

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

- Andrei Usatii** Ministru al Sănătății, doctor în medicină
- Ion Ababii** Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. h., profesor, academician, AȘM
- Gheorghe Ghidirim** Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova
Dr. h., profesor, academician, AȘM
- Anatol Calistru** Secretar responsabil, dr., conferențiar

Editorial Council

- Ahtemiiciuc Iurie**, dr. h., profesor (Cernauiți, Ucraina)
- Anestiadi Zinaida**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Bour Alin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Butorov Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Cernețchi Olga**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Chicu Valeriu**, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
- Ciobanu Gheorghe**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Corcimaru Ion**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
- Ețco Constantin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Friptu Valentin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Galandiuk Susan**, dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
- Ghicavâi Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Gladun Nicolae**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Goncear Veaceslav**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Gornea Filip**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Groppa Stanislav**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
- Grosu Aurel**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Gudumac Eva**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
- Gudumac Valentin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Hisashi Iwata**, dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
- Horch Raymund E.**, dr. h., profesor (München, Germania)
- Hotineanu Vladimir**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lisnic Vitalie**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lupan Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lutan Vasile**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Matcovschi Sergiu**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Moldovanu Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Moroz Petru**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Nikolaev Anatol V.**, dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
- Opopol Nicolae**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
- Pântea Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Polk Hiram**, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
- Popescu Irinel**, dr., profesor (București, România)
- Popovici Mihai**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
- Prisacari Viorel**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Revenco Mircea**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Rhoten William**, dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
- Rudic Valeriu**, dr. h., profesor, academician (Chișinău, RM)
- Serano Sergio**, dr. h., profesor (Milan, Italia)
- Spinei Larisa**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Tănase Adrian**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Târcoveanu Eugen**, dr., profesor (Iași, România)
- Țăbărnă Gheorghe**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
- Zaporojan Valeriu N.**, dr. h., profesor, academician AȘU (Odesa, Ucraina)
- Zota Ieremia**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)

Editorial Staff

- Valentina Bureatinscaia** Editorial assistant. Tel.: 222715
- Ludmila Covalschi** Romanian copy editor
- Steve Worful** English consultant
- Natalie Schwab** English copy editor
- Anton Breunig** English copy editor
- Adam Snyder** English copy editor



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 Testemitsanu 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 medicinei 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 monografiile, 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

CLINICAL RESEARCH STUDIES • STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE • НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Yu. T. Akhtemiichuk, A. Y. Zavalovych	3
Topographoanatomical characteristics of the gastroduodenal junction in fetuses and newborns Топографоанатомические особенности гастродуоденального перехода у плодов и новорожденных	
A. Grosu, L. David, T. Cuzor, M. Rizov	6
Acute myocardial infarction: association of Mildronate with basic therapy Infarctul miocardic acut: posibilitățile asocierii Mildronatului la tratamentul de bază	
N. Zaikova, V. Petrovici, L. Sinitsina, R. Niguleanu, P. Stratulat	10
Morphological changes in the kidney of rats in infection of urinary tract Динамика морфологических изменений в почках у крыс при инфекции мочевых путей	
A. Bour, R. Targon, V. Vataman	16
<i>In vivo</i> evaluation of the biocompatibility of the prosthetic meshes used for the abdominal wall reconstruction Testarea experimentală <i>in vivo</i> a biocompatibilității plaselor chirurgicale, utilizate în chirurgia reconstructivă a peretelui abdominal	
P. F. Pechalova, T. V. Pavlov	22
A method for calculation of bone socket volume in radicular cysts of jaws by an orthopantomogram Метод определения объема костной впадины корневой кисты челюсти ортопантограммным измерением	
E. I. Isayev	24
Resistance to clopidogrel and platelet activity in patients with acute ST elevated myocardial infarction Резистентность к клопидогрелю и активность тромбоцитов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	
G. K. Zeynalova	28
Value of fluorid toothpaste prevention of dental diseases in children Значение фторидсодержащей зубной пасты в профилактике стоматологических заболеваний у детей	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

V. Țurcanu	32
Acoustic Structure Quantification, a novel ultrasonographic method in the assessment of liver fibrosis Cuantificarea acustică – metodă inedită în determinarea gradului de fibroză hepatică	
Gh. Ciobanu, E. Bernaz, L. Vovc	36
The phased therapy method as one of the rational ways of drugs' prescription and consumption in hospital wards Terapia pe etape în vederea administrării și utilizării raționale a medicamentelor în instituțiile spitalicești	
Gh. Cărăușu	41
Actualities in problems of etiopathogenesis, clinics, development and treatment of resistant depression Actualități etiopatogenetice, clinico-evolutive și de tratament în depresiile rezistente	
I. Palii	51
Conceptual benchmarks of heart failure in children secondary to congenital heart diseases with pulmonary hypertension Repere conceptuale ale insuficienței cardiace la copii secundară cardiopatiilor congenitale cu hipertensiune pulmonară	
S. Buruiană	61
Updated requirements for the identification of morphological types of non-Hodgkin's lymphomas Современные требования идентификации морфологических вариантов неходжкинских лимфом	

CLINICAL CASES • CAZURI CLINICE • КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

T. Guțul, T. Covaliski, L. Cerempei, L. Vocearova	64
Drug induced toxic disorders of the liver and kidney in children Afecțiunile toxico-medicamentoase ale ficatului și rinichilor la copii	
O. Andreevscaia, A. De Mey, D. Franck, W. Boeckx	68
Glycerol preserved skin allograft – the key for the effective wound bed preparation Кожный аллотрансплантант консервированный в глицероле – ключ к эффективной подготовке раневого ложа	
R. Șerbina, Gh. Ghidirim, V. Manea, I. Vlad, I. Onufrei, E. Beschieru, Gh. Frunze	73
Foreign Bodies of Digestive Tract. Literature review. Case reports Corpi străini în tractul digestiv. Reviu al literaturii. Caz clinic	

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Vasilii Andreev la 90 de ani	77
Sofia Sîrbu la 75 de ani	78
Constantin Andriuță la 75 de ani	79
Ion Lupan la 60 de ani	80

IN MEMORIAM

Nicolae Tihonovici Starostenko – 40 de ani de nemurire	81
--	----

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	82
---	----

Topographoanatomical characteristics of the gastroduodenal junction in fetuses and newborns

*Yu. T. Akhtemiichuk, A. Y. Zavolovych

Department of Anatomy, Topographic Anatomy, and Operative Surgery, Bukovinian State Medical University
1, Rijska Street, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: 00380372555561. e-mail: uta_05@ukr.net
Manuscript received December 05, 2011; revised February 06, 2012

Abstract

It has been established through means of anatomical investigations that the muscular tunic of the gastroduodenal junction in late fetuses and newborns are permeated by connective tissue bands whose thickness is the greatest within the limits of the syntopic field of the pancreas. According to ultrasonic examinations of the diameter of the pyloric canal and the pyloric ostium, the thickness of the pyloric walls is larger in infants than in newborns, and the distinction is greater in males than in females.

Key words: gastroduodenal junction, anatomy, fetus, newborns, children.

Топографоанатомические особенности гастродуоденального перехода у плодов и новорожденных

С помощью анатомического исследования установлено, что у поздних плодов и новорожденных мышечная оболочка гастродуоденального перехода пронизана соединительнотканными тяжами, толщина которых наибольшая в области синтопического поля поджелудочной железы. По данным ультразвукографического исследования, у детей грудного возраста диаметры пилорического канала и пилорического отверстия и толщина стенки пилоруса больше, чем у новорожденных, а у мальчиков данные параметры выше, чем у девочек.

Ключевые слова: гастродуоденальный переход, анатомия, плод, новорожденный, дети.

Introduction

The anatomofunctional significance of the pylorus is confirmed in practice, in this connection of pyloropreserving and pyloromodeling operations, various kinds of valvular and closed gastroduodenoanastomoses [1, 2] are widely introduced. The microsurgical anatomy of the gastroduodenal junction (GDJ) is actively elaborated; however, the micro macroscopic anatomy of this segment in fetuses and newborns is described only in isolated papers [3]. The interest of researchers in the gastroduodenal segment from the anatomical point of view is stipulated by a possibility of examining it in practical medicine – roentgenologically, tomographically, endoscopically, and ultrasonographically.

The object of the research: to study the specific structure characteristics of the gastroduodenal junction (GDJ) and the chronological order of forming anatomical interrelations of the GDJ during the fetal and early neonatal period of ontogenesis.

Material and methods

The research was carried out on 78 human autopsied specimens without external signs of anatomical deviations or anomalies. This was performed in accordance with the methodological recommendations “Observance of ethical and legislative norms and demands, when performing scientific and morphological investigations” [4]. The age of the fetuses was determined on the basis of measuring the parietococcygal and parietocalcaneal lengths. The form, location of the stomach and the upper portion of the duodenum were also

determined. The macroscopy of the GDJ and the adjacent structures belonging to the fetuses aged 4-5 months were carried out by means of a stereoscopic microscope – MBC-10. Segments of the digestive tract with the adjacent structures were excised from the pylorus and they were rinsed under running water during a 24-hour period.

