	0,78 ± 0,02***	0,71 ± 0,02***	0,70 ± 0,02	0,63 ± 0,02

Notă: \*\*\*p < 0,001 – diferențele dintre date sunt statistic veridice.

Dinamica pozitivă s-a datorat regresiei severității simptomelor maladei, cum ar fi slăbiciunea generală, transpirațiile, semnele catarale, cât și diminuării cantității de spută eliminată, atât și schimbării caracteristicilor acesteia, reducerii dispneei

și a severității obstrucției bronșice. Ameliorarea valorii medii a ISL cu 64,5% și 55,4% corespunzător, la pacienții din lotul de bază, cu stadiul I și II, s-a datorat scăderii concentrației fibrinogenului și acidului sialic în sânge, micșorării VSH, im-

bunătățirii formulei leucocitare. Ameliorarea valorii medii a ISL la pacienții din lotul martor a fost doar cu 35,5% și 35,4%.

Inițial, la toți pacienții examinați au fost înregistrate dereglări ale indicilor FRE de tip obstructiv cu diferit grad de severitate, iar nivelul mediu al SaO<sub>2</sub> fiind redus. Aplicând testul cu efort fizic dozat, mersul la pas timp de 6 minute, a fost diagnosticată o toleranță redusă la efort fizic la pacienții ambelor loturi de studiu. La finele curei de tratament la pacienții lotului de bază a fost remarcată o ameliorare a FRE, comparativ cu datele inițiale. În lotul martor au fost la fel depistate schimbări pozitive ale FRE, ele având numai tendință de ameliorare, diferențele datelor fiind statistic neautentice (tab. 4).

Schemele terapeutice aplicate au avut un impact favorabil asupra proprietăților funcționale ale trombocitelor în ambele loturi de pacienți, însă ele au fost mai semnificative în lotul pacienților care au administrat Sumamed (tab. 5).

Analizând datele prezentate în tabelul 5 observăm, că la finele curei de tratament a avut loc normalizarea indicilor agregării plachetare la pacienții cu BPOC, stadiul I și II din lotul de bază. Nivelul inițial majorat al indicilor de agregare a trombocitelor a scăzut după cura de tratament de la  $69,7 \pm 2,3$  până la  $61,8 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,05$ ), ceea ce corespunde valorilor normale; în lotul martor nu a fost obținută nici o dinamică statistic veridică a gradului de agregare, până și după tratament el fiind de  $67,9 \pm 3,2$  și  $62,5 \pm 3,7\%$  corespunzător ( $p > 0,1$ ). ITAP, fiind un indicator complex al stării funcționale a trombocitelor normale, s-a normalizat la pacienții din lotul de bază (de la  $8,6 \pm 0,3$  până la  $6,2 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ ) și a scăzut semnificativ la pacienții din lotul martor (de la  $8,5 \pm 0,4$  până la  $7,8 \pm 0,3$ ;  $p > 0,1$ ). În cazul pacienților cu BPOC stadiul II, tratamentul cu Sumamed a determinat micșorarea agregării trombocitare de la  $78,5 \pm 2,4$  până la  $69,4 \pm 2,1$  % ( $p < 0,05$ ) și a ITAP de la  $9,9 \pm 0,2$  până la  $7,4 \pm 0,1$  % ( $p < 0,001$ ). La pacienții din lotul martor de asemenea au fost înregistrate modificări ale acestor indici, însă diferențele erau ne semnificative sau statistic neveridice.

Includerea Sumamedului în tratamentul de bază a dus la modificări semnificative pozitive ale indicilor sistemului POL-SAO, care până la sfârșitul curei de tratament au ajuns aproape de nivelul normelor standarde, în timp ce la pacienții din lotul martor nu au fost semnalate schimbări semnificative ale acestor indici, deși a existat o tendință pozitivă a dinamicii lor (tab. 6).

Sistemul antioxidant prezintă un mecanism protector de bază al organismului uman, ocrotind celulele și țesuturile de acțiunea nocivă a peroxidării lipidice. Tratamentul cu Sumamed (tab. 6) a determinat ameliorarea indicilor sistemului antioxidant și diminuarea proceselor de peroxidare a lipidelor, atât în cazul pacienților cu BPOC stadiul I, cât și al celor cu stadiul II al maladiei, fiind mai pronunțate decât în lotul martor, în care indicii POL-SAO au suferit schimbări ne semnificative sau statistic neveridice.

Supravegherea post-spitalicească a demonstrat, că efectul benefic al curei de tratament cu Sumamed a fost stabil în 86,6% cazuri pe parcursul a 6 luni și în 48,8% cazuri în decursul unui an. Efectul benefic s-a manifestat prin absența

exacerbărilor BPOC pe parcursul acestei perioade de timp, stabilitatea stării fizice a pacienților, lipsa agravării simptomelor obiective și subiective. În lotul martor durata efectului benefic al curei de tratament timp de 6-12 luni a fost în doar 47,5% cazuri.

Pe parcursul perioadei de supraveghere, numărul mediu de adresări la medicul de familie, cauzate de patologia dată, în lotul de bază s-a micșorat de 3,2 ori, iar numărul de zile cu incapacitate de muncă s-a micșorat de 3,4 ori ( $p < 0,001$ ). În același timp, este remarcabil faptul, că frecvența exacerbărilor în BPOC stadiul I a scăzut de la  $2,81 \pm 0,25$  până la  $0,68 \pm 0,8$  ( $p < 0,01$ ) sau de 4,1 ori, iar în BPOC stadiul II – de la  $3,82 \pm 0,28$  până la  $1,52 \pm 0,15$  ( $p < 0,001$ ) sau de 2,5 ori. Pacienții din lotul martor au prezentat de 1,2 ori mai puține acuze, iar numărul zilelor cu incapacitate de muncă s-a redus de 1,4 ori ( $p > 0,1$ ).

Efectul pozitiv obținut în urma studiului efectuat, precum și absența oricăror efecte adverse pe parcursul acestuia, demonstrează evident eficacitatea clinică înaltă a Sumamedului în tratamentul exacerbărilor BPOC, stadiul I și II.

Astfel, includerea Sumamedului în schema standard de tratament al exacerbărilor BPOC permite ameliorarea stării clinice și funcționale a sistemului respirator, reducerea intensității proceselor peroxidării lipidice și ameliorarea semnificativă a protecției antiradicale, asigurând un final favorabil al maladiei și permite obținerea unei remisiuni mai îndelungate a acesteia.

### Concluzii

1. În tratamentul exacerbărilor de origine microbiană a BPOC, stadiul I și II, în calitate de remedii de elecție sunt administrate preparatele antibacteriene din grupa macrolidelor, în special Sumamedul, care contribuie semnificativ la formarea efectului terapeutic sumar al tratamentului farmacologic complex de bază. Utilizarea lui accelerează semnificativ perioada de regresie a simptomelor clinice ale maladiei, conduce la ameliorarea și/sau normalizarea indicilor funcționali și de laborator, contribuind la rezolvarea favorabilă a exacerbării.

2. Includerea Sumamedului în complexul de măsuri terapeutice al exacerbării BPOC permite ameliorarea stării funcționale a sistemului respirator, reduce intensitatea proceselor de peroxidare lipidică și ameliorează semnificativ protecția antiradică.

3. Includerea suplimentară a Sumamedului în tratamentul de bază al exacerbărilor BPOC favorizează menținerea efectului terapeutic benefic pentru o durată de 6-12 luni în 86,6% cazuri, în timp ce tratamentul de bază conduce la un efect stabil de durată doar în 47,5% cazuri.

### Bibliografie

1. Drago L, Ripa S, Zampaloni C, et al. Actifity of ceftibuten, cefaclor azithromycin, erythromycin and telithromycin against streptococcus pyogenes clinical isolates with different genotypes and phenotypes. *Chemotherapy*. 2005;51(5): 268-71.
2. Lethbridge-Cejku M, Rose D, Vickerie J. Summary Health Statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2004. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2006;10(228):19-22.

3. Maioli E, Marchese A, Roveta S. In vitro activity of ceftibuten at sub-inhibitory concentrations in comparison with other antibiotics against respiratory and urinary tract pathogens. *Eur Resp J*. 2007;19(2):152-60.
4. Pichichero ME, Dorin GV, Kuti JL, et al. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus Influenzae* in children. *Paediatr Drugs*. 2008;10(6):391-7.
5. Гамбарян МГ, Дидковский ИА, Калинина АМ, и др. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость. *Пульмонология*. 2006;3:72-76.
6. Дворецкий ЛИ, Полевщиков АВ, Соколов АС. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «Эскулап». *Consilium Medicum*. 2006;6(10). <http://www.consilium-medicum.com>.
7. Емильянов АВ. Актуальные вопросы лечения хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. *Русский медицинский журнал*. 2005;13(21):1386-1393.
8. Шмелев ЕИ, Овчаренко СИ, Цой АН, и др. Эффективность Эреспала у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2005;5:93-101.
9. Лещенко ИВ, Есаулова НА. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2005;3:101-109.
10. Фокин АА. Роль цефалоспоринов в терапии внебольничных инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей. *Клиническая, микробиологическая и антимикробная химиотерапия*. 2010;2:146-153.
11. Синопальников АИ, Романовских АЧ. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни лёгких. Под ред. Синопальникова А.И. Москва: Премьер МТ, Наш Город, 2007;267-294.
12. Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов РС, и др. Инфекции нижних дыхательных путей. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007;258-266.

Corresponding author

**Butorov, Ion, dr. h., profesor**  
Şef catedra Medicină internă nr. 6  
USMF „Nicolae Testemiţanu”  
Chişinău, str. Puşkin, 51  
Tel.: 267024  
E-mail: n\_gheorghe@mail.ru

Manuscript received November 15, 2010; revised manuscript  
December 06, 2010

## Rezultatele corecţiei chirurgicale a coxa valga displazică la copii

Gr. Rusanovschi

Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anestezioologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemiţanu”

### Results of Surgical Correction of Valgus Deformation of the Femoral Neck in Children

The clinical experience includes observations of 107 children aged 3 to 18 years, operated on dysplastic valgus deformation of the femoral neck. Clinical studies and coxometriya (cervico-diaphyseal angle, Alsberg angle, Moroz angle and angle of anteversion) allowed dividing patients into 3 groups with the appropriate methods of surgical treatment for each type of group. Good results were achieved by using the improved method of P. Moroz, based on well known Pauwels technique. The osteosynthesis features consist of using light holders, providing a stable fixation, excluding the holding through the cervix and head of the femur, and the mechanical action on the cartilage surface of the hip joint.

**Key words:** coxa valga dysplasia, children, diagnosis, surgical treatment.

### Результаты хирургической коррекции вальгусной деформации шейки бедра у детей

Клинический опыт включает наблюдение над 107 детьми в возрасте от 3 до 18 лет, оперированных по поводу диспластической вальгусной деформации шейки бедра. Клинические исследования и коксометрия (шеечно-диафизарный угол, угол Алсберга, угол Мороза и угол антеторсии) позволили распределить пациентов на 3 группы, для которых были использованы соответствующие методы хирургического лечения. Хорошие результаты достигнуты усовершенствованной методикой П. Мороз, в основе которого использована известная методика Pauwels. Особенности остеосинтеза сводятся к использованию щадящих фиксаторов, обеспечивающих стабильную фиксацию, исключая проведение фиксаторов через шейку и головку бедра, и механическое воздействие на хрящевую поверхность тазобедренного сустава.

**Ключевые слова:** вальгусная деформация проксимального отдела бедра, диагноз, хирургическое лечение.

### Introducere

*Coxa valga* este o patologie proximală a femurului, caracterizată prin majorarea unghiului cervico-diafizar. Majoritatea publicațiilor de specialitate tratează *coxa valga* ca pe o displazie a articulației de sold [1, 6, 9]. Însă este cunoscut faptul că există o diformitate în formă de *coxa valga* displazică pe fundalul dezvoltării fiziologice a cotilului, care la rândul ei

provoacă dereglări biomecanice în articulația soldului, duce la decentrarea capului femural în cotilul normal, la dereglări statico-dinamice și degenerativ-distrofice, finisându-se cu osteoartroza deformantă și invalidizarea copilului [1, 5] În plus la cele expuse mai sus, ținem să menționăm clasificarea anomaliilor de femur, propusă de A. Pappas (1989), în cadrul căreia *coxa valga* este apreciată ca o anomalie, fiind plasată în grupa 8 din cele 9 propuse.

Conform datelor din literatura de specialitate, pentru corecția *coxa valga* sunt propuse diverse metode de osteotomii (transversală, oblică, figurică), la diferite niveluri (subtrohanteriană, intertrohanteriană, trohanteriană lungă, de col femoral) și numeroase mijloace de fixare (broșe, șuruburi, plăci etc.) [1, 7, 10].

Referitor la corecția chirurgicală în *coxa valga*, datele din literatură în majoritatea cazurilor sunt fondate pe baza metodei științifice a lui Pauwels [8], care a publicat bazele teoretice ale osteotomiilor de corecție. Autorul a apreciat forțele de presiune asupra capului femurului și asupra cotilului prin intermediul modelului matematic. De asemenea, Pauwels a argumentat eficacitatea osteotomiei de corecție a femurului cu ajutorul rezecției unui segment cuneiform cu baza îndreptată în direcția medială și posterioară. Prin intermediul osteotomiei de corecție se obține centrarea capului femurului în cotil, iar majorarea suprafeței de sprijin pe capul femurului asigură tensiunea uniformă pe suprafața cartilaginoasă a acestuia. În plus, varizarea duce la apropierea punctelor de fixare a mușchilor, ceea ce micșorează compresia musculară a articulației.

În literatura de specialitate sunt publicate date controversate referitoare la vârsta optimă a copilului pentru efectuarea corecției chirurgicale, precum și la gradul de corecție a deformității, la particularitățile perioadei de reabilitare ș. a. [5].

Diagnosticarea patologiei, aprecierea tacticii adecvate de tratament, restituirii corelațiilor în articulația șoldului contribuie la lichidarea leziunilor apărute și restabilirea formei și funcției articulației afectate.

**Scopul lucrării** constă în aprecierea procedeelelor clinico-radiologice de diagnostic și tratament chirurgical al diformi-

tății *coxa valga* displazică la copii și prevenirea coxartrozei displazice juvenile.

**Material și metode**

Studiul a fost efectuat pe un lot de 107 pacienți, cu vârste cuprinse între 3 și 16 ani cu *coxa valga* displazică, predominând vârsta de la 7 până la 14 ani (peste 72%) și sexul feminin (circa 60%).

Pe baza datelor clinice și radiologice, pacienții au fost repartizați în trei grupe (I grupă - 25 de copii (23,36%), II grupă - 79 de copii (73,83%), III grupă - 3 copii (2,81%).

Conform rezultatelor de examinare au fost implementate metode chirurgicale de corecție în corespundere cu modificările morfologice ale patologiei. Copiilor li s-a efectuat tratamentul de recuperare și au fost studiate rezultatele la distanță.

Copiii incluși în lotul de studiu au fost examinați clinic prin aprecierea volumului mișcărilor în articulația șoldului, aprecierea formelor și valorilor redorelor, simptoamelor Thomas, Drahman, aprecierea inegalității de segment, a dereglării de mers.

Examinarea radiologică a permis aprecierea unghiului cervico-diafizar, unghiului Alsberg, unghiului antetorsiei la articulațiile de șold.

Sub conducerea profesorului P. Moroz am efectuat studiul radiogramelor articulațiilor de șold la copiii, care nu prezentau patologie de șold. Am apreciat corelația suprafețelor articulare prin determinarea mărimii unghiului cotil-fizar. Acest unghi poate fi urmărit numai la copii și permite constatarea obiectivă a dereglărilor biomecanice în articulația șoldului la minori. Constatarea mărimii unghiului cotil-fizar

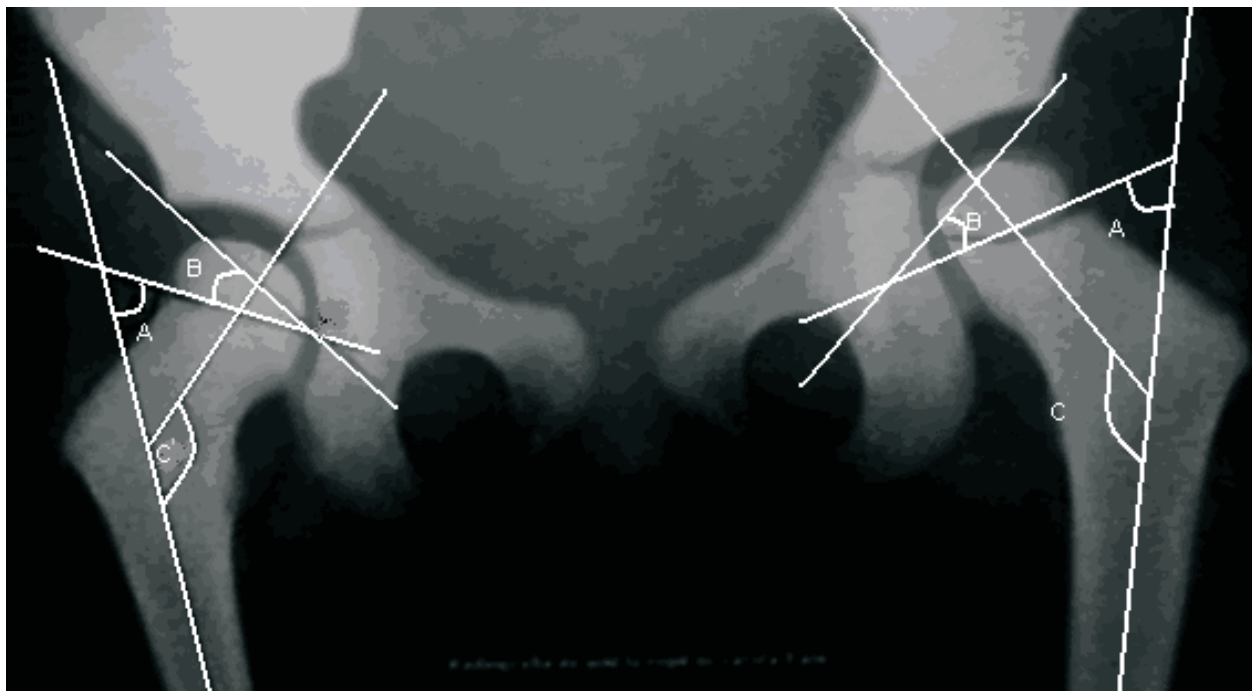


Fig. 1. Radiografia de șold la copilul C. cu vârsta de 3 ani (articulație sănătoasă bilateral).

Indicii:	pe dreapta	pe stânga
A - Unghiul Alsberg	58°	57°
B - Unghiul cotil-fizar Moroz	18°	20°
C - Unghiul cervico-diafizar	130°	129°

se efectuează pe schiagrama obținută de pe radiograma „face” a articulației de șold. Unghiul cotil-fizar(B) este format prin intersecția liniei trasate prin zona fizară proximală de femur (fig. 1) și a liniei, care unește marginea laterală a sprâncenei cotilului cu marginea inferioară a ei (lăcrămioară), (invenția MD 3116 din 2006.08.31. BOPI, nr. 8/2006).

Coxometria a fost efectuată la 30 de copii sănătoși cu vârsta de la 1 an și 2 luni până la 14 ani, la care unghiul cotil-fizar era egal cu 10-20° ( $p > 0,05$ ).

Rezultatele au fost apreciate conform metodei M. B. Волков, [3] care a fost modificată prin includerea criteriilor clinice și radiologice conform patologiei în vigoare. Au fost incluse 8 semne clinice (acuze la fatigabilitate, acuze la dureri, dereglări de mers, scurttime de segment, amplitudinea extensiei șoldului, amplitudinea flexiei șoldului, abducția din poziția de flexie a șoldului și genunchiului, rotația din poziția de flexie a șoldului și genunchiului), 4 semne radiologice (mărimea unghiului cervico-diafizar, a unghiului Alsberg, a unghiului de antetorsie, a unghiului cotil-fizar), la fiecare dintre ele scorul este de 5, 3, 1 puncte, în dependență de gradăția dereglărilor. Starea articulației șoldului a fiecărui bolnav se apreciază în baza sumei tuturor punctelor, divizată la numărul de indici. Aprecierea rezultatelor este următoarea: rezultat bun – 5-4 puncte; rezultat satisfăcător – 3,9-2,9 puncte; rezultat nesatisfăcător – 2,8 puncte și mai mic.

Rezultatele la distanță au fost studiate la 89 (83,17%) copii (38 băieți și 51 fete) cu durata postoperatorie:

- Până la 3 ani – 23 de copii (25,84%) ( $p < 0,05$ );
- 3-5 ani – 52 de copii (58,43%) ( $p < 0,05$ );
- Peste 5 ani – 14 copii (15,73%) ( $p < 0,05$ ).

Apreciate ca bune în 75 (84,27%) de cazuri, satisfăcătoare în 11 (12,36%) cazuri, nesatisfăcătoare în 3 (3,37%) cazuri.

Rezultate nesatisfăcătoare după corecția chirurgicală au fost marcate la 2 copii, la aceștia dezvoltându-se osteonecroza ischemică a capului femural unilateral. La un bolnav s-a constatat hipercorecția de antetorsie unilaterală cu dereglare de poziție a membrului inferior. La 7 copii s-a constatat corecția insuficientă a *coxa valga* unilateral din cauza eșecurilor tehnice chirurgicale.

### Discuții

Spre deosebire de alte malformații ortopedice vădit pronunțate, cu semne clinice clare, *coxa valga* displazică este o patologie, care nu se vizualizează. În numeroase patologii ale locomotorului se apreciază valgizarea proximală a femurului, dar această modificare patologică este secundară și pacienți analogici în studiul prezent nu au fost incluși.

Diagnosticul de *coxa valga* displazică este bazat pe semne clinice și radiologice. În *coxa valga* displazică semnele clinice sunt slab pronunțate și nu există nici unul, care ar putea fi considerat patognomic. Dinamica de avansare a semnelor clinice permite evidențierea a trei perioade în dezvoltarea *coxa valga* displazică. Prima este perioada incipientă, de compensare, când sunt prezente semnele clinice subiective, care dispar după un repaos. Perioada a doua, medie, de subcompensare este caracterizată prin avansarea semnelor subiective și apariția durerilor în articulațiile de șold și genunchi după orice activi-

tate fizică. Perioada a treia, tardivă, este cea de decompensare și se caracterizează prin intensificarea semnelor subiective și apariția semnelor de dereglare a funcției șoldului. În această perioadă se determină: dereglarea de mers, șchiopătarea, formarea contracturii de flexie, limitarea flexiei, contractura de abducție, limitarea mișcărilor de rotație, semnele pozitive Thomas, Drahnman. Se evidențiază hipotrofia musculară.

Coxometria a permis constatarea *coxa valga* în cazurile cu următorii indici: unghiul cervico-diafizar – peste 140°, unghiul Alsberg – peste 60°, unghiul cotil-fizar Moroz – peste 20°, unghiul antetorsiei – peste 10°.

Examinarea clinico-radiologică a permis repartizarea copiilor în trei grupe. În prima grupă au fost incluși copii cu prezența datelor subiective, fără dereglare de funcție și radiologic fără majorarea antetorsiei. În grupa a doua au fost incluși copii cu limitare de flexie în articulația șoldului și majorarea evidentă radiologică a antetorsiei. În grupa a treia au fost incluși copii cu tablou clinic extrem de complicat: flexia în articulația șoldului – până la 15°-20°, iar poziția șezândă era imposibilă. Pentru a îndeplini această funcție absolut necesară, copiii erau nevoiți să efectueze abducția maxim posibilă și rotația externă în articulațiile de șold, după care devenea posibilă flexia necesară a coapsei. Cercetările ulterioare au dovedit, că patologia dată este datorată anomaliei tractului ilio-tibial, care a fost congenital concreșcut la baza trohanterului mare.

În realizarea tratamentului operator la copii un rol important îl are utilizarea unei tehnici chirurgicale specifice,

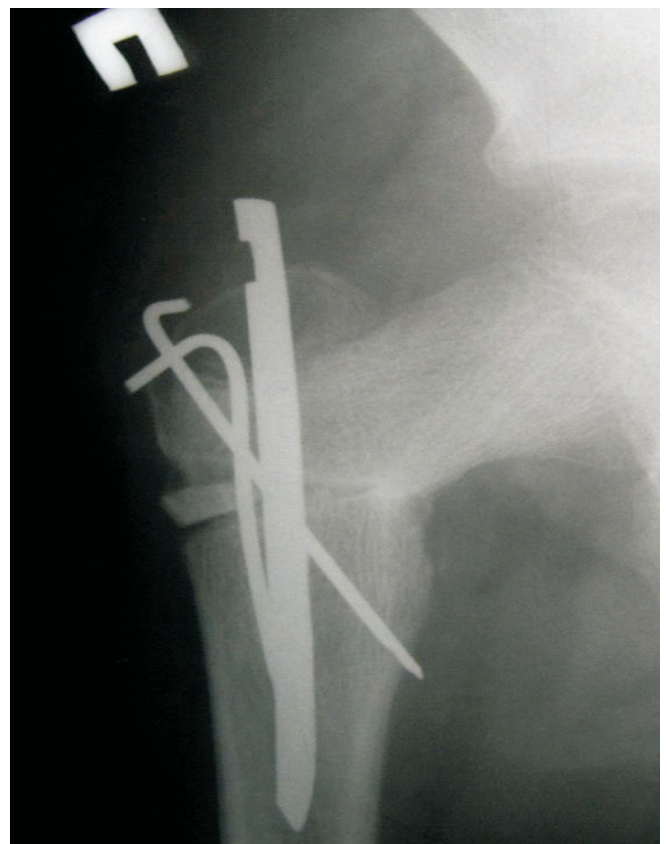


Fig. 2. Radiografia corecției chirurgicale după metoda P. Moroz.

care se fie cât mai delicată, minitraumatică, cu protejarea maximă a țesuturilor adiacente articulației șoldului, cu excluderea intervenției intraarticulare și a presiunii mecanice asupra cartilajului capului femurului și a cotilului. Luând în considerație aceste exigențe, în clinică, pe parcursul a 40 de ani se aplică metoda chirurgicală a prof. P. Moroz, având ca prototip metoda Pauwels.

La început osteosinteza se efectua cu un fixator din alotransplant conservat, mai apoi cu tija metalică centromedulară, urmată în ultimii 20 de ani de fixarea cu tijă scurtă centromedulară și, suplimentar, cu fragmente de broșe introduse încrucișat. Metoda include osteotomia subperiostală, intertrohanteriană transversală de femur, rezecția segmentului osos cuneiform cu baza spre medial, dimensiunea unghiulară a căruia este egală cu o jumătate din mărimea necesară a unghiului de corecție a deformității, rotația acestui segment la 180° și instalarea lui între fragmentele osteotomiate pe partea lor laterală. Astfel obținem corecția perfectă a deformității și păstrarea segmentului osos femural (fig. 2).

Metoda noastră se deosebește cardinal de alte metode prin obținerea corecției proximale a femurului în toate direcțiile (varizare, flexie, antetorsie), centrarea adecvată a capului femural în cotil și, astfel, asigurarea restituirii corelațiilor biomecanice adecvate ale șoldului. Numai în așa mod devine posibilă asigurarea profilaxiei coxartrozei juvenile la copil (fig. 2).

Rămân în discuție și sunt nerezolvate două probleme ce țin de tratamentul *coxa valga*:

1. Vârsta optimă pentru efectuarea intervenției chirurgicale;
2. Limita inferioară permisă a unghiului cervico-diafizar în corecția chirurgicală.

Referitor la vârsta optimă pentru intervenție, am stabilit cea mai mică vârstă de 3 ani, cu condiția prezenței indicilor clinici și radiologici și, obligatoriu, acuze la sindrom algic în articulațiile genuchiului sau șoldului. N-am supus intervenției chirurgicale nici un copil cu absența sindromului algic.

Articulația coxofemurală este unul din cele mai importante componente în biomecanica aparatului locomotor, care asigură legătura segmentelor membrului inferior cu suprafața de sprijin. În timpul mersului, în articulația dată apar eforturi statico-dinamice. În cazul corelațiilor adecvate, în articulația coxofemurală nu sunt dereglate pârghiile sistemului osteoarticular. Orice dereglare în aceste sisteme provoacă apariția zonelor suprasolicitare, majorarea încordării, apariția proceselor degenerativ-distrofice [4].

Tehnica chirurgicală după metoda Moroz [2], bazată pe metoda Pauwels, se deosebește prin unele particularități avantajoase: este o intervenție delicată, minitraumatizantă, cu protejarea maximă a țesuturilor adiacente articulației șoldului, cu excluderea intervenției intraarticulare și a presiunii mecanice asupra cartilajului capului femurului și a cotilului.

După părerea noastră cerințele principale pentru metoda de osteosinteză sunt următoarele:

- Mijloacele de osteosinteză la copil trebuie să fie fine;
- Este necesară asigurarea fixării calitative a corecției dobândite și relativ stabilă;

- De exclus orice traversare a fixatoarelor prin colul și capul femural;
- De exclus aplicarea fixatoarelor care necesită acțiune mecanică a ciocanului în direcția suprafețelor articulare ale șoldului;
- Instalarea fixatoarelor trebuie efectuată într-un interval scurt de timp;
- Ablația fixatoarelor trebuie să fie realizată prin acces cât mai simplu.

Majoritatea publicațiilor pledează pentru folosirea fixatoarelor masive în formă de diverse plăci metalice cu șuruburi pentru osteosinteză absolut stabilă, principiu împrumutat de la tehnologiile pentru adulți. Osul copilului nu necesită o fixare de duritate extremă, care poate provoca dereglări morfologice. Instalarea plăcilor masive în momentul înșurubării poate provoca dereglarea corecției obținute. La copil nu există pericolul apariției contracturilor în articulațiile imobilizate, ceea ce constituie argumentul principal pentru adulți în aplicarea fixatoarelor masive și stabile.

Discutând despre gradul corecției deformității *coxa valga* displazice trebuie de menționat că părerile sunt foarte diverse. Unii autori [5] consideră posibilă efectuarea osteotomiei de corecție la copiii în vârstă de 3 ani, în pofida posibilității de recidivă a deformației proximale de femur. Se recomandă obținerea corecției diformității în perioada preșcolară. Există păreri [4, 6] că la copiii operați după vârsta de 8 ani, intervenția nu poate fi considerată ca una de profilaxie a procesului degenerativ-distrofic. A. Корж și coaut. [5] admite că la copiii de până la 5 ani este necesară efectuarea hipercorecției unghiului cervico-diafizar până la 110-115°, iar a antetorsiei până la limitele normei (8-12°), considerându-se că pe parcursul creșterii, unghiul se va corecta până la limitele normei. La copiii cu vârsta mai mare de 5 ani, unghiul cervico-diafizar trebuie micșorat până la 118-120°, iar antetorsia trebuie corectată până la valorile normale. M. Хвисюк și coaut. consideră necesară corecția antetorsiei până la norma de 8-12°, a unghiului cervico-diafizar la copiii de vârstă preșcolară - până la 100-110°, la copiii de vârstă școlară mică - până la 110-115°, de vârstă școlară mare - până la 115-120°.

În prezenta lucrare am descris corecția diformității până la indicii radiologici normali și nu am efectuat hipercorecția în speranța corecției pe parcursul creșterii. Procesul de creștere nu poate fi prognozat. Scopul nostru constă în obținerea centrării adecvate a capului femurului în cotil.

În activitatea noastră am folosit principiul de corecție a unghiului cervico-diafizar până la hotarul minim normal (120°) și, dacă pe parcursul creșterii copilului *coxa valga* va recidiva, este mai argumentată efectuarea corecției repetate, decât supunerea pericolului de apariție a *coxa vara*.

Intervenția chirurgicală permite corecția dereglărilor biomecanice, dar nu duce la recuperarea imediată a articulației ca una restituită.

Reabilitarea medicală postoperatorie începe din primele zile după operație. Copiilor li se recomandă gimnastica activă pentru membrele superioare, corp și, ceea ce este foarte important, mișcări în articulațiile membrului inferior neoperat. După înlăturarea imobilizării, copilului i se recomandă gim-

nastică activă și pasivă în condiții casnice. Activitatea copilului fără sprijin pe membrul operat asigură adaptarea suprafețelor articulare în condiții noi biomecanice.

Indiferent de calitatea rezultatelor obținute, copiii, adolescenții și adulții sunt obligați să respecte regimul ortopedic, cu

excluderea efortului fizic (fugă, sărituri, mers și statică îndelungate, ridicarea greutăților etc.). Reabilitarea copiilor după operație are o importanță extrem de valoroasă: nerespectarea regimului ortopedic și absența reabilitării calitative sunt în stare de a dezastra rezultatul dobândit la operație.