The segments were dehydrated by passing them through a battery of spirits of the initial concentration. A series of histotopographic sections, 10 mm in width, were prepared from paraffin blocks. The specimens were cut with the help of a microtome, stained with hematoxylin and eosin. Upon Canada balsam fixation, the microscopic specimens were studied under a light mono- and binocular microscopes in the macro/microscopic field of vision (from a 3 x to 45 x magnification), that is in the range of magnifying a stereoscopic microscope, a surgical magnifying glass, or a surgical microscope [5].

GDJ skeletopy, holotopy, and syntopy were studied by means of the method of a radioanatomic investigation. The duodenum and the stomach were filled retrogradely with a radio opaque mixture on the red lead base. The angle between the longitudinal axes of the pyloric portion and the body of the stomach was measured. For this purpose, arbitrary lines were drawn along the body and the pyloric portion in the middle between the lesser and greater curvatures of the stomach and parallel to them. The diameters of the pylorus and the pyloric canal of the stomach, the duodenal ampulla, and the length of the pyloric canal were measured with the aid of IIII-1 sliding caliper. The diameter of the gastric pylorus was measured

within the range of the narrowest segment of the GDJ, the diameter of the pyloric canal – in the middle between the pylorus and the angular notch of the stomach, the diameter of the duodenal ampulla – at the level of the broadest segment of this upper portion. The length of the pyloric canal was measured along the lesser and greater curvature of the stomach. The thickness of the tissue membranes of the digestive wall was measured on GDJ microscopic slides by means of a fine adjustable screw. Statistical organometric data processing was carried out using Microsoft Office – Excel software.

An examination of the digestive organs without the pathology of 16 neonates, aged 5-7 days, and 16 nurslings aged 8-10 months, equally distributed between males and females, were carried out on the base of the Khmelnyts'kyi Municipal Children's Clinical Hospital (jointly with physician H.O. Lobintseva). This was possible with the aid of the "Sonoline G 60 S" apparatus ("Siemens", Germany), using a high-density linear-array transducer 7.5 MHz.

During supersonic scanning, the diameter of the lumen and the length of the pyloric canal, the thickness of the pyloric wall, and the diameter of the pyloric ostium were determined. The obtained results were processed according to Wilcoxon's criterion for independent samplings [6].

The results of the investigation and their analysis

It has been established that starting from the fourth month of intrauterine development a subtle narrowing is observed between the stomach and the duodenum. The position of the stomach is horizontal, corresponding to the projection of the left upper quadrant of the abdomen. Four parts are identified in the duodenum. A broader area – the duodenal ampulla is observed in the upper portion of the duodenum. The hardly narrowed area of the digestive tube corresponds to the pylorus of the stomach, whereas the broader area – to the pyloric canal and the duodenal ampulla.

The pyloric canal is directed from left to right, from above to downwards, and from behind to the front, the upper part of the duodenum – from left to right, from below to upwards, and from the front backwards. The duodenal projection corresponds with the epigastric region proper. The projection of the pylorus on the anterior abdominal wall in relation to the anatomical midsagittal or median plane determined is regarded to be practically important. There are three types of interrelations of the gastric pylorus with the median plane: 1) the pylorus is identified on the right from the median plane; 2) at the level of the median plane; 3) on the left from the median plane. In all the age-related groups, the pylorus is more frequently identified to the right of the median plane and less frequently to the left of it.

The angle between the longitudinal axes of the pyloric portion and the body of the stomach in the first half of the fetal period changes from obtuse (93.4° – in the 4th month) to acute (78.8° – in the 6th month). With an increase of the term of the prenatal development, the angular value diminishes henceforth. Throughout the second and third trimesters, the angular value reduces 1.7 times and makes up 54.4° in newborns.

In the beginning of the fetal period, during 4th-5th months, the folds of the mucus membrane are observed only on the boundary of the pyloric portion and the body of stomach; however, they have no clear orientation. At the end of the second trimester, marked folds of the mucous membrane are barely detected without a clear cut orientation within the limits of the pyloric canal of the stomach.

The circular fold within the range of the duodenum proper along with the muscular ring of the pylorus are directed into the lumen of the duodenum, which gives every reason to differentiate the duodenal surface of the gastric pylorus from this stage of morphogenesis. The formation of the duodenal recess is observed between the walls of the duodenum and duodenal surface of the gastric pylorus. During the 7th month of gestation, the folds of the mucous tunic of the pyloric part of the stomach acquire a longitudinal oblique or transverse orientation. At the end of the 3rd trimester (months 8-9) and at an early stage of the neonatal period, the longitudinal plicae of the mucous coat are differentiated within the limits of the pyloric canal, whereas at the border of the pyloric portion and the body of the stomach - longitudinal oblique ones and plicae without a clear-cut orientation. It should be noted that a marked duodenal recess is observed during the neonatal period owing to an orientation of the pylorus towards the duodenum. Taking into consideration the results of our own research, we share the warnings of the specialists [7] to the effect that it is not advisable to dissect the serous muscular layer of the pylorus as far as the aboral edge during pyloromyotomy in order to avoid a dissection of the duodenal wall within the limits of the duodenal recess.

The organometric parameters of the GDJ increase more intensively in the 2nd trimester of the intrauterine development. During the 4-6 months, the diameter of the pylorus increases 1.8 times and from the 7th month till the moment of birth – 1.2 times; respectively the diameter of the pyloric canal increases 1.7 and 1.2 times, the diameter of the duodenal ampulla – 1.6 and 1.2 times. The pyloric canal has the largest diameter, whereas the gastric pylorus has the smallest diameter in newborns. An analysis of the findings indicates that the greatest intensity of the growth of the GDJ organometric parameters is observed in the 5th, 6th, and 9th months. As is generally known, the absolute figures of the thickness of the muscular layer of the pyloric portion of the stomach diminish in the last month of the intrauterine development [8]. We regard that the results obtained by us and the adduced bibliographical data are an indication of an expansion of the gastric wall in late fetuses by a growing volume of swallowed amniotic fluid.

With the results we have obtained we have found that the thickness of the submucous layer of the pyloric portion of the stomach depends on its topical position which has a good reason to refute the bibliographical findings [9] to the effect that its thickness is identical on all walls. Thus, 10-15% of the entire thicknesses of the digestive wall belong to the tela submucosa within the limits of the contiguity of the pancreas to the GDJ, whereas the abutment on the rest of its perimeter makes up 20-35%. The share of the thickness of the mucous

coat of the pylorus makes up 45-65%. Our data agreement with the statement of D. Bourdelat et al [10], dealing with a two-layer structure of the pyloric mucous membrane in fetuses. Ratios of the thickness between the longitudinal and circular layers make up 1:8 in fetuses and 1:9 in newborns. This particular fact is a confirmation of the bibliographical findings [11] to the effect that an increase of the thickness of the muscular layer of the GDJ occurs at the expense of the circular muscular layer.

On the basis of the obtained findings we have elaborated a histotopographic scheme of the GDJ structural organization of fetuses and newborns. This is characterized by a lesser thickness of the tela submucosa, by a chaotic localization of leiomyocytes of the circular layer, by a denser interlocation of the cells of the longitudinal layer, a small number of vessels of the small caliber and a marked character of the connective tissue layers between the tela submucosa and the serous tunic. The transitional sector, bordering on the syntopic field of the pancreas differs by a relatively parallel arrangement of the leiomyocytes of the circular layer, higher density and a small gauge of the blood vessels of the muscular tunic. The pancreatic sector is characterized by the greatest thickness of the tela submucosa, a loose and parallel interarrangement of the leiomyocytes of the circular layer, a great number of blood vessels with a large diameter in the muscular tunic, a lesser thickness of connective tissue layers between the tela submucosa and the serous tunic.

It has been ascertained for the first time that during the perinatal period a loop of the transverse colon often abuts on the anterior surface of the GDJ which shifts more caudally from the level of the pylorus. The frequency of such an interabutment of the tubular segments with a prolongation of the term of the prenatal development increases from 70.3% in the 2nd trimester to 75.9% in the 3rd trimester. The number of similar anatomical variations decreases (63.6% during the neonatal period). The GDJ abuts on the gallbladder less seldom than on the large intestine. The frequency of their interabutment in the 2nd trimester makes up 63.0%. With a prolonged gestational period, the frequency of such a variant diminishes and constitutes 45.5% in neonates.

Skeletopically, the GDJ shifts from the level of the superior margin of the XIIth vertebra (in the 4th month) to the level of the intercostal space between the XIIth thoracic and the 1st lumbar vertebrae (in the 6th – 7th months) and the superior one-third of the 1st lumbar vertebra (in the 9th month and in newborns) during the fetal period.

It has been detected by means of an ultrasound-examination that the length of the pyloric canal is probably larger in boys than in girls. The luminal value of the length of the pyloric canal is up to 15 mm in newborns adduced in the publication [12], which confirms the findings obtained by us. Probable sex-related distinctions based on the diameter of the pyloric canal are observed in newborns, in contrast to infancy it is longer in newborn boys (8.14 ± 0.97 mm) than in newborn girls (5.58 ± 0.47 mm). The diameter of the pyloric ostium measured by us (in newborns of both sexes – $2.73 \pm$

0.25 , in nurslings of both sexes – 3.01 ± 0.29) coincides with the bibliographical data [13]. The thickness of the pyloric wall makes up 4.11 ± 0.37 mm in newborns and 4.61 ± 0.42 mm in infants. The sex-related difference is characteristic only of newborns; the pyloric wall is thicker in boys. It is precisely this fact that explains why congenital pylorostenosis occurs 3.5-5 times more often in boys than in girls [14].

Conclusions

In the 3rd trimester of gestation and at an early stage of the neonatal period, the wall of the gastroduodenal junction differs by a larger thickness of the tela submucosa, by a parallel interarrangement of leiomyocytes and by a lesser diameter of the blood vessels of the muscular tunic.

In fetuses aged 8-9 months and newborns, the muscular layer of the gastroduodenal junction is permeated with connective tissue bands from the serous tunic to the tela submucosa whose thickness is the largest within the range of the syntopic field of the pancreas.

The diameters of the pyloric canal and the pyloric ostium as well as the thickness of the wall of the gastric pylorus are greater in infants than in newborns according to the findings of an ultrasonographic examination; these particular parameters are greater in boys than in girls.

Bibliography

1. Гульман МИ, Винник ЮС, Горбунов НС, и др. Атлас пилороростанавливающих операций при осложненной язве двенадцатиперстной кишки. Красноярск, 2003;97.
2. Дума МА. Способ пилоросохраняющей резекции в хирургии язвенной болезни желудка: автореф. дис. на соискание науч. степени к. мед. н. Томск, 2000;18.
3. Каган ИИ, Колесников ЛЛ, Самоделкина ТК. Клиническая анатомия gastroduodenального перехода. *Морфология*. 2003;124(5):34-37.
4. Мішалов ВД, Чайковський ЮБ, Твердохліб ІВ. Про правові, законодавчі та етичні норми і вимоги при виконанні наукових морфологічних досліджень. *Морфологія*. 2007;1(2):108-115.
5. Каган ИИ. Микрохирургическая анатомия как анатомическая основа микрохирургии. *Морфология*. 1999;116(5):7-11.
6. Гмуршан ВЕ. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. пособие для вузов. [7-е изд.]. М.: Высшая школа, 2001;479.
7. Колесников ЛЛ. Сфинктерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;152.
8. Goldstein I, Reece EA, Yarkoni S, et al. Growth of fetal stomach in normal pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 1987;70(4):641-644.
9. Самоделкина ТК. Морфологическая и морфометрическая характеристика подслизистой основы gastroduodenального перехода. Тез. докл. VI конгр. Междунар. асоц. морфологов. *Морфология*. 2002;121(2-3):139.
10. Bourdelat D, Barbet JP, Chevrel JP. Fetal development of the pyloric muscle. *Surg. and Radiol. Anat.* 1992;14(3):223-226.
11. Ефимов НП. К вопросу о функциональной морфологии пилорического сфинктера желудка человека. Физиол. и патол. сфинктер. аппаратов пищеварит. системы: тез. докл. Всесоюзного симп. Томск, 1984;11-13.
12. Rorschneider WK. Pyloric muscle in asymptomatic infants: sonographic evaluation and discrimination from idiopathic pyloric stenosis. *Ped. Radiology*. 1998;28:429-434.
13. Великанов ЕВ, Синенкова НВ, Киримов ЮЯ. Роль фиброэндоскопии и ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике и лечении врожденного пилоростеноза у новорожденных и грудных детей. *Дет. хирургия*. 1998;3:26-29.
14. Мухин ВН, Москаленко ВЗ, Грона ВН, и др. Популяционная распространенность врожденного пилоростеноза у детей Донецкой области Украины. *Цитол. и генетика*. 2001;5:60-64.

Infarctul miocardic acut: posibilitățile asocierii Mildronatului la tratamentul de bază

A. Grosu, *L. David, T. Cuzor, M. Rizov

Emergency Department and Cardiac Rhythm Disorders, Institute of Cardiology, Chisinau
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37369562264. e-mail: likadav27@yahoo.com
Manuscript received January 23, 2012; revised February 03, 2012

Articol înaintat spre publicare de către reprezentanța S.A. "Grindeks" din Moldova

Acute myocardial infarction: association of Mildronate with basic therapy

The effects of Mildronate used along with basic acute myocardial infarction (AMI) therapy on the clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters of AMI patients (pts) were studied. **Material and methods.** The study enrolled 60 pts with AMI: 35 pts in the study group I, and 25 in the control group II. Besides the basic AMI treatment according to the respective National Protocol, group I subjects received Mildronate 1.0 gr/day by i/v perfusion for the first 7 days, then orally in tablets for the next 6 weeks. Blood pressure, cardiac rhythm, clinical and ECG signs of myocardial ischemia, manifestations of heart failure, ECG and EchoCG changes, and patients' exercise capacity were evaluated. **Results.** Pts in group I less frequently developed ventricular tachyarrhythmia, ventricular extrasistolia, atrial fibrillation, recurrent myocardial ischemia and showed in a smaller proportion in hospital progression for heart failure. Faster changes of the ST segment towards the isoelectric line, a positive evolution of the left ventricle size, improvement of the regional wall kinetics and a better exercise capacity by a 6 minute walk test were determined in pts treated with Mildronate. No adverse reactions during the treatment with Mildronate were observed. **Conclusions.** Use of Mildronate along with basic acute myocardial infarction treatment showed a positive effect on the echocardiographic post-infarct changes of the left ventricle and a favorable influence on the patient's clinical situation and their exercise capacity.

Key words: miocardial infarction, metabolic therapy, Mildronat.

Острый инфаркт миокарда: возможности сочетанного применения милдроната с базисной терапией

Исследовали эффекты сочетанного использования Милдроната и комплексной базисной терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) на клинические, электрокардиографические и эхокардиографические параметры больных с ОИМ. **Материал и методы.** В исследование включили 60 больных с ОИМ: 35 – в основную, I группу и 25 – во II группу, контроля. Лечение ОИМ проводилось согласно соответствующему Национальному Протоколу. В то же время больные I группы получали Милдронат по 1 гр/день в виде в/в введения в течение первых 7 дней, затем в таблетках до 6 недель. Изучали показатели артериального давления, частоту и характер сердечного ритма, клинические и ЭКГ признаки ишемии миокарда, проявления сердечной недостаточности, динамику ЭКГ и ЭхоКГ изменений, толерантность к физической нагрузке. **Результаты.** У пациентов I группы реже наблюдали желудочковые тахикардии и экстрасистолию, приступы мерцательной аритмии, эпизоды ишемии миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности за время госпитализации. В этой группе отмечали более быструю динамику сегмента ST, положительную эволюцию эхокардиографических показателей и улучшение регионарной сократимости левого желудочка, увеличение толерантности к нагрузке по данным теста ходьбы в течение 6 минут. Терапия Милдронатом переносилась хорошо, побочных реакций не было зафиксировано. **Выводы.** Использование Милдроната в сочетании с комплексной базисной терапией острого инфаркта миокарда сопровождалось положительным влиянием на постинфарктные эхокардиографические показатели левого желудочка, имело благоприятное воздействие на клиническое состояние больных и на толерантность к нагрузке.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, метаболическая терапия, Милдронат.

Introducere

Boala ischemică a cordului constituie cauza majoră a morbidității și mortalității în lume, o proporție considerabilă revenind infarctului miocardic acut. Ultimul reprezintă necroza mușchiului cardiac, ca urmare a ischemiei acute, cauzată de ocluzia completă sau parțială a unei artere coronariene. Perturbările metabolice din ischemia miocardică se manifestă prin tulburări ionice, reducere progresivă a cantității fosfaților macroergici, acumularea produșilor metabolici potențial toxici, cum ar fi lactatul, ionii H⁺, radicalii liberi de oxigen, toate conducând la afectare morfologică și, în final, la moarte celulară [1, 2]. În condiții normale aprovizionarea miocardului cu energie (ATP) este asigurată pe două căi metabolice: oxidarea acizilor grași liberi (AGL) și oxidarea glucozei. Sursa

energetică principală în lipsa ischemiei este AGL, care asigură 60-80% din producția ATP, restul 20-40% provenind din metabolismul glucozei. Catabolismul AGL furnizează o cantitate mai mare de energie, în comparație cu cea a glucozei, la unitate de substrat utilizat, dar în același timp, oxidarea AGL necesită mult mai mult oxigen față de oxidarea glucozei, fapt pentru care în condiții de ischemie miocardică glucoliza ar fi calea metabolică potențial benefică. Totodată deficitul de oxigen în cardiomiocite duce la acumularea metaboliților intermediari ai catabolismului AGL (acil-karnitina, acil-KoA, NADH) cu proprietăți nocive, care inhibă piruvat-dehidrogenaza, suprimând astfel oxidarea glucozei și contribuind la acumularea piruvatului. Ultimul se transformă în lactat, care alături de H⁺ determină dezvoltarea acidozei intracelulare și perturba-

rea funcției miocitului. Tulburările metabolice avansează odată cu progresarea ischemiei, consecință fiind moartea celulelor ca urmare a leziunii membranelor celulare [1, 2].