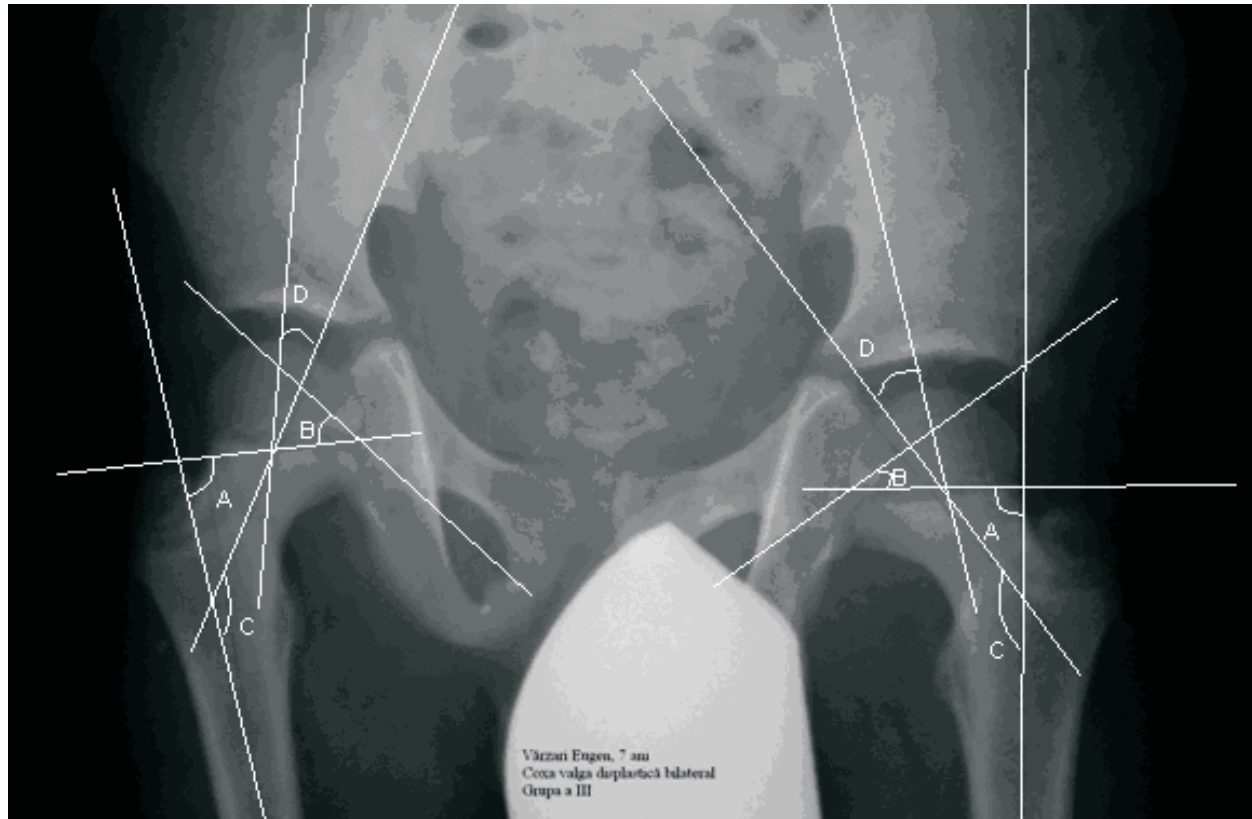


Fig. 3. Radiografia bolnavului V, vârsta de 6 ani, coxa valga displazică bilaterală.

Indicii radiologici:	pe dreapta	pe stânga
A. Unghiul Alsberg	95°	90°
B. Unghiul cotil-fizar Moroz	40°	36°
C. Unghiul cervico-diafizar	145°	155°
D. Unghiul cervico-epifizar	26°	30°
E. Unghiul de antetorsie era imposibil de apreciat.		

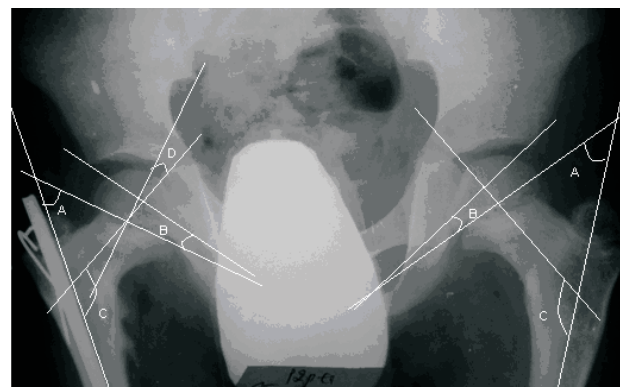


Fig. 4. Radiografia bolnavului V. după corecție chirurgicală pe etape, la ablația fixatorilor.

Indicii radiologici:	pe dreapta	pe stânga
A. Unghiul Alsberg	55°	55°
B. Unghiul cotil-fizar Moroz	12°	9°
C. Unghiul cervico-diafizar	130°	134°
D. Unghiul cervico-epifizar	20°	0°





**Fig. 5. Peste 4 ani după operație. Rezultat satisfăcător (scor 3,7).**

Deși am înregistrat un număr mare de rezultate bune, la moment 84,27% din toate articulațiile operate, pe parcursul creșterii la copii pot surveni modificări în articulația șoldului, îndeosebi în caz de nerespectare a regimului ortopedic, care vor necesita corecții repetate.

**Caz clinic**

Bolnavul V. în vârstă de 6 ani a fost internat la clinica de ortopedie pediatrică, acuzând dereglarea funcției în articulația șoldului bilateral, impotența de flexie în această articulație, care limitează poziționarea copilului pe șezut. Majorarea flexiei în articulația de șold era posibilă numai după rotația laterală maximală și abducție. Doar în această poziție copilul avea posibilitatea de a se așeza (fig. 3).

În baza examinării clinico-imagistice s-a stabilit diagnosticul „Coxa valga displazică bilaterală gr. III”.

Copilul a fost supus intervenției chirurgicale pe etape, pe stânga apoi pe dreapta, prin metoda propusă de P. Moroz (fig. 4). Controlul medical - peste 4 ani după operație (fig. 5).

**Concluzii**

1. Cercetarea complexă a unui lot de copii n = 107 cu *coxa valga* displazică a permis evidențierea clinică a trei perioade în patologia dată, 3 grupe cu particularități de tablou clinic, radiologic și metode de corecție chirurgicală corespunzătoare.

2. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical a copiilor cu *coxa valga* displazică au fost constatate în dependență de coxometrie (unghiul cervico-diafizar - peste 140°, unghiul Alsberg - peste 60°, unghiul cotil-fizar peste 20°, unghiul de antetorsie peste 10°, unghiul cervico-epifizar proximal peste 5°) prezența sindromului algic în articulația genunchiului și (sau) șoldului după efortul fizic, și vârsta copilului peste 3 ani.

3. Osteosinteza fragmentelor după osteotomia de corecție în *coxa valga* displazică la copil trebuie efectuată cu mijloace fine, de asigurat o fixare calitativă, relativ stabilă, de exclus traversarea fixatoarelor prin colul și capul femural, de exclus acțiuni mecanice în direcția suprafețelor cartilagiноase articulare ale șoldului.

4. Conduita de bază a tratamentului de recuperare îi aparține gimnasticii active (gimnastică curativă, masaj,

prelucrarea mișcărilor ș. a.) precum și mersul tardiv (peste 4 luni după intervenție) la început cu sprijin dozat pe membrul operat și tocmai la 6 luni postoperator – cu povara totală, fără cărge asigură restituirea suprafețelor articulare în condiții noi biomecanice, create cu ajutorul operației de corecție a *coxa valga* displazică.

**Bibliografie**

1. Goția D. Patologia ortopedică a șoldului la copil. Iași: Ed. „Gr. T. Popa”, 2005;415.
2. Moroz P. Metodă de corecție a *coxa valga* la copil. Brevet de invenție № 279886, 1970.
3. Волков МВ, Тер-Егизаров ГМ, Юкина ГП. Врожденный вывих бедра. М.: Медицина, 1972;158.
4. Евсеев ВИ. Биомеханическая концепция патогенеза дегенеративно-дистрофических процессов в тазобедренном суставе. Сб. науч. Работ Казанского НИИ травматологии и ортопедии. Вып. № XXVI. 1997;3-15.
5. Корж АА, Тихоненков ЕС, Андрианов ВЛ, и др. Диспластический коксартроз. М., 1986;208.
6. Brien EW, Lane JM, Healey J. Progressive *coxa valga* after childhood excision of the hip abductor muscles. Orthopaedic Oncology Service, Orthopaedic Hospital, Los Angeles, California. 2007; PMID: 7883937 [PubMed - indexed for MEDLINE]
7. Sanchez-Sotelo Joaquin, Trousdale Robert T, Berry Daniel J, et al. Surgical Treatment of Developmental Dysplasia of the Hip in Adults: I. Nonarthroplasty Options. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10:321-333.
8. Pauwels F. Biomechanics of the Normal and Diseased Hip. Theoretical Foundation, Technique and Results of Treatment: An Atlas. New York, 1976.
9. Staheli LT. Practice of pediatric orthopedics. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2001;157.
10. Tachdjian MO. Pediatric Orthopedics saunders. 4 edition. Philadelphia: Elsevier, 2008;27.

Corresponding author

**Rusanovschi, Grigorii, competitor**

Șef secție ortopedie și traumatologie

Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anestezologie Pediatrică  
USMF „Nicolae Testemițanu”

Str. Burebista, 93

Chisinau, MD-2019

Republic of Moldova

Tel.: +37322 208867

E-mail: ortopediamoldova@yandex.ru

Manuscript received November 15, 2010; revised manuscript  
December 02, 2010

## Rezonanța magnetică cardiovasculară în evaluarea alogrefelor implantate în poziție de arteră pulmonară

A. Cazacu<sup>1</sup>, A. Ciubotaru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Diagnostic German, Chișinău

<sup>2</sup>Centrul de Chirurgie a Inimii, Spitalul Clinic Republican, Chișinău

### Cardiovascular Magnetic Resonance in Assessing Decellularized Pulmonary Valve Allografts in Pulmonary Position

Twenty patients with decellularized pulmonary valve allografts in pulmonary position were examined with a 1.5T magnetic resonance imaging unit to assess the diagnostic value of magnetic resonance imaging and clinical performance of the pulmonary allografts replacement. The imaging protocol comprised time-resolved magnetic resonance angiography, axial and short axis cine imaging, for right ventricle functional analysis and phase-contrast velocity encoding imaging, for pulmonary valve and allografts flow evaluation. Time-resolved magnetic resonance angiography yielded diagnostic image data in all examined patients and found normal anatomical and functional information. Axial cine imaging shows right ventricular ejection fraction  $51.7 \pm 11.7\%$ , median 54.3%. Phase-contrast velocity encoding imaging revealed  $7.7 \pm 2.6$  mm Hg peak pressure gradient, median - 7.1 mm Hg for pulmonary valve allografts and  $8.6 \pm 4.66$  mm Hg peak pressure gradient, median - 8.3 mm Hg, for pulmonary allografts minimal diameter. Regurgitation fraction of pulmonary allografts valve was  $14.1 \pm 15\%$ , median 14.4%. Magnetic resonance imaging yields clinically relevant information in patients with decellularized pulmonary allografts. Decellularized pulmonary allografts showed good peak pressure gradient and were associated with normal right ventricle function.

**Key words:** pulmonary valve allografts, magnetic resonance imaging.

### Магнитно-резонансная томография сердца в оценке аллотрансплантатов, имплантированных в позиции легочной артерии

С целью определения диагностических возможностей метода и оценки морфологического и функционального статуса аллотрансплантатов было обследовано двадцать пациентов с имплантированными аллотрансплантатами в позиции легочной артерии методом магнитно-резонансной томографии. Протокол исследования включил четырехмерную магнитно-резонансную ангиографию, аксиальные срезы *cine* для функционально-морфологического анализа правого желудочка и фазово-контрастную флоуметрию для изучения гемодинамики аллотрансплантата. Четырехмерная магнитно-резонансная ангиография во всех случаях показала нормальную ангиографическую анатомию и функцию аллотрансплантатов. Фракция выброса правого желудочка при волуметрии *cine* аксиальных срезов была  $51,7 \pm 11,7\%$ , медиан 54,3%. Максимальный градиент легочного клапана аллотрансплантатов, рассчитанный методом флоуметрии, был  $7,7 \pm 2,6$  мм рт. ст., медиан 7,1 мм рт. ст. и  $8,6 \pm 4,66$  мм рт. ст., медиан 8,3 мм рт. ст. для минимального диаметра аллотрансплантата. Фракция регургитации легочного клапана аллотрансплантатов составляла  $14,1 \pm 15,0\%$ , медиан 14,4%. Магнитно-резонансная томография сердца предоставляет клинически исчерпывающую информацию о морфофункциональном состоянии легочных аллотрансплантатов и правого желудочка. Максимальный градиент аллотрансплантатов и систолическая функция правого желудочка у исследуемых пациентов были в пределах нормы, что указывает на удовлетворительное состояние имплантируемых легочных аллотрансплантатов.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, легочная артерия, аллотрансплантаты.

### Introducere

Odată cu implementarea noilor metode și îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale existente, mai mult de 85% de copii cu malformații cardiace congenitale (MCC), supraviețuiesc până la vârsta de adult [1]. Cuantificarea morfologică și funcțională cardiovasculară a acestor pacienți este esențială pentru monitorizarea dinamică și conduita terapeutică, inclusiv corecția complicațiilor și a sechelelor la distanță. Ecocardiografia este una dintre metodele cele mai frecvent utilizate în evaluarea noninvazivă postintervențională a MCC. Însă deseori ea este limitată de fereastra acustică, cicatricile postintervenționale, deformarea cutiei toracice și anatomia atipică complexă cardiovasculară.

Angiografia convențională în prezent este metoda de referință în evaluarea anatomiei cardiace și vasculare. În plus se poate obține informație suplimentară valoroasă despre presiunea intracardiacă, rezistența vasculară pulmonară și saturarea cu oxigen. Cu toate acestea, cateterizarea intervențională are o rată cunoscută de complicații, deseori grave, presupune un grad de iradiere și risc al reacției anafilactice la administrarea substanțelor de contrast iodinate [2].

În ultimii ani rezonanța magnetică (RMN) cardiacă a devenit o metodă acceptată în diagnosticul MCC. Datorită implementărilor tehnologiilor noi, care permit evaluarea dinamică a anatomiei și funcției cardiovasculare, conform recomandărilor actuale, RMN cardiacă este investigația de clasa I în majoritatea MCC la copii și adulți [3]. În absența invazivității și iradierii ionizante, ea depășește limitările metodelor imagistice convenționale. Una dintre tehnicile recente este angiografia prin RMN cu contrast dinamică, care oferă o evaluare tridimensională a anatomiei și funcției, vasculare și intracardiace, competitivă cu angiografia convențională, iar în anumite situații este chiar superioară [4]. Completată cu secvențe dinamice cinteice, flowmetria și cu secvențe specifice, destinate caracterizării tisulare, RMN cardiacă este o metodă comprehensivă de diagnostic într-o singură etapă.

**Scopul studiului** nostru constă în prezentarea posibilităților diagnostice în evaluarea morfofuncțională a alogrefelor decelularizate, implantate în poziție de arteră pulmonară (AP) și a impactului funcțional asupra ventriculului drept.

### Material și metode

Pe parcursul lunilor martie și aprilie 2010, au fost examinați prin RMN cardiacă 20 de pacienți ( $n = 15.1$ ; diapazonul de vârstă, 3 - 25 ani), purtători de alogrefe pulmonare decelularizate *in vitro*. Pacienții nu au avut contraindicații absolute sau relative pentru a fi supuși examenului RMN cardiac. Toți pacienții cu diagnostic de MCC au beneficiat de corecție primară sau secundară prin implantarea de alogrefe decelularizate în poziție de arteră pulmonară (AP).

Toate examinările au fost efectuate în sistem RMN 1,5T, 76 x 32 - canale (Magnetom Avanto; Siemens Medical Solutions) cu amplituda maximală a gradientului de 45 Mt/m și rata maximală de 200 ( $mT \cdot m^{-1}$ ), cu utilizarea bobinei cu 16 canale de densitate înaltă.

1. Secvențe cinetice b-SSFP (Steady State Free Precession) axiale și de-a lungul axului scurt pentru evaluarea volumetrică ventriculară și secvențe sagital oblice de-a lungul tractului de ejecție a ventriculului drept (VD). Secvențe gradient echo cu următorii parametri: TR/TE - 39,75/1,12 msec; unghiul de excitare - 75°; lățimea de bandă - 930 Hz/pixel; matrița - 156 x 192; FOV - 276 x 340 mm<sup>2</sup>; secțiuni de 6 mm; rezoluție temporală - 39,75 msec. GRAPPA factor 2.

2. Secvențe „black blood” axiale pentru evaluarea anatomiei alogrefelor. Secvențe turbo spin echo cu următorii parametri: TR - 812 msec; TE - 30 msec; unghiul de excitare - 160°; lățimea de bandă - 781 Hz/pixel; matrița - 142 x 320; FOV - 300 x 400 mm<sup>2</sup>; secțiuni de 8 mm.

3. Codarea vitezei alogrefelor AP prin flowmetria phase contrast. Secvențe gradient echo cu următorii parametri: TR/TE - 47,15/2,0 msec; unghiul de excitare - 30°; lățimea de bandă - 554 Hz/pixel; matrița - 132 x 192; FOV - 261 x 380 mm<sup>2</sup>; secțiuni de 5,5 mm; rezoluție temporală - 47 msec.

4. RMN angiografia cu contrast. La 14 pacienți a fost efectuată RMN angiografia cu contrast dinamică (aplicația TWIST), secvență coronară gradient echo cu următorii parametri: TR/TE - 2,51/1,05 msec; unghiul de excitare - 25°; lățimea de bandă - 750 Hz/pixel; matrița - 246 x 512; FOV - 344 x 500 mm<sup>2</sup>; voxel - 1,4 x 1,0 x 2,5 mm<sup>3</sup>; tehnologie iPAT - GRAPPA, factorul de accelerare 2, factorul de accelerare 3D - 1; rezoluție temporală - 1,98 sec (interpolată cu tehnica echo-share), fereastra de achiziție de 55 sec. Achiziția secvenței începe paralel cu administrarea substanței de contrast 0,02 mmol/kg gadodiamide (Omniscan; GE Healthcare, Waukesha, Wis) cu rata de 3 ml/sec, urmată de 20 ml sol salină cu rata de 3 ml/sec.

La 3 pacienți a fost performată RMN angiografia cu contrast convențională (o singură fază). Secvență coronară gradient echo cu următorii parametri: TR/TE - 3,48/1,14 msec; unghiul de excitare - 25°; lățimea de bandă - 360 Hz/pixel; matrița - 172 x 384; FOV - 200 x 290 mm<sup>2</sup>; voxel - 1,2 x 0,8 x 1,0 mm<sup>3</sup>; tehnologie iPAT - factor 2; achiziție temporală - 14 sec. Achiziția secvenței începe când substanța de contrast ajunge în homografia AP (controlul vizual al dinamicii bolusului substanței de contrast 0,02 mmol/kg gadodiamide (Omniscan; GE Healthcare, Waukesha, Wis) cu rata de 2 ml/sec, urmată de 20 ml sol salină cu rata de 2 ml/sec, prin metoda „care bolus”).

Setul de date achiziționat, format din subsecvențe temporale, a fost compus din imaginile native, imaginile cu substrație digitală, reconstrucțiile MIP (maximum intensity projection) pentru fiecare subsecvență, reconstrucția MIP dinamică (pentru tot setul de date) și reconstrucțiile VRT (volume rendering technique) a complexului VD - homografia.

Analiza imaginilor studiului a fost efectuată la stația de lucru Syngo MR, Siemens Medical Solutions. Evaluarea volumetriei VD și a flowmetriei alogrefelor a fost efectuată în programul Argus Viewer. Evaluarea anatomiei dinamice a VD și alogrefelor a fost efectuată în regim *cine* în plan axial. Pentru tractul de ejecție a VD și alogrefe, suplimentar, în plan sagital oblic. Evaluarea anatomiei dinamice vasculare și intracardiace a fost evaluată în regim MIP dinamic, în regim secvențial tridimensional și în regim VRT dinamic, cu ajutorul programului InSpace.

### Rezultate

#### Evaluarea hemodinamicii alogrefei pulmonare

Flowmetria permite măsurarea cu acuratețe și calcularea gradientului maximal de presiune și a regurgitației la nivelul valvei pulmonare (fig. 1) și a gradientului maximal de presiune transluminal, la nivelul diametrului minimal al alogrefei implantate [5]. Valoarea medie a gradientului maximal al alogrefei, la nivelul valvei pulmonare, a fost de  $7,7 \pm 2,6$  mm Hg, mediana - 7,1 mm Hg, valorile fiind cuprinse între 2,4 mm Hg și 16,3 mm Hg. Valoarea medie a fracției de regurgitație a valvei arterei pulmonare a constituit  $14,1 \pm 15,0\%$ , mediana - 14,4%, valorile fiind cuprinse între 2% și 39,6%. Regurgitațiile maxime au fost cu volum moderat, identificate în 5 cazuri, gradul regurgitației încadrându-se între 25-50% din volumul de ejecție. Valoarea medie a gradientului maximal transluminal al alogrefei pulmonare, la nivelul diametrului minimal, a fost de  $8,6 \pm 4,66$  mm Hg, mediana - de 8,3 mm Hg, valorile fiind cuprinse între 2,3 mm Hg și 20,5 mm Hg. Datele sunt prezentate în tab.1.

#### Evaluarea angiografică

Analiza secvențială a setului de date angiografic și a reconstrucțiilor VRT a vizat anatomia lumenului alogrefelor implantate în poziție AP, conexiunii cu tractul de ejecție a VD, tractul de ejecție a VD și anatomia conexiunii cu artera pulmonară (fig. 2). Studiul a demonstrat un lumen al alogrefelor decelularizate implantate, comparativ cu diametrul normal corespunzător vârstei pentru AP și absența stenozelor anatomice. Aceste date sunt validate intern cu datele imaginilor axiale ale alogrefelor.

Setul de date angiografice, în regim MIP dinamic a fost analizat pentru evaluarea hemodinamicii alogrefelor și a arterelor pulmonare - a perfuziei pulmonare. La toți pacienții examinați cu secvențe angiografice dinamice, hemodinamica acestui complex vascular nu a demonstrat asimetrie în perfuzia ariilor pulmonare, atât din punct de vedere temporal, cât și din punct de vedere spațial.

#### Evaluarea morfofuncțională a ventriculului drept

În secvențele *cine* axiale sau, opțional, în axul scurt al cordului, a fost evaluată funcția cardiacă globală a VD. Valoarea medie a fracției de ejecție a ventriculului drept fiind de  $51,7 \pm$

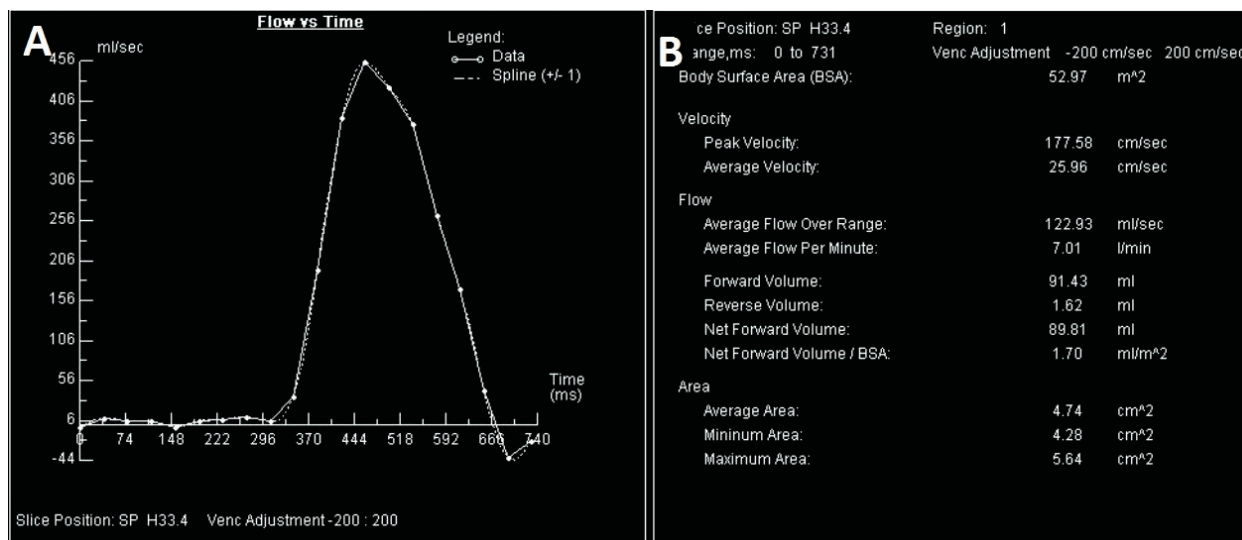


Fig. 1. Pacient cu alogrefă decelularizat implantat în poziție AP; vârsta 24 de ani. Flowmetria phase-contrast a valvei pulmonare a alogrefei, care demonstrează volume și viteze normale.

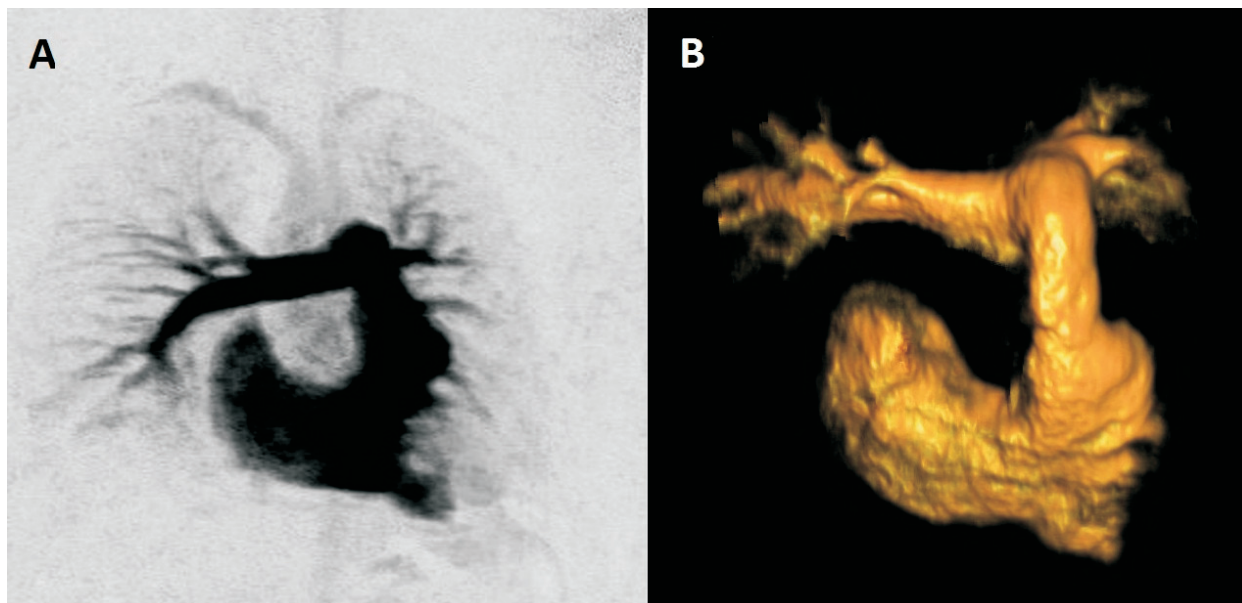


Fig. 2. Pacient cu alogrefă decelularizat implantat în poziție AP; vârsta 24 de ani. Angiografie prin RMN cu contrast dinamică, secvență gradient echo. Reconstrucție MIP coronară (A) și reconstrucție VRT (B), care demonstrează o anatomie angiografică normală a ventriculului drept și a alogrefei implantate în poziție AP.

11,7%, mediana -54,3%, valorile fiind cuprinse între 69,8% și 23,1%. În patru cazuri au fost identificați pacienți cu disfuncție sistolică a VD, fracția de ejeție a VD fiind cuprinsă între 40 și 23%. Conform datelor ecocardiografice acești pacienți au avut preoperator disfuncție sistolică a VD.

Evaluarea calitativă a morfologiei și motilității regionale a VD a fost efectuată prin analiza imaginilor *cine* și „black blood” axiale. Diskineziile regionale și șunturi intracardiace, la nivelul VD, nu au fost puse în evidență.

În mod separat s-a evaluat morfologia dinamică a tractului de ejeție a VD, cu scopul depistării aneurismelor la acest nivel, complicație frecventă în corecțiile MCC prin implantare de grefe în poziție de AP (fig. 3). Analiza imaginilor *cine* și „black

blood” axiale și a imaginilor *cine* sagital oblice nu au pus în evidență aneurisme ale tractului de ejeție a VD. Rezultatele date au fost validate intern prin analiza secvențială a setului de date angiografice, care de asemenea nu a pus în evidență aneurisme ale tractului de ejeție a VD.

#### Discuții

Flowmetria transvalvulară și transluminală estimează gradientul de presiune, care este un criteriu important al evoluției grefelor pulmonare, al monitorizării și planificării eventualelor intervenții chirurgicale [6]. Metoda permite evaluarea nu numai a gradientului la nivelul valvei AP, dar și la nivelul lumenului minimal al grefei. În studiul efectuat

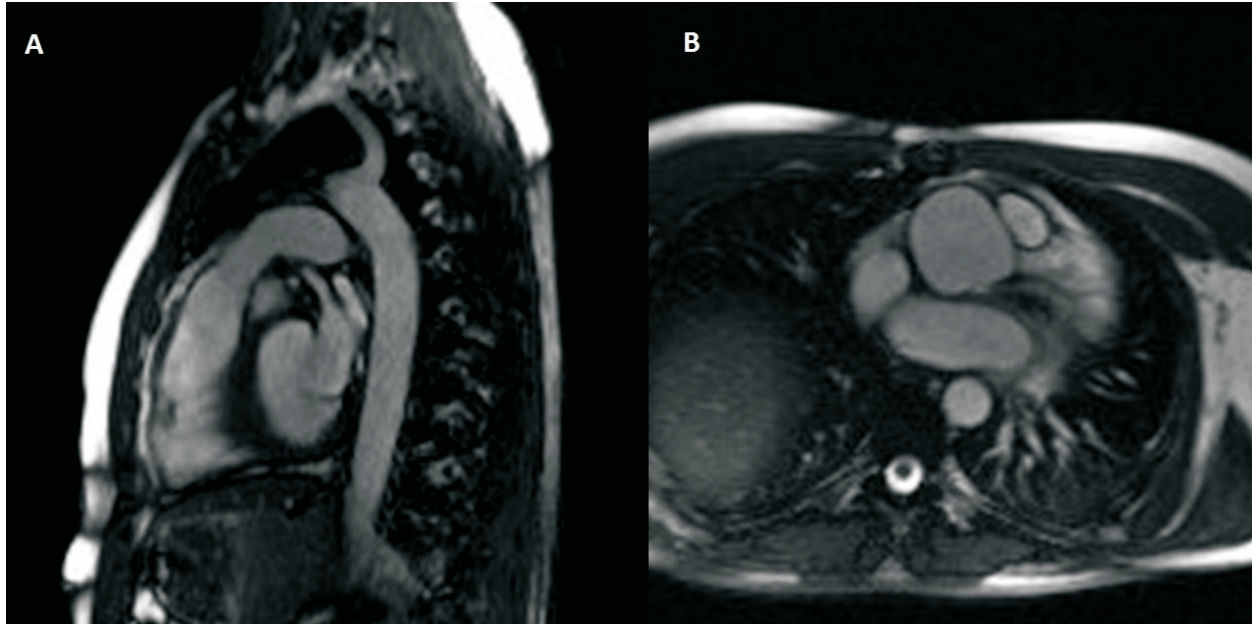


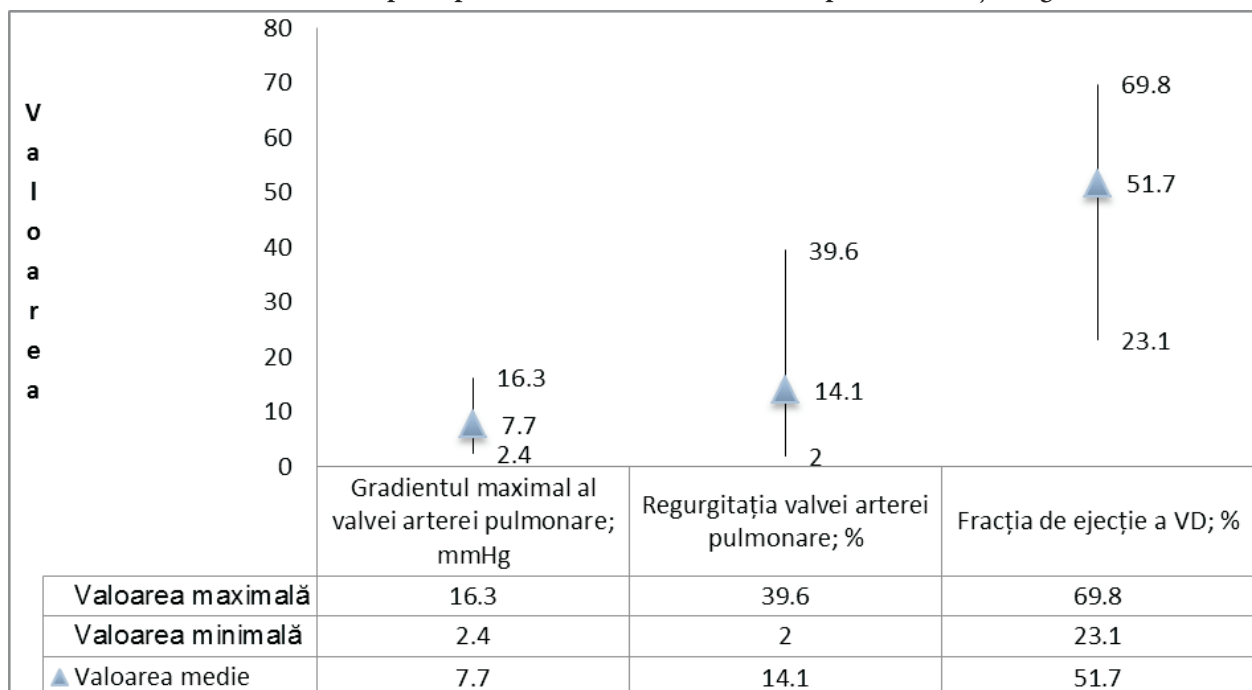
Fig. 3. Pacient cu alogrefă decelularizat implantat în poziție AP; vârsta 24 de ani. (A) Secvență *cine* b-SSFP sagital oblică, care demonstrează o anatomie normală a tractului de ejecție a ventriculului drept, a valvei pulmonare și a alogrefei. (B) Secvență *cine* b-SSFP în plan transversal a valvei pulmonare, care demonstrează o anatomie normală a valvei alogrefei implantate în poziție AP.

valorile gradientului maximal transvalvular și transluminal al alogrefelor decelularizate implantate, se află în limitele normei. Nu se demonstrează o diferență apreciable între gradientul transvalvular și cel transluminal, ceea ce vorbește despre o funcționalitate bună în integritate a alogrefelor date. O astfel de analiză ne oferă o informație clinic prețioasă despre evoluția morfologică și funcțională în dinamică, permițând clinicianului să ia o decizie în vederea strategiei terapeutice și a modalității monitorizării continue a pacientului.