Strategiile terapeutice de bază în infarctul miocardic acut au ca scop ameliorarea aprovizionării miocardului cu oxigen (revascularizarea chimică sau mecanică, agenții antiplachetari, inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei) sau reducerea necesității cordului în oxigen (beta-blocatori, nitrați). Pornind de la faptul că aprovizionarea energetică a miocardului ischemiat este considerabil compromisă, terapia axată pe ameliorarea metabolismului energetic modificat ar putea aduce beneficii suplimentare. În acest context este oportună tentativa înlocuirii substratului furnizor de energie în miocardul ischemiat prin blocarea oxidării AGL și favorizarea oxidării glucozei. Acest efect îl posedă agenții din clasa inhibitorilor p-FOX, reprezentată și de medicamentul Mildronat. Ultimul limitează transportul și acumularea în mitocondrii a formelor active ale AGL, frânează beta-oxidarea acestora, previne acumularea produselor metabolice intermediare, care au un efect toxic. Blocarea transportării AGL în miocit favorizează utilizarea glucozei ca pe o sursă energetică, ceea ce în contextul patofiziologic al accidentului coronarian acut ar putea avea un impact benefic asupra metabolismului miocardului ischemiat [3, 4].

Studiul realizat a avut ca scop evaluarea efectului tratamentului metabolic cu Mildronat asociat la terapia de bază a infarctului miocardic acut (IMA) asupra parametrilor clinici, electrocardiografici și ecocardiografici la bolnavii cu IMA.

Material si metode

În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu infarct miocardic acut (35 de pacienți în lotul I, de studiu și 25 – în lotul II, mar-tor) spitalizați în unitatea coronariană a Clinicii de cardiologie, după 12 și 48 de ore de la debutul bolii. Diagnosticul de IMA a fost stabilit în baza criteriilor definite de ghidul Societății Europene de Cardiologie (2008), fiind luate în calcul tabloul clinic, modificările ECG și markerii de necroză miocardică. Bolnavii au fost tratați conform protocolului național de abordare a infarctului miocardic acut [5]. Pacienților lotului I de studiu, din prima zi de spitalizare, pe lângă tratamentul de bază (aspirină, clopidogrel, beta-blocant, statine, la necesitate - inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei, nitrat, diuretic), li s-a administrat Mildronat în doză de 1,0 g/zi în soluție de 10% i.v., lent, timp de 7 zile, apoi oral, în pastile a câte 500 mg, în două prize, timp de 6 săptămâni.

Au fost urmărite și evaluate: tensiunea arterială, ritmul și frecvența cardiacă, prezența ischemiei miocardice (clinic și ECG), semnele clinice de insuficiență cardiacă, evoluția modificărilor ECG și EchoCG, capacitatea de efort.

ECG a fost efectuată la internare, peste 12 și 24 de ore, ulterior fiind repetată în fiecare zi pe parcursul spitalizării și la finele supravegherii fiind evaluate: ritmul cardiac, evoluția în timp a segmentului ST-T (revenirea acestuia la linia isoelectrică), prezența aritmiilor. În primele 24 de ore, bolnavii au fost monitorizați osciloscopic în vederea depistării tulburărilor de ritm. Examenul ecocardiografic a fost efectuat în

prima zi după spitalizare la aparatul Sim-5000 (Italy 1989), în regim M-mode, B-mode și Doppler pulsatil, fiind evaluate dimensiunea atriilor, diametrele și volumele telediastolic și telesistolice ale ventriculului stâng (VS), fracția de ejeecție a VS (prin metoda Teicholtz și metoda Simpson modificată (arie-lungime), gradul de regurgitare mitrală. Înainte de externare (în medie 10 zile) și la finele supravegherii, pe lângă parametrii menționați a fost analizată cinetica parietală segmentară în toate incidențele, conform criteriilor Societății Americane de Ecocardiografie, fiind folosită metoda standard a segmentării miocardului VS în 17 segmente. Severitatea ischemiei s-a apreciat prin gradație de la 1 la 5 (1 – normokinezie; 2 – hipokinezie; 3 – akinezie; 4 – diskinezie; 5 – anevrism). Suma punctajului segmentelor evaluate s-a divizat la numărul acestora, calculându-se indicele cineticii parietale (ICP). Examinarea a fost efectuată la aparatul Nemio CV (Toshiba 2009).

Înainte de externare bolnavii au fost supuși unui test de mers de 6 minute (TM6M), efectuat în prima jumătate a zilei, în cadrul programului obișnuit de tratament. Testul a fost repetat la finele studiului (2 luni).

Pacienții au fost supravegheați timp de 2 luni. Au fost evaluate starea clinică a bolnavului, prezența acceselor de angor pectoral, a semnelor clinice de insuficiență cardiacă, clasa NYHA, modificarea parametrilor ecocardiografici, toleranța la efort.

Analiza statistică: pentru compararea valorilor medii a fost folosit „t-test”, iar pentru compararea proporțiilor - testul „chi” pătrat. Semnificația statistică a fost reprezentată de valori $p < 0,05$.

Rezultate

Vârsta medie, distribuția conform sexului și caracteristica clinică (factorii de risc, comorbidități cardiovasculare) a bolnavilor la includerea în studiu nu s-au deosebit semnificativ între grupuri și sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica clinică a bolnavilor la includere în studiu

	Grupul I n = 35	Grupul II n = 25	P
Bărbați	74,3	76	NS
Femei	25,7	24	
Vârsta medie, ani	63,6 ± 1,6	64,1 ± 1,4	NS
IMC	28,1 ± 3,8	27,8 ± 3,3	NS
Fumător	42,8	40	NS
Istoric medical:			
Hipertensiune arterială	62,7	68	NS
Angor pectoral	32,3	36	NS
Infarct miocardic	17,1	16	NS
Antecedente de insuficiență cardiacă	20	25	NS
Diabet zaharat	20	16	NS
Afectarea arterelor membr. inf	11,4	8	NS
Accident vascular cerebral	14,3	12	NS

Legendă: IMC – indicele masei corpului.

Proporția pacienților cu infarct miocardic, cu și fără unda Q, cât și distribuția după teritoriul localizării focarului, au fost asemănătoare în grupurile comparate. Nu au fost constatate

deosebiri importante în tabloul clinic la internare și după tratamentul administrat în spital (tab. 2). Totodată, la bolnavii din grupul I au fost urmărite mai rar, în comparație cu grupul martor, tahiaritmii ventriculare (2,85% vs 16% $p = 0,05$), extrasistolie ventriculară (17,1% vs 48% $p = 0,03$), fibrilație atrială (0% vs 12% $p = 0,02$). În lotul cu Mildronat pacienții au prezentat mai rar ischemie miocardică recurentă, accese anginoase după primele 48 de ore de la spitalizare; a fost observată tendința existenței unui număr mai mic de subiecți cu avansarea insuficienței cardiace în timpul spitalizării (tab. 2).

Tabelul 2

Caracteristica clinică a bolnavilor la internare și pe parcursul spitalizării

	Grupul I n = 35	Grupul II n = 25	P
FCC	73,2 ± 9,5	75,4 ± 10,6	NS
TAS	124,7 ± 11,5	126,2 ± 12,6	
TAD	77,2 ± 6,5	78,4 ± 7,3	NS
Ritmul cardiac: sinusal	91,5	92	
fibrilație atrială	8,5	8	NS
Killip clasa > II	17,1	20	NS
Infarct miocardic cu unda Q	60	68	
fără unda Q	40	32	NS
Localizare:			
- inferior	22,8	32	
- anterior	65,8	60	NS
- circular	11,4	8	
Tahiaritmii ventriculare	2,85	16	0,05
Bloc AV tranzitor/stabil	5,7/0	8/0	NS
Fibrilație atrială paroxistică	0	12	0,02
Recidiv de infarct miocardic	0	4	NS
Angină pectorală în spital	5,7	20	0,05
Avansarea IC	14,3	24	NS
IC NYHA clasa > 2 (la externare)	16,5	20	NS
Colesterol tot., mmol/l	5,4 ± 0,1	5,6 ± 0,1	NS
LDL-colesterol	3,4 ± 0,1	3,6 ± 0,1	NS
Trigliceride	1,8 ± 0,05	2,02 ± 0,1	NS
Tratamentul în spital:			
Aspirină	100	100	NS
Beta-blocant	97	100	NS
IECA	94,3	90	NS
Statină	100	100	NS
Deces în spital	8,6	12	NS

Legendă: AV – atrioventricular; FiA – fibrilație atrială; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; IC - insuficiență cardiacă; TAS – tensiune arterială sistolică; TAD – tensiune arterială diastolică; TV – tahicardie ventriculară; VS – ventricul stâng.

Analiza evoluției în timp a segmentului ST-T a constatat o dinamică mai rapidă de revenire la linia isoelectrică la pacienții din grupul de studiu, în comparație cu lotul martor (6,8 ± 0,9 vs 10,2 ± 1,5 zile $p < 0,05$).

Parametrii ecocardiografici, la prima examinare, nu s-au deosebit statistic semnificativ la bolnavii din cele două grupuri de studiu, semnalând o lărgire a cavității ventriculului stâng în diastolă, fiind compromisă funcția sistolică cu o reducere moderată a fracției de ejeție, tulburări de cinetică regională, regurgitare mitrală. Rezultatele celor trei examene ecocardiografice, efectuate conform protocolului pe parcursul

studiului, au fost analizate în ansamblu. În ambele grupuri s-a constatat reducerea dimensiunii atriului stâng, al diametrului și volumului telediastolic VS, creșterea fracției de ejeție VS, reducerea gradului de regurgitare mitrală (tab. 3), dinamica parametrilor prezentând o diferență statistic semnificativă între grupuri în favoarea lotului cu Mildronat ($p < 0,05$).

Analiza modificărilor cineticii parietale regionale, pe parcursul supravegherii în cele două grupuri (I – de studiu și II – martor), a înregistrat reducerea numărului de segmente cu hipokinezie (cu 39% vs 19,4%) și akinezie (cu 10% vs 6%), pe lângă majorarea celor cu normokinezie (cu 40,1% vs 20,9%, respectiv). Cifra segmentelor cu diskinezie și akinezie nu s-a modificat în timp. Indexul de contractilitate parietală s-a micșorat în grupul de studiu de la 1,95 ± 0,09 la 1,75 ± 0,06 ($p < 0,01$) și în grupul martor - de la 1,96 ± 0,08 la 1,86 ± 0,04 ($p < 0,05$).

Tabelul 3

Dinamica parametrilor ecocardiografici în grupurile examinate

	Grupul I (n = 32)		Grupul II (n = 20)	
	Inițial	2 luni	Inițial	2 luni
AS mm	49,2 ± 1,2	47,1 ± 1,1	50,0 ± 1,3	48,7 ± 1,2
DTD VS mm	55,3 ± 1,3	52,5 ± 1,1*	54,8 ± 1,4	53,1 ± 1,09
VTD VS ml	171,4 ± 12,1	148,4 ± 11,7*	165 ± 11,1	155,1 ± 10,6
Fracția de ejeție VS, %	46,8 ± 1,4	51,5 ± 1,2**	47,3 ± 1,1	49,1 ± 1,2*
Regurgitare mitrală, %				
grad 0-I	10	20	10	15
grad II	65	65	60	65
grad >II	25	15	30	20

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

TM6M la externare din spital a constatat o capacitate de efort relativ mai înaltă la subiecții grupului de studiu, în comparație cu cei din grupul martor (275 ± 10,5 m vs 260 ± 14,3 m $p > 0,05$), diferența dintre rezultate atingând o semnificație statistică la 2 luni (358 ± 12,4 m vs 324 ± 11,2 m $p < 0,05$).

Rata de mortalitate intraspitalicească nu s-a deosebit în cele două grupuri (8,6% vs 12% $p > 0,05$). Toți bolnavii din grupul I, care au supraviețuit în spital și au fost externați, au rămas în viață către finele studiului (2 luni). În lotul martor, după externare din spital au decedat 2 persoane (una – subit și cealaltă – prin insuficiență cardiacă).

La vizita de control (2 luni) prezența acceselor de angor pectoral a fost constatată în proporție mai mare la bolnavii din grupul martor (40% vs 15,5% $p < 0,05$). Ultimii au relatat mai frecvent episoade de aritmie cardiacă (clinic sugestive pentru extrasistolie).

Discuții

În cadrul studiului realizat, reacții adverse la tratamentul cu Mildronat nu au fost urmărite, administrarea medicamentului a fost suportată bine de toți bolnavii. Analiza datelor clinice a constatat lipsa influenței medicamentului asupra valorilor tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace.

La bolnavii cu IMA, care pe lângă tratamentul de bază au administrat și Mildronat, au fost constatate mai puține tulburări de ritm în faza acută a bolii. Comparativ cu grupul

martor, la ei au fost semnificativ mai rar documentate aritmii ventriculare (tahicardie ventriculară, extrasistolie ventriculară) și au lipsit accesele de fibrilație atrială. Date similare privind efectul Mildronatului asupra aritmiilor la pacienții cu boală coronariană, cu insuficiență cardiacă cu sau fără diabet zaharat sunt raportate și de alți autori [6, 7, 8]. Efectele urmărite sunt expresia acțiunii de citoprotecție a Mildronatului, demonstrată și în experiment. Blocând transportul AGL neoxidați, această substanță medicamentoasă previne leziunea membranei cardiomiocitului, o stabilizează, reduce acumularea în celulă a unor produși metabolici toxici și contribuie la adaptarea funcționării acesteia în condiții de ischemie. În experiment a fost demonstrat că Mildronatul a micșorat de 5 ori conținutul carnitinei și acilcarnitinei, cunoscute pentru efectul nociv asupra membranei celulare [9, 10].

La pacienții grupului de studiu a fost observată o capacitate mai bună de efort în TM6M, în comparație cu cei din lotul martor, această diferență desemnându-se clar la examenul de la finele studiului. Datele literaturii de specialitate indică sporierea beneficiului recuperării fizice, asociate cu administrarea Mildronatului manifestată prin creșterea capacității de efort, îmbunătățirea stării generale și a calității vieții la pacienții cu infarct miocardic [11, 12].

Analiza datelor examenelor ecocardiografice consecutive a evidențiat o ameliorare a parametrelor în ambele grupuri, în perioada postinfarct, prezentată prin micșorarea dimensiunilor atriului stâng, diametrului și volumului telediastolic ale ventriculului stâng, creșterea fracției de ejeecție, reducerea regurgitării mitrale. Totodată, modificarea în timp a indicilor evaluați a fost mai convingătoare și a atins o semnificație statistică în grupul bolnavilor, care au administrat Mildronat, efect relatat și de alți autori [8, 11, 13]. Îmbunătățirea funcției de contracție a ventriculului stâng a fost reflectată și de evoluția tabloului cineticii regionale parietale a VS în perioada de supraveghere, care a demonstrat creșterea ratei segmentelor normocinetice din contul celor hipocinetice. Ameliorarea stării funcționale a cordului se poate datora restabilirii funcționale a segmentelor viabile ale miocardului hibernant și reducerii proporției porțiunii ischemiate. Efectele observate s-ar putea datora implicării Mildronatului în metabolismul energetic al miocitelor în condiții de ischemie. Mecanismul de acțiune se realizează prin diminuarea sintezei carnitinei și a precursorului acesteia – gamma-buterobetaina, ceea ce duce la reducerea transportării prin membrana mitocondriilor a AGL și activează sistemul alternativ de generare a energiei – oxidarea glucozei, care utilizează mai econom oxigenul pentru sinteza ATP. În același timp se asigură transportarea ATP la componentele celulei și se realizează adaptarea metabolismu-

lui miocitului la funcționarea în condiții de ischemie. Acumularea gamma-buterobetainei ca urmare a blocării reversibile a gamma-buterobetainhidrolazei de către Mildronat stimulează sinteza oxidului nitric, ameliorarea funcției endoteliale, reducerea agregării plachetare, vasodilatația [3, 4].

Asocierea Mildronatului la tratamentul de bază al infarctului miocardic acut s-a realizat în lotul cercetat cu ameliorarea indicilor funcționali ai miocardului ventriculului stâng postinfarct, îmbunătățirea stării clinice și a capacității de efort a pacienților, ceea ce sugerează necesitatea unor studii asupra unor grupuri mai mari de bolnavi și cu o durată mai prelungită pentru a confirma beneficiile raportate.

Bibliografie

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. 2007;1161-1179.
2. Wang W, Lopaschuk G. Metabolic therapy for the treatment of ischemic heart disease: reality and expectations. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2007;5:1123-34.
3. Бобров ВА, Боброва ЕВ, Медведенко ОН, и др. Метаболическая терапия: целесообразно ли ее применение при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Мистецтво лікування*. 2011;79:72-76.
4. Дамброва М, Дайя Д, Лиєпинш Е, и др. Биохимические механизмы действия Милдроната при ишемии. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2003;126:3-6.
5. Infarctul miocardic acut. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
6. Кучеренко ОД, Рачинский ИД. Антиаритмические эффекты Милдроната у больных ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. *Врач. Практика*. 2005;4:54-57.
7. Стаценко М, Беленкова С, Спорова О. Применение Милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Тер. Архив*. 2007;79:51-8.
8. Svanidze T, Gorgoshidze M, Tsintsadze I, et al. Effects of metabolic triad (25% polarizing solution, mildronat, preductal MR) in acute myocardial infarction. *Georgian Med News*. 2006;131:37-40.
9. Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D, et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat hearts infarction. *J Cardiovasc Pharmacology*. 2006;48:314-9.
10. Vilskersts R, Liepinsh E, Kuka J, et al. Myocardial infarction size-limiting and antiarrhythmic effects of Mildronate in the rat heart. *Cardiovasc Drug Ther*. 2009;23:281-8.
11. Беленкова С, Старкова Г, Говоруха О, и др. Влияние Милдроната на морфофункциональные параметры сердца и качество жизни в комплексной терапии сердечной недостаточности у постинфарктных больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(4, приложение):35.
12. Зуева О, Шарова В, Зуев С, и др. Эффективность ранней физической реабилитации больных острым инфарктом миокарда на фоне миокардиальной цитопротекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(6, приложение):155.
13. Зуева О. Применение ингибитора карнитинзависимого окисления жирных кислот Милдроната в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2004;4:33-34.