Angiografia dinamică a alogrefelor decelularizate, implantate în poziție AP, a demonstrat calitativ absența modificărilor de diametru (stenoze sau dilatări) și a permis evaluarea conexiunilor VD – homogrefă și homogrefă AP. Evaluarea acestui aspect este important prin faptul, că permite nu numai obținerea informației despre funcționalitatea și starea morfologică a alogrefei, dar și despre integrarea în raporturile cardiovasculare ale corecției chirurgicale. Absența invazivității și informativitatea înaltă, comparabilă cu angiografia

Tabelul 1

Indicii hemodinamici principali conform datelor examenului prin Rezonanță Magnetică



convențională, recomandă angiografia dinamică ca examen obligatoriu unui studiu RMN cardiac al grefelor implantate în poziție AP [7].

Este demonstrat faptul, că secvențele RMN *cine* evaluează cu acuratețe funcția cardiacă și este superioară ecocardiografiei, datorită abordării volumetric multiplanare și absenței limitelor, îndeosebi actuală în anatomia MCC. Posibilitatea de a vizualiza și analiza funcția ventriculului drept, datorită configurației spațiale complexe, avansează RMN în investigația de elecție [8]. Aceasta are un rol important în monitorizarea dinamică a pacienților cu grefe pulmonare implantate deoarece impactul primar al disfuncției grefei se reflectă asupra funcției ventriculului drept [9].

Analiza funcției globale a VD la pacienții din lotul examinat a demonstrat, că mediana fracției de eiecție (54,3%) se încadrează în valorile normale, ceea ce corelează cu datele flowmetriei și vorbește despre o funcție bună a alogrefelor decelularizate examinate.

Este demonstrat, că secvențele RMN *cine* axiale evaluează cu acuratețe morfologia dinamică a grefelor pulmonare, a tractului de eiecție a VD și a funcției regionale ventriculare. Un aspect important este vizualizarea anatomiei dinamice a tractului de eiecție a ventriculului drept, în scopul diagnosticării anevrismelor, care constituie una dintre complicațiile frecvente ale implantării grefelor [10]. La lotul de pacienți examinat, astfel de leziuni nu au fost depistate, atât în secvențele *cine*, cât și la examenul angiografic (validare internă).

#### Bibliografie

1. Hoffman JI, S. Kaplan. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll. Cardiol.* 2002;39:1890-1900.

2. Roos Albert de. Assessing outcomes after paediatric cardiac surgery: which test is best? *Heart.* 2010;96:253-254.
3. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel Report. *Eur Heart J.* 2004;25(21):1940-1965.
4. Fenchel Michael, Saleh Roya, Dinh Howard, et al. Juvenile and Adult Congenital Heart Disease: Time-resolved 3D Contrast-enhanced MR Angiography. *Radiology.* 2007;244:399-410.
5. Roche KJ, Rivera R, Argilla M, et al. Assessment of vasculature using combined MRI and MR angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:861-866.
6. Varaprasathan GA, Araoz PA, Higgins CB, et al. Quantification of flow dynamics in congenital heart disease: applications of velocity-encoded *cine* MR imaging. *Radiographics.* 2002;22:895-905.
7. Ramrakhiani Sabeena, Cohen Mervyn D, Brown John W, et al. 1056 Feasibility and utility of cardiac MRI in patients with valved bovine jugular vein conduits for right ventricular outflow tract reconstruction. From 11<sup>th</sup> Annual SCMR Scientific Sessions Los Angeles, CA, USA. 1-3 February 2008. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2008;10(Suppl 1):A181.
8. Clarke Christopher J, Norton Patrick T, Gurka Matthew J, et al. Assessment of the accuracy and reproducibility of right ventricular volume measurements in patients with congenital heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2010;12(Suppl 1):P21.
9. Carr-White Gerald S, Kon Mark, Koh T. W, et al. Right Ventricular Function After Pulmonary Autograft Replacement of the Aortic Valve. *Circulation.* 2008;100:II-36-41.
10. Soler R, Rodriguez E, Alvarez M, et al. Postoperative imaging in cyanotic congenital heart diseases: part 2. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1361-9.

Corresponding author

**Cazacu, Anatolie**, medic imagist

Centrul de Diagnostic German

Bd. Negruzzi, 4/2, Chișinău

Republica Moldova

Tel.: +373/22/840000

E-mail: anatolie.cazacu@german-diagnostic.md

Manuscript received August 12, 2010; revised manuscript November 22, 2010

## Diagnosticul și tratamentul leziunilor traumatiche de esofag

P. Bujor, L. Andon, V. Lipovan, E. Andon, S. Bujor

Catedra chirurgie nr. 2, clinica 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Diagnosis and Treatment of Esophageal Injuries

Traumatic iatrogenic injuries and spontaneous ruptures of the esophagus are always serious, and are sometimes followed by pronounced and irreversible complications which include postoperative mortality rates of 30% in the first 24 hours and 60% after 24 hours. Perforation of the esophagus during esophagoscopy with fiber optic endoscopes was found in 0.007% of the observations, while the frequency of blind probing scar stricture of such damage increased by 15%.

**Key words:** iatrogenic disease, esophagoscopy, esophageal perforation.

**Диагностика и лечение травматических повреждений пищевода**

Травматические повреждения пищевода ятрогенного характера, как и спонтанный разрыв пищевода, считаются наиболее тяжелыми травмами. После таких травм наступают выраженные, иногда необратимые осложнения, с высокой послеоперационной летальностью, в первые 24 часа до 30%, а среди больных, оперированных позднее 24 часов после повреждения, показатель осложнений достигает 60%. Перфорация пищевода при эзофагоскопии эндоскопами на волоконной оптике встречается в 0,007% наблюдений, а при слепом бужировании его рубцовой стриктуры частота такого повреждения возрастает до 15%.

**Ключевые слова:** ятрогенная болезнь, эзофагоскопия, пищевода перфорация.

**Introducere**

Leziunile traumatice instrumentale, cât și cele spontane ale esofagului sunt considerate traumatisme grave cu complicații majore și letalitate înaltă de la 30% până la 60%, după diverși autori (Г. А. Амбалов ș. а. 1963, В. И. Белоконев ș. а. 2007). Diagnosticul leziunilor de esofag prezintă dificultăți majore în legătură cu faptul, că se întâlnesc rar, în comparație cu leziunile altor organe ale tractului digestiv, manifestările tabloului clinic fiind deseori mascate, iar experiența medicilor în domeniul fiind insuficientă.

**Scopul lucrării** constă în analiza rezultatelor diagnostice și de tratament al bolnavilor cu diverse leziuni esofagiene în dependență de cauză, volum și de timpul parcurs de la momentul traumei, precum și de complicațiile postoperatorii precoce și tardive.

**Material și metode**

S-a efectuat analiza rezultatelor de diagnostic și tratament la 21 de bolnavi, cu vârsta cuprinsă între 23-60 de ani. În majoritatea cazurilor traumatismul esofagian a persistat la persoane de sex masculin, de vârstă tânără și mijlocie, apte de muncă. Diagnosticul leziunilor esofagiene prezintă unele dificultăți și nu întotdeauna sunt depistate la timp. Numai analiza minuțioasă a datelor anamnezice permit suspectarea leziunii la timp. Studiul a fost realizat pe 20 de bărbați și o femeie. Toți bolnavii au fost repartizați în 2 grupe: grupa 1 – 16 pacienți cu leziuni mecanice; grupa 2 – 5 pacienți cu ruptură spontană de esofag.

Pentru confirmarea diagnosticului, odată cu examenul clinic suplimentar s-a efectuat: radiografia de ansamblu a organelor cutiei toracice, examinarea esofagului cu substanță de contrast, esofagoscopia și, mai rar, examenul ultrasonor, tomografia computerizată și altele.

**Rezultate**

Cauzele leziunilor mecanice ale esofagului sunt diverse și sunt prezentate în tab. 1.

Majoritatea leziunilor mecanice au fost de geneză iatrogenă, care au survenit în urma procedeeleor diagnostice și curative, constituind până la 75% din cazuri, conform datelor literaturii de specialitate. În dependență de localizarea leziunii traumatice, bolnavii au fost repartizați în felul următor: segmentul faringo-esofagian și cervical - în 3 cazuri, toracic – în 3 cazuri și abdominal - la 10 bolnavi.

**Caz clinic:** Bolnavul D., 54 de ani, medic de profesie, a fost internat în secția ORL cu acuze la tuse seacă, dispnee, cianoză, dureri retrosternale cu iradiere în regiunea epigastrală. Din anamneză s-a constatat, că în timpul mesei, mâncând răcitură

de pasăre, întâmplător a înghițit un fragment de os, după care au apărut acuzele susnumite. În regim urgent, chemând ambulanța în primele ore de la debut, bolnavul a fost spitalizat în secția ORL, unde s-a efectuat radiografia de ansamblu a toracelui, esofagoscopia cu esofagoscop dur (neflexibil) pentru stabilirea localizării corpului străin și extragerea lui. Corpul străin din segmentul faringo-esofagian a fost extras, însă după extragerea lui s-au intensificat durerile retrosternale și în regiunea epigastrală, a apărut emfizemul subcutan. În legătură cu acest fapt a fost solicitată consultația chirurgului pentru excluderea abdomenului acut. Bolnavul a fost transferat în secția chirurgie, s-a efectuat radiografia esofagului cu masă baritată și s-a stabilit perforarea esofagului 1 x 1,5 cm cu pătrunderea masei baritate în mediastin. S-a efectuat o gastrostomie pentru excluderea esofagului din digestie și drenarea mediastinului în fosa jugulară. Însă pe parcurs a progresat mediastinita, care a dus la deces.

După părerea noastră bolnavii cu leziuni traumatice cu corpi străini, după înlăturarea acestora necesită o supraveghere activă, deoarece progresarea mediastinitei, a emfizemului subcutan sunt indicații urgente de tratament chirurgical – mediastinotomia, sanarea și drenarea mediastinului. Un număr mare de cazuri de leziuni ale porțiunii abdominale a esofagului a fost stabilit în rezultatul intervențiilor chirurgicale, efectuate în diverse tipuri de vagotomii. Defectul peretelui esofagului în leziunile mecanice au variat de la 0,5 până la 2,5 cm și a fost mai mare decât în rupturile spontane ale esofagului.

La majoritatea bolnavilor cu traumatisme mecanice ale esofagului a fost implicată în proces și pleura mediastinală, pe când în ruptură spontană, la toți cei 5 bolnavi pleura mediastinală a fost integră. Cauza rupturii spontane a esofagului a constat în creșterea bruscă a presiunii intraabdominale în momentul vomei și reținerii în 4 cazuri, cât și a tusei forțate într-un caz. Ruptura a fost localizată frecvent în porțiunea cardiacă a esofagului. Defectele peretelui esofagului în rupturile

**Tabela 1**

**Cauzele leziunilor mecanice**

Nr./o	Denumirea leziunii	Numărul de cazuri
1.	Traumatism toracic închis, cu arme albe și de foc	2
2.	Traumatism cu corpi străini	2
3.	Traumatism cu substanțe chimice	2
4.	Traumatisme iatrogene (în timpul intubației traheei, lavajului gastric, esofagoscopiei, bujării esofagului, operațiilor pe mediastin și stomac)	7
5.	Procese patologice ale esofagului și organelor adiacente	3
	Total	16

spontane au fost mai mici decât în cele mecanice. Rupturile spontane ale esofagului, conform autorilor A. H. Погодина și M. M. Абакумов, 1998; В. И. Белоконов, С. В. Завгороднев ș. a., 2007, constituie până la 15% din toate leziunile esofagului.

Tabloul clinic în leziunile esofagului se manifestă prin triada Macler – vomă, emfizem subcutan și emfizem mediastinal, dureri retrosternale cu iradiere în spațiul interscapular, cât și dispnee, cianoză în majoritatea cazurilor, dureri subxifoidiene, care au provocat abdomen acut la 6 bolnavi și infarct miocardic - la 2. Mai târziu au fost depistate semne de intoxicație (pleurezie și mediastinită reactivă). În rupturile spontane tabloul clinic a fost mai evidențiat decât în traumatismele mecanice, ca urmare a pătrunderii maselor ingerate sub presiune în timpul vomei în mediastin.

**Caz clinic:** Bolnavul C., 59 de ani, spitalizat în mod urgent după 3 zile de la debutul bolii cu următoarele acuze: dureri retrosternale cu iradiere în omoplatul stâng și mâna stângă, regiunea epigastrală, slăbiciune generală, uscăciune în gură. Din anamneză s-a constatat, că bolnavul fiind sub supravegherea medicului oncolog pentru strictura postcaustică a porțiunii epifrenice a esofagului, a fost supus câtorva manopere de bujare a esofagului, după care au apărut dureri retrosternale cu iradiere în mâna stângă și omoplat și în legătură cu aceasta s-a adresat medicului de familie și cardiologului cu suspiecții la infarct miocardic acut. Pe parcursul a 3 zile bolnavul a fost examinat și s-a tratat ambulator. Pe data de 11.03. 2004 bolnavul s-a adresat în mod urgent la chirurși și a fost spitalizat în secția chirurgie toracică cu perforare a esofagului, mediastinită acută. După examen s-a depistat prezența aerului în mediastin și în legătură cu acest fapt, în mod urgent s-a efectuat laparotomia mediană superioară, suturarea defectului de 1,5 cm a regiunii cardiale a esofagului și drenarea mediastinului. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare. Controlul - peste 1-5 ani, bolnavul nu prezintă acuze, este încadrat în muncă.

Unii autori (В. И. Чисов, 1976, А. Н. Погодина, М. М. Абакумов ș. a., 1998) consideră, că în leziunile mici ale esofagului și la absența semnelor de mediastinită, tratamentul începe cu măsuri conservatoare (excluderea alimentației perorale, alimentarea enterală prin sondă, terapia intensivă infuzională și antibioticoterapia). În caz de o ineficacitate a terapiei conservatoare se indică tratament chirurgical.

Bolnavilor operați în primele 6 ore de la debut, li s-a efectuat suturarea defectului în planuri pe sonda gastrică groasă, cu drenarea spațiului mediastinal și cavității pleurale. În cazurile, în care au trecut 12-24 de ore de la debut, s-a efectuat suturarea defectului esofagian prin toracotomie sau laparotomie cu drenarea mediastinului și cavității pleurale și abdominale. La toți bolnavii s-a aplicat gastrostoma pentru alimentare enterală. În perioada postoperatorie s-a efectuat lavajul activ al mediastinului cu aspirația conținutului și introducerea antibioticelor. La bolnavii operați după 24 de ore de la debut s-a efectuat drenarea mediastinului cu lavaj activ, cât și drenarea cavității pleurale, cu aplicarea gastrostomei. Letalitatea postoperatorie în leziunile mecanice ale esofagului s-a constatat în 4 cazuri, în urma progresării mediastinitei.

**Caz clinic:** bolnavul A., 23 de ani, internat în mod urgent la 30 iunie 2004 în secția reanimare a prezentat acuze la dureri

retrosternale și în regiunea epigastrală, dispnee, cianoză, emfizem subcutan, prezența urticariei cutanate. Din anamneză s-a constatat, că la 5-6 ore înainte de o masă abundentă, de la care bolnavul s-a abținut, i-a apărut o senzație de vomă. În acest moment au apărut dureri retrosternale, emfizem subcutan și urticarie. În mod urgent a fost spitalizat în secția reanimare, unde i s-a efectuat radiografia de ansamblu a toracelui și fibroesofagogastroduodenoscopia. Nu s-a depistat o patologie a esofagului. A fost repetată fibroesofagogastroduodenoscopia și în regiunea epifrenică a esofagului s-a depistat un defect liniar cu l = 1,5 cm, care comunica cu mediastinul. În mod urgent s-a efectuat toracotomia pe stânga și mediastinotomia. În mediastin s-au depistat resturi de alimente și un defect al peretelui esofagului cu l = 1,5-2 cm. Defectul s-a suturat după sanarea mediastinului, s-a realizat drenarea mediastinului și a cavității pleurale și s-a instalat sonda gastrică. În perioada postoperatorie la a 5-6 zi au apărut semne de dehincență a suturilor esofagului, în legătură cu acest fapt s-a aplicat gastrostoma. Perioada postoperatorie a decurs grav din cauza mediastinitei. Defectul peretelui esofagului treptat s-a cicatrizat și peste 3,5 luni de la operație gastrostoma s-a închis. Peste 6 luni – 1 an după operație bolnavul s-a restabilit complet, a adăugat în greutate corporală și s-a integrat în câmpul muncii. În grupul pacienților cu leziuni spontane ale esofagului, cazuri de letalitate nu s-au înregistrat.

### Concluzii

1. Perforațiile și rupturile traumatice ale esofagului până la momentul continuă să prezinte dificultăți în diagnosticul precoce și selectarea metodei adecvate de tratament chirurgical.
2. Adresarea în primele 6 ore de la debutul bolii necesită suturarea defectului esofagului și drenarea mediastinului, iar după 12-24 de ore, necesită aplicarea gastrostomei.
3. Letalitatea în leziunile traumatice mecanice ale esofagului a fost mai mare, decât în cele spontane din cauza progresării mediastinitei și hemoragiei erozive.

### Bibliografie

1. Алиев МА, Кошкин КА, Жураев ШШ. Лечение проникающих повреждений пищевода. *Хирургия*. 1986;5:35-38.
2. Амбалов ГА. Опыт лечения перфораций пищевода. Неотложная хирургическая помощь. Тез. докл. Рига, 1983:293-296.
3. Белоконов ВИ, Замфтин ВВ, Измайлов ЕП. Диагностика и лечение повреждений пищевода. Самара: Перспектива, 1999;160.
4. Завгороднев СВ, Корниенко ВИ, Пашков ВГ. Спонтанный разрыв грудного отдела пищевода, осложнённый гнойным медиастинитом, двухсторонним гидропневмотораксом, эмпиемой плевры и бронхиальным свищом. *Хирургия*. 2007;4:54-56.
5. Погодина АН, Абакумов ММ. Механические проникающие повреждения пищевода. *Хирургия*. 1998;10:20-24.
6. Чисов ВИ. Повреждения и свищи пищевода: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1976.
7. Nehra D, Beynon J, Pye JK. Spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave's syndrome). *Postgrad. Med. J.* 1993;69:214-221.
8. Cotulbea Romeo-Milea, Ghelose Fane. Chirurgie toracică. București, 1999;537.

Corresponding author

**Bujor, Petru, dr. h., profesor**  
Catedra chirurgie nr. 2, clinica 2  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Str. A. Russo, 11, Chișinău  
Republica Moldova  
Tel.: 527488

Manuscript received 14 July 2010; revised manuscript  
December 01, 2010



## Диагностическое значение профиброгенного медиатора TGF-β1 в определении степени тубулоинтерстициального фиброза у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Н. Зайкова

Научно-исследовательский институт охраны здоровья матери и ребенка, Кишинёв

N. Zaicova

### Diagnostic Value of Transforming Growth Factor-β1 (TGF - β1) in the Definition of the Degree of Expressiveness in Interstitial Fibrosis in Patients with Vezico-Urethral Reflux

Transforming growth factor-β1 (TGF - β1) - multifunctional cytokine, regulating the normal growth of cells and their differentiation during embryogenesis time, and also plays the leading part in the development of tissue after its damage. In reply to damage of a nephritic fabric TGF - β1, operating as a powerful stimulator proliferation of fibroblast, it stimulates production of extracellular matrix fibers (fibronectine, proteoglicanes), activates production and accumulation of collagens I, III, IV types in the interstitial tissue and in basal to a membrane. **Research objective:** to define the diagnostic importance urine excretion growth - TGF - β1 in patients with VUR in definition of expressiveness degree in interstitial fibrosis. **Material and methods.** The analysis and inspection of 71 patients with vezico-urethral reflux (VUR) at the age from 1 year to 14 years from nephrology and urology departments. There were 51 girls and 20 boys. It was done the full nephrological inspection of all these patients. It was defined the level TGF - β1 and the creatinine level by immunoenzyme analysis method (ELISA set) in the morning urine. The level TGF - β1 was counted on ng/mmol Cr. In dependence of VUR degree all the patients were divided conditionally into 2 groups: 1 - VUR I-II degrees (35 children) and 2 - VUR III-IV-V degrees (36 children). The control group consisted only of healthy children (10 children), without a nephritic pathology in the anamnesis. **Results.** The analysis of the received results has revealed the production of the substantial increase TGF - β1 in urine in all the patients with VUR in comparison with control group (107.51±24.35). The TGF - β1/Cr level in urine at a high degree of reflux-nephropatii is significantly above in comparison with I-II degrees that confirm communication of profibrogen factor TGF - β1 with expressiveness of sclerosis processes in tubulointerstitial fabrics. **Conclusion.** Thus, studying mechanisms of damage of nephritic cells and the search of early and accessible biomarkers interstitial fibrosis can be used as criterion of progression a reflux-nephropaty at VUR and renal tissue damage.

**Key words:** TGF-β1, VUR, reflux-nephropathy

### Реферат

Профиброгенный медиатор TGF-β1 – мультифункциональный цитокин, регулирующий нормальный рост клеток и их дифференциацию во время эмбриогенеза, а также играет ведущую роль в развитии фиброза ткани после ее повреждения. В ответ на повреждение почечной ткани TGF-β1, действуя как мощный фактор пролиферации фибробластов, стимулирует продукцию экстрацеллюлярных матричных белков (фибронектина, протеингликанов), активирует продукцию и накопление в интерстиции и в базальной мембране коллагенов I, III, IV типов. **Цель исследования:** определить диагностическую значимость мочевой экскреции профиброгенного медиатора TGF-β1 у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) в определении степени выраженности тубулоинтерстициального фиброза. **Материал и методы.** Обследован 71 ребенок с ПМР в возрасте от 1 года до 14 лет, из них 51 девочка и 20 мальчиков. Всем больным было проведено полное нефроурологическое обследование. В утренней моче определяли уровень TGF-β1 методом иммуноферментного анализа (ELISA) и уровень креатинина. Уровень TGF-β1 рассчитывали на ммоль креатинина (нг/ммоль креатинина). В зависимости от степени ПМР пациенты были разделены условно на 2 группы: 1 группа – ПМР I-II степени (35 детей) и 2 группа - ПМР III-IV-V степени (36 детей). Контрольную группу составили здоровые дети (10 детей), без почечной патологии в анамнезе. **Результаты.** Анализ полученных результатов выявил значительное повышение продукции TGF-β1 в моче у всех больных с ПМР по сравнению с группой контроля (107,51 ± 24,35). Уровень TGF-β1/Cr в моче при высокой степени рефлюкс-нефропатии достоверно выше по сравнению с I-II степенью, что подтверждает связь профиброгенного медиатора TGF-β1 с выраженностью склеротических процессов в тубулоинтерстициальной ткани. **Заключение.** Таким образом, изучение механизмов повреждения почечных клеток и поиск ранних и доступных биомаркеров тубулоинтерстициального фиброза, может быть использовано в качестве критерия прогрессирования рефлюкс-нефропатии при ПМР.

**Ключевые слова:** TGF-β1, ПМР, рефлюкс-нефропатия.

### Актуальность

За последние несколько лет при наличии множества обзоров литературы, посвященных, пузырно-мочеточниковому рефлюксу (ПМР), вопрос ранней диагностики прогрессирования нефропатии при ПМР остается чрезвычайно важным в современной нефрологии.

Актуальность исследований в этой области связана с нередким развитием хронической почечной недостаточности, в результате развития рубцово-склеротического процесса в паренхиме почки, описываемого как рефлюкс-

нефропатия [1, 3, 18]. Нарушение уродинамики при ПМР приводит к сдавливанию околоканальцевых капилляров и их ишемии, увеличению почечной фильтрации и усиленному проникновению плазменных белков в интерстиций, снижение эффективного почечного кровотока, что приводит к повреждению почечных канальцев и выработке биологически активных соединений (профиброзирующих цитокинов) с последующим изменением структурно-функционального состояния почек [4, 5].

TGF-β1 – мультифункциональный цитокин, регулирующий нормальный рост клеток и их дифференциацию

во время эмбриогенеза, а также играет ведущую роль в развитии фиброза ткани после ее повреждения [5,7], источником которого являются макрофаги, тромбоциты, фибробласты, активированные Т-лимфоциты, клетки эндотелия сосудов и канальцев. В ответ на повреждение почечной ткани TGF- $\beta$ 1, действуя как мощный стимулятор пролиферации фибробластов, стимулирует продукцию экстрацеллюлярных матричных белков (фибронектина, протеингликанов), активирует продукцию и накопление в интерстиции и в базальной мембране коллагенов I, III, IV типов [2, 8, 9, 13].

Следует отметить, что наряду с теоретическими аспектами гиперпродукции профиброзирующих цитокинов в почках при ПМР, большое значение имеет и практическая сторона этого вопроса, поскольку своевременную диагностику развития тубулоинтерстициального фиброза нельзя считать удовлетворительной. В литературе имеются лишь единичные и краткие сообщения на этот счет [4, 10, 15, 17]. В связи с этим, большое значение может играть разработка и внедрение в комплексном обследовании больных с ПМР определение факторов, позволяющих вскрыть изменения субмикроскопической организации клеток в почках при развитии склеротических изменений в динамике. Учитывая, что TGF- $\beta$ 1 непосредственно участвует в процессе фиброгенеза, мы исследовали активность данного цитокина в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и пиелонефритом в клинико-лабораторной ремиссии.

**Цель исследования:** установить диагностическую значимость мочевой экскреции профиброгенного медиатора - TGF- $\beta$ 1 в определении степени выраженности тубулоинтерстициального фиброза у больных с ПМР.

#### Материал и методы

В отделениях нефрологии и урологии НИИОЗМиР (2008-2009) обследован 71 ребенок с ПМР, в возрасте от 1 года до 14 лет, из них 51 девочка и 20 мальчиков. Всем больным было проведено полное нефроурологическое обследование (ультразвуковое исследование, УЗИ - доплер, микционная цистография, экскреторная урография, статическая (ДМСА-сцинтиграфия) и динамическая нефросцинтиграфия, анализы крови и мочи, уровень мочевины и креатинина в крови, определение скорости клубочковой фильтрации, концентрационная функция почек в пробе Зимницкого, бактериологическое исследование мочи, разовое измерение артериального давления).

В утренней моче определяли уровень TGF- $\beta$ 1 методом иммуноферментного анализа (ELISA) и уровень креатинина. Уровень TGF- $\beta$ 1 рассчитывали на ммоль креатинина (нг/ммоль креатинина).

В зависимости от степени ПМР пациенты были разделены условно на 2 группы: 1 – ПМР I-II степени (35 детей) и 2 группа - ПМР III-IV-V степени (36 детей). Контрольную группу составили здоровые дети (10 детей), без почечной патологии в анамнезе.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for

Windows 6.0. Достоверными считались различия показателей при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Большинство из обследованных больных имели односторонний ПМР в 60,6% случаев, двусторонний (39,4% случаев). Временной промежуток от момента выявления ПМР до включения в исследование составил от 2 до 24 месяцев. Длительность ремиссии мочевой инфекции на момент включения в исследование составляла 45,1% до 3 месяцев и более 3 месяцев в 54,9%. Выявлено преобладание девочек с ПМР и явная возрастная доминанта детей младшего возраста (таб. 1).

Таблица 1

#### Возрастной состав больных в зависимости от пола

Возраст, годы	Девочки		Мальчики		Всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
От 1 года до 3 лет	21	41,2*	7	35	28	39,4*
От 4-8 лет	14	27,4	9	45	23	32,4*
От 9-14 лет	16	31,4	4	20	20	28,2
Всего	51	71,8	20	28,2	71	100

Примечание :\* достоверность между подгруппами  $p < 0,05$

Установлена тенденция к снижению частоты ПМР у детей старше 5 лет, что, по-видимому, обусловлено возрастными особенностями строения пузырно-мочеточникового соустья данной возрастной группы и становлением взрослого типа мочеиспускания. Клинические симптомы значительно варьировали по характеру и степени выраженности в различных возрастных группах. Так, длительный субфебрилитет встречался чаще у детей 1 года жизни в 30,1% случаев. Дизурические явления и энурез в 33,8% случаев были установлены в старшей возрастной группе. При разовых измерениях АД по методу Короткова повышение отмечалось только в 9,8% случаев. По нашим данным только у 1/3 больных наблюдалась пиелозктазия по данным УЗИ. Большинство обследованных больных имели положительный результат урокультуры (в 59,1% случаев), причем в 58,8% случаев высевалась *E. coli*, *Klebsiella* - в 23,2%, *Proteus* - в 4,6%, *Enterococcus* - в 13,4% случаев. У 40,9% моча была стерильной, что согласуется с данными литературы [6]. Нарушение азотемической функции почек было установлено только у одной девочки.

Анализ полученных результатов выявил значительное повышение продукции цитокина у всех больных с ПМР ( $216,95 \pm 24,16$ ) по сравнению с группой контроля ( $107,51 \pm 24,35$ ). С нашей точки зрения, это может быть результатом привлечения макрофагов и лимфоцитов в почечных интерстициях и, по-видимому, свидетельствует об активности воспалительного процесса, несмотря на видимое клиническое благополучие больных с ПМР.

В таблице 2 отображен уровень TGF- $\beta$ 1 в моче в зависимости от степени ПМР и возраста больных. Наименее высокий уровень данного цитокина встречался у

детей младшей возрастной группы и при низких степенях ПМР ( $p < 0,05$ ). Однонаправленные изменения уровня TGF- $\beta$ 1 в моче у этих пациентов связаны, скорее всего, с гиперпродукцией трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 в интерстиций почечной ткани и его патофизиологическая роль в прогрессировании почечных болезней, в том числе образования почечных рубцов (таб. 2).

Таблица 2

**Уровень TGF- $\beta$ 1 в моче (нг/ммоль креатинина) в зависимости от степени ПМР и возраста детей**

Возраст	Абс	1 (I-II) (n = 35)	Абс	2 (III-IV) (n = 36)
До 3 лет	13	401,2 $\pm$ 41,9*	14	218,9 $\pm$ 32,1
4-8 лет	10	218,4 $\pm$ 44,64*	14	151,1 $\pm$ 39,06
9-14 лет	12	231,6 $\pm$ 31,48	8	206,2 $\pm$ 36,4

Примечание: \* достоверность между подгруппами  $p < 0,05$

На рис. 1 отображен уровень частоты встречаемости TGF- $\beta$ 1 в зависимости от степени ПМР.

Проведенные нами исследования показали зависимость продукции цитокина от выраженности тубулоинтерстициального фиброза почечной ткани у детей с различной степенью ПМР. Установлено повышенное содержание уровня TGF- $\beta$ 1 в моче у детей с низкими степенями ПМР, что, по-видимому, свидетельствует о выраженной инфильтрации почечного интерстиция фибробластами и об активности неофиброгенеза по сравнению с пациентами с высокими степенями ПМР. В группе, с высокими степенями ПМР, по-видимому, преобладают деструктивные процессы в интерстиции почки и апоптоз. Наши данные согласуются и с литературными данными [4, 5, 8]. Следует отметить, что достоверных различий частоты TGF- $\beta$ 1 в моче у больных, как при одностороннем, так и при двустороннем ПМР, нами отмечено не было.