Динамика морфологических изменений в почках у крыс при инфекции мочевых путей

*Н. Зайкова, В. Петрович, Л. Синицина, Р. Нигуляну, П. Стратулат

Department of Nephrology Scientific Research Institute of Mother and Child
 93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +373 22 523558. e-mail: nataliazaikova@mail.ru
 Manuscript received December 28, 2011; revised January 25, 2012

N. Zaikova, V. Petrovici, L. Sinitsina, R. Niguleanu, P. Stratulat
Morphological changes in the kidney of rats in infections of urinary tract

The morphological study of rats in experimental simulations with urinary tract infections resulted in vesical ureteral reflux (VUR), and thus enabled the possibility to identify various atypical structural-anatomic changes in the renal-ureteral complex at 1, 3 and 6 months. This allowed for the establishment of the definite morphological status of the structural components of the kidneys of individuals without VUR. The severity of the morphofunctional changes in renal parenchyma is correlated with the intensity and the duration of the VUR and the inflammatory process associated with the development of tubulointerstitial fibrosis.

Key words: urinary tract infection, vesical-reflux vesico-renal, rats, experiment, tubulointerstitial fibrosis.

Реферат

При экспериментальном инфицировании мочевых путей у крыс, были установлены различные неоднотипные структурно-анатомические изменения со стороны почечно-мочеточникового комплекса на 1, 3 и 6 месяце эксперимента, а также уточнены некоторые морфофункциональные состояния структурных компонентов почек у особей без пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и при развитии ПМР. Выраженность морфофункциональных изменений паренхимы почек, взаимосвязаны со степенью тяжести ПМР и длительностью воспалительного процесса в почечной ткани, что и определяет развитие тубулоинтерстициального фиброза.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, эксперимент, тубулоинтерстициальный фиброз, крысы.

Введение

Инфекции мочевой системы относят к наиболее распространенным бактериальным инфекциям в педиатрической практике, особенно у детей раннего возраста. Высокая распространенность с неуклонным нарастанием частоты инфекций мочевой системы в детской популяции, склонность к рецидивирующему течению с развитием необратимых повреждений паренхимы почек и формированием хронической почечной недостаточности, диктуют необходимость пристального внимания к данной проблеме, позволяющая своевременно предпринять адекватные терапевтические мероприятия [1, 2, 3].

Однако актуальность проблемы инфекции мочевых путей у детей обусловлена не только его высокой распространенностью, но и большой вариабельностью клинической картины заболевания, сложностью проведения инвазивных методов диагностики, что крайне затрудняет своевременную постановку диагноза [4]. В исследованиях Dillon MJ. (1998), Caione P. (2004) были выделены факторы риска развития нефропатии такие как: мужской пол, ранний возраст ребенка, сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) с дисфункцией мочевого пузыря, рецидивирующая инфекция мочевых путей [5]. По данным Al. Souly (2008), ПМР, в сочетании с непрерывно рецидивирующим течением

пиелонефрита, приводит к сморщиванию почек в 2 раза чаще, чем у лиц с продолжительной ремиссией [6].

Имеющиеся в литературе опубликованные данные, касающиеся первичных изменений, приводящих к развитию склерозирования и сморщивания почечной ткани при инфекции мочевых путей и ПМР, противоречивы и недостаточно освещают изученность тех или иных аспектов проблемы, или полностью отсутствуют ответы на многие актуальные вопросы морфогенеза при развитии нефропатии на фоне инфекций мочевых путей и ПМР [7].

Исходя из вышеизложенного, проблема развития рефлюкс-нефропатии достаточно актуальна и противоречива, что послужило причиной проведения экспериментального исследования для изучения и сравнительного анализа патологических изменений в паренхиме почек при инфицировании мочевой системы.

Цель: установить характер и динамику морфологических изменений в почках у крыс при инфицировании мочевой системы и определить эффективность антибиотикотерапии для профилактики прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза.

Материал и методы

В экспериментальных исследованиях известен способ моделирования пиелонефрита, который воспроизводят введением суточной культуры кишечной палочки в количестве 200-500 млн. микробных тел в

просвет мочеточника, с последующей его перевязкой [8]. Согласно данным литературы *E. coli* является патогенной культурой для крыс и вызывает острый пиелонефрит [9].

Характеристика экспериментальных групп. Исследование выполнено в опытах на 9 половозрелых белых крыс-самцах, одного возраста, весом 240 ± 40 гр., на протяжении шести месяцев. Соответственно поставленной цели для выполнения экспериментального исследования подопытные животные были разделены на 2 группы:

I группа крыс (n = 6) – с инфицированием мочевых путей.

II группа (n = 3) – группа контроля.

Все подопытные особи, содержались в одинаковых условиях вивария, в отдельных клетках, хорошо вентилированной комнате при 20°C и кормились стандартной пищей. Воспроизведение бактериального пиелонефрита у особей проводилось введением суточной культуры микробных тел *E. coli* (1 мл) в мочевой пузырь через катетер (диаметром 0,2 см). В качестве бактериальной культуры использовали *E. coli* (посев мочи больного ребенка пиелонефритом). С терапевтической целью был использован антибиотик, к которому чувствительна *E. coli* (*цефатаксим*) в дозе 0,25 мг внутримышечно, в течение 5 дней через 48-72 часа после развития первых признаков пиелонефрита.

Клиническое обследование животных проводилось ежедневно, путем осмотра и контроля физических параметров. Массу тела измеряли на медицинских весах, температуру – ртутным термометром в ампулярном отделе прямой кишки. Обследование животных мы дополнили проведением микционной цистографии для клинической диагностики ПМР. Микционную цистографию проводили на 1, 3 и 6 месяцах эксперимента, путем введения 3-5 мл урографина в полость мочевого пузыря с помощью инсулинового шприца. Выведение животных из эксперимента проводилось после анестезии путем внутрибрюшинного введения 0,4 мл 5% кетамина. Взятие материала от контрольной группы проводили в динамике одновременно с экспериментальным (на 1, 3 и 6 месяцах).

Морфопатологические исследования проводились методом макро-микроскопии почечно-мочеточниковых комплексов, полученных от особей экспериментальных групп и группы контроля. Материалом для гистопатологического исследования послужили фрагменты ткани (1,0x1,0x0,5 см) почечно-мочеточникового комплекса, взятых при вскрытии животных, предварительно фиксированные в 4% и 10% растворе формалина в течение не более 12 часов.

Обработка материала в биоптатах проводилась на базе Центрального патологоанатомического отделения Научно-Исследовательского Института Охраны Здоровья Матери и Ребенка (зав. отделением В. Петрович) согласно стандартным протоколам современной гистологической технологии в следующей последовательности: обезвоживание/обезжиривание, заливка в парафин, серийная микротомия срезов, расправление и сушка срезов, окраска препаратов. Гистологические иссле-

дования проводились с использованием комплексных методов окраски: рутинный (гематоксилин-эозином), и специальных методов для определения степени развития соединительной ткани и коллагенообразования (пикрофуксином по *van Geison* и анилиновым синим по *Masson*) и гистиобактериоскопию (азур-эозином).

Оценка гистологических исследований проводилось на микроскопе „Microsc MC-300” при увеличениях: 4; 10; 20; 40.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа проведенного контроля физических параметров (общее состояние, внешний вид, поведение, пищевая возбудимость и двигательная активность), измерение массы тела и наблюдение за температурными кривыми, не выявило каких либо существенных отклонений у животных контрольной группы. В экспериментальной группе клиническая картина острого пиелонефрита развилась через 48-72 часа (появилась вялость, отказ от еды, температура).

Микционная цистография проведена на 1, 3 и 6 месяцах от начала эксперимента. Рентгенологические признаки II-III степени ПМР наблюдались в 1 случае спустя 3 месяца эксперимента, и в 1 случае – ПМР III-IV степени через 6 месяцев (33,3%).

Исследование образцов почечно-мочеточниковых комплексов контрольной группы, проведенных на 1, 3 и 6 месяцах эксперимента, не выявили каких либо макроскопических или гистологических отклонений, что послужило объективным критерием для сравнения процессов происходящих в паренхиме почек в экспериментальной группе с диагностированным и не диагностированным ПМР на протяжении всего указанного времени (рис. 1).