Особого внимания заслуживают больные, у которых при статистической нефросцинтиграфии с ДМСА обнаруживались очаги низкой плотности накопления димеркаптуриновой кислоты, что свидетельствовало о снижении объема функционирующей паренхимы. общепринятым диагностическим критерием рефлюкс-нефропатии являются стойкие нефросцинтиграфические дефекты, что легло в основу классификации патологии по типу почечных рубцов [Goldraich, 1984]: А – 1-2 рубца, В – 2-3 рубца с сохранной почечной паренхимой, С – очагово-диффузное распространение склеротических очагов с сохраненным почечным контуром, D – «маленькая» или атрофированная почка [15]. Среди 71-го больного, 34 пациента имели тип А рубцов и 20 пациентов – тип В, 17 детей с высокими степенями ПМР и часторецидивирующим течением пиелонефрита имели С и D тип рубцов (тип С = 14 и тип D = 3 пациента). Мы объединили А и В в I-II степень (легкая) и, С и D в III – IV степень (тяжелая) рефлюкс-нефропатии.

Установлено, что уровень TGF- $\beta$ 1/Cr в моче при высокой степени рефлюкс-нефропатии (278,1  $\pm$  76,11) был

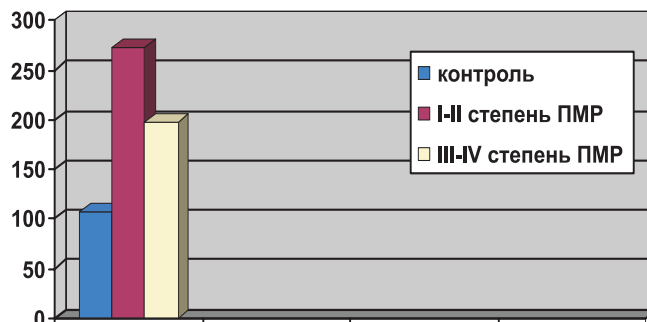


Рис. 1. Уровень TGF- $\beta$ 1 в моче (нг/ммоль креатинина) в зависимости от выраженности ПМР.

достоверно выше по сравнению с I-II степенью рефлюкс-нефропатии (112,6  $\pm$  42,67)  $p < 0,05$ , что подтверждает связь профиброгенного медиатора TGF- $\beta$ 1 с выраженностью склеротических процессов в тубулоинтерстициальной ткани. Повышенный уровень экскреции TGF- $\beta$ 1/Cr с мочой определялся почти у 2/3 детей (60%) с выраженной рефлюкс-нефропатией и незначительный уровень при ее низких степенях. Значимое повышение уровня TGF- $\beta$ 1 в моче у детей с высокой степенью рефлюкс-нефропатии, по мнению ряда авторов, свидетельствует о прогрессировании нефросклеротических изменений в почечной интерстиции и, по-видимому, играет переломную роль в качестве неблагоприятного прогностического фактора в развитии почечной недостаточности [7, 17, 19].

О глубине склеротических процессов и степени тубулоинтерстициального фиброза свидетельствовали также выраженные изменения ультразвуковых параметров интратенального кровотока с помощью Допплер: максимальной и минимальной скорости и резистивных характеристик. Отчетливое снижение накопления димеркаптуриновой кислоты при ДМСА-сцинтиграфии в участках почечной паренхимы по локализации совпадали с зонами гиперэхогенности и обеднения кровотока. Так, у пациентов с высокой степенью рефлюкс-нефропатии отмечалось достоверное снижение скоростных характеристик и индекса резистентности и повышение активности TGF- $\beta$ 1 в моче по сравнению с группой контроля и низкими степенями рефлюкс-нефропатии. В тоже время, у 47,8% больных с ПМР и низкой степенью рефлюкс-нефропатии, резистивные характеристики сохранялись в пределах возрастной нормы. Выявленные изменения обусловлены развитием у данных пациентов компенсированного артериовенозного шунтирования на юкстамедулярном уровне для снижения периферического сопротивления интратенальных сосудов при инфильтративных процессах, что согласуется и с результатами экспериментальных исследований С.С. Пауновой и соавт. (2005).

Таким образом, у всех больных с ПМР нами установлены однонаправленные изменения продукции TGF- $\beta$ 1 в моче, что может быть использовано для выделения групп высокого риска по развитию тубулоинтерстициального фиброза до развития явной клинической картины (протеинурия, артериальная гипертензия).

### Заклучение

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что тубулоинтерстициальный фиброз – это патологический процесс, приводящий к почечной недостаточности. TGF- $\beta$ 1 в норме является важным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [7, 11]. Повышенная продукция TGF- $\beta$ 1, по-видимому, способствует дисбалансу между чрезмерным накоплением внеклеточного матрикса и недостаточной его деградацией. В результате, может формироваться тубулоинтерстициальный фиброз с атрофией канальцевого аппарата почек с уменьшением количества функционирующих перитубулярных капилляров. В конечном итоге, нарушение кровообращения приводит к еще большей продукции TGF- $\beta$ 1 и усугублению тубулоинтерстициального фиброза. Полученные нами результаты согласуются и с другими фундаментальными работами [9, 17, 18]. Так, Н. J. Anders и соавт. (2003) установили, что любое повреждение (обструкция, инфекция) клеток почечной паренхимы, приводит к гиперпродукции ими медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов и факторов роста), которые обеспечивают приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формируют воспалительный инфильтрат [8, 21]. Повторные введения TGF- $\beta$ 1 лабораторным животным в течение 2 недель, способствуют развитию тубулоинтерстициального фиброза ткани почек в местах инъекций [20]. Исследованиями Н. Kaneto и соавт. (1999) показано, что обструкция пельвиоуретерального сегмента сопровождается повышением TGF- $\beta$ 1 в моче и избыточным накоплением коллагена I и IV типов в интерстиции почки [17]. U. Junker и соавт. (2000) сообщают, что у больных с гидронефрозом и пиелонефритом, TGF- $\beta$ 1 повышается не только в моче, но и в плазме крови, что возможно свидетельствует о дистантном действии этого цитокина [16]. Значительное повышение продукции TGF- $\beta$ 1 в моче 360 больных с ПМР по сравнению с детьми без нарушений уродинамики, а также зависимость его продукции от степени тубулоинтерстициального фиброза, отметили С. С. Паунова и соавт. [5]. Высокий уровень TGF- $\beta$ 1 в моче у 16 больных с инфекцией мочевых путей и его потенциальную роль в развитии фиброгенеза, определили E. Farmaki и соавт. [14].

Следовательно, значительное повышение продукции TGF- $\beta$ 1 в моче у всех больных с ПМР, по-видимому, определяет зависимость его активности от выраженности структурно-функциональных изменений в почках.

Таким образом, длительная гиперпродукция TGF- $\beta$ 1, приводит к развитию профибротических эффектов, что ставит под угрозу нормальное функционирование органа [12, 13]. Учитывая тот факт, что почка не обладает способностью к регенерации, изучение механизмов повреждения клеток и поиск ранних и доступных биомаркеров тубулоинтерстициального фиброза, может быть использовано в качестве чувствительного критерия прогрессирования рефлюкс-нефропатии при ПМР.

### Литература

1. Аничкова ИВ. Особенности течения пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии в детском возрасте: Диссер. канд. мед.наук. С-Петербург, 1997;40.
2. Вялкова АА, Мирошниченко АГ, Зорин ИВ. Системная гипертензия, ранняя диагностика и прогнозирование прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей. *Нефрология и диализ*. 2007;9(3):351-352.
3. Летифов ГМ. Патогенетические механизмы возникновения и хронизации пиелонефрита у детей. *Нефрология и диализ*. 2001;3(4):475-477.
4. Махачев БМ. Рефлюкс-нефропатия у детей. *Российский вестн. перинатологии и педиатрии*. 2004;6:26-28.
5. Паунова СС, Кучеренко АГ, Смирнов ИЕ. Системы цитокинов и гуморальных факторов роста при ПМР у детей. *Нефрология и диализ*. 2005;7(4):435-439.
6. Серова ГА, Паунова СС. Инфекция мочевой системы у детей. *Нефрология и диализ*. 2007;9(1):86-91.
7. Чеботарева НВ, Бобкова ИН, Козловская ЛВ. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек. *Нефрология и диализ*. 2006;8(1):26-35.
8. Andrs HJ, Vielbaner V, Schblondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int*. 2003;63:401-415.
9. Barius WH, Cortez SL, Deboiblanс M, et al. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 a potent inhibitor of extracellular matrix degradation by cultured human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:790-795.
10. Beckes GJ, Hewitson TD. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure. *Nephrology and Hypertension*. 2000;9(2):133-138.
11. Bobtinger EP, Bitzer M. TGF- $\beta$ 1 signaling in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002;13:2600-2610.
12. Chevalier RL, Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropathy. *Semin Nephrol*. 1998;18(6):652-658.
13. Chevalier RL. Effects of ureteral obstruction on renal growth. *Semin Nephrol*. 1995;15(4):353-360.
14. Farmaki E, Winn RM, Parachristou F, et al. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF) in Urine of Infants and Young Children with Urinary Tract Infection (UTI). *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2002;27-30;42:abstract no.G-1463.
15. Goldraich NU, Smailie GM, Chaw PJ, et al. Childhood reflux and urinary reflexion: a fall to follow of 10-41 E 226 adalp. *Paediatric Nephrology*. 1998;12:727-736.
16. Junker U, Haufe CC, Nuske K, et al. Elevated plasma TGF- $\beta$ 1 in renal diseases: cause or consequence? *Cytokine*. 2000;12(7):1084-1091.
17. Kaneto H, Ohtani H, Fukuzaki A, et al. Increased expression of TGF- $\beta$ 1 but not of its receptors contributes to human obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 1999;56(6):2137-2146.
18. Ong AC, Fine LC. Tubular derived growth factors and cytokines in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis: Implication for human renal disease progression. *Am J Kidney*. 1994;23:205-209.
19. Sweeney B, Cascio S, Velayudham M, et al. Reflux nephropathy in infancy: a comparison of infants presenting with and without urinary tract infection. *J. Urol*. 2001;166(2):648-650.
20. Tevull TG, Working PK, Cbow CP, et al. Pathology of recombinant human Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in rats and rabbits. *Int. Rew. Exp. Pathol*. 1993;51:3590-3594.
21. Yamamalo T, Noble NA, Milles DE, et al. Sustained expression of TGF- $\beta$ 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. *Kidney Int*. 1994;45:916-927.

### Corresponding author

**Zaicova, Natalia, M. D., Ph. D., Nephrologists**  
 Institute for Research of Mother and Child Care  
 Department of Nephrology  
 93, Burebista Street, Chisinau  
 Republic of Moldova  
 Tel.: 373 22 523558

Manuscript received September 14, 2010; revised manuscript December 03, 2010

## Антигипертензивный эффект эпросартана у больных артериальной гипертензией в покое и при стресс-пробах

Л. И. Абасова, Э. А. Гасанова

Научно-исследовательский институт кардиологии Азербайджанской Республики, Баку

L. I. Abasova, E. A. Gasanova

### Antihypertensive Effect of Eprosartan in Patients with Arterial Hypertension in Rest and in Stresses-Tests

Thirty two patients with arterial hypertension, mean age  $50.8 \pm 1.5$  years, received antihypertensive therapy with Angiotensin II antagonist Eprosartan for a period of 3 months. During the therapy the patients also were tested with dynamic tension and cold stress and multiple beneficial effects were demonstrated: target blood pressure level achievement and increased tolerance to stress-tests. Moreover, the results of the investigation allow the conclusion that dynamic and cold stress could help to predict the long-term results of antihypertensive therapy with Eprosartan in patients with arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, Eprosartan, dynamic and cold stress.

### Реферат

У 32 больных артериальной гипертензией (АГ), средний возраст  $50,8 \pm 1,5$  лет, исследовали антигипертензивный эффект антагониста рецепторов ангиотензина II эпросартана в течение 3 месяцев в покое и при нагрузочных пробах: холодовая проба, проба с дозированной физической нагрузкой - велоэргометрия. Показано, что достижение целевых уровней АГ при применении эпросартана сопровождается повышением толерантности к холодовому стрессу и физической нагрузке. Более того, полученные в ходе исследования данные позволяют предположить, что по результатам лечения больных эпросартаном в течение 1-го месяца можно также прогнозировать степень снижения АГ и степень реакции на физическую нагрузку впоследствии при длительном лечении.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эпросартан, физический и холодовой стресс.

### Введение

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является ведущей причиной сердечно-сосудистых расстройств и определяет структуру заболеваемости и смертности населения в большинстве развитых стран [1, 2]. В связи с этим поиск эффективных и безопасных средств для длительного лечения АГ остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Однако, несмотря на несомненные успехи в диагностике, стратификации риска, лечении и профилактике АГ, публикации последних лет по этой проблеме сводятся, в основном, к анализу результатов применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, кальциевых антагонистов и бета-адреноблокаторов [3]. Другие классы антигипертензивных препаратов, в частности антагонисты рецепторов к ангиотензину II, упоминаются значительно реже, несмотря на то, что их возможности представляются весьма перспективными, так как большинство эффектов, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы, и в том числе сосудов головного мозга, находят свою реализацию через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов; поэтому их блокада представляется важной и необходимой при лечении АГ и профилактике ее осложнений [4, 5, 6]. При этом возникает вопрос, сохраняется ли у больных АГ антигипертензивный эффект при применении указанных препаратов при проведении нагрузочных тестов.

**Цель исследования** – изучение антигипертензивного эффекта антагониста рецепторов ангиотензина II эпросартана у больных АГ в покое и при стресс-пробах.

### Материал и методы

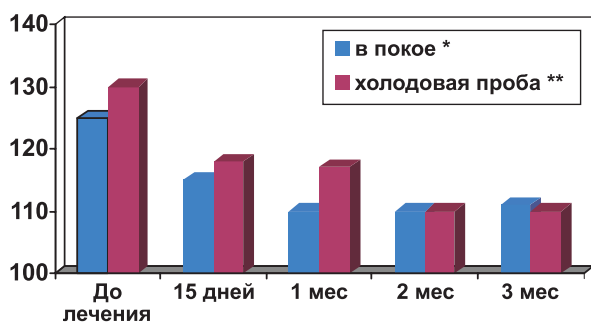
Обследовано 32 (16 мужчин и 16 женщин) больных АГ в возрасте от 37 до 60 лет (средний возраст –  $50,8 \pm 1,5$  года). Длительность заболевания превышала 3 года. Отсутствовали признаки сердечной недостаточности, а также органические изменения других органов и систем. Гипотензивная терапия ранее проводилась эпизодически. Артериальная гипертензия I степени (классификация ВОЗ и МОАГ, 1999) диагностирована у 6 (18,8%) пациентов; II степени – у 18 (56,2%) и III степени – у 8 (25,0%) пациентов. Все больные получали антагонист рецепторов ангиотензина II эпросартан (теветен, фармацевтическая компания “Solvay Pharma”, Германия) в дозе 600 мг один раз в день, утром. За неделю до назначения эпросартана всем больным отменяли другие антигипертензивные препараты. Обследование больных проводили до начала лечения, через 15 дней, через 1, 2 и 3 месяца антигипертензивной терапии эпросартаном.

Проводили стресс-пробы (холодовую пробу и пробу с дозированной физической нагрузкой). Холодовую пробу проводили путем погружения правой кисти в лед на одну минуту. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью велоэргометрии (ВЭМ) по общепринятой методике. Ступени нагрузки составляли 25, 50, 75 и 100 Вт длительностью по 3 минуты каждая. Осуществляли постоянный контроль ЭКГ в отведениях по Нэбу, измеряли артериальное давление (АД) в покое и в конце каждой ступени нагрузки. Критерии для прекращения велоэргометрической пробы были общепринятыми. Также изучали динамику АД у больных АГ при

холодовом стрессе до и после лечения. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Biostatistics" с использованием критерия *Стьюдента*.

### Результаты и обсуждение

Через 2 недели лечения АД среднее ( $AD_{cp}$ ) снизилось с  $127,2 \pm 2,4$  до  $114,5 \pm 2,7$  мм рт. ст ( $p < 0,01$ ), через 2 месяца лечения антигипертензивный эффект сохранялся –  $AD_{cp}$  составило  $111,6 \pm 2,7$  мм рт. ст ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца лечения  $AD_{cp}$  стабилизировалось на цифрах  $113,2 \pm 3,0$  мм рт. ст ( $p < 0,05$ ). Такая же динамика отмечалась и при холодной пробе: в конце 2-й недели лечения  $AD_{cp}$  снизилось с  $131,4 \pm 2,7$  до  $119,3 \pm 6,2$  мм рт. ст ( $p < 0,05$ ). Через 1 месяц лечения  $AD_{cp}$  снизилось до  $117,2 \pm 3,2$  мм рт. ст ( $p < 0,001$ ), через 2 месяца лечения – до  $111,4 \pm 2,8$  ( $p < 0,001$ ), затем стабилизировалось на этих цифрах (рис. 1).



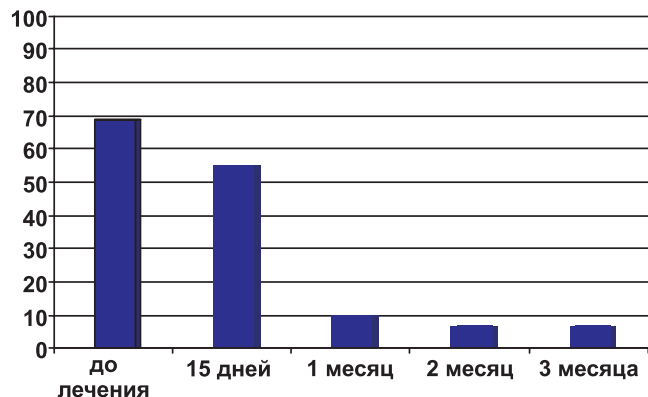
\* - достоверное снижение  $AD_{cp}$  по сравнению с исходным в покое ( $p < 0,005$ ).

\*\* - достоверное снижение  $AD_{cp}$  по сравнению с исходным при холодной пробе ( $p < 0,005$ ).

**Рис. 1. Динамика  $AD_{cp}$  у больных АГ в состоянии покоя и при холодной пробе до лечения и на фоне лечения эпросартаном.**

Эти данные свидетельствуют о том, что эпросартан не только снижает АД, но и обеспечивает устойчивый антигипертензивный эффект при холодном стрессе. До лечения эпросартаном ВЭМ - тест не проводился у 20% больных в связи с исходно высокими цифрами АД ( $190/120$  мм рт. ст и выше). У 20% больных ВЭМ проба была прекращена при нагрузке 50 Вт из-за выраженной гипертензивной реакции (повышение систолического АД  $> 230$  мм рт. ст). На фоне лечения эпросартаном лишь у 12,5% больных выполнение этой нагрузки лимитировалось значительным повышением АД, тогда как до лечения невозможность выполнить нагрузку отмечена у 66,7% больных. На фоне лечения эпросартаном снижение  $AD_{cp}$  при проведении ВЭМ отмечено через 1 месяц. В последующие сроки наблюдения дальнейшего значимого снижения  $AD_{cp}$  не зарегистрировано (рис. 2).

Таким образом, на фоне лечения эпросартаном значительно увеличилась толерантность к физической нагрузке и устойчивость к холодному стрессу за счет уменьшения гипертензивной реакции. В то же время, по результатам лечения больных эпросартаном в течение 1 месяца



**Рис. 2. Динамика числа больных АГ (в %) с повышением АД при проведении ВЭМ пробы до лечения и на фоне лечения эпросартаном.**

можно прогнозировать степень снижения АД и степень его реакции на физическую нагрузку впоследствии при длительном лечении.

### Выводы

1. Монотерапия эпросартаном эффективна у больных АГ I, II и III степени.
2. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется и при проведении нагрузочных тестов (при ВЭМ-пробе и холодном стрессе).
3. По результатам лечения больных эпросартаном в течение 1 месяца можно прогнозировать степень снижения АД и степень его реакции на физическую нагрузку и впоследствии при длительном лечении.

### Литература

1. Сидоренко БА, Преображенский ДВ. Блокаторы  $AT_1$  – ангиотензиновых рецепторов. М., 2001.
2. Сидоренко БА, Иосава ИК, Китаев ВГ, и др. Блокаторы  $AT_1$  – ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов. *Клиническая фармакология*. 1996;6:64-69.
3. Chung O, Csikos T, Unger T. Angiotensin II receptor pharmacology and  $AT_1$  – receptor blockers. *J Hum Hypertension*. 1999;13(Suppl 1):S11-S20.
4. Colin PR. Angiotensin II antagonists in the treatment of hypertension: More similarities than differences. *J Clin Hypertension*. 2000;2(4):253-257.
5. Fogari R, Magellini A, Zoppi A, et al. A double-blind, crossover study of the antihypertensive efficacy of angiotensin II – receptor antagonists and their activation of the rennin-angiotensin system. *Curr Ther Clin Exp*. 2000;61:669-679.
6. Moon A. The effect of angiotensin II receptor blockade on glucose metabolism and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *J Hypertension*. 1996;13:1093-1097.

Corresponding author

**Abasova, Lala Ismailovna, M. D., Ph. D., Senior Researcher**  
Azerbaijan Scientific Research Institute of Cardiology  
101, F. Hojsky Street  
Baku, 1000, Azerbaijan Republic  
Telephone: (+99412) 54123 84  
E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received November 15, 2010; revised manuscript December 06, 2010

## Липидный обмен у больных сахарным диабетом типа 2 при наличии и отсутствии метаболического синдрома

Н. Ф. Кулиева

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, Баку

**N. F. Kuliyeva**

### Lipid Exchange in Patients Diabetes Mellitus type 2 at Presence and Absence of a Metabolic Syndrome

Ninety two female patients with diabetes mellitus type 2 were examined. Seventy one patients were with metabolic syndrome. Twenty one patients were without metabolic syndrome. The lipid spectrum comparative test of the two examined groups revealed that patients who have type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome have a disorder in common cholesterol, cholesterol low-density lipoprotein, cholesterol lowest-density lipoprotein and triglycerides. At the same time difference in high-density lipoprotein level has not been revealed.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, abdominal obesity, dyslipidemia.

#### Реферат

Были обследованы 92 женщины с сахарным диабетом типа 2. У 71 больной был диагностирован метаболический синдром. У 21 больной был сахарный диабет типа 2 без метаболического синдрома. Сравнительный анализ липидного спектра в обеих группах обследуемых выявил, что у больных сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом, чаще и в более выраженной степени, отмечались нарушения общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов. В то же время разницы в уровне холестерина липопротеидов высокой плотности не было выявлено.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, дислипидемия.

#### Введение

Нарушение липидного обмена при метаболическом синдроме (МС) является фактором повышенного риска развития атеросклероза [4, 9]. Дислипидемия сопутствует инсулинорезистентности (ИР) в 88% случаев. Существуют данные, что ИР и гиперинсулинемия (ГИ) в сочетании с нарушением липидного обмена является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. По другим данным, атерогенное изменение липидного профиля может лишь частично объяснить увеличение риска ССЗ, наблюдаемое при ИР [8].

Дислипидемия, развившаяся вследствие МС, характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеидов крови, из которых наиболее характерными являются повышение уровня триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП), а также снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) [7].

**Цель исследования** - изучение нарушения основных показателей липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) при наличии и отсутствии МС.

#### Материал и методы

В исследовании принимали участие 92 женщины, с диагнозом СД типа 2. 71 больная с диагнозом СД типа 2 были включены в группу МС. Диагноз МС ставили по критериям ВОЗ 1999 года [1, 3]. Контрольная группа состояла из 21 больной с СД типа 2, но без МС.

Необходимость включения в контрольную группу больных с СД типа 2 была обусловлена тем, что при СД как

таком, чаще, чем в обычной популяции встречаются нарушения липидного обмена. Таким образом, было осуществлено нивелирование влияния СД на результаты исследования.

Состояние углеводного обмена анализировали глюкометром "IME" (Германия). Степень компенсации углеводного обмена оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), на аппарате "Nycocard Reader II" (Axis Shield PoC AS, Норвегия).

Содержание инсулина в сыворотке крови исследовали на иммуноферментном анализаторе "StatFax" (США) с использованием реактивов фирмы "Human". За нормальные показатели инсулина в плазме крови принимали значения 3-17 мкЕд/мл.

Тип ожирения определяли измерением отношения окружности талии, к окружности бедер (Т/Б). Согласно рекомендациям по диагностике метаболического синдрома ВОЗ 1999 г, абдоминальному типу ожирения соответствует величина индекса Т/Б > 0,85 у женщин и 0,9 для мужчин и/или ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли делением массы тела на рост, выраженный в метрах и возведенный в квадрат (кг/м<sup>2</sup>). Согласно системе градаций, нормальной массе тела соответствует ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточный - 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение I степени - 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение II степени - 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение III степени > 40 кг/м<sup>2</sup> [10].

Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ 1999 г., согласно которым АГ диагностируется в случае, если уровень систолического АД (САД) составляет 140 мм рт. ст. и более, диастолическое АД (ДАД) - 90 мм рт. ст. и выше у лиц, не получавших ранее гипотензивной терапии [6].

Состояние липидного обмена оценивали путем изучения содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), спектра липопротеидов – холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПНОП) с помощью автоматического анализатора “COBAS MIRA” (Roche) и реактивов фирмы Chromatest, Linear Chemicals (Испания).

Статистический анализ материала проводили с помощью статистической программы SAS. Использовали стандартные методы статистики с определением критериев Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  и при более высоких ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) уровнях достоверности [2].

### Результаты и обсуждение

Средний возраст группы с МС составил  $56,5 \pm 1,08$ , контрольной группы –  $53,9 \pm 2,46$ . Различия между группами не были статистически значимы ( $p > 0,05$ ).

При антропометрическом обследовании было выявлено, что вес больных в группе МС колебался от 52 до 131 кг, средний вес составил  $85,8 \pm 2,05$  кг. В контрольной группе вес больных колебался от 48 до 82 кг, средний вес –  $60,2 \pm 1,81$  кг.

Таким образом, средний вес больных в группе МС значительно превышал вес больных в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Росто-весовой показатель ИМТ в группе МС составил от 20,6 до 52,3 кг/м<sup>2</sup>, составляя в среднем  $33,9 \pm 0,71$  кг/м<sup>2</sup>. Как видно из рис. 1, представленного ниже, у 3 больных (4,2 ± 2,4%) имели место нормальные показатели ИМТ (до 25 кг/м<sup>2</sup>). У 14-ти больных отмечался избыточный вес (19,7 ± 4,75%). У 28-ми больных отмечалась I степень ожирения (39,4 ± 5,84%), у 16-ти больных – II степень ожирения (22,6 ± 4,99%) и у 10-ти больных – III степень ожирения (14,1 ± 4,16%). В целом избыточная масса и ожирение в группе МС встречалась у 66-ти больных, то есть, у 93,0 ± 3,02%.

В контрольной группе из 21-го больного ИМТ колебался от 20,5 до 27,7 кг/м<sup>2</sup>, составляя в среднем  $22,8 \pm 0,44$  кг/м<sup>2</sup>. При этом нормальные показатели отмечались у 18-ти больных (85,7 ± 7,83%). У 3-х больных контрольной

группы отмечался избыточный вес (14,3 ± 7,82%).

Распределение больных контрольной группы в зависимости от ИМТ показано на рис. 2.

Следующий антропометрический показатель, который определялся у больных – это отношение ОТ к ОБ индекс (ОТ/ОБ). Было установлено, что в группе МС индекс ОТ/ОБ колебался от 0,9 до 1,3. Средний показатель в этой группе составил  $1,0 \pm 0,01$ . В контрольной группе показатель ОТ/ОБ колебался от 0,76 до 0,85. Средний показатель составил  $0,8 \pm 0,01$ . Различия между группами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

У всех обследованных больных в соответствии с критериями ВОЗ (1999 г) был диагностирован сахарный диабет типа 2. Уровень глюкозы натощак был в обеих группах высоким. В группе больных с МС этот показатель колебался от 90 до 345 мг/дл. А в контрольной группе – от 109 до 300 мг/дл. Средние показатели тощачковой гликемии соответственно составили  $190,91 \pm 6,902$  и  $206,90 \pm 11,125$  мг/дл. Таким образом, разница между показателями гликемии натощак между группами не была статистически значима ( $p > 0,05$ ).

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), который является важнейшим показателем компенсации сахарного диабета, был также в обеих группах высоким, однако также статистически значимых различий между группами не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). В группе с МС уровень HbA1c колебался от 5,40 до 17,30, а в контрольной группе от 6,30 до 16,40. Средние показатели гликозилированного гемоглобина соответственно составили  $8,3 \pm 0,22\%$  и  $8,5 \pm 0,50\%$ .

В то же время у больных с МС наблюдается достоверное повышение уровня инсулина в крови, почти в 3 раза выше, по сравнению с контрольной группой. Как было указано выше, за нормальные величины принимали уровень инсулина от 3 до 17 мкЕд/мл. В группе с МС у 33-х больных (что составляет 46,5 ± 5,96%) наблюдалось повышение уровня инсулина в плазме выше 17 мкЕд/мл, в то время как у больных с СД типа 2 не было выявлено высоких показателей инсулина.

В группе с МС уровень инсулина колебался от 0,20 до 86 мкЕд/мл, а в контрольной группе от 1,02 до 16,64 мкЕд/мл. Средние показатели соответственно составили

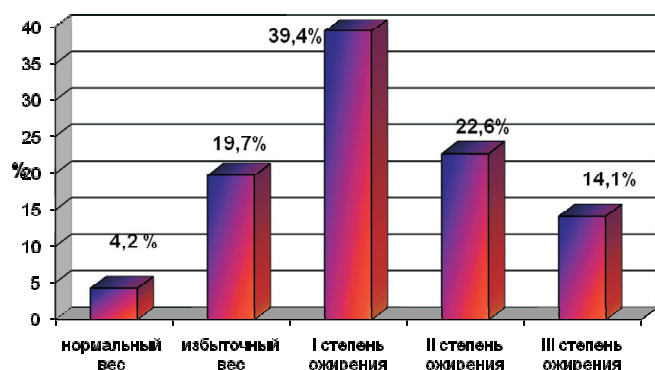


Рис. 1. Распределение больных МС в зависимости от ИМТ.

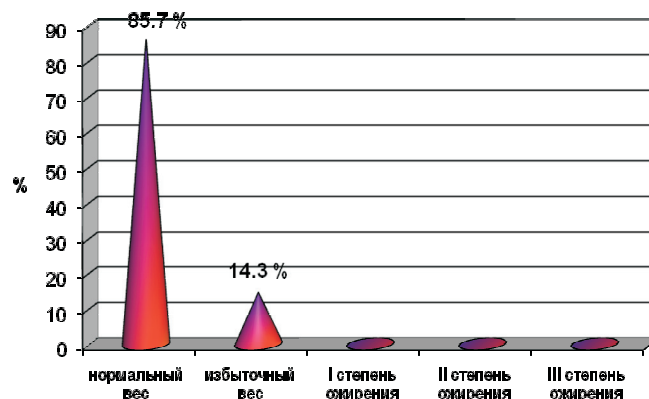


Рис. 2. Распределение больных контрольной группы в зависимости от ИМТ.



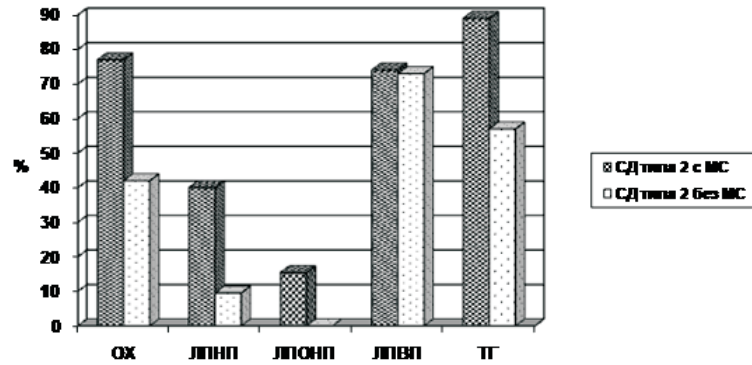


Рис. 3. Частота выявляемости нарушений липидного обмена обследованных больных.

17,4 ± 1,62 и 6,4 ± 0,95. Таким образом, различия между средними значениями этого показателя были статистически значимы (p < 0,001).

Для оценки ИР у всех пациентов был рассчитан индекс НОМА. В группе МС индекс НОМА колебался от 0,08 до 38,22. Средние показатели составили 8,09 ± 0,843. В контрольной группе этот показатель колебался от 0,8 до 7,40, средний показатель составил 3,06 ± 0,444. Таким образом, различия между средними значениями индекса НОМА, в группе больных МС и КГ, также как и уровень инсулинемии, были статистически значимы (p < 0,001).

Частота выявляемости нарушений липидного обмена представлена на рис. 3. Как видно из рис. 3, повышенный уровень общего холестерина был выявлен у 55-ти больных СД типа 2 с МС (77%), в то время как у больных СД типа 2 без МС повышенные показатели выявлялись у 9 больных (42%).

Гипертриглицеридемия была зарегистрирована у 63-х (89%) больных СД типа 2 с МС. При этом у больных СД типа 2 без МС гипертриглицеридемия выявлялась у 12 (57%) больных. Таким образом, уровень триглицеридов был достоверно выше у больных СД типа 2 с МС.

Повышенный уровень ХСЛПНП был выявлен у 29-ти (40 %) больных СД типа 2 с МС, а в контрольной группе лишь у 2-х больных (9,5%).

Повышение ХСЛПОНП наблюдалось у 11 больных (15,4%). Однако в группе больных СД типа 2 без МС не наблюдалось повышение ХСЛПОНП.

Снижения показателей антиатерогенной фракции ХСЛПВП наблюдались в обеих группах с одинаковой частотой (в среднем 73%).

Таким образом, в группе больных СД типа 2 с МС чаще наблюдалось повышение уровня ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ХСЛПОНП. Характеристика основных показателей липидного обмена представлена в таб. 1.

Как видно из результатов, представленных в таблице, у больных МС наблюдалось достоверное повышение уровня ОХ, по сравнению с контрольной группой больных СД типа 2.

Уровень ОХ в группе с МС колебался от 100 до 407 мг/дл, в контрольной группе от 120 до 278 мг/дл. Таким образом, средние показатели составили - 206,6 ± 6,14 и 170,0 ± 7,51 мг/дл (p < 0,001).

Уровень ХСЛПВП в группе больных с МС колебался от 29 до 58 мг/дл, а в контрольной группе от 36 до 58 мг/дл, средние показатели составили 46,6 ± 0,84 и 45,3 ± 1,17 мг/дл. Различия между показателями групп не были статистически значимы (p > 0,05).

Уровень ХСЛПНП в группе больных с МС колебался от 22 до 306 мг/дл, а в контрольной группе от 54 до 215 мг/дл. Уровень ХСЛПНП в обеих группах в среднем находился в пределах нормы, 118,9 ± 5,86 и 98,1 ± 7,62 мг/дл. В то же время в группе больных с МС средние показатели были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p < 0,05).

Показатель уровня ХЛПОНП в группе с МС колебался от 14 до 85 мг/дл, в контрольной группе от 15 до 46 мг/дл. Средние показатели соответственно составили 40,5 ± 1,35 и 29,1 ± 1,41 мг/дл. Таким образом, уровень ХЛПОНП в обеих группах больных также оставался в пределах нормы, но в то же время, в группе больных с МС средние показатели были значительно выше, чем в контрольной группе (p < 0,001).

Таблица 1

Характеристика основных показателей липидного обмена обследованных больных

Показатели	Группа с МС (n = 71)			Группа СД 2 (n = 21)			p
	Мин	Макс	М ± m	Мин	Макс	М ± m	
ОХС, мг/дл	100,0	407,0	206,56 ± 6,14	120,0	278,0	170,00 ± 7,51	< 0,001
ХСЛПНП, мг/дл	22,0	306,0	118,94 ± 5,86	54,0	215,0	98,14 ± 7,62	< 0,05
ХСЛПОНП, мг/дл	14,0	85,0	40,48 ± 1,35	15,0	46,0	29,14 ± 1,41	< 0,001
ХСЛПВП, мг/дл	29,0	58,0	46,55 ± 0,84	36,0	58,0	45,29 ± 1,17	ns
ТГ, мг/дл	72,0	427,0	205,83 ± 6,74	76,0	230,0	145,95 ± 7,08	< 0,001

Уровень ТГ у больных в группе с МС колебался от 72 до 427 мг/дл, средний показатель составил  $205,8 \pm 6,74$  мг/дл, в контрольной группе показатель колебался от 76 до 230 мг/дл, средний показатель -  $145,9 \pm 7,08$  мг/дл, различия по сравнению с контрольной группой были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

#### Выводы

1. У больных СД типа 2 с МС чаще наблюдались нарушения липидного обмена по сравнению с больными СД типа 2 без МС.

2. Уровень ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ был статистически значимо выше в группе больных СД типа 2 с МС по сравнению с контрольной группой.

3. Уровень антиатерогенной фракции липидов ХСЛПВП был в одинаковой степени снижен в обеих группах больных.

#### Литература

1. Мамедов МН. Метаболический синдром. М.: ФАС-медиа. 2005;35.
2. Новиков Ф, Яценко А. Microsoft® Office 2000 в целом – СПб.; БХВ – Санкт-Петербург. 2000;114-157.
3. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. *Consilium Medicum*. 2002;4(11):587-592.

4. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am. J. Med.* 1988;105:77-82.
5. Grundy SM, Cleeman J, Bairey Merz CN, et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
6. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999;17:51-183.
7. Lamarche B, Lemieux I, Despers JP. The small dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutic aspects. *Diabetes Metab.* 1999;25:199-211.
8. Sheu WH, Jeng CY, Young MS, et al. Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes. *Am. J. Med. Sci.* 2000;319:84-88.
9. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3146-3421.

Corresponding author

**Kuliyeva, Natavan Faig gizi**, Senior Laboratory Doctor  
Department of Cardiology

Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Studies "A. Aliyev"  
Baku, 1012, Azerbaijan

District 3165, Tbilisi Avenue

Telephone: (99450) 2506561

E-mail: [nauchnaya@rambler.ru](mailto:nauchnaya@rambler.ru)

Manuscript received October 25, 2010; revised manuscript  
December 02, 2010

## The Treatment with Cytomix of Patients with Chronic Viral Hepatitis B, C and Mixed B and C

V. Pantea<sup>1</sup>, V. Cebotarescu<sup>1</sup>, V. Smesnoi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Contagious Diseases, Postgraduate Study Faculty  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

<sup>2</sup>Clinical Hospital of Contagious Diseases "Toma Ciorba," Chisinau, Republic of Moldova

#### Abstract

The treatment with cytomix of 20 patients with chronic viral hepatitis B, C, and mixed B+C, for the duration of three months was favored. The improvement of clinical symptoms in patients with HVBC, HVC, and HVBC+HVCC. The decrease and normalization of liver and spleen sizes, and moderate decrease of cytolysis indices values (ALAT, ASAT). Seroconversion in the AgHBs and anti-HBs system with the formation of anti-HBs (protective antibodies) in one of nine patients with the diagnosis HVBC. The improvement of immune status indices, which was more marked in patients with HVBC and HVBC+HVCC; there were no noted clinical, biochemical or immunological improvements in the patients of the control group.

**Key words:** chronic, viral, hepatitis B, C, Cytomix.

#### Лечение цитомиксом больных хроническим вирусным гепатитом В и С и микст гепатитом В+С

Лечение цитомиксом проводилось у 20 больных вирусными гепатитами В и С и микст гепатитами В+С в течении 3-х месяцев. Лечение привело к исчезновению клинической симптоматики, нормализации размеров печени и селезенки и снижению активности АЛАТ и АСАТ. Произошла сероконверсия в системе HBsAg и анти-HBs с образованием анти-HBs у одного больного из 9 с хроническим вирусным гепатитом В. Улучшение иммунологического статуса было более выражено у больных с хроническим вирусным гепатитом В и микст гепатитом В+С, чего не наблюдалось у пациентов контрольной группы.

**Ключевые слова:** хронический, вирусный, гепатит В, С, цитомикс.

**Introduction**

Viral chronic hepatitis B and C represent a worldwide public health problem. Modern treatment is an antiviral one with interferon. Because of multiple counterindicated side effects, only 30-40% of the patients may benefit from this treatment. The aim of our study is to show the efficiency of treatment with cytomix in chronic viral hepatitis B, C, and the mixed B+C.

**Material and Methods**

Twenty patients were included in the second group. They were administered only cytomix. The patients consisted of 15 men and 5 women between the ages of 18 and 59, the middle age being 42, with 7 years; 9 among them with the length of diagnosis of HVBC ranging between 1 and 18 years; 10 patients with the length of diagnosis of HVCC ranging between 2 and 22 years. One patient was with mixed chronic viral hepatitis B+C. The length of diagnosis of HVBC was 12 years and HVCC 11 years.

Patients with HVCC, HVBC, and mixed HVCC+HVBC were clinically examined: anamnesis, liver and spleen palpation and percussion, chest auscultation and percussion and heart auscultation, if needed.

**The Dynamics of Paraclinical and Clinical Investigations**

Laboratory exams: serological investigations: the reveal of AgHBe, anti-HBe, anti-HBs, anti-HVC IgM; biochemistry investigations: the values determination ALAT, ASAT, bilirubin, tymol test, prothrombin; and clinical exam—hemo-gram were made at the start and end of treatment.

**Patients were administered only cytomix**

**The first month of treatment with cytomix:** 10 granules twice a day sublingually, in the morning and evening the first 5 days; the next 21 days: 3 granules twice a day sublingually, in the morning. On Sundays the medicine was not administered.

**The second and third month of treatment with cytomix:** 26 days of 3 granules twice a day sublingually, in the morning and the evening, one hour before or after meals.

**Results and Discussion**

Table 1 shows the clinical symptomatology improvements in patients treated with cytomix in all three groups. The liver and spleen dimensions had normalized to 50% of patients in the study, and had decreased with 2 cm in the other 50% of patients.

Table 2 shows the normalization of ALAT, thymol test and prothrombinic indices values, and the improvement of ASAT values after the treatment with cytomix.

**Table 1**

**Clinical Symptomatology Dynamics in Patients Treated with Cytomix at the Start and the End of Treatment**

Symptoms	At the Treatment's Start			At the Treatment's End		
	HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBC + HVCC n = 1	HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBB + HVCC n = 1
Asthenia	4	4	1	2	-	-
Pains in the right hypochondrium	6	6	1	-	2	-
Vertigo	-	6	-	-	-	-
Myalgia	4	2	+	2	2	-
Arthralgia	6	6	+	-	2	-
Nausea	-	8	-	-	-	-
General weakness	-	2	-	-	-	-
Pruritus	-	-	-	-	-	-
Hepatomegalia	9	10	1	4	4	-
Splenomegaly	9	4	-	4	4	-

**Table 2**

**The Dynamics of Biochemistry Indices in Patients Treated with Cytomix**

Biochemistry Indices	At the Treatment's Start			At the Treatment's End		
	HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBC + HVCC n = 1	HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBC + HVCC n = 1
ALAT (increased)	4	8	-	0	0	0
ASAT (increased)	2	8	-	0	3	0
Bilirubin (increased)	4	6	-	1	2	0
Thymol test (increased)	4	4	-	0	0	0
Prothrombinic Index (decreased)	4	6	-	0	0	0

Table 3

The Dynamics of Viral Markers in Patients Treated with Cytomix

Markers	At the Treatment's Start			At the Treatment's End		
	HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBC + HVCC n = 1	HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBC + HVCC n = 1
AgHBe	-	-	-	-	-	-
Anti-Hbe	9	-	1	9	-	1
Anti-HBs	-	-	-	1	-	-
Anti-HVC IgM	-	10	1	-	9	1

Table 4

The Dynamics of Immunological Indices in Patients Treated with Cytomix at the Treatment's Start and End

Index	Normal Values	At the Start of Treatment			At the End of Treatment		
		HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBC + HVCC n = 1	HVBC n = 9	HVCC n = 10	HVBC + HVCC n = 1
Leucocytes (109/l)	4.5-8.0	6.325 ± 0.342	5.5 ± 0.63	4.6	6.95 ± 0.464	5.08 ± 0.649	4.4
Lymphocytes (%)	22-38	37 ± 6.096	34 ± 3.209	41	34.75 ± 6.725	298 ± 3.104	45
Lymphocytes (109/l)	1.2-2.4	2.425 ± 0.249	1.916 ± 0.345	1.9	2.325 ± 0.271	1.56 ± 0.302	2.0
Lymphocytes Ta (%)	20-34	20 ± 3.240	13.8 ± 2.905	16	15.5 ± 1.5	18.6 ± 1.363	16
Lymphocytes Ta (109/l)	0.3-0.7	0.525 ± 0.131	0.286 ± 0.081	0.3	0.377 ± 0.078	0.206 ± 0.068	0.32
Lymphocytes Ttot (%)	55-75	33.75 ± 2.286	40.6 ± 3.108	38	45 ± 5.416	42.4 ± 2.712	41
Lymphocytes Ttot (109/l)	0.9-1.5	0.85 ± 0.125	0.822 ± 0.183	0.7	1.092 ± 0.269	0.66 ± 0.143	0.8
Lymphocytes Tterm (%)	0-5	2.5 ± 1.892	1 ± 0.632	4	0	1.8 ± 1.8	0
Lymphocytes Tterm (109/l)	0-0.09	0.057 ± 0.042	0.02 ± 0.013	0.07	0	0.032 ± 0.032	0
Lymphocytes TFR-E-RFC (%)	38-58	22.75 ± 2.428	28 ± 1.760	25	29.5 ± 3.685	26.2 ± 1.827	30
Lymphocytes TFR-E-RFC (109/l)	0.7-1.1	0.57 ± 0.113	0.558 ± 0.121	0.5	0.725 ± 0.16	0.442 ± 0.104	0.6
Lymphocytes TFS (%)	12-28	11 ± 0.912	12.6 ± 1.503	13	15.5 ± 2.872	17.2 ± 2.537	11
Lymphocytes TFS (109/l)	0.23-0.43	0.267 ± 0.032	0.258 ± 0.064	0.25	0.38 ± 0.114	0.33 ± 0.106	0.22
Lymphocytes EAC-RFC (%)	9-18	27 ± 6.916	22 ± 4.062	22	20 ± 4.242	26.4 ± 2.158	17
Lymphocytes EAC-RFC (109/l)	0.18-0.32	0.64 ± 0.162	0.43 ± 0.114	0.42	0.397 ± 0.058	0.412 ± 0.093	0.34
CIC (U.E.)	≤ 60	45.25 ± 11.360	59.2 ± 15.477	90	66 ± 16.643	45.6 ± 18.004	34
LTL	4-7	7.945 ± 1.181	7.67 ± 1.083	6.5	7.35 ± 1.504	8.22 ± 1.075	5.5
T/B	2.0-5.0	1.715 ± 0.418	2.05 ± 0.430	1.7	2.75 ± 0.850	1.55 ± 0.197	2.4
TFR/TFS	2.0-4.0	2.037 ± 0.380	2.28 ± 0.152	1.9	2.075 ± 0.375	1.668 ± 0.303	2.7

Table 3 shows that chronic viral hepatitis B was AgHBe-negative in patients from the study. Anti-HBs had formed in patients after treatment in significant titres 91,6UI/l. So this may be an index of possible antiviral capacity of cytomix.

Anti-HBVC IgM had been revealed with the same frequency at the start and at the end of treatment. So, possible antiviral capacities had not been shown.

Table 4 shows a T cell immunosuppression in patients with the diagnosis HVBC at the start of treatment—II degree in 75% and I degree—in 25%, and a B lymphocytosis III degree in 50%, I degree—in 25% patients. An amelioration to the return of immune status normal values had been established

at the end of treatment in 75% and a persistence of B lymphocytosis I degree—in 25% patients.

There was a noted T cell immunosuppression in patients with the diagnosis HVCC at the start of treatment—III degree in 40%, which had been persisting after treatment in 20%, a B lymphocytosis II degree—in 20% initially, but after treatment lymphocytosis II degree—in 40% of patients. Probably, it has an immunomodulator effect on humoral immunity.

A T cell immunosuppression in II degree and lymphocytosis in I degree was observed in patients with the HVBC+HVCC, these indices modified after the treatment returned to normal values.

**Conclusion**

- The treatment with Cytomix contributed to:
- A clinical amelioration in patients with HVBC and HVCC.
  - The liver and spleen dimensions were normalised in 50% of patients from the study; and yet, 50% had reduced with 2 cm.
  - The normalization of ALAT, thymol test and prothrombin index values.
  - Anti-HBs in significant titres had revealed in 1 patient from 9 with the diagnosis HVBC, that suggests the presence of cytomix antiviral capacities.
  - The amelioration of immune status with an immunomodulatory action, which were more conclusive in patients with HVBC and HVBC+HVCC.

An analysis of examinations in dynamics on the control group had not established any clinical, biochemical, or immunological amelioration. This confirms the necessity of a pathogenic and immunomodulatory treatment.

The study needs to be continued, taking into account some biochemistry and immunological contradictory re-

sults for the determination of patient groups and treatment duration.

**Bibliography**

1. Heine H. Homotoxicology and Basic Regulation: Bystander Reaction Therapy. *La Medicina Biologica*. 2004;1:3-12.
2. Lozzi A. Dispensa "Trattamento omo Tossicologica." Sculo Triennale di Omeopati a Clinica Discipline Integrate Anno Accademico 2001-2002.
3. Malzac S. Homeopathic Immunomodulators: Principles and Clinical Cases. The Informative Role of Cytokines in Fractal Dynamics. *La Medicina Biologica*. 2004;1:19-24.
4. Pântea V. Acute and Chronic Viral Hepatitis. Up-to-Datenesves. Chişinau, 2009;224.

*Corresponding author*

**Pantea, Victor, M. D., Ph. D., Professor**

*Chairman of the Department of Contagious Diseases*

*Postgraduate Study Faculty*

*Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University*

*163, Stefan cel Mare Blvd*

*Chisinau, MD-2004*

*Tel.:37322205342*

*E-mail: infectiifpm@yahoo.com*

*Manuscript received June 30, 2010; revised manuscript December 03, 2010.*

**REVIEW ARTICLES**

**Evaluarea eficacității suplimentelor de calciu, vitamina D și minerale în corecția densității osoase la pacienții cu fibroză chistică**

S. Şciuca, O. Turcu

Catedra Pediatrie, Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**The Effect of Calcium, Vitamin D and Minerals in the Correction of Low Bone Mass Density in Patients with Cystic Fibrosis**

Bone disease has been described as a common complication that progresses with age, severity of lung damage and nutritional disorders in patients with cystic fibrosis (CF). Glucocorticoid therapy, maldigestion and malabsorption resulting in the deficiency of vitamin D and minerals such as calcium may contribute to secondary loss of bone mass. A group of 42 patients with CF was examined to measure low bone mass density status (osteopenia, osteoporosis) and the effects of therapy. Z-score showed a decrease in both groups:  $-2.83 \pm 0.44$  DS in CF children < 12 years and  $-3.61 \pm 0.50$  DS in CF patients > 12 years. Three months of treatment with minerals and vitamins supplement produced an increase of Z-score to  $-2.44 \pm 0.47$  DS in children < 12 years and to  $-2.85 \pm 0.49$  in older patients.

**Key words:** cystic fibrosis, bone density, ultrasonic diagnosis, calcium, vitamin D, minerals.

**Эффективность применения препаратов кальция с витамином Д и минералами для коррекции костной плотности у детей с муковисцидозом**

Патология костной системы частое осложнение у пациентов с муковисцидозом, которая прогрессирует с возрастом, со степенью тяжести повреждения легких и нарушения питания. Терапия с глюкокортикоидами, мальдигестия и мальабсорбция в результате недостатка витамина Д и минералов, таких как кальция, может способствовать потере костной массы. Для выявления признаков сниженной костной плотности (остеопении, остеопороза) были обследованы 42 пациента с муковисцидозом. У детей младше 12 лет значение Z-score было снижено до  $2,65 \pm 0,56$  DS, а для пациентов старше 12 лет уровень Z-score был значительно снижен и составил  $-3,43 \pm 0,37$  DS. На фоне применения кальция с витамином Д и других препаратов, содержащих минералы и витамины, показатель Z-score увеличился до  $2,25 \pm 0,51$  DS в группе детей < 12 лет и до  $2,15 \pm 0,38$  DS у исследуемых > 12 лет.

**Ключевые слова:** кистозный фиброз, кости плотность, ультразвуковая диагностика, кальций, витамин D, минералы.

### Actualitatea temei

Afectarea sistemului osos la pacienții cu fibroză chistică (FC) a fost descrisă ca o complicație, care avansează odată cu severitatea afectării bronho-pulmonare și tulburările nutriționale.

Etiologia afectării sistemului osos în FC este multifactorială: malabsorbția vitaminei D, statutul nutrițional deficitar, activitate fizică redusă, programe terapeutice încărcate (glucocorticoizi, ciprofloxacina), întârzierea dezvoltării pubertare sau hipogonadismul precoce. Studii ale markerilor turnover-ului osos sugerează dezechilibrul între resorbția osoasă și osteosinteza, cu predominarea resorbției chiar și la copiii cu FC, fiind prezent controlul clinic stabil al maladiei [1, 4, 5].

Infecția pulmonară cronică din FC induce o creștere însemnată și pentru o perioadă îndelungată al nivelului seric al citochinelor proinflamatorii, care au rol major în proliferarea și activarea osteoclastelor [1, 4, 5].

Absorbția redusă și pierderile crescute ale vitaminelor liposolubile (A, E, D, K) și ale calciului este o cauză importantă a unei mineralizări osoase insuficiente. Hipovitaminoza D și hipocalcemia provoacă semne de rahitism la sugari sau osteomalacie/osteoporoză la copiii mai mari sau adulți, cu creșterea considerabilă pentru fracturi osoase. Studii recente au relatat, că la pacienții cu FC se absoarbe doar ½ din aportul oral al vitaminei D [1, 4, 5].

Glucocorticoizii utilizați în programele terapeutice ale unor pacienți cu FC, constituie o cauză importantă a pierderii densității mineralizării osoase (DMO, bone mass density, BMD) prin inhibarea absorbției intestinale a calciului și creșterea excreției renale a acestuia [1, 4, 5].

Multitudinea factorilor de risc în apariția deficitului DMO la copiii cu FC de la etape precoce ale maladiei, necesită o monitorizare riguroasă a metabolismului osos și a structurii osoase, pentru profilaxia complicațiilor (fracturi, deformații ale scheletului).

Pentru evaluarea DMO a fost folosită ultrasonografia cantitativă a oaselor, care nu presupune folosirea radiației ionizante. Principiul acestei metode se bazează pe aprecierea vitezei de propagare a ultrasunetului prin sectorul osului examinat, caracterizând nu doar DMO, dar și structura osului [1-5].

Rezultatele ultrasonografiei cantitative sunt comparate cu populația de referință și raportate la deviațiile standarde (DS). Scorul Z este o deviație standard de la media densității masei osoase față de vârstă și sex, comparată cu populația de control [1-5]. Un alt moment important în monitorizarea DMO la pacienții cu FC este evaluarea valorilor calciului seric.

**Scopul** - studierea eficacității suplimentelor de calciu, vitamina D și minerale în corecția densității osoase la pacienții cu fibroză chistică.

### Material și metode

Studiul a inclus 42 de pacienți cu FC (18 fete, 23 băieți) cu vârsta de 2,5-21 ani. FC a fost diagnosticată în baza criteriilor clinice, caracteristice pentru această patologie (infecții recurente cu evoluție trenantă ale sistemului bronhopulmonar, manifestări digestive, stagnare ponderală), confirmate prin rezultatele repetate pozitive ale testului transpirației și

identificarea mutației genei CFTR (marker genetic al FC). Deformarea cutiei toracice a fost determinată la ⅓ dintre pacienții de vârstă mai mare (școlari, adolescenți), inclusiv 2 copii cu vârsta de 2 și 3 ani, dar cu o evoluție foarte severă a maladiei. Programul terapeutic al acestor pacienți prevede antibioticoterapie conform sensibilității, medicație de substituție cu enzime pancreatice minimicrocapsulate, suplimente de vitamine liposolubile (vit A, D, K, E), kinetoterapie respiratorie.

Copiii cu FC, cuprinși în acest studiu, au fost repartizați în 2 loturi: în primul lot au fost incluși 26 de copii cu vârsta sub 12 ani, iar în al doilea – 21 de copii – mai mult de 12 ani. Pentru corectarea valorilor reduse ale densității masei osoase la copiii cu FC din lotul de studiu, au fost indicate suplimente de calciu cu vitamina D (Calcemin) și complexe de vitamine cu minerale (Jungle și Teravit antistres). Copiilor mai mici de 12 ani din lotul de studiu le-a fost indicat Calcemin și Jungle în doză de câte 1 pastilă în zi. Pentru copiii mai mari de 12 ani, planul terapeutic a inclus Calcemin - 2 pastile/24 ore și Teravit antistres - 1 pastilă în zi. Durata curei de tratament în ambele loturi examinate a constituit 3 luni. Lotul martor a fost format din 21 de copii cu FC (8 copii până la vârsta de 12 ani și 13 copii > de 12 ani), selectați pe principii de randomizare, care nu au administrat tratament cu Calcemin și Jungle sau Teravit.

Copiii cu FC, incluși în studiu, au fost evaluați complex clinic și paraclinic. Examenul clinic pentru evaluarea sistemului osos prevede identificarea evenimentelor anamnezice (parestezii, dureri osoase, prezență a fracturilor osoase în anamneză, tulburări de concentrare sau oboesală exagerată, raportate de pacienți sau părinții lor), antropometrie (greutatea, talia), starea tegumentelor (elasticitate, prezență a semnelor de deshidratare). Parametrii explorativi, apreciați la copiii cu FC, au inclus valorile serice ale calciului și ultrasonografia cantitativă (USMO, *Quantitative Ultrasound*, QUS) a porțiunii distale a radiusului. Ultrasonografia cantitativă a fost efectuată la aparatul Omnisense 7000P, fiind calculate scorul Z și viteza de propagare a ultrasunetului prin țesutul osos (*speed of sound*, SOS). Conform criteriilor OMS densitatea minerală osoasă este în limitele normei dacă scorul Z > - 1 DS, osteopenia este diagnosticată la valorile scorului Z între -1 DS și - 2,5 DS și osteoporoză – scorul Z < - 2,5 DS. Densitatea osoasă la ambele grupuri de copii a fost apreciată la începutul și la finalizarea tratamentului cu suplimente de calciu, vitamina D, complexe de minerale și alte vitamine.

Valorile normale conforme vârstei pentru SOS au fost calculate conform bazei de date pediatrice, de care dispune aparatul Omnisense 7000P.

### Rezultate și discuții

Evaluarea indicilor antropometrici la copiii cu FC, mai mici de 12 ani, la inițierea tratamentului cu suplimente de calciu și vitamine, a prezentat diferite grade de deficit ponderal sau statural (gradul I și II). La copiii mai mari de 12 ani, care au urmat cura de tratament cu vitamine și minerale, retardul staturo-ponderal a fost mai evident, gradul de deficit staturo-ponderal fiind mai avansat (gradul II sau III). Adaosul ponderal în ambele grupe de studiu a fost nesemnificativ, fapt

explicat prin durata limitată a tratamentului și implicarea altor factori agravanți (acutizarea procesului infecțios pulmonar, care implică o creștere importantă a cheltuielilor energetice). Dureri osoase în anamneză au fost raportate de 25% din pacienții mai mari de 12 ani, acuze care au dispărut deja pe parcursul tratamentului. Fracturi osoase în anamneză au fost semnalate la 2 copii din ambele loturi de studiu.

O redresare importantă a stării tegumentelor a fost notată la toți copiii din studiu: s-a ameliorat elasticitatea, culoarea tegumentelor și troficitatea acestora. La finele tratamentului pielea pacienților nu prezenta semne de exfoliere.

La copiii mai mici de 12 ani valoarea medie a scorului Z a fost  $-2,65 \pm 0,56$  DS, inclusiv 54,16% copii cu diferit grad de osteoporoză (scorul Z  $-3,95 \pm 0,29$  DS) și 41,67% - cu semne de osteopenie (scorul Z  $-1,46 \pm 0,23$  DS). Doar la un singur copil în vârstă de 6 ani, viteza de propagare a ultrasunetului era la nivelul minim al normei. Evaluarea densității masei osoase anterioară inițierii tratamentului cu suplimente de calciu, cu vitamina D (Calcemin) la copiii mai mici de 12 ani (13 copii), a pus în evidență valori mult reduse ale scorului Z  $-2,83 \pm 0,44$  DS. În lotul de control al acestui grup de vârstă (9 copii), nivelul scorului Z inițial nu prezenta mari variații, comparativ cu lotul de studiu, constituind  $-2,73 \pm 0,51$  DS. Astfel, la finele tratamentului cu Calcemin, valorile scorului Z au prezentat o creștere ușoară  $-2,44 \pm 0,47$  DS ( $p > 0,05$ ), comparativ cu datele inițiale, iar la copiii din grupul de control scorul Z a constituit la etapa de reevaluare  $-2,77 \pm 0,38$  ( $p > 0,05$ ) (fig. 1).

În grupul copiilor cu FC mai mari de 12 ani, au fost determinate valori mai reduse ale scorului Z, comparativ cu copiii mai mici (fig. 1). Astfel valoarea medie a scorului Z a constituit  $-3,61 \pm 0,42$  DS, cu osteoporoză fiind diagnosticați 60% din copii (scorul Z  $-4,33 \pm 0,31$  DS), iar cu osteopenie - 30% dintre copii (scorul Z  $-1,61 \pm 0,29$  DS). Reevaluarea indicilor scorului Z a evidențiat o creștere semnificativă ( $p < 0,01$ ) până la  $-2,85 \pm 0,38$  DS (fig. 1), iar în lotul martor valorile finale ale scorului Z au crescut nesemnificativ ( $p > 0,05$ ), până la  $-3,21 \pm 0,52$  DS, comparativ cu parametrii din examinarea inițială (scorul Z  $-3,82 \pm 0,62$  DS).

Valoarea medie inițială a SOS ( $SOS_1$ ) în grupul copiilor sub 12 ani a constituit  $3424,18 \pm 54,04$  m/s, prezentând o

creștere de până la  $3444,62 \pm 54,25$  m/s ( $SOS_2$ ) ( $p > 0,05$ ) după tratamentul cu Calcemin și vitamine; în lotul martor acest parametru a prezentat o evoluție inertă ( $SOS_1 - 3434,5 \pm 56,72$  m/s și  $SOS_2 - 3431,66 \pm 71,12$  m/s) (fig. 2). La copiii mai mari de 12 ani, care au urmat tratament de 3 luni cu suplimente de calciu, vitamina D și Teravit antistres,  $SOS_1$  determinat inițial a fost de  $3606,25 \pm 97,21$  m/s, iar după aplicarea tratamentelor în cauză s-a constatat o majorare până la  $3670,0 \pm 82,85$  m/s ( $p > 0,05$ ) (valorile pentru lotul martor:  $SOS_1 - 3567,61 \pm 66,84$  m/s,  $SOS_2 - 3625,0 \pm 61,43$  m/s;  $p > 0,05$ ) (fig. 2).

Concentrația calciului seric în ambele grupe a fost redusă comparativ cu normativele (2,2 mmol/l). Astfel, la copiii până la 12 ani, acest indice a constituit  $2,07 \pm 0,03$  mmol/l, iar la cei din grupul pacienților cu vârsta mai mult de 12 ani, hipocalcemia era la valori de  $2,08 \pm 0,18$  mmol/l.

Rezultatele studiului au demonstrat, că majoritatea copiilor cu FC, inclusiv și cei clinic stabili la momentul examinării, au prezentat un grad diferit de reducere a densității masei osoase. Valorile calciului seric reduse în ambele grupe de copii cu FC din studiu, sunt un alt argument important în argumentarea tratamentului suportiv îndelungat cu minerale și, în special, a calciului asociat cu vitamina D și complexe de vitamine cu minerale. Tratamentul indicat copiilor cu FC din ambele loturi de studiu a avut efecte benefice asupra DMO, evaluată prin scorul Z și asupra structurii osoase, reflectată prin indicele SOS. Astfel la copiii mai mici de 12 ani din lotul de studiu s-au ameliorat ambii indici (scorul Z și SOS), iar la copiii lotului de control, scorul Z și SOS au prezentat o reducere nesemnificativă.

La copiii mai mari de 12 ani cu FC, efectele tratamentului cu Calcemin au fost similare cu rezultatele programului terapeutic al copiilor mai mici de 12 ani suferinzi de FC. Astfel, în grupul copiilor mai mari de 12 ani, care au administrat tratament complex cu vitamine și minerale, a fost semnalată o ameliorare a parametrilor USMO, care a fost mai puțin importantă decât la copiii mai mici de 12 ani cu FC. Acest fapt denotă semnificația unei implicări precoce cu remedii terapeutice de suplimentare a deficitului de vitamine și minerale, prezent la pacienții cu FC de la etape inițiale ale bolii pentru a preveni tulburările severe ale metabolismului calciului și mineralizării insuficiente ale sistemului osos.

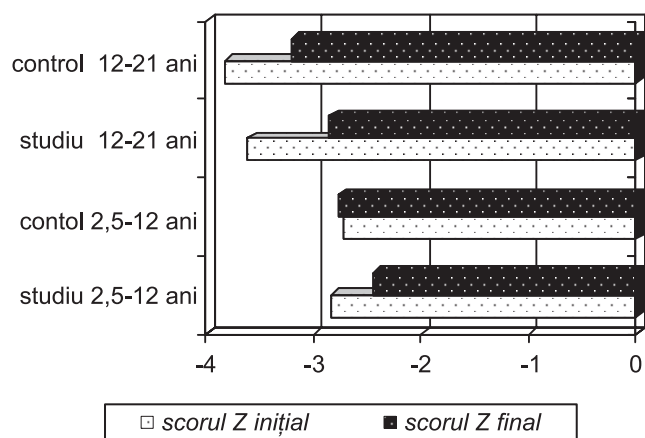


Fig. 1. Evaluarea valorilor USMO la inițierea și finalizarea tratamentului cu Calcemin și Jungle/Teravit.

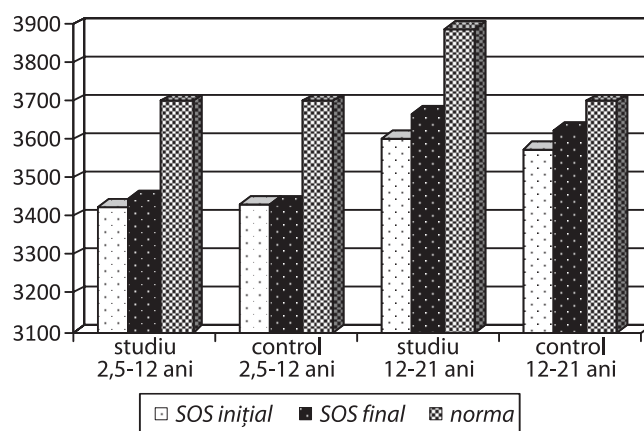


Fig. 2. Determinarea indicelui SOS la inițierea și finalizarea tratamentului cu Calcemin și Jungle/Teravit.