На 1 месяце эксперимента во время вскрытия 2 особей с отсутствием ПМР на микционной цистографии, выявили симметричное незначительное увеличение почек в размерах. Капсула блестящая, сохранена нормальная анатомическая форма и поверхность почек. Топографическая структура почечно-мочеточникового комплекса не отличалась от *контрольной группы*. Паренхима почек с сохранением дифференциации на зоны. У одной особи отмечалось незначительное расширение отдельных чашечек и полнокровие интралобулярных сосудов, а также различная степень гиперемии слизистой лоханок. При гистологическом исследовании чашечно-лоханочных сегментов, определялись полиморфно-клеточные воспалительные инфильтраты, различной степени выраженности, в виде очаговых или псевдофокулярных структур (рис. 2).

Со стороны канальцевой части нефрона, наблюдались незначительные патологические изменения, в виде сегментарных расширений и явлений умеренной атрофии нефротелия в основном на уровне отдельных извитых канальцев кортикальной зоны. Гломерулы незначительно увеличены за счет полнокровия капилляров сосудистых клубочков (рис. 3). В медулярной зоне отмечались

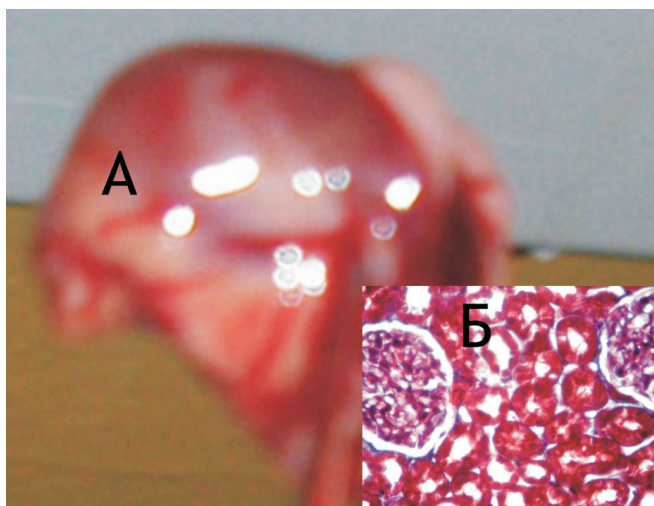


Рис. 1. Макро-микроскопический аспект почки крысы из контрольной группы на 6 месяце. А) макропрепарат почки; Б) гистопрепарат кортикальной зоны паренхимы почки в норме. × 200. Окраска по Masson.

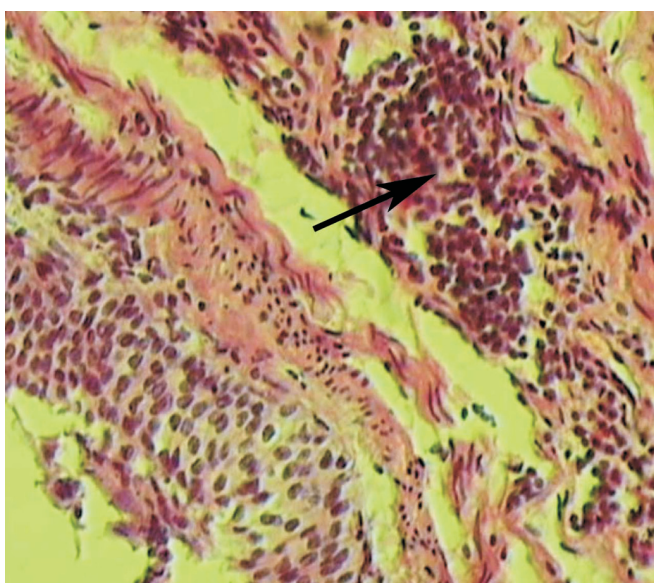


Рис. 2. Очаговые лимфоидно-клеточные инфильтраты на уровне чашечек у крыс с инфицированием мочевого пузыря на 1 месяце исследования. × 200. Окраска Н.-Е.

очаговые полиморфно-клеточные воспалительные инфильтраты с вовлечением и тубулярной части нефрона. В кортикальной зоне отмечались воспалительные изменения в виде мелкоочаговой клеточной инфильтрации (рис. 4) в субкапсулярной зоне с сегментарной атрофией нефрона и клеточной инфильтрацией лимфоидного характера и, в меньшей степени, присутствие клеток гранулоцитарного ряда.

У 1 особи без признаков ПМР, исследуемой через 3 месяца эксперимента, макроскопические изменения были аналогичны образцам на 1 месяце. Микроскопически определялась более выраженная полиморфноклеточная инфильтрация радиального характера, чаще подэпители-

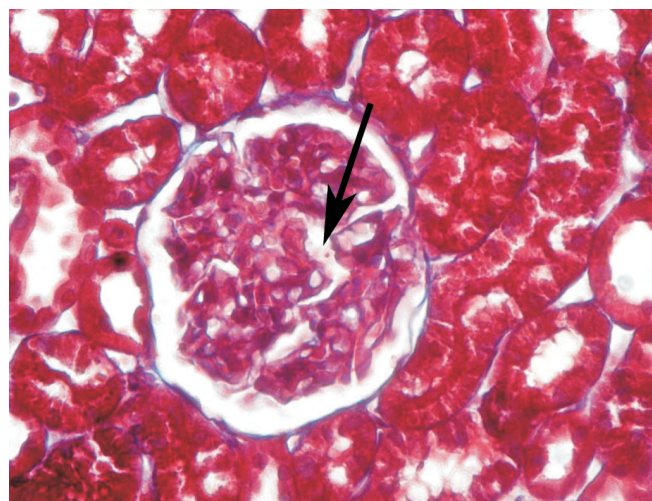


Рис. 3. Умеренная гиперплазия клубочков за счет полнокровия сосудисто-капиллярного компонента. × 200. Окраска по Masson.

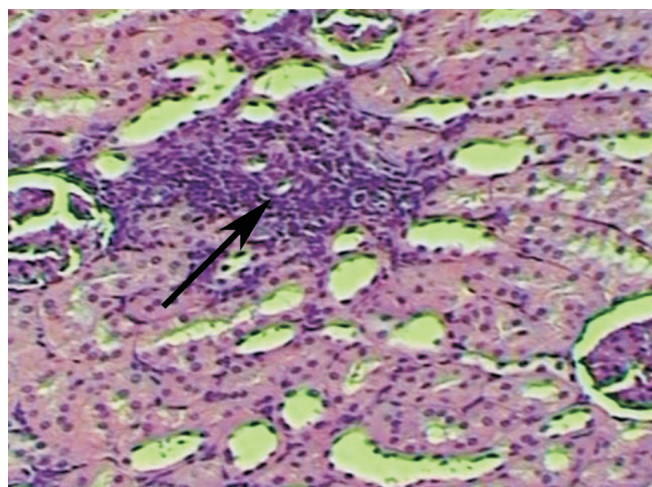


Рис. 4. Очаговая лимфоцитарно-клеточная инфильтрация интерстиция с атрофией канальцев. × 100. Окраска Н.-Е.

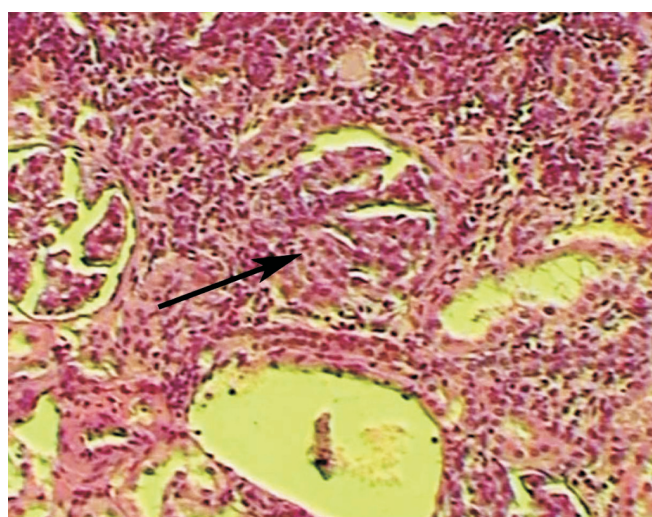


Рис. 5. Очаговая лобулярная реструктуризация гломерулярного комплекса с выраженной воспалительной инфильтрацией. × 200. Окраска Н.-Е.

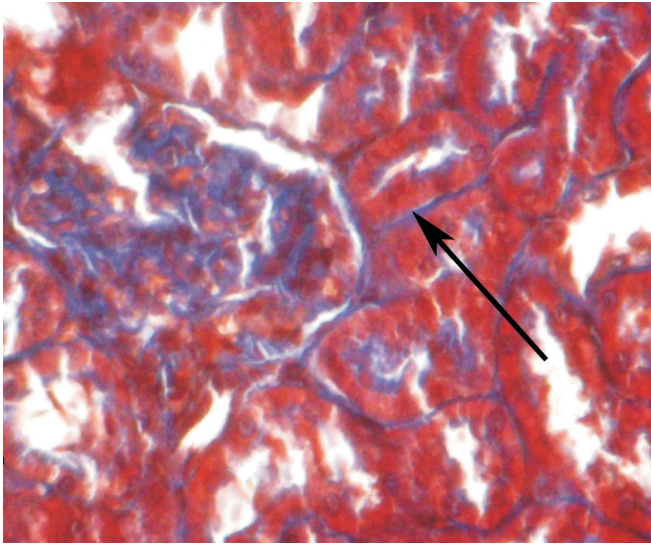


Рис. 6. Слабовыраженное утолщение базальной тубулярной мембраны. × 200 Окраска Н.-Е.