### Concluzii

Densitatea osoasă redusă, deformări ale sistemului osos sunt complicații frecvent diagnosticate la copiii cu FC. Copiii preșcolari și școlarul mic cu FC prezintă o mineralizare mai bună a oaselor (scorul Z -  $2,65 \pm 0,56$  DS), iar în grupul copiilor mai mari de 12 ani predomină semne de osteoporoză (scorul Z -  $3,61 \pm 0,42$  DS). Corijarea stărilor de hipovitaminoză și deficiența a mineralelor de la vârste precece la pacienții cu FC, prin administrarea remediilor medicamentoase Calcemin și Jungle sau Teravit antistres, influențează benefic indicii scorului Z cu majorarea valorilor până la  $-2,44 \pm 0,47$  DS în grupul copiilor mai mici de 12 ani și la  $-2,85 \pm 0,49$  DS la pacienții mai mari de 12 ani cu fibroză chistică.

### Bibliografie

1. Aris RM, Merkel PA. CONSENSUS STATEMENT: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1888-96.

2. Bartocelli GI. Assessment of Bone Quality by Quantitative Ultrasound of Proximal Phalanges of the Hand and Fracture Rate in Children and Adolescents with Bone and Mineral Disorders. *Pediatric Research*. 2003;54(1):125-136.
3. Miller PD. Bone Densitometry: The Best Way to Detect Osteoporosis and to Monitor Therapy. *J Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(6):1867-71.
4. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC. Low Bone Mineral Density in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:951-7.
5. Sood M, Hambleton G. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;84:516-520.

Corresponding author

**Turcu, Oxana**, doctorand  
Catedra Pediatrie Rezidențiat  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, Str. Burebista, 93  
Tel.: 552391  
E-mail: tuoxana@yahoo.com

Manuscript received June 01 2010; revised manuscript  
December 03, 2010

## Hepatita cronică virală C și sarcina

Iu. Lupașco

Laboratorul Gastroenterologie, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”

### The Chronic Viral Hepatitis C and Pregnancy

The problem of chronic hepatitis C became one of the priorities in hepatology. It is estimated that nearly 200 million people are infected with hepatitis C worldwide. This article discusses the problem of vertical transmission in pregnant women from mother to fetus: the role of viral genotype C, the degree of viremia, different methods of delivery, including the utilisation of instrumentation, the possibility of breast feeding infant by mother infected with hepatitis C virus. In this article an overview is provided of current literature on the pathogenesis of viral infection C in the development of complications in pregnant women and ways of preventing them; information considered tactics of future parents management infected with hepatitis C virus and women with this pathology before and during pregnancy, as well as during and after childbirth. Methods of treatment of chronic hepatitis C in pregnant women are presented, as well as the possibility of primary and secondary prevention of this infection.

**Key words:** chronic hepatitis, hepatitis C virus, pregnancy.

### Хронический вирусный гепатит С и беременность

Проблема хронического гепатита С является одной из приоритетных в гепатологии. В мире насчитываются более 200 миллионов больных, инфицированных вирусом гепатита С. Обсуждается проблема вертикальной передачи инфекции у беременных женщин от матери к плоду: роль генотипа вируса С, степени вiremии, различных методов ведения родов, в том числе и инструментальных, возможность кормления новорожденного молоком матери, инфицированной вирусом гепатита С. В статье приводится обзор современных литературных данных по вопросу патогенеза вирусной инфекции С в развитии осложнений у беременных женщин и пути их предупреждения, рассматривается тактика ведения будущих родителей инфицированных вирусом гепатита С и женщин с данной патологией до и в течении беременности, а также во время и после родов. Излагаются методы лечения хронического гепатита С у беременных, обсуждается первичная и вторичная профилактики данной инфекции.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, вирус гепатита С, беременность.

### Actualitatea temei

Problema hepatitei cronice virale C este o problemă de importanță mondială. Conform datelor OMS aproximativ 180-200 mln de oameni pe glob sunt infectați cu virusul he-

patic C, se estimează că 3% din populația lumii este afectată de această infecție. Anual sunt depistate 3-4 mln de cazuri noi de infectare. În 70% dintre cazuri se dezvoltă cronicizarea procesului hepatic. Infecția cu virusul hepatic C este responsabilă de progresarea bolii în ciroză hepatică (CH), care se



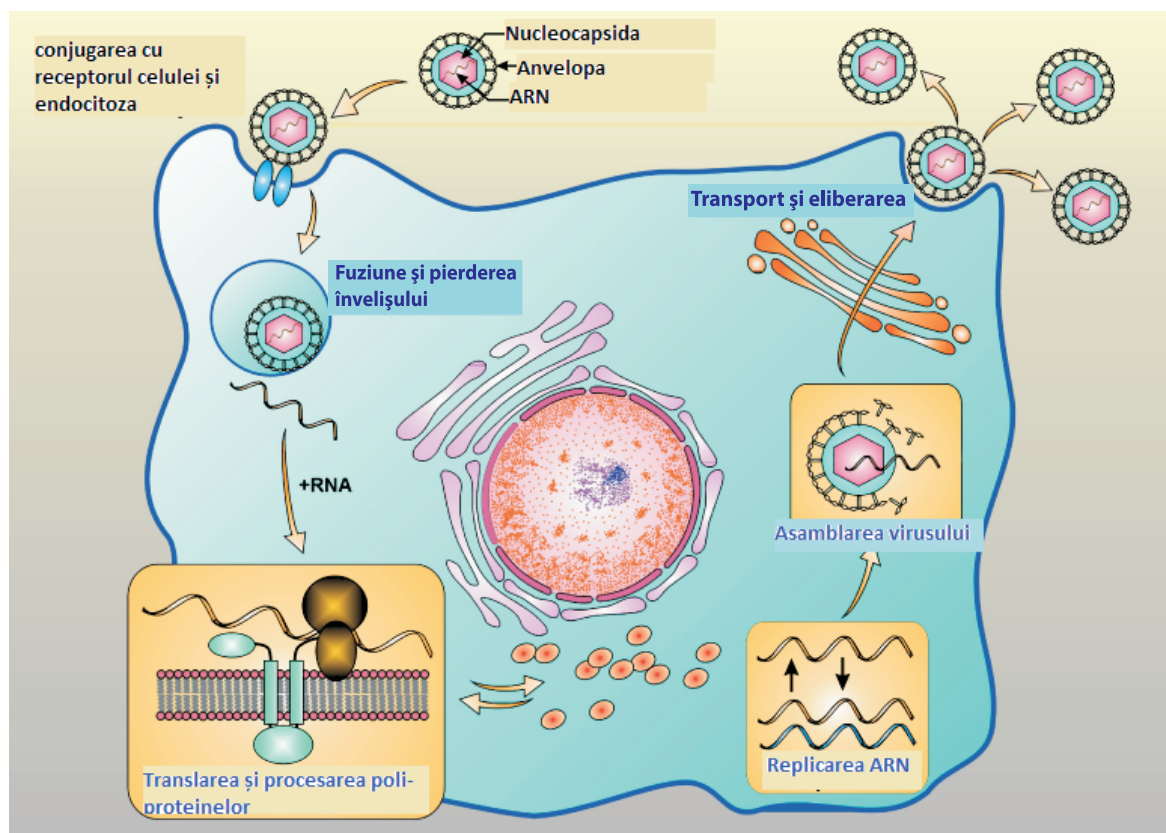


Fig. 1. Ciclul vital al virusului hepatic C.

dezvoltă în 20% - 30% în perioada de 20-30 de ani; 76% din toate cazurile de carcinom hepatic hepatocelular (HCC) sunt cauzate de persistența infecției virale C (incidența anuală de HCC cauzată de HCV constituie 5%). Majoritatea cazurilor de transplant hepatic în țările dezvoltate (65%) este direct legată de virusul hepatic C [11, 20].

Datele recente arată, că ciclul vital al virusului C începe cu conjugarea virionului cu receptori specifici, care nu sunt identificați în prezent. Genomul ARN viral servește drept șablon pentru replicarea virală și ca un ARN mesager viral pentru producția virală. El se transformă în poliproteină, care disociază sub acțiunea proteazelor. În așa mod începe crearea virusului *de-novo* [2].

Cea mai importantă cale de transmitere a infecției virale C este calea percutană și parenterală. Transfuziile de sânge și a produselor de sânge cu administrarea intravenoasă constituiau 90% până în a. 1992. În prezent riscul infectării prin această cale este minimal grație testării sângelui la prezența anti-HCV, dar totuși aproximativ 25% dintre oamenii infectați cu HCV au în anamneză transfuzia de sânge. Riscul de transmitere sexuală printre partenerii monogami este de circa 5% (0-15%). Contactele sexuale multiple printre homosexuali, prostituate sporesc riscul de infectare cu virusul C. În familia, unde sunt pacienți infectați, expunerea percutană inaparentă poate surveni prin folosirea în comun a lamelor de bărbierit, a periutelelor de dinți, etc și prezintă 4% (0-11%) din toate cazurile. Există și cazuri fără precizare a căilor de transmitere, constituind circa 10% (4).

Riscul transmiterii verticale de la mamă la făt este aproximativ de 6% (5-6,7%). La femeile gravide cu coinfecție HIV riscul

transmiterii HCV variază de la 12% până la 18,6%. Pericolul transmiterii verticale de la mamă la făt crește atunci când cantitatea ARN HCV este > 106 copii/ml (riscul crește până la 36%), la fel și în cazul utilizării uterului specific în timpul nașterii (forcepse), precum și în cazul coinfecției HIV [5, 14, 15].

Există date controversate cu privire la transmiterea infecției de la mamă la făt:

- Există sau nu influența genotipului HCV, când mama este infectată cu virusul C cu virulență înaltă (1b)?
- Care este rolul utilizării scalp-electrozilor pentru monitoring-ul intern al fătului?
- Influențează sau nu ruptura membranelor paraplacentare mai devreme de 6 ore înainte de naștere?
- Cum acționează amniocenteza asupra infectării fătului?
- Se discută riscul transmiterii infecției cu virusul C în dependență de modul nașterii – vaginal sau cezarian?
- Cum influențează alăptarea la sân a nou-născutului de la mama infectată (6, 7, 16, 18) ?

Disponem de date, precum că în spermă destul de frecvent se depistează ARN HCV (18-38%). Există o corelație directă dintre nivelul viremiei în ser și în spermă; printre pacienții bărbați coinfectați cu HIV, procentul celor cu sperma infectată se majorează. Este posibilă transmiterea virusului HCV în timpul fecundației artificiale, dar gradul riscului infectării nu este cunoscut până în prezent.

Planificarea sarcinii artificiale necesită un examen obligator la prezența virusului C a ambilor viitori părinți, dacă ei fac parte din grupele cu risc înalt de infectare.

În cazul infectării cu HCV sunt elaborate metode speciale pentru prelucrarea și rezervarea materialului reproductiv [1, 12].

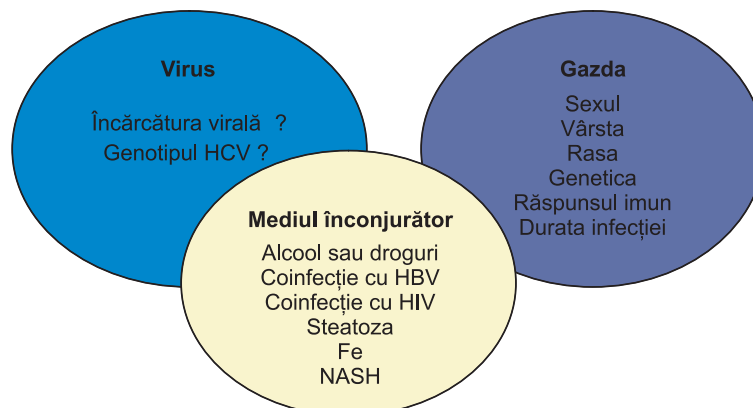


Fig. 2. Factorii care influențează progresarea infecției HCV.

În evoluția infecției cu virusul hepatic C și procesele de transformare a hepatitelor cronice în ciroză hepatică, se discută particularitățile virusului C, factorii de risc în mediul înconjurător și factorii de gazdă ai pacientului infectat [3].

**Cum se poate prezice riscul dezvoltării complicațiilor majore ale infecției HCV?**

În primul rând trebuie de menționat faptul, că factorii virali – încărcătura virală și genotipul, nu sunt predictorii ai afectării hepatice. Virusul HCV nu este un „killer” direct al hepatocitelor infectate, nu el determină nemijlocit afectarea hepatică; răspunsul imun al stăpânului este răspunzător de procesul de distrugere a hepatocitelor. Pacienții diferă în suportarea aceleiași infecții, unii pacienți dezvoltă hepatita minimală, iar alții – o hepatită cu activitate înaltă. Cu alte cuvinte, caracteristicile virusului hepatitic nu pot fi utilizate pentru a presupune cine dintre pacienți va dezvolta o afecțiune hepatică mai severă în viitor. Încărcătura virală și genotipul virusului nu sunt predictorii veridici pentru progresarea bolii.

Totodată sunt factori de gazdă, care influențează asupra evoluției bolii. Femeile, în special mai tinere de 50 de ani, au posibilități evidente de eliminare a virusului și rata progresării bolii este mai mică în acest grup de pacienți. Persoanele infec-

tate la o vârstă mai mare de 35 ani au tendință spre progresare mai evidentă a bolii, în comparație cu cele care au fost infectate la o vârstă mai tânără. Rasa este un alt factor important; cu toate că la afroamericani rata de eliminare virală este joasă, în acest grup de pacienți procentul progresării afectării hepatice este de asemenea mic. Persoanele cu imunosupresie evidentă, așa ca cei cu HIV, sunt predispuși la o dezvoltare accelerată a fibrozei hepatice. Și, desigur, avansarea progresării bolii hepatice este legată de durata infecției virale. În cele din urmă, mediul înconjurător și factorul genetic pot juca un rol în progresarea maladiei hepatice. De exemplu, abuzul excesiv de alcool are un rol important în dezvoltarea fibrozei hepatice ca și coinfecția cu virusul hepatic B. Alți factori care pot provoca progresarea procesului hepatic ar fi Fierul, Cuprul și steatoza hepatică sau steatohepatita nonalcoolică.

De ce persoanele afectate de hepatita C dezvoltă o cantitate mare de autoanticorpi? Schema prezentată ilustrează unul dintre mecanismele presupuse. Deoarece virusul hepatitei C este un virus rapid reproductibil, permanent în modificare, cu frecvență înaltă a mutației, el are posibilitate de a evita răspunsul imun. Deaceea sistemul imun atacă constant acest virus, este prezentă o stimulare imună constantă, care cauzează

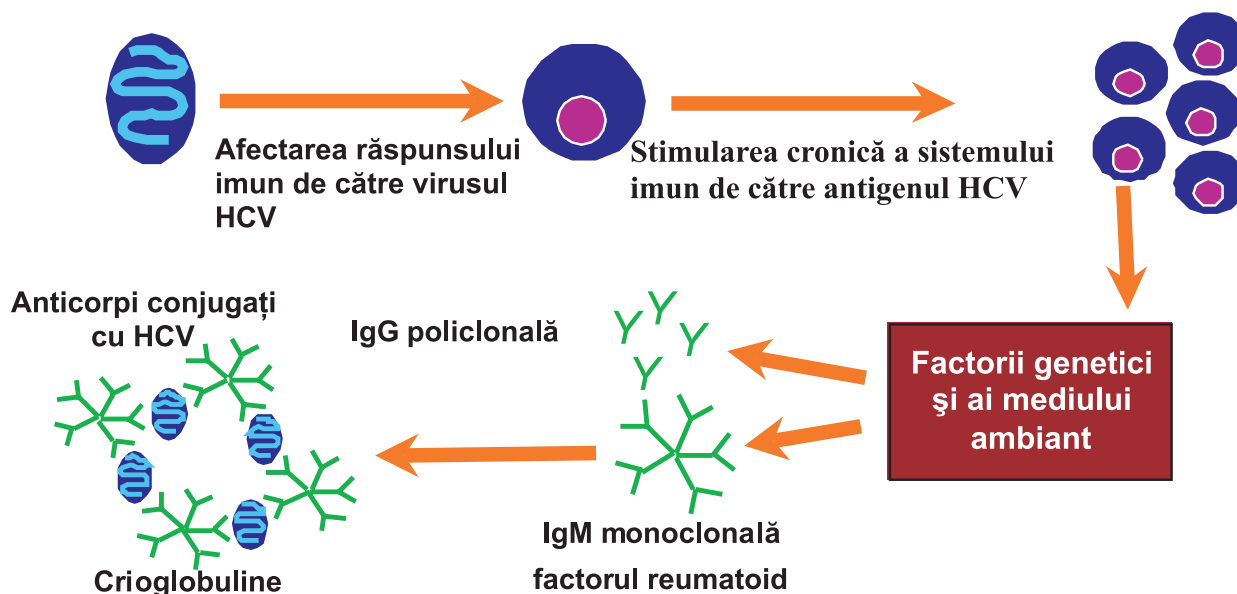


Fig. 3. Manifestări imunologice în patogeneza HCV.

expansiunea clonală a celulelor B. Sub acțiunea factorului genetic și a mediului înconjurător, sistemul imun produce IgG policlonale, IgM monoclonale și factor reumatoid. Acești anticorpi se leagă cu HCV, cauzând agregate largi numite crioglobuline, care afectează vasele sanguine, provocând simptome de crioglobulinemie și manifestări extrahepatice.

Dereglările imunologice, care se dezvoltă la pacienții infectați cu virusul C, au un rol major în apariția complicațiilor la femeile gravide. În timpul sarcinii se dereglează răspunsul imun la prezența antigenilor străini, inclusiv și la virusul C, ca rezultat crește viremia. În același timp, în sarcină crește nivelul estrogenelor în ser, sub acțiunea cărora se dereglează diferențierea celulelor T, care la rândul lor participă la eliminarea virusului C. Este dovedit faptul, că placenta participă la sinteza  $\alpha$ -interferonului și, posibil, apără fătul de infectarea cu virusul C. Virusul C participă direct la dezvoltarea insulinorezistenței, îndeosebi la prezența genotipului 3 al HCV și obezității. Vasculitele în cadrul infecției HCV provoacă complicații la nivelul placentei, cu întârziere în dezvoltare a fătului sau naștere prematură [8].

Este necesar de subliniat faptul, că femeile gravide au particularități clinice ale hepatitei cronice virale C:

- La majoritatea gravidelor cu HCV boala decurge asimptomatic;
- Sarcina de obicei nu agravează decurgerea bolii;
- La o parte din femeile gravide se apreciază sindromul colestatic;
- La gravidele cu infecție HCV și obezitate (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) se dezvoltă diabetul zaharat gestațional, tip II;
- Infecția HCV poate provoca naștere prematură (până la 37 de săptămâni) [10, 18].

Partenerii, care planifică nașterea copilului, în primul rând trebuie să fie investigați la prezența virusului C. Dacă se depistează hepatita cronică virală C cu viremie înaltă la unul

dintre partenerii sexuali, este necesară efectuarea tratamentului antiviral cu interefroni pegilați în combinație cu ribavirina. Concepția se permite nu mai devreme de 6 luni după finalizarea tratamentului oricărui dintre parteneri.

În cazul depistării sarcinii la femeia cu hepatită cronică virală C nedagnosticată și netratată anterior, sarcina poate fi păstrată, cu unele recomandări prenatale: excluderea tabagismului, alcoolului, drogurilor și altor factori hepatotoxici.

Tratamentul antiviral în timpul sarcinii este contraindicat. Ribavirina are efecte embrio- și fetotoxice. Interferonul are efect de întârziere a dezvoltării fătului și de naștere prematură [8].

În timpul sarcinii pot fi folosite hepatoprotectoare din grupul silimarinei sau acidului ursodeoxicolic. În prezent nu există trialuri mari, care ar demonstra inofesivitatea Silimarinei în timpul sarcinii și în perioada alăptării. Totuși, conform datelor științifice dovedite, Silimarina se referă la categoria B după FDA și poate fi utilizată pentru tratamentul femeilor gravide cu hepatită HCV, fiind supuse monitoringului hepatologului. Există date recente, care au demonstrat activitatea antivirală a Silimarinei (Silibinin intravenos 15-20 mg/kg masă corporală, pe zi, 14 zile) cu reducerea ARN HCV înainte de inițierea tratamentului antiviral combinat IFN/RBV [19].

Preparatele acidului ursodeoxicolic se referă la categoria B după FDA și se recomandă la gravide cu sindrom colestatic evident în doză de 900 mg – 2 g pe zi. Sub acțiunea preparatului se ameliorează semnele clinice și biochimice (9).

Trebuie de menționat faptul, că viremia înaltă (cantitatea ARN HCV > 10<sup>6</sup> copii/ml) la femeile gravide poate influența asupra infectării nou-născuților (riscul crește până la 36%). Nou-născuții deseori sunt prematuri (nașterea survine până la 37 de săptămâni în 10% cazuri). Greutatea corporală la ei este joasă (< 1500 gr). Scorul Apgar este < 7 la 5 minute. Se apreciază icterul neonatal. Astfel de copii necesită o terapie intensivă, utilizarea incubatoarelor (6).

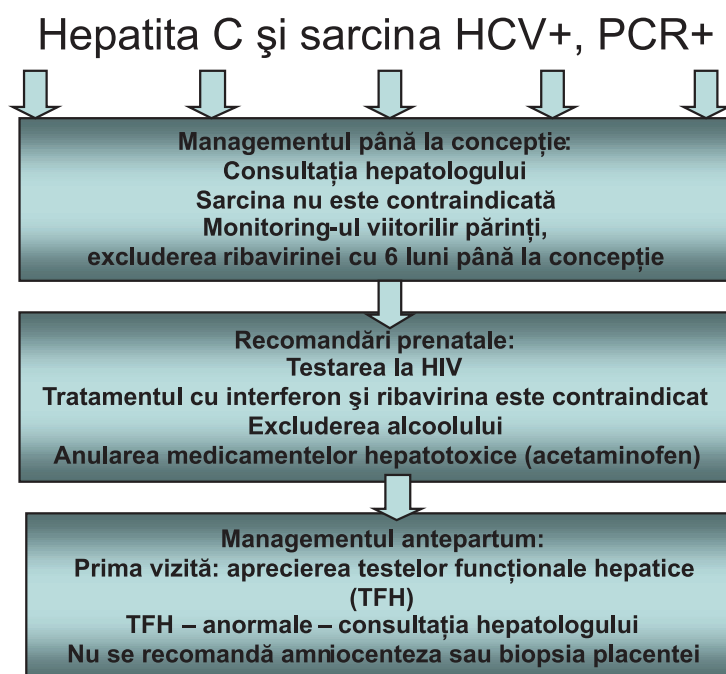


Fig. 4. Managementul viitorilor părinți și femeilor gravide cu HCV [6, 7].

## Managementul femeilor cu HCV înainte și după naștere

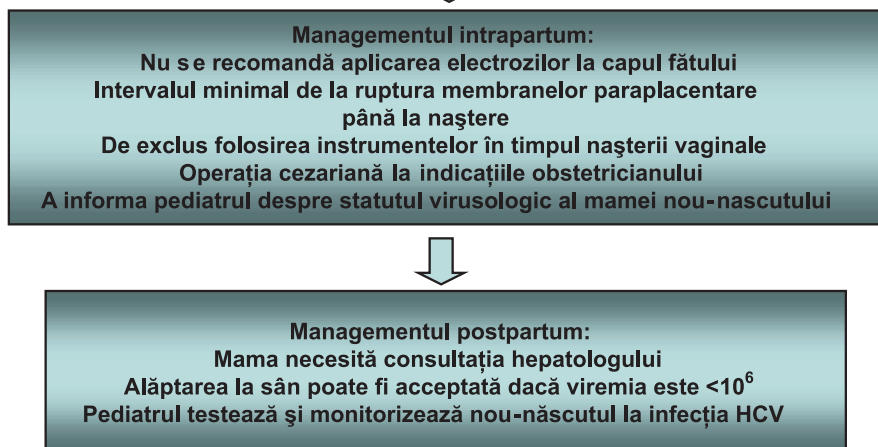


Fig. 5. Managementul femeilor cu hepatită cronică C înainte și după naștere [13, 16, 17].

Nu există profilaxie activă cu vaccinuri sau cu imunoglobuline specifice pentru prevenirea infecției cu virusul C. Prevenirea infecției HCV se realizează prin:

**Profilaxia primară** care constă în evitarea factorilor de risc pentru infecția cu HCV:

- Screening-ul și testarea sângelui, produselor de sânge și a organelor donatorilor;
- Folosirea doar a utilajului medical individual steril pentru administrarea intravenoasă a medicamentelor și drogurilor;
- Sterilizarea adecvată a utilajului medical, chirurgical, dental;
- Control epidemiologic permanent al cabinetelor pentru piercing și tatuaj;
- Informarea populației cu privire la căile de transmite a infecției cu virusul C;
- Sex protejat cu parteneri multipli și cu persoane din grupurile de risc.

**Profilaxia secundară** prevede măsuri pentru încetinirea progresării maladiei:

- Diagnosticul la timp al infecției cu HCV;
- Monitoringul și tratamentul pacienților cu HCV;
- Evitarea consumului de alcool;
- Evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice fără prescripția medicului;
- Vaccinarea contra hepatitelor A și B.

### Bibliografie

1. Ahmed M, Abou-Setta. Transmission risk of hepatitis C virus via semen during assisted reproduction: how real is it. *Human Reproduction*. 2004;19(12):2711-2717.
2. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. *Liver International*. 2009;29(s1):9-14.
3. Dienstag JL, Mc Hutchinson JG. American Gastroenterology Association position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006. (<http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc>)
4. Dumbrava Vlada-Tatiana. Hepatologie bazată pe dovezi (Ghid practic național). Chișinău, 2005;334.
5. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM. Perspective study of mother-to-infant-transmission of hepatitis C virus: a 10 year survey (1990-2000). *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2003;82:229-234.

6. Giles M, Hellar M, Sasadeusz J. Hepatitis C and pregnancy: an update. *Curr. Gastroenterol. Dep*. 2005;7:45-9.
7. Giles M, Sasadeusz J, Garland S, et al. An audit of obstetrician's management of women potentially infected with blood-borne viruses. *Medical Journal of Australia*. 2004;180:328-332.
8. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, et al. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J. Perinat. Med*. 2000;28:372-6.
9. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatology Research*. 2008;38:123-131.
10. Jabeen T, Cannon B. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. *QJM*. 2000;93(9):597-601.
11. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 2009;29(s1):74-81.
12. Maertens A, Bourlet T, Ploton N, et al. Validation of safety procedures for the cryopreservation of semen contaminated with hepatitis C virus in assisted reproductive technology. *Human Reproduction*. 2004;19(7):1554-1557.
13. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2006;4. Art N CD005546. DOI:10.1002/14651856.CD005546.pub2;
14. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, et al. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? European Paediatric Hepatitis C virus Network. *Arch. Dis Child*. 2005;90:F156-60;
15. Paternoster DM, Satarossa C, Grella P, et al. Viral load in HCV RNA – positive pregnant women. *Am. J. Gastroenterol*. 2001;96:2751-4.
16. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, et al. The management of HCV infected pregnant women and their children. European paediatric HCV network. *J. of Hepatology*. 2005;43:515-525.
17. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, et al. HCV-positive pregnant women appear to be at risk for adverse neonatal and maternal outcomes. *Amer. J. of Obstetrics and Gynaecology*. 2008.
18. Quinn K. Women and Hepatitis C. 2007. [http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets\\_pdf/Women\\_09.pdf](http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Women_09.pdf);
19. Saller R, Melzer J, Reichling R, et al. An Updated Systematic Review of the Pharmacology of Silymarin. *Forsch Komplementmed*. 2007;14(2):70-80.
20. Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver International*. 2009;29(s1):89-99.

Corresponding author

**Lupasco, Iulianna, dr., conferențiar cercetător**

Laboratorul Gastroenterologie

Catedra Medicină internă nr. 4

USMF „Nicolae Testemițanu”

Str. N. Testemițanu, 29

Chișinău, Republica Moldova

Tel: 205539

E-mail: flowercat\_2004@yahoo.com

Manuscript received July 08, 2010; revised manuscript November 25, 2010

---

# Metode de tratament chirurgical ale chistului hidatic hepatic

A. Bour, S. Scurtu, N. Bour, T. Savin

Curs Chirurgie, Facultatea stomatologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

---

## Surgical Methods of Treatment for the Liver Hydatid Cyst

The literature review presents an analysis of traditional methods of surgical treatment for liver hydatid cyst (ideal cystectomy, partial and full perichistectomy, typical and atypical liver resection) and laparoscopic methods (PAIR, resection of liver, partial and full perichistectomy, ideal cystectomy). For each of these methods the advantages and disadvantages are described as well as where their use is welcome and would decrease the rate of the postoperative complications. Laparoscopic surgical techniques used in the treatment of liver hydatid cyst has a high efficacy, but are relatively new, and needs a thorough study of theoretical and practical skills to use them.

**Key word:** liver, hydatid cyst, surgical treatment.

---

## Хирургические методы лечения эхинококкоза печени

В обзоре литературы представлен анализ традиционных методов хирургического лечения эхинококкоза печени (идеальная кистэктомия, частичная и полная перикистэктомия, типичная и атипичная резекция печени) и лапароскопических методов (PAIR, резекция печени, идеальная кистэктомия, частичная и полная перикистэктомия). В работе отражены преимущества и недостатки различных методов хирургического лечения эхинококкоза печени, а также послеоперационные осложнения. Лапароскопические хирургические методы, используемые при лечении эхинококкоза печени, имеют высокую эффективность, но, являясь относительно новыми методами, требуют тщательного изучения теоретических и практических навыков их использования.

**Ключевые слова:** печень, эхинококкоз печени, хирургическое лечение.

---

### Actualitatea temei

Boala hidatică reprezintă o maladie parazitară gravă, care crează numeroase dificultăți terapeutice, generând astfel probleme social-economice [4, 6, 11, 14]. În ultimul timp sunt efectuate multe studii cu scopul perfecționării metodelor de profilaxie, diagnostic și tratament al hidatidozei, în legătură cu creșterea incidenței acestei patologii mai ales în zonele endemice, unde lipsa profilaxiei adecvate agravează situația. Cea mai mare incidență este înregistrată în locurile cu climă moderată caldă și cu vităritul dezvoltat. Conform datelor statistice Republica Moldova se află în lista țărilor cu cea mai mare frecvență a echinococoziei. Nivelul morbidității prin hidatidoză în republica noastră este de 4,6 la 100000 populație, iar în partea de sud a țării ea depășește de 2,4 ori indicele mediu pe republică [2, 3, 8, 12, 16]. Mai frecvent este afectată populația activă, angajată în câmpul muncii, cu vârsta de 20-40 de ani. Prin dezvoltarea chistului parazitar la nivelul ficatului și a plămânilor, acestea fiind organe cheie pentru procesele metabolice, chistul hidatic, considerat ca fiind o formațiune benignă, îmbracă deseori o malignitate deosebită, având ulterior consecințe nefaste, cu un pericol grav pentru viața omului [2, 5, 9, 13, 15]. În tratamentul chirurgical al chistului hidatic hepatic este necesar de a lua trei decizii de suport:

- Atitudinea față de parazit;
- Atitudinea față de capsula fibroasă;
- Atitudinea față de organul afectat.

Atitudinea chirurgicală față de parazit este unanim recunoscută și se numește echinococectomie. Mai dificil de diferențiat s-au dovedit a fi intervențiile chirurgicale efectuate asupra capsulei fibroase, cavității restante și a organului afectat, pentru care diferiți autori au diferite poziții. Reieșind din aceste aspecte sunt elaborate metode de tratament chirurgical

în boala hidatică, toate având la bază un singur principiu, cel de aparazitare, realizat prin revizia minuțioasă a cavității restante, înlăturarea completă a membranelor parazitare și a elementelor parazitului [8, 13, 16].

Metodele de rezolvare a chistului hidatic hepatic (CHH) pot fi clasificate în operații deschise (cu rezecția capsulei fibroase), închise și combinate. Selectarea metodei chirurgicale depinde de localizarea și dimensiunile formațiunii chistice. Amploarea intervenției chirurgicale poate fi constatată reieșind din dimensiunile cavității restante, ea fiind un potențial focar de supurație și recidivă.

Una dintre primele metode de tratament chirurgical al CHH este puncția chistului hidatic cu scop de nimicire a parazitului și evacuare a conținutului chistic, care în prezent este doar o etapă a echinococectomiei (fig. 1). Următorul pas este deschiderea acestuia, urmată de înlăturarea parazitului și a componentelor lui. Numărul mare de complicații, apărute în urma tratamentului chirurgical implementat, a impus revizuirea acestuia, cu reducerea ulterioară a recidivelor. În acest scop a fost propus procedeul închis de tratament cu introducerea în cavitatea reziduală a antisepticelor: tinctura de iod (Thorton), iodoformul în soluție de glicerină (Bilroth), soluția hipertonică, (Бобров А А), soluția Na Cl 33% (Peretz-Fontana), soluția slabă de formol 2-4% (Deve), apa oxigenată, alcoolul [1, 3, 6, 8, 12, 15, 16] (fig. 2). Substanțele cu acțiune protescolicidă au, însă, și efecte negative, agresive asupra căilor biliare, provocând colangite sclerozante în cazul prezenței fistulelor cavității restante. În acest scop este necesară inspecția minuțioasă intraoperatorie a acesteia [1, 5, 6, 12, 16].

### Metoda deschisă a echinococectomiei

Drenarea externă cu tuburi groase sau cu un tub plasat în cavitatea restantă a chistului, exteriorizat extraperitoneal. Drenajul extern are o importanță deosebită datorită ratei

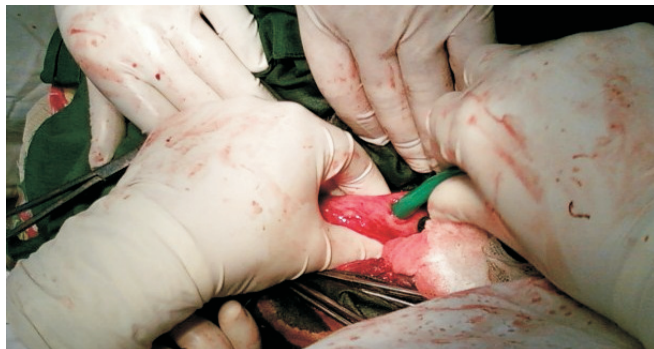


Fig. 1. Punctia și aspiratia conținutului chistului.

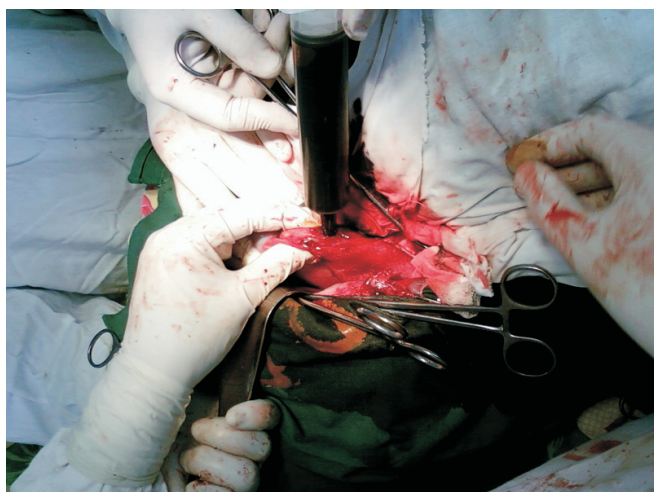


Fig. 2. Introducerea substanțelor protescolicide.

scăzute a complicațiilor. Datorită drenajului se micșorează probabilitatea apariției abceselor hepatice postoperatorii, a fistulelor biliare sau a peritonitelor biliare [5, 7, 14] (fig. 3).

**Caracteristica metodei închise de echinococectomie**

Metoda închisă de echinococectomie presupune capitonajul cavității (invaginarea pereților perichistului, sutura în W, suturi circulare după Delbet) și omentopexia. Reducerea cavității restante prin capitonarea ei (procedeu Posadas), după extragerea elementelor parazitare, prezintă o metodă simplă și eficientă [10, 11, 12, 16]. Lăsarea membranei perichistice nu prezintă pericol pentru apariția complicațiilor, ea resorbindu-se, pe când capitonajul etajat poate duce în unele cazuri la compresia vaselor sangvine și biliare cu apariția necrozei și supurării ulterioare [6, 7, 12]. Procedeu Delbet constă în desființarea cavității fibroase reziduale prin capitonaj etajat, începând de la fundul ei.

Omentopexia cavității restante sau plombajul cavității restante cu epiploon își regăsește importanța datorită numărului redus de complicații, favorizează retenția de bilă, are proprietăți hemostatice și antiinfecțioase. Avantajul acestei metode crește atunci când este combinată cu drenarea cavității restante cu un dren tubular. Conform unor autori, prin efectuarea omentopexiei se obține o umplere satisfăcătoare a cavității restante, regenerarea mai rapidă a defectelor postoperatorii în porțiunea superficială. Apariția complicațiilor după efectuarea acestei metode are o pondere de cca 10% [2, 4, 6, 7]. Metoda constă în introducerea unei porțiuni de epi-

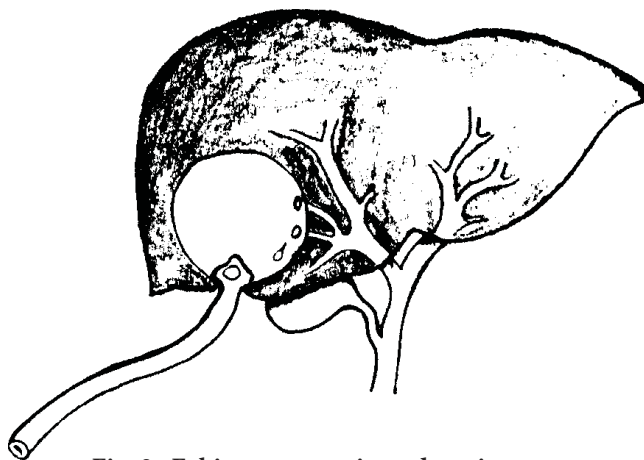


Fig. 3. Echinococectomie cu drenaj extern.

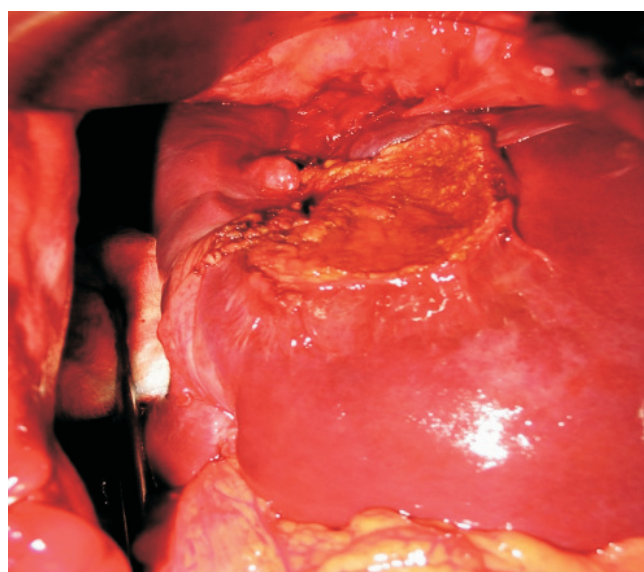


Fig. 4. Omentopexia cavității restante.

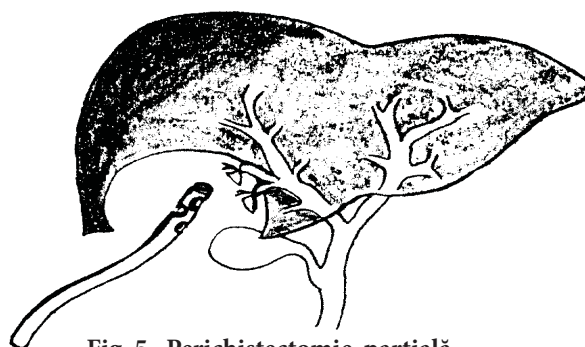


Fig. 5. Perichistectomie parțială.

ploon în cavitatea restantă și fixarea ei pe perichistul restant, diminuând astfel diametrul cavității restante (fig. 4).

**Perichistectomia parțială și totală în tratamentul chistului hidatic hepatic**

Perichistectomia reprezintă extirparea totală sau parțială a capsulei fibroase, fiind posibilă în cazul unui CHH vechi, cu un perichist bine individualizat, față de parenchimul hepatic. Perichistectomia totală pare a fi o metodă ideală, numai că aplicarea ei poate fi realizată într-un număr redus de cazuri. Avantajul acestei metode constă în înlăturarea perichistului

în totalitate, cu lăsarea unei plăgi hepatice, care se vindecă ușor. În localizările profunde invazivitatea este periculoasă din cauza riscului biliovascular mare.

Perichistectomia parțială (fig. 5) presupune o dezoperculare a chistului, prin rezecția perichistului exteriorizat și lăsarea pe loc a unei cupe de perichist, care comunică larg cu cavitatea peritoneală. Operația este indicată în cazul chisturilor cu exteriorizare pe fața viscerală a ficatului (operația Mabbit-Lagrot). Chisturile cu exteriorizare pe fața diafragmatică se drenează mai puțin eficient prin metoda dată. Aceasta poate fi explicată prin faptul, că pereții perichistului restant aderează la diafragm, formând o cavitate, care posibil poate fi punctul de plecare în formarea unor abcese subfrenice. De aceea a fost propusă combinarea acestei metode cu drenarea ulterioară a spațiului subfrenic. Pentru obținerea unui drenaj cât mai eficient se utilizează procedeul după D. Burlui (drenajul transomfalic sau translignantar) și procedeul după I. Juvara (drenaj transtoraco-diafragmatic al cavității restante) [1, 2, 8, 9, 12, 14]. Perichistectomia totală sau parțială poate fi efectuată nu numai la chisturi hidatice unice sau multiple, dar și la cele supurate. Ea are rezultate bune atât din punct de vedere al lichidării îmbolnăvirii parazitare, cât și al reducerii complicațiilor postoperatorii [7, 9, 12, 14].

**Hepatectomia reglată** presupune rezecția porțiunii de ficat (un segment sau un lob), care conține un chist, după o ligaturare în prealabil a pediculilor vasculari ai acestei porțiuni. O astfel de rezecție urmează planul uneia din scizuri: laterală dreaptă, portoombilicală sau laterală stângă, iar în cazul rezecțiilor transverse urmează unul din planurile scizurale și planul transvers. Indicații ale unor astfel de intervenții pot fi chisturile voluminoase, multiveziculare, complexe, cu distrugerea masivă a parenchimului hepatic, cu o hipertrofie compensatorie a lobului hepatic drept. Această metodă ca și celelalte are multe avantaje, însă posedă și unele dezavantaje.

**Avantaje:**

- Extirparea totală a zonei, care a cuprins chistul, incluzând reacția inflamatorie și conjunctivă din jur;
- Obținerea unei plăgi hepatice curate, care se vindecă *per primam*;
- Evitarea unei perichistectomii în contact cu trunchiurile venoase.

**Dezavantaje:**

- Gravitatea intervenției, sacrificarea posibilă a unei porțiuni impunătoare de ficat.

**Hepatectomia atipică** reprezintă rezecția chistului împreună cu membranele acestuia, incluzând și parenchimul hepatic atins. În prealabil se ligaturează pediculii vasculari vizibili. Indicații pentru asemenea intervenții sunt CHH cu pereții groși supurați, CHH cu sediul hepatic marginal, unde parenchimul hepatic este subțire. În urma acestor incizii are loc formarea tranșei hepatice. La începutul chirurgiei hepatice sângerarea din tranșa hepatică constituia una din cauzele hemoragiilor intra- și postoperatorii, complicațiilor, morbidității și mortalității. De aceea au fost încercate o serie de metode precum acoperirea tranșei cu epiploon, cu ligamentul falciform mobilizat sau cu lambou de diafragmă.

O altă problemă, care cere rezolvare urgentă la nivelul tranșei hepatice este asigurarea unei biliostaze minuțioase. Astfel, drenarea postoperatorie este un element obligatoriu în urma hepatectomiilor. Numărul și poziția tuburilor de dren variază în concordanță cu tipul rezecțiilor. Se recomandă plasarea a cel puțin 2 tuburi de dren, unul plasat subhepatic și celălalt situat în spațiul interhepatofrenic. Drenajul necesită a fi menținut atât timp cât este activ, de regulă 6-7 zile [3, 6, 8, 12].

**Operații laparoscopice utilizate**

**în tratamentul chistului hidatic hepatic**

Analizând rezultatele tratamentului chirurgical tradițional al CHH se poate constata, că la nivelul actual de dezvoltare a chirurgiei, rezultatele sunt relativ satisfăcătoare. Ridicat rămâne și nivelul recidivelor echinococozii (5-25%) [1, 5, 12, 13, 14, 16]. În legătură cu aceasta o atenție deosebită necesită implementarea tehnologiilor chirurgicale miniinvasive de tratament al CHH. Dezvoltarea chirurgiei laparoscopice face posibilă punerea în aplicare nu numai a diferitor metode de chistectomii, dar și a tehnicilor radicale – perichistectomii, hepatectomii, cu rezultate satisfăcătoare [4, 5, 8, 12].

Una dintre problemele esențiale ale tehnicii laparoscopice în cazul CHH rămâne a fi diseminarea formațiunilor parazitare în cavitatea abdominală intraoperator, ceea ce determină apariția complicațiilor de genul reacțiilor alergice generalizate sau apariția unei hidatidoze secundare. În scopul reducerii apariției acestor complicații este necesară aplicarea meșelor îmbibate cu soluții paraziticide împrejurul chistului, poziționate cu ajutorul troacărului cu fixator special.

Operațiile laparoscopice pot fi efectuate doar în cazurile unor localizări predilecte a chisturilor pe ficat. Astfel operabile laparoscopic sunt chisturile din segmentele V-VI ale lobului drept, din segmentele II-III ale lobului stâng, acestea având o localizare superficială [2, 3, 5, 8, 11]. Conform opiniei aceluiași autori, intervențiile chirurgicale sunt contraindicate în plasări profunde, intraparenchimotoase a chisturilor, de asemenea implantarea acestora în segmentele VII-VIII ale lobului drept, din cauza disecării unei porțiuni impunătoare de parenchim hepatic. Abordul laparoscopic nu poate fi efectuat de asemenea și din cauza unor intervenții anterioare, mai ales în porțiunea superioară a cavității abdominale.

O metodă miniinvasivă de rezolvare a CHH pe cale laparoscopică este puncția chistului, care a primit denumirea de PAIR (Punction, Aspiration, Injection, Reaspiration). Această metodă include următoarele etape:

- Puncția percutană a chistului hidatic sub ghidaj ecografic;
- Aspirarea conținutului chistului;
- Injectarea substanțelor protescolicide cu expoziție corespunzătoare;
- Reaspirare completă a conținutului cu o posibilă drenare externă;
- Lavaj dirijat, supraveghere ecografică, radiologică, microbiologică.

PAIR este indicată pacienților, care refuză intervenția chirurgicală și a celor inoperabili (maladii concomitente grave cardiace, renale, hepatice, diabet zaharat sau hipertensiune arterială, la gravide, la pacienții de vârstă senilă) [3, 4, 11, 14]. Acul Veress, introdus în capsula fibroasă a ficatului până la



Fig. 6. Puncția-aspirația conținutului cu ajutorul acului Veress.

intrarea în cavitatea chistului, schimbă automat partea sa ascuțită pe una boantă, datorită unui resort. Astfel se micșorează absorbția membranelor chitinoase de către ac, prevenindu-se trauma ficatului în timpul manipulărilor de aspirație-irigație [5, 7, 11, 14]. Realizând această metodă se obțin un șir de avantaje, care duc la reducerea complicațiilor. Astfel la introducerea pneumoperitoneului presiunea intrachistică este mai mică sau egală cu presiunea intraabdominală. Aspirarea conținutului cu ajutorul unui ac laparoscopic, introdus printr-o canulă vidată sau lipirea acesteia cu fibrină de pereții chistului, previne revărsarea conținutului chistului în cavitatea abdominală. În același timp metoda nu poate fi aplicată în cazul chisturilor supurate, calcificate sau cele multiple [1, 2, 3] (fig. 6).

Abordul laparoscopic al CHH pentru cazuri bine selectate și cu indicații optime în mâini experimentate, poate deveni o alternativă atractivă în chirurgia tradițională pentru tratamentul chisturilor hidatice. Avantajele majore rezidă în:

- Acces direct;
- Vizibilitate perfectă a leziunii și a structurilor perilezionale;
- Detectarea fistulelor biliare intracavitare;
- Reducerea timpului operator;
- Ameliorarea durerilor postoperatorii și a posibilelor complicații;
- Reducerea zilelor de spitalizare;
- Efect cosmetic corespunzător.

Așadar, tratamentul chirurgical al CHH este la etapa de dezvoltare, în care diferite metode de tratament își impun avantajele sau dezavantajele. De aici și rolul primordial al chirurgului în luarea deciziei corecte în diferite cazuri pentru a avea cât mai puține complicații.

### Concluzii

În ultimul timp sunt efectuate multe studii cu scopul perfecționării metodelor de profilaxie, de diagnostic și tratament al hidatidozei hepatice. Totuși o serie de întrebări rămân a fi rezolvate pe viitor, încât nu există opinii unanime în ceea ce privește aplicarea consecutivă a metodelor de explorare în complex, de laborator și instrumentale în complicațiile biliare,

digestive și peritoneale, întâlnite frecvent în evoluția chistului hidatic hepatic.

Cea mai frecventă complicație rămâne a fi supurația chistului 22,2%-44,18%, urmată de afectarea hidatică a arborelui biliar, determinată de compresia căilor biliare 3,3%-13,5%.

Abordul laparoscopic al chistului hidatic hepatic în cazuri bine selectate și cu indicații optime devine o alternativă atractivă în chirurgia tradițională, diminuând astfel rata complicațiilor și a mortalității.

Chirurgia modernă, prin numeroasele tehnici, pe care le utilizează pentru eliminarea integrală a membranei proligeră și a lichidului hidatic cu elemente fertile, precum și prin tehnicile folosite pentru lichidarea cavității perichistice, a îmbunătățit mult prognosticul echinococozii.

### Bibliografie

1. Andon L. Diagnosticul și tratamentul chistului hidatic hepatic și pulmonar: autoref. al tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2004.
2. Berberoglu M, Tanner S, Dilek Q. Gasless ca gaseous laparoscopy in treatment of hepatic hydatid disease. *Surgical endoscopy*. 1999;13:1195-1198.
3. Stancu M, Sohoțchi V, Lungu V, ș. a. Epidemiologia echinococozii în Republica Moldova. *Curierul Medical*. 1998;5-6:18-20.
4. Мусаев АИ. Новые подходы к хирургическому лечению эхинококкоза печени: профилактика осложнений: Автореф. дис. канд. мед. наук. Бишкек, 2000.
5. Ababii A. Aspecte epidemiologice, diagnostice și de tratament a hidatidozei hepatice. *Curierul Medical*. 2003;2:39-43.
6. Țibîrnă C. Chirurgia echinococozii. Chișinău, 2009.
7. Alfieri S, Doglietto D. Liver hydatid disease. *Journal of Surgery*. 2006;10:70-73.
8. Babuci S. Argumentarea patogenetică și clinico-morfologică a tratamentului medico-chirurgical în hidatidoza pulmonară la copil: Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2005.
9. Gudumac E, Babuci V, Tcacenco V, ș. a. Aspecte clinico-evolutive în maladia hidatică. *Arta Medica*. 2006;8:109-112.
10. Абдулаев АГ, Агаев РМ, Мовчун АА. Хирургическая тактика при эхинококкозе печени с поражением желчных протоков. *Хирургия*. 2005;2:38-42.
11. Чернышев ВН, Панфилов КА, Богданов ВЕ. Лечение хидатидного эхинококкоза печени. *Хирургия*. 2005;9:39-43.
12. Bour A, Curlat N, Cazacu L, ș. a. Лапароскопические вмешательства при кистах печени. 13-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Москва, 2009;52-54.
13. Alper A, Emre A, Carli A. Laparoscopic treatment of hydatid hepatic disease. *Journal of laparoscopic surgery*. 1996;6(1):29-33.
14. Brezean I. Perichistojunoanastomoza în tratamentul chistului hidatic hepatic: Teza de doctorat. București, 2001.
15. Diaconescu M, Glod, M, Costea, I., ș. a. Tratamentul laparoscopic al chistului hidatic hepatic și splenic. *Arta Medica*. 2007;5(26):20-25.
16. Шангареева РХ, Гумеров АА, Мамлеев ИА, и др. Видеолaparоскопическое лечение эхинококкоза печени у детей. *Детская хирургия*. 2008;6:32-36.

Corresponding author

**Bour, Alin, dr. h., profesor**  
Șef de curs Chirurgie generală  
Facultatea Stomatologie  
USMF "Nicolae Testemițanu"  
Chișinău, str. G. Cașu, 37  
Tel.: 244566  
E-mail: Bour\_1965@mail.ru

Manuscript received July 08, 2010; revised manuscript  
December 02, 2010



---

# Aspecte noi ale aparatului nervos din plexurile coroide ale encefalului

## A. Darii

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

---

### The New Aspects of the Nervous Apparatus of the Choroid Plexus of the Human Brain Ventricles

Choroid plexus is formed by the epithelium and connective tissue which includes the vascular network. According to the investigations the nervous apparatus of the choroid plexuses of the human brain ventricles consist of myelinic and amyelinic nervous fibers, fascicles and nervous plexuses and nervous endings. The higher density of nervous fibers is in the choroid plexus of the lateral ventricle and the lower density of the nervous fibers is in the choroid plexus of the III-rd ventricle. It was established that the nervous apparatus is well developed and is directly proportional to the development of the microcirculatory bed of the choroid plexus and depends on the ontogenetic stages. Through experiments some sources of innervations of the choroid plexuses were determined. In patients with hypertension and atherosclerosis the research showed the presence of reactive and destructive changes in the nervous apparatus of the arterial system of the choroid plexuses.

**Key words:** choroid plexus, human brain ventricles, nervous apparatus, microcirculatory bed.

---

### Новые аспекты нервного аппарата сосудистых сплетений желудочков головного мозга

Установлено, что сосудистые сплетения желудочков головного мозга состоят из эпителия и соединительной ткани, в которой включено кровеносное русло. Они обладают хорошо развитым нервным аппаратом, состоящим из нервных стволиков, пучков, миелиновых, безмиелиновых нервных волокон и окончаний. Самое большое количество нервных волокон находится в сосудистом сплетении бокового желудочка и самое меньшее – в сосудистом сплетении третьего желудочка. Нервный аппарат находится в прямой зависимости от развития кровеносного русла сосудистых сплетений и этапов онтогенеза. Экспериментально установлены некоторые источники иннервации сосудистых сплетений. При атеросклерозе и гипертонической болезни отмечены реактивные и деструктивные изменения в их нервном аппарате.

**Ключевые слова:** сосудистые сплетения, желудочки мозга, нервный аппарат, кровеносное русло.

---

### Actualitatea

Problemele, care vizează contribuția sistemului nervos în mecanismele de declanșare și dezvoltare a diverselor procese patologice, ocupă un loc primordial în cadrul științelor medicale contemporane și constituie una dintre căile de soluționare a multor aspecte contradictorii și necunoscute în acest domeniu.

După aspectul anatomic [1], funcțional și topografic plexurile coroide ale ventriculelor encefalului reprezintă un sistem de organe cu o structură deosebită, ce leagă două sisteme organizate – sangvin și nervos. Dereglarea structurii, funcției și inervației plexurilor coroide poate provoca diferite modificări de secreție a licvorului [5], insuficiență de funcționare a barierei dintre licvor și sânge [4], maladii ale SNC [2, 3].

### Material și metode

Materialul (plexurile coroide din ventriculele laterale, trei și patru) a fost colectat de la embrioni și feți, copii și maturi în primele 12 ore după deces, iar pentru microscopia electronică - în primele 3,5 ore. Preparatele prelevate din toate grupele de vârstă până la 86 de ani au fost prelucrate prin metoda de impregnare cu săruri de argint după E. Rasscazova, metode histochimice și microscopie electronică.

**Scopul** lucrării constă în studierea dezvoltării aparatului nervos al plexurilor coroide din ventriculele creierului uman la etapele ontogenezei.

### Rezultate și discuții

Datele obținute de noi denotă faptul, că plexurile coroide din ventriculele cerebrale ale omului sunt alcătuite din epitelii și o bază de țesut conjunctiv, cu un număr mare de vase

sangvine. Se determină părțile viloză și neviloză ale plexului. Epiteliul reprezintă celule clare și întunecate cu o formă cubică și aplatizată. Stroma plexului coroid este alcătuită din profibrile, fibrile și fibre colagene, care sunt incluse în substanța fundamentală. Aici sunt dispuși fibroblaști solitari sau în grupuri. La suprafața celulelor epiteliale se întâlnește o cantitate neînsemnată de macrofagi și mastocite.

Baza plexului coroid o constituie vasele sangvine care, pătrunzând în grosimea plexurilor, de la vasele de bază, ce pleacă de-a lungul plexului, formează patul microcirculator cu o structură complexă. Creșterea diametrului rețelei microcirculatorii din plexurile coroide decurge neuniform. Se remarcă perioade de creștere atât rapidă cât și lentă. Dezvoltarea patului microcirculator reflectă solicitările funcționale ale plexului vascular. S-a stabilit că densitatea rețelei capilare la 1 mm<sup>2</sup> de suprafață a plexului coroid se schimbă considerabil atât în interiorul plexurilor coroide, cât și între plexurile ventriculelor laterale, III și IV. În urma datelor morfometrice am constatat, că lumenul capilarelor variază de la 6 până la 23 μm în plexurile coroide ale ventriculelor laterale, de la 5 până la 20 μm - în plexul coroid al ventriculului III și de la 5-6 până la 18 μm - în plexul coroid al ventriculului IV. Noi considerăm, că aceste date sunt legate de activitatea funcțională a plexurilor coroide. Întrucât o solicitare funcțională mai mare revine pe seama plexurilor coroide din ventriculele laterale, probabil, aceasta și corespunde diametrului mai mare al vaselor patului microcirculator. A fost stabilită dependența ontogenetică a lumenului capilarelor, al cărui diametru sporește neuniform în diverse perioade de vârstă. Au fost menționate perioade, când diametrul sporește până la valoarea medie, și perioade de creșteri ciclice nesemnificative ale diametrelor capilarelor, ceea

ce este legat probabil de restructurările hormonale, solicitările funcționale ale encefalului și organismului omului în creștere.

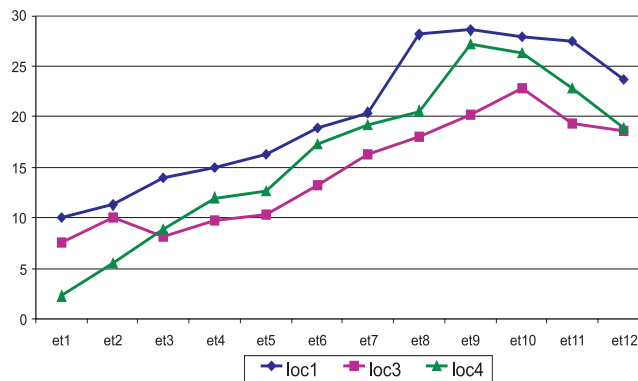
Rețeaua venulară s-a constituit ca un pat vascular de rezervă pentru depunerea sângelui, rolul lui rezistiv fiind slab pronunțat. Această circumstanță influențează și asupra repartizării elementelor nervoase în plexurile coroide, iar ca rezultat în literatura de specialitate nu există nici o informație convingătoare despre inervația porțiunii venoase a plexurilor.

Studiind aparatul nervos al plexurilor coroide din ventriculele cerebrale ale omului, am stabilit că el apare la a 3-a – a 4-a lună de dezvoltare intrauterină, prin urmare, imediat după apariția plexurilor coroide. Conductorii nervoși se infiltrază de-a lungul arterelor coriale și, pe măsura dezvoltării plexurilor coroide, ei ocupă noi porțiuni. Aparatul nervos se dezvoltă și se complică. În jumătatea a doua de dezvoltare intrauterină aparatul nervos se răspândește activ pe ramurile arterelor coriale, iar la momentul nașterii el ocupă toate vasele și substratul tisular, deci capătă caracter definitiv. Dacă inițial aparatul nervos reprezintă un plex slab sistematizat din anumite fascicule nervoase subțiri, care conțin câteva fibre nervoase, apoi în etapa postnatală în el se manifestă modificări vizibile. Sporește numărul fibrelor nervoase, crește diametrul lor mediu. În funcție de grosime are loc diferențierea lor în subțiri, medii și groase. De la nervii paravazali cel mai frecvent se separă fibre nervoase, care pătrund în profunzimea peretelui vasului. Se observă un schimb frecvent de fascicule și fibre nervoase din plexurile coroide. Astfel apar plexurile nervoase coroide.

În cercetările efectuate am observat perioade de creștere mai rapidă și mai lentă a nervilor din plexurile coroide. Stabilizarea legăturilor aparatului nervos apare la momentul maturizării sexuale a organismului, ceea ce probabil este legat de dezvoltarea encefalului, de restructurările interne ale plexurilor coroide, de dezvoltarea ventriculelor cerebrale și de restructurări hormonale.

Nervii stromei plexurilor coroide confirmă concluzia privind importanța țesutului conjunctiv ca purtător al elementelor nervoase. Fibrele nervoase ale substratului se pot apropia de vase, însoțindu-le pe o anumită distanță, apoi se întorc înapoi în substrat sau trec peste vas, pentru a se uni cu alt plex nervos. Are loc un schimb de fibre nervoase din diferite plexuri. Probabil, ele provin din alte surse și, datorită acestui fapt, se formează surse plurisegmentare și căi colaterale de formare a plexurilor nervoase. În baza acestui fapt avem tot temeiul să ne expunem părerea despre un aparat nervos unic al plexurilor coroide și despre lipsa unor motive de a-l diviza în aparat nervos de sinestător vascular și plex nervos al substratului vascular. Mici fascicule subțiri sau fibre nervoase solitare din plexul nervos al substratului formează partea recemoasă a plexurilor, în grosimea cărora pătrund terminațiile nervoase ale substratului și vasele din această regiune. Unele fibre nervoase se termină pe peretele vasului, altele se întrețes în stratul epitelial și, subțindu-se, dispar sau „se pierd” în matricea stromei.

Cercetările histochemice, efectuate pentru a determina componentul colinergic și adrenergic ale aparatului nervos al plexurilor coroide, ne-au permis să stabilim o activitate înaltă a enzimelor în peretele arterelor coroidale la maturi. În această perioadă se manifestă activitatea funcțională maximă



\* Loc1 – ventriculele laterale, loc3 – ventriculul III, loc4 – ventriculul IV.

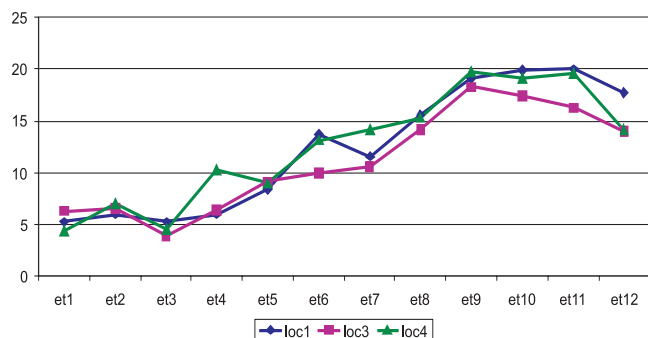
Fig. 1. Numărul de fibre nervoase longitudinale de pe arterele coroide principale ale plexurilor din ventriculele creierului.

a tuturor sistemelor și organelor organismului, o parte a căruia o constituie și sistemul nervos împreună cu plexurile coroide.

Odată cu instaurarea vârstei înaintate și, în special, a celei senile se remarcă o restructurare pronunțată a aparatului nervos al plexurilor coroide. Cu certitudine se reduce numărul conductorilor nervoși atât pe pereții vaselor, cât și pe substratul tisular al plexurilor. Totodată, noi am depistat și unele modificări în însuși aparatul nervos, care decurg după tipul fenomenului „de excitare” a elementelor sistemului nervos periferic. Reducerea numărului de fibre nervoase o considerăm faptul de degenerării nervilor în legătură cu vârsta sau, posibil, au loc și unele modificări ale funcției vaselor plexului. Mai degrabă acestea sunt consecințe ale fenomenelor aterosclerotice.

Datele obținute confirmă prezența în plexuri a terminațiilor și fibrelor nervoase, ultimele însoțind capilarele. Am reușit să depistăm terminații nervoase în perioada de nou-născut. Acestea au fost dezvoltate în plexurile nervoase superficiale ale vaselor și ale substratului tisular, dispuse solitar sau în grupuri, cu o structură complexă diversă sub formă de arborizații, glomeruli, butoni sau anse, care formează aici zone reflexogene.

La vârsta matură aparatul nervos al plexurilor coroide din ventriculele laterale cerebrale ale omului este reprezentat de fascicule nervoase și trunchiuri, a căror grosime atinge 45 μm, iar diametrul unor fibre nervoase – 9-13 μm. În plexul coroid al ventriculului III grosimea fasciculelor nervoase și a trunchiurilor atinge 41-43 μm iar diametrul fibrelor nervoase – 9-11 μm și în plexul coroid al ventriculului IV respectiv 40-43 μm și 8-10 μm. Această diferență este determinată de diverse valori ale vaselor sangvine și de importanța lor funcțională în vascularizația diverselor porțiuni ale plexului coroid. În peretele arterelor coriale și ale ramurilor acestora se evidențiază plexuri nervoase bine pronunțate superficiale și profunde, formate din elemente nervoase de calibru divers. Plexul nervos profund este format, în principiu, din fibre nervoase subțiri și din microareole. Plexul superficial este alcătuit din fascicule nervoase, trunchiuri și fibre de diferite grosimi, care formează un plex cu anse mari. Ambele plexuri fac un schimb abundent de fibre nervoase, acestea reprezentând zonele de intersecție ale inervației. În cadrul patului microcirculator noi am remarcat contopirea treptată a componentelor a



**Fig. 2. Numărul de fibre nervoase în rețeaua microcirculatorie a plexurilor coroide.**

două plexuri, ca rezultat dispare plexul superficial și pe verigile aferente și eferente ale rețelei microcirculatorii există de fapt un plex nervos microareolar, format din fibre nervoase subțiri.

Aparatul nervos al stromei plexurilor coroide din ventriculele cerebrale reprezintă un număr mare de trunchiuri nervoase, fascicule și fibre nervoase de calibru diferit, care pot fi urmărite pe o distanță mare. În calea lor ele formează diverse configurații cu continuarea sau modificarea direcției. De la plexurile nervoase unele fascicule nervoase cedează sau primesc în calea lor fibre nervoase de la alte fascicule (fig. 2, 3).

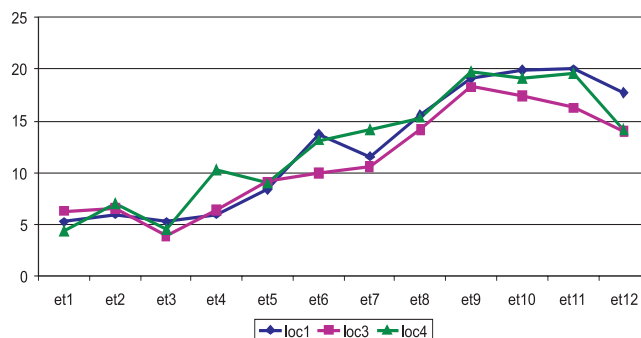
Prin metode morfometrice de cercetare a densității de repartizare și creștere a conductorilor nervoși a fost stabilită o anumită legitate în repartizarea lor: cel mai mare număr de conductori nervoși sunt prezenți în peretele arterei coriale anterioare a plexului coroid din ventriculul cerebral lateral, de-a lungul arterei coriale posterioare densitatea fibrelor nervoase se micșorează. Pe vasele patului microcirculator urmează fibre nervoase solitare, iar rețeaua de dispersie a fibrelor nervoase din substratul tisular contactează cu celulele epiteliale: unii conductori pătrund în lumenul ventriculelor, a căror destinație nu este clară. În cea mai mare măsură este inervată partea medială inserționată a plexului coroid.

În plexul coroid al ventriculului III, cel mai mare număr de conductori nervoși se atestă pe artera corială, care pleacă de la artera cerebelară superioară. Patul microcirculator conține fibre nervoase solitare și o rețea de dispersie a substratului tisular.

Arterele coriale magistrale din ventriculul IV, de asemenea, au cel mai mare număr de fibre nervoase în comparație cu patul microcirculator și cu substratul tisular.

Datele morfometrice denotă faptul, că arterele principale al plexului coroid din ventriculul lateral au cel mai mare număr de conductori nervoși, iar arterele principale al plexului coroid din ventriculul III – cel mai mic număr de elemente nervoase (fig. 1). Acest fapt este determinat de funcția deosebită a plexului coroid din ventriculul lateral, de sarcina deosebită, precum și de dimensiunile lui, deoarece are dimensiuni mai mari și, bineînțeles, el conține cel mai mare număr de vase sangvine.

Legitățile depistate ne permit să presupunem, că partea principală a aparatului nervos al plexurilor coroide are drept surse nervii arterelor coriale, de-a lungul cărora și pătrund în plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale cu nervii arterelor coriale, pe parcursul cărora se răspândesc plexuri nervoase și profunde, ce asigură înervația vasomotorie.



**Fig. 3. Numărul de fibre nervoase în substratul tisular al plexurilor coroide.**

Prezența manșoanelor musculare în locul de diviziune și de-a lungul vaselor denotă despre adaptarea vaselor la diverse oscilații ale unei pulsative. Prezența terminațiilor nervoase libere pe pereții vaselor și a substratului tisular vorbește despre zonele reflexogene, care participă în reglarea circulației sangvine cerebrale locale.

Datorită legăturilor receptoare extinse și complexității structurii formațiunilor receptoare, vasele plexurilor coroide din ventriculele cerebrale ale omului funcționează ca un ansamblu armonios. Aparatul nervos al acestor formațiuni reprezintă un sistem integru, având o unitate de surse, stabilitate a legăturilor directe și inverse, coordonarea funcțiilor.

Datele cercetărilor microscopice au fost confirmate prin metoda electrono-microscopică. În mod convingător au fost demonstrate particularitățile de structură ale fibrelor nervoase mielinice și amielinice. A fost stabilită localizarea lor. Ele pot fi întâlnite nemijlocit sub membrana bazală a epitelului, în apropiere de vasele sangvine de calibru divers până la capilare, în membrana adventițială a vaselor și printre elementele celulare ale țesutului conjunctiv, ce formează baza epitelului.

Fibrele nervoase amielinice se întâlnesc pretutindeni, ele există solitar sau în grupe. În componența fibrelor nervoase sunt până la 20 de cilindracși, înconjurați cu citolema lemocitului. Fasciculul de fibre nervoase amielinice poate include și fibre nervoase mielinice, ce conțin cilindri axiali solitari. Totodată membranele lemocitelor cuprind strâns cilindracșii, formând plice profunde. Mezaxonii sunt bine evidențiați. În axoplasmă se depistează toate organele, caracteristice fibrelor nervoase. După caracter și formă pot fi diferențiați axoni adrenergici și colinergici.

Se menționează o anumită dependență a elementelor nervoase ale nervilor paravasculari de diametrul vasului inervat. Aceasta vorbește despre corelațiile dintre elementele nervoase și substratul inervat. Pe măsura reducerii substratului dat se micșorează și numărul fibrelor nervoase. Arteriolele precapilare sunt inervate de doar 1-3 fibre nervoase. Acest fapt dovedește încă o dată schimbul elementelor nervoase ale plexurilor vasculare cu ale celor tisulare, precum și că o parte din conductori își termină terminațiile pe peretele vasului. Caracterul lax al membranei bazale în locurile de apropiere maximală (0,2-0,4 μm) a fibrei nervoase de membrana bazală a epitelului sau de endoteliul capilarelor, indică despre posibilitățile de transmitere a excitației în aceste locuri prin intermediul mediatorilor.

Fibrele nervoase mielinice se întâlnesc în tot plexul coroid. Unele dintre ele ajung până la ependim, pătrund printre

celulele epiteliale, până la partea apicală, la o distanță foarte apropiată de cili și microvilozități, acordând o anumită influență asupra lor.

Astfel, în urma cercetărilor aparatului nervos al plexurilor coroide din ventriculele cerebrale paralel cu caracterele morfologice tipice, au fost depistate particularitățile ce caracterizează specificitatea de organ. Au fost stabilite condițiile interacțiunii și interdependenței lor, precum și factorii, care favorizează elaborarea lichidului cefalorahidian, funcția activă de transport a endotelocitelor și activitatea lor funcțională.

Materialele experimentale prezentate demonstrează, că în înervarea plexurilor coroide din ventriculele cerebrale iau parte anumite surse de inervație. Ramurile nervoase vasculare pot pleca și de la ganglionii senzitivi. În experiențele de rezecție a ganglionilor cervical simpatic și stelat a fost demonstrată comunitatea inervației aferente și eferente a patului arterial și microcirculator al plexurilor coroide.

În procesul studierii aparatului nervos din sistemul vascular al plexurilor coroide din ventriculele cerebrale ale omului în boala hipertonică și în ateroscleroză au fost depistate modificări, ce indicau în principiu despre prezența fenomenelor reactive (hiperimpregnarea, caracterul vag al contururilor, intumescența, vacuolizarea) și distructive (fragmentarea, necroza granulară) din partea fibrelor nervoase aferente. Modificări reversibile (îngroșarea și hiperimpregnarea porțiunilor preterminale și a structurilor receptoare) și ireversibile (fragmentarea, necroza granulară și respingerea porțiunii terminale a fibrei receptoare) se remarcă totodată și din partea aparatului receptor și în zonele reflexogene ale vaselor.

### Concluzii

1. Dezvoltarea și constituirea aparatului nervos al plexurilor coroide sunt în corelare directă cu dezvoltarea plexurilor coroide și a rețelei vasculare a lor.

2. Datele morfometrice denotă faptul, că plexul coroid din ventriculul lateral include cel mai mare număr de conductori nervoși, iar plexul coroid din ventriculul III – cel mai mic număr de elemente nervoase.

3. Prezența terminațiilor nervoase libere în pereții vaselor și a substratului tisular denotă prezența zonelor reflexogene, ce contribuie la reglarea circulației sangvine cerebrale locale.

4. Microscopia electronică a confirmat prezența fibrelor nervoase mielinice și amielinice în plexurile coroide.

5. Experimental au fost stabilite unele surse de inervație a plexurilor coroide (ganglionul cervical și stelat).

6. În unele maladii (boala hipertonică și ateroscleroza) au fost depistate unele schimbări de gen reactiv și distructiv din partea elementelor aparatului nervos al plexurilor coroide.

### Bibliografie

1. Albu I, Georgia R. Anatomia omului. București: Ed. Medicală, 1996.
2. Emerich DF, Vasconcellos AV, Elliot RB, et al. The choroid plexus: function, pathology and therapeutic potential of its transplantation. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2004;4(8):1191-201.
3. Engelhardt B, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H. Involvement of the choroid plexus in central nervous system inflammation. *Microsc Res Tech.* 2001;52:112-29.
4. Margues F, Sousa JC, Correia-Neves M, et al. The choroid plexus response to peripheral inflammatory stimulus. *Neuroscience.* 2007;144:424-430.
5. Pretorius J. Water and solute secretion by the choroid plexus. *Pflugers Arch.* 2007;454(1):1-18.

Corresponding author

**Darii, Alexei, dr., conferențiar**

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 192

Tel.: 205229

E-mail: [dariealexei@yahoo.com](mailto:dariealexei@yahoo.com)

Manuscript received November 11, 2010; revised manuscript December 02, 2010

## Utilizarea eritropoetinei umane pentru corijarea sindromului anemic la pacienții chirurgicali

Gh. Ghidirim, Gh. Rojnoveanu, S. Țințari, A. Danila, A. Caraman

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

### Articol înaintat de către reprezentanța companiei farmaceutice „Rotapharm” în Republica Moldova

#### The Use of Human Erythropoietin in Surgical Patients' Anemia Correction

Recently, researchers focus attention to “secondary” anemia, caused by chronic somatic diseases. This heterogeneous group of anemia is the most common cause of anemia syndrome occurring in hospitalized patients. The purpose of this study was to study the usefulness of human erythropoietin in surgical patients' anemia correction. Anemias have one of the most frequently recorded pathological conditions in humans.

---

Despite numerous investigations in this domain, many questions regarding the mechanism of evolutions and disease-modifying therapy remain incompletely deciphered. Erythropoietin, as a physiological regulator of erythrocytes in the blood, is undoubtedly a promising way in the domain. In that article, the authors published the results of using alpha-recombinant human erythropoietin (Repretin) to correct secondary anemia caused by "chronic inflammation" to a group of surgical patients. The term of "chronic inflammation" is generic because, as is known in this group is included acute inflammatory diseases as well as diseases with non-inflammatory character. This group of diseases is characterized by trained and often refractory nature to usual treatment schemes. This material is an original research, which shows promising results.

**Key words:** human erythropoietin, anemia, surgical patients.

---

### **Применение человеческого эритропоэтина при анемии у больных хирургического профиля**

В последнее время внимание исследователей обращено на „вторичные” анемии, вызванные хроническими соматическими заболеваниями. Это гетерогенная группа анемий является наиболее распространенной причиной малокровия у госпитализированных пациентов. Целью данного исследования было изучение целесообразности использования эритропоэтина при анемическом синдроме у больных хирургического профиля. Анемии представляют собой одно из наиболее часто встречающихся патологических состояний у человека. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, многие вопросы относительно механизмов, течения и этиопатогенического лечения остаются исследованными не до конца. Эритропоэтин, как физиологический регулятор уровня эритроцитов в крови, несомненно, является перспективным предметом исследования в данной области. В данной статье авторы публикуют результаты использования рекомбинантного человеческого альфа-эритропоэтина (препарата Репретин) для лечения вторичной анемии, вызванной „хроническим воспалением” в группе хирургических больных. Термин „хроническое воспаление” носит общий характер, поскольку, как известно, в эту группу входят острые воспалительные заболевания и заболевания невоспалительного характера. Данная группа заболеваний характеризуется хроническим течением и, зачастую, рефрактерностью к общепринятым схемам лечения.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, анемия, хирургия.

---

### **Întroducere**

Anemia prezintă una dintre cele mai frecvente stări patologice înregistrate la om și este un termen generic, care caracterizează diminuarea cantității totale de hemoglobină în sânge, de obicei definită prin diminuarea concentrației de hemoglobină. În majoritatea cazurilor, cu excepția anemiilor feriprive și talasemiei, paralel cu diminuarea concentrației de hemoglobină, se diminuează și cea a eritrocitelor [1]. Deoarece în majoritatea cazurilor anemia este o manifestare a unei maladii, o clasificare strictă nozologică nu este posibilă. Mai mult ca atât în funcție de manifestarea clinică dominantă pacientul se adresează după ajutor medical la specialiști de diferite profiluri. Pentru chirurg sindromul anemic prezintă interes practic prin câteva aspecte. Primul, fără dubii, este anemia posthemoragică. Al doilea este determinat de anemiile, soluționarea cărora impun necesitatea intervenției chirurgicale, precum ar fi unele anemii hemolitice și hipersplenismul. Și, nu în ultimul rând, riscurile suplimentare comportate de pacientul anemizat care, potențial, sunt mult mai grave pentru bolnavii chirurgicali comparativ cu alte grupe de pacienți (dehiscență de anastomoze, durată de convalescență prelungită etc).

În ultimul timp atenția cercetătorilor se focalizează spre anemiile „secundare”, determinate de maladiile somatice cronice. Această grupă neomogenă de anemii este cea mai frecventă cauză a sindromului anemic întâlnit la pacienții spitalizați. La această grupă de anemii se referă: anemiile în procese inflamatorii acute și cronice (sepsis, peritonită, abces pulmonar, boala Crohn etc), anemiile paraneoplazice, anemiile în endocrinopatii (hipotiroidism, diabet zaharat) etc [1]. Studii recente sugerează, că interpretarea veche a acestor anemii ca fierodeficitare este superficială și nu corespunde realității. Patogenia este mult mai complexă și implică multiple mecanisme și factori care, la moment, sunt contradictorii și insuficient descifrați [2]. Perceperea insuficientă a mecanismelor fiziopatologice face dificilă și corijarea anemiei. În trecut tratamentul era simptomatic și se limita la suport metabolic și hemotransfuzie. Implementarea în practica medicală a preparatelor farmaceutice de eritropoetină umană recombinată a condus la apariția noilor oportunități curative.

**Scopul:** examinarea eficacității eritropoetinei umane alfa-recombinată (Repretin) pentru optimizarea condiției pacienților chirurgicali prin corijarea sindromului anemic.

### **Material și metode**

Studiul a demarat în cadrul Clinicii Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” pe parcursul primelor două trimestre ale anului 2010. În lot au fost incluși adulți, care la momentul demarării studiului aveau nivelul hemoglobinei 95 g/l și trombocitele în limitele normei. Drept criterii de excludere au fost aprobate următoarele: hemoragii acute sau cronice considerabile recente, necesitatea transfuziei de concentrat eritrocitar, hipertensiune arterială severă, neoplasm depistat la pacient, hipersplenism, anemie diagnosticată la pacient (hemolitică, aplastică, carențială), sarcină sau perioadă postpartum, alergii la preparate medicamentoase.

Schema de tratament a constat în administrarea subcutanată în regiunea brațului sau periombilical a 4000 Un preparat (Repretin), de 2 ori pe săptămână, pe parcursul unei luni calendaristice. Concomitent pacienților li s-a indicat o dietă echilibrată suplimentată cu preparate de fier. Înainte de a începe administrarea preparatului, pacientului i se preleva sânge cu înregistrarea nivelului hemoglobinei, eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor. Ulterior, la 2 săptămâni s-au prelevat probe de sânge pentru monitorizarea nivelului hematiilor. Datele obținute au fost introduse într-o foaie de lucru Excel 2007. Prelucrarea statistică a materialului s-a efectuat, utilizând criteriile testului Student 1500.

### **Rezultate**

A fost selectat un lot de 25 pacienți, care corespundeau criteriilor înaintate. Ulterior, doi pacienți au fost excluși din lot din cauza, că nu au urmat completamente schema de administrare a preparatului într-un caz, iar în altul – pe parcursul administrării preparatului pacientul a fost supus unei transfuzii de concentrat eritrocitar. Deci, lotul final a constituit 23 de pacienți, vârsta medie a fost de  $58.8 \pm 4.1$  ani, cu un raport

femei/bărbați de 8/15. Repartizarea pacienților în funcție de maladia de bază a fost următoarea: proces morbid la nivelul țesuturilor moi sau scheletului (procese supurative, dereglări trofice) – 13, patologie chirurgicală abdominală (procese inflamatorii, hernii, traumatisme) – 10. Doar 8 pacienți nu au fost operați, în rest – au suportat intervenții chirurgicale de diversă amploare, variind de la asanarea colecțiilor purulente și amputații până la laparotomii curative. La 8 pacienți sindromul anemic a evoluat pe parcursul tratamentului în staționar, în rest – semnele de anemie erau prezente și la spitalizare.

Nivelul inițial al hemoglobinei la începutul studiului a fost de  $83,4 \pm 2,5$  g/l, la 2 săptămâni –  $96,6 \pm 5,7$  g/l, iar la finele studiului, peste o lună, valoarea hemoglobinei a fost de  $103,3 \pm 4,2$  g/l. Examine în dinamică, după finisarea administrării preparatului, rezultatele se prezintă în felul următor: doi pacienți au decedat din cauza maladii de bază, ultimele valori înregistrate ale hemoglobinemiei fiind de 92 g/l (după transfuzie de masă eritrocitară) și respectiv, 65 g/l. La 6 pacienți cu răspuns pozitiv la tratamentul administrat, după abandonarea curei, în termen de 1-6 luni nivelul hemoglobinei a revenit la valorile inițiale pe fonul persistenței maladii somatice cauzale, care a condiționat spitalizări repetate. 11 pacienți examinați în dinamică prezintă un teren biologic în limitele normei și nu prezintă acuze determinate de sindromul anemic. În rest soarta pacienților este necunoscută, cert este faptul, că după ajutor medical repetat în instituția noastră nu s-au adresat. Pe durata studiului reacții adverse nu au fost înregistrate, preparatul fiind bine tolerat.

### Discuții

Pentru prima dată eritropoetina a fost reprodusă de către M. I. Yake (1977), însă utilizarea clinică a acesteia a fost acceptată doar în 1987 pentru tratamentul anemiei determinate de insuficiența renală cronică. Ulterior, în 1990, a fost permisă administrarea la pacienții cu anemie determinată de HIV infecție, iar mai târziu (1993) și în practica oncologică [1]. Facilitarea producerii formelor farmacologice ale eritropoetinei și implementarea pe scară largă a acestora a demonstrat efecte clinice care nu sunt determinate de efectul stimulant al eritropoezei. Astfel, P. Talving și coautorii (2010) documentează ameliorarea supraviețuirii pacienților cu traumatism cerebral sever, la care le-a fost administrată eritropoetina [3]. F. Rezaeian și coautorii (2008) demonstrează efectul protectiv al preparatului în dereglări critice de perfuzie tisulară [4]. Deși aceste lucrări nu sunt recunoscute de către toți cercetătorii [5], doar studiile ulterioare pot clarifica pe deplin situația. În ceea ce privește efectul stimulant asupra eritropoezei, dubii nu există [6]. Eritropoetina este o glicoproteină, care reglează în mod fiziologic prin mecanism de feed-back etapele primare ale hematopoezei, determinând sporirea numărului eritrocitelor, din care motiv este clasat ca drog interzis utilizării pentru sportivi. Rolul acesteia în sindromul anemic de diferită genă nu este pe deplin clarificat. Demihov și colaboratorii (2002) arată că 63.6% gravide cu anemie au nivel scăzut de eritropoetină [7]. I. Corcimaru (2007) afirmă, că în 50% cazuri de anemii cronice inflamatorii este diminuată concentrația eritropoetinei [2], ceea ce argumentează raționalitatea administrării eritropoetinei în acest gen de anemie.

Deoarece preparatul acționează la verigile inițiale ale hematopoezei, efectul clinic apare la 2-3 săptămâni de la începutul administrării, însă la sistarea tratamentului, persistă până la o lună, dacă condițiile cauzale nu sunt soluționate. Durata efectului, posibil, este determinată de durata vieții eritrocitelor noi formate. În lotul de referință concentrația hemoglobinei a sporit evident. În cazul corecției eficiente a maladii de bază și utilizarea relativ scurtă (o lună) a preparatului a facilitat restabilirea fiziologică a hemogramei. În caz contrar preparatul a ameliorat sindromul anemic, însă la sistarea administrării acestuia hemoglobinemia descrește. Din aceste considerente o posibilă utilizare benefică a preparatului în chirurgie este pregătirea preoperatorie a pacienților pentru intervenții chirurgicale programate sau amânate. Administrarea preparatului la etapa de pregătire preoperatorie a pacientului cu anemie ar reduce necesitatea de hemotransfuzie, iar evoluția postoperatorie ar fi facilitată prin soluționarea chirurgicală a maladii de bază în asociere cu stimularea eritropoezei. Desigur rezultatele noastre sunt preliminare și necesită examinare pe loturi reprezentative de pacienți. Se impune necesitatea studiilor privind concretizarea spectrului maladiilor ce ar beneficia de tratament. Rămâne de precizat contraindicațiile și schema optimă de administrare a preparatului la pacienții chirurgicali cu anemie cronică inflamatorie, precum și în alte situații clinice când se discută probabilitatea transfuziei de concentrat eritrocitar.

### Concluzii

Preparatul Repretin pare a fi o achiziție importantă în schema de tratament a acestei categorii de bolnavi, care necesită investigare prin studii multicentrice. Este necesar de menționat, că nu pledăm pentru o indicație „oarbă”, a preparatului, fără diferențiere la toți pacienții chirurgicali cu anemie. Din contra, selectarea pacienților trebuie efectuată cu rigoare, de comun acord cu medicul hematolog, la excluderea altor condiții cauzale, deoarece anemia „cronică inflamatorie” este un diagnostic de excludere, iar tratamentul acestei categorii de pacienți este un lucru de echipă.

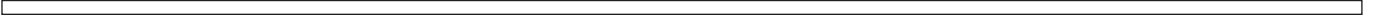
### Bibliografie

1. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева. 4-е изд. Москва: НЬЮДИАМЕД, 2007;1275.
2. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău: Medicina, 2007;388.
3. Talving P, Lustenberger T, Kobayashi L. Erythropoiesis Stimulating Agent Administration Improves Survival After Severe Traumatic Brain Injury. A Matched Case Control Study. *Ann Surg.* 2010;251:1-4.
4. Rezaeian F, Wettstein R, Amon M. Erythropoietin Protects Critically Perfused Flap Tissue. *Ann Surg.* 2008;248:919-929.
5. Velmahos George C. Erythropoiesis and the Mystery of an Unexplained Survival Benefit. *Ann Surg.* 2010;251:5.
6. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. *Blood.* 1953;8:349-357.
7. Демихов ВГ, Пыхтунова ОИ, Самохина ТА, и др. Новый подход к лечению анемии у беременных. *Пробл. гематологии и переливания крови.* 2002;1:22.

Corresponding author

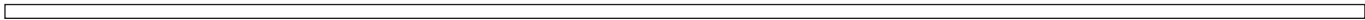
**Țințari, Stanislav**, doctorand  
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”  
USMF „Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, Str. Toma Ciorbă, 1  
E-mail: dok.stas@gmail.com

Manuscript received November 15, 2010; revised manuscript  
December 03, 2010

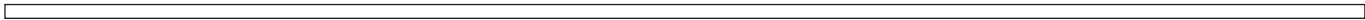




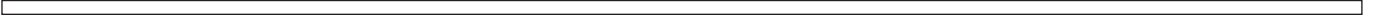












IN MEMORIAM



**Felix Meerson  
 (1926-2010)**

On February 22, 2010, the world-famous scientist, cardiologist, pathologist and laureate of the USSR state prize,

PhD in medicine, Professor Felix Meerson passed away at the age of 84 in the USA.

Over the years many of us had the great honor to know famous people in their preferred field and specialty. It was our good fortune and blessing to meet such prominent figures. Among them was Professor Felix Meerson, who was the descendant of Vasile Parin, who was the founder of the Institute on medico-biological problems in the field of cosmic explorations and who founded the laboratory of Heart Pathophysiology within the Institute of General Physiology of the Academy of Medical Sciences of the USSR.

Felix Meerson for the first time in the period of persecution of genetics consolidated the achievements of molecular biology and cardiology and created the foundation of a new concept of the mechanism of compensatory hypertrophy of myocardium in heart disease, hypertension and myocardial infarction. Over the years, scientific research, has focused on the field of stress heart disorders and argumentation of stress cardiac arrhythmia which needs a specific treatment, different from the traditional one.

Felix Meerson was the pioneer and founder of adaptive medicine, and he also organized the International Society of Adaptive Medicine (ISAM), which is still active now. On the basis of this scientific direction, the theory of F. Meerson was developed

about the fundamental mechanisms of long term adaptation to the environmental factors and application of the adaptation for prevention and treatment of different diseases. These scientific advantages are due to experimental and clinical research carried out by the team lead by F. Meerson. In this research a number of issues were highlighted, among them being the structural base of adaptation through gene expression, namely the main factor of structural viability of living systems. Due to these results, new methods of treatment have been developed, especially in the adaptation of patients to altitude hypoxia.

F. Meerson is the author of a large number of scientific works, among them 25 monographs, some of them being published in countries abroad, such as Russia, the USA, Germany and Japan. Students of Professor F. Meerson, more than 50 professors from different universities, are currently working in clinical and theoretical science.

Felix Meerson will remain in the memory of his students and of those who have known him since the motto of his life was, as his teacher V. V. Parin said: "Each scientist has a preferred occupation. For me the most special one is to discover gifted people."

**Aurel Saulea**, M.D., Ph.D., Professor

**Victor Vovc**, M.D., Ph.D., Professor

*Department of Physiology and Biophysics*

*Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 Chisinau, Republic of Moldova*



## Constantin Țăbărnă

Cu profundă durere Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova anunță, că în ziua de 7 octombrie curent, profesorul universitar **Constantin**

**Țăbărnă**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician Onorific al Academiei de Științe din Republica Moldova, după o scurtă, dar dureroasă suferință ne-a părăsit, plecând spre cele veșnice.

Născut la 1 ianuarie 1929, în comuna Sângerei Vechi, raionul Bălți, într-o familie de agricultori, profesorul Constantin Țăbărnă de mic copil a cunoscut greul și lipsurile, adolescența și tinerețea Domniei Sale fiind marcate de anii războiului și ai foametei. În anul 1945 își leagă destinul de Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, pe care-l absolvă cu succes în anul 1950. Cariera sa profesională debutează în spitalul raional Lazovsc, ca peste 4 luni să se reîntoarcă la Institut în calitate de ordinator clinic la catedra Chirurgie. Aici începe ascensiunea profesională vertiginoasă a Domnului Țăbărnă, care numai în 12 ani parcurge calea de la asistent, conferențiar, până la profesor, șef al catedrei Chirurgie. Mulți ani la rând Domnia Sa a activat cu multă eficiență în sânul colectivului clinicii „Sfânta Treime” a catedrei Chirurgie nr. 2. Profesia de chirurg a exercitat-o cu multă înțelepciune și devotament pe parcursul a mai mult de 36 de ani, contribuind la crearea și dezvoltarea bazei tehnico-materiale a catedrei, formarea și consolidarea unui talentat colectiv, perfecționarea permanentă a planurilor și programelor de studii, a formelor și metodelor de instruire, evaluare, de diagnostic și tratament.

Generos, inteligent, perseverent și creativ, Domnul profesor Constantin Țăbărnă a demonstrat de-a lungul anilor un înalt potențial intelectual, erudiție și spirit de sacrificiu în toate domeniile de activitate-pedagogică, științifică, clinică și managerială. În 1956 susține cu succes teza de doctor în științe medicale în probleme de echinococoză pulmonară. Peste 10 ani domnul Țăbărnă susține cu succes și teza de doctor habilitat în domeniul chirurgiei septice pulmonare.

Academicianul Constantin Țăbărnă este cu adevărat un om-legendă, un fenomen al culturii medicale din republică, absolvent al primei promoții de medici de la noi, deci, e unul din pilonii de bază ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, unde a lucrat mai bine de 58 de ani. Alma Mater, alături de familie, au constituit dintotdeauna pentru dumnealui cele două aripi de zbor în biografia-i luminoasă și îmbibată de muncă creativă. Să conduci timp de 37 de ani consecutiv catedra Chirurgie, să îndrumi spre

niște scopuri bine conturate colectivul ei, să scrii și să publici peste 400 de lucrări științifice, inclusiv 17 monografii, găsind timp și pentru elaborarea unor metode inedite de diagnostic și tratament, ulterior autorizate ca la carte, să contribui în mod direct la pregătirea a 36 teze de doctor și doctor habilitat în medicină, să conduci 20 de ani Consiliul de experți al Ministerului Sănătății, deținând un timp aceeași funcție și în cadrul Comisiei Superioare de Atestare a RM, dar și aproape zilnic să te afli la masa de operație, salvând astfel mii de vieți umane – înseamnă ceva, înseamnă mult prea mult pentru o viață de om.

Meritele-i incontestabile în pedagogie, cercetare, activitate clinică constituie deja un patrimoniu inestimabil al medicinei noastre. Tot ce a făcut acest trudnic pe ogorul medicinei îl plasează în rândul celor mai merituoși chirurghi de la noi, colegi și discipoli ai săi - Nicolae Anestiadi, Natalia Gheorghiu, Vasile Lapușanschi, Ana Axelrod, Ana Aptecareva, Eugen Maloman, Pavel Bătcă, Eugen Simeniuc, Zoia Gorbușin, Gheorghe Ghidirim, Anton Spănu, Vladimir Hotineanu, Nicolae Gladun, Eustafie Cicală etc.

În activitatea-i prodigioasă în calitate de chirurg, dl profesor Țăbărnă s-a ocupat nemijlocit de: chistul hidatic-hepatic, pulmonar și poliorganic, de chirurgia ficatului, a căilor biliare, inclusiv multitudinea problemelor legate de ciroză. A inaugurat, cu ani în urmă, prima secție de chirurgie toracică din republică.

În semn de recunoștință față de aportul Domnului profesor Constantin Țăbărnă în dezvoltarea științei și practicii chirurgicale, în anul 1978 Domniei Sale i s-a conferit titlul onorific de „Om Emerit”, iar peste 2 ani devine Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova. Încă în anul 1988 Domnia Sa a fost ales membru titular al Asociației Mondiale a Chirurgilor ISS/SIC, în 1995 - al Academiei de Științe din New-York, în 2001 – academician Onorific al Academiei de Științe a Republicii Moldova, în 1999 i se decernează Ordinul „Gloria Muncii”.

Prin dispariția sa, comunitatea medicală din Republica Moldova pierde un bun coleg, un excelent dascăl, un perfect organizator și un om deosebit, iar învățământul superior medical din Republica Moldova – un profesor valoros și un cercetător de prestigiu. Activitatea sa științifico-didactică va rămâne pentru noi ca un reper în știință și în spiritualitatea noastră, iar amintirea Omului cu alese calități intelectuale și morale – o prezență de neșters în memoria celor care l-au cunoscut.

Dumnezeu să-l odihnească în pace!

**Ion Ababii**, dr. h., profesor, academician  
Rector al Universității de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”  
Chișinău, Republica Moldova

**GHID PENTRU AUTORI**

\* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

\* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

**1. Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

**2. Rezumatele** vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

**3. Textul articolelor** clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții și concluzii. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

**Atriclele de sinteză** nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

**4. Tabelele și figurile** să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

**5. Bibliografia** în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

\* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

\* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

**Bd. Ștefan cel Mare, 192  
 MD-2004, Chișinău,  
 Republica Moldova  
 Telefon: (+37322) 222715  
 Fax: (+37322) 295384  
 www.usmf.md  
 e-mail: curiermed@usmf.md**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ**

\* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

\* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

**1. Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

**2. Рефераты** печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

**3. Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

**Обзорные статьи** не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

**4. Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

**5. Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

\* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

\* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

**Пр. Стефана Великого, 192,  
 MD-2004 Кишинёв,  
 Республика Молдова  
 Телефон: (+37322) 222715  
 Факс: (+37322) 295384  
 www.usmf.md  
 e-mail: curiermed@usmf.md**

**GUIDE FOR AUTHORS**

\* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

\* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

**1. The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

**2. The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

**3. The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions.

**Review articles** must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

**4. Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

**5. References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

\* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

\* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

**192, Bd. Stefan cel Mare  
 Chisinau, MD-2004,  
 Republic of Moldova, Europe  
 Telephone: (+37322) 222715  
 Fax: (+37322) 295384  
 www.usmf.md  
 e-mail: curiermed@usmf.md**