ально с распространением в интерстиций и с вовлечением тубулярного нефрона с сегментарной его атрофией.

Следует отметить, что воспалительный процесс часто распространялся на юкстамедуллярную и кортикальную зоны, но большей интенсивности, по сравнению с изменениями на 1-ом месяце. Несмотря на антибиотикотерапию, отмечалась выраженность воспалительных процессов в интерстиции, в некоторых участках отмечались пролиферативные процессы с лобулярной реструктуризацией клубочков (рис. 5). При окрашивании пикрофуксином по *van Geison* в области воспалительных инфильтратов параллельно с атрофией тубулярного нефрона, наблюдались слабовыраженные процессы склерозирования паренхимы. При окраске по Масону в отдельных клубочках отмечалось минимальное очаговое утолщение базальной гломерулярной мембраны за счет склероза, а также сегментарное утолщение базальной мембраны соответствующих нефронов (рис. 6). В просвете канальцев и в отдельных капиллярах клубочков отмечались единичные лейкоциты. В сосудах артериального типа наблюдались явления пролиферации эндотелия, отмечалось незначительное полнокровие венозной капиллярной сети.

У одной крысы с ПМР II-III степени, почки были умеренно увеличены, определялась различной степени «пестрота» почечной паренхимы, с преобладанием желтовато-белесоватого и желтовато-зеленого цветового оттенка. Капсула почек незначительно утолщена, местами отделялась с трудом. На разрезе корковое и мозговое вещество сохраняют дифференциацию, чашечно-лоханочный комплекс умеренно расширен. В чашечно-лоханочном сегменте определялись воспалительные изменения в виде микроэрозий уротелия, лейкопедеза с мелкими лейкоцитарными инфильтратами и более выраженными процессами склерозирования (рис. 7), мышечный слой незначительно гипертрофирован. В тубуло-интерстициальной зоне наблюдались воспа-

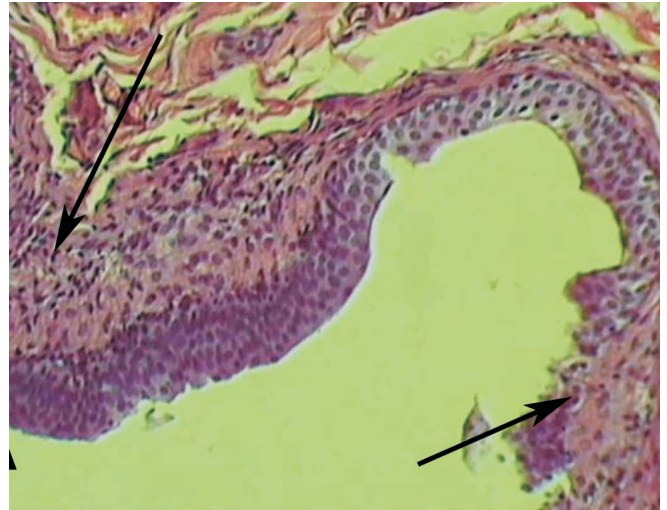


Рис. 7. Продуктивный процесс на уровне чашечек с наличием мелких эрозий уротелия. × 200. Окраска Н.-Е.

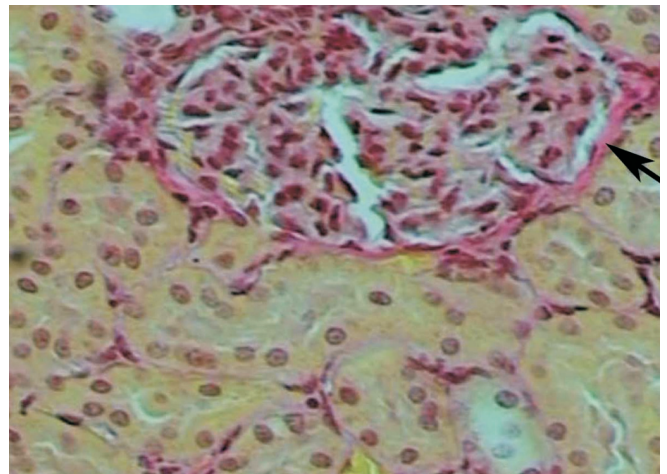


Рис. 8. Умеренный склероз перигломерулярной капсулы клубочка. × 200. Окраска Van Geison.

лительные и склеротические изменения в виде перитубулярных и псевдофоликулярных структур с наличием лейкоцитов как в канальцах клубочков, так и в интерстиции. Параллельно с полнокровием сосудов паренхимы и гломерулярных капилляров, наблюдался незначительный фокальный сегментарный гломерулосклероз и гораздо чаще склероз перигломерулярной капсулы (рис. 8), с умеренной активацией фибробластов на уровне интерстиция и стаз перитубулярных капилляров.

На 6 месяце эксперимента у особи без ПМР, при минимальных макроскопических изменениях почек и незначительной атрофии папиллярной зоны отмечалось расширение просвета канальцев с вовлечением как собирательных, так и остальных сегментов нефрона, различная степень дистрофии нефротелия, с наличием единичных фиброзных спаек. В просвете лоханки наблюдалось серозно-белковое гомогенное содержимое с примесью клеточных элементов (рис. 9). На уровне чашечек определялась более выраженная полиморфноклеточная инфильтрация, по сравнению с образцами почек крыс

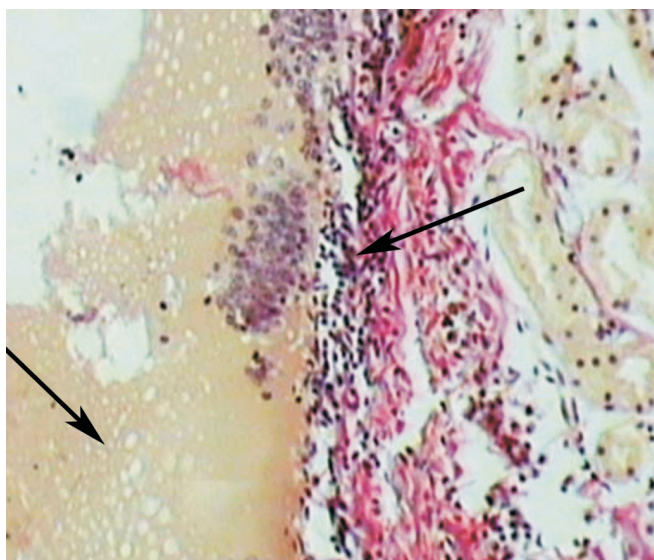


Рис. 9. Микроскопические изменения в области лоханок, серозно-белковый экссудат и выраженная клеточная инфильтрация. × 200. Окраска Van Geison.

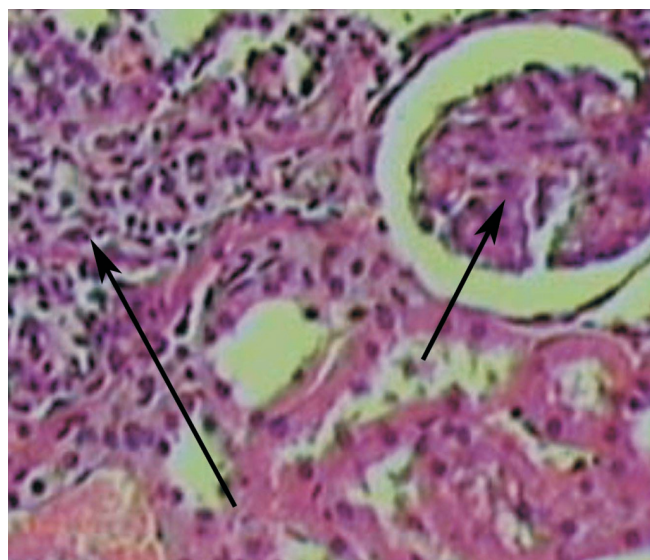


Рис. 10. Перигломерулярный интерстициальный инфильтрат. × 200. Окраска Н.-Е.

предыдущих месяцев. На уровне тубуло-интерстиция, воспалительный клеточный инфильтрат носил очаговый или радиальный характер с тотальным вовлечением отдельных нефронов или даже групп нефронов. Гломерулярные комплексы измененных нефронов были с расширенной перигломерулярной капсулой, некоторые клубочки склерозированы с незначительным полнокровием (рис. 10). Только в 10-15% случаев они сохраняли свою нормальную структуру с незначительным очаговым утолщением ее мембраны.

У 1 особи с ПМР, почки увеличены в размерах, капсула тусклая, местами замечены участки фиброза. Воспалительный процесс чаще наблюдался на уровне чашечно-лоханочных сегментов с преобладанием умеренной полиморфноклеточной или лимфоцитарной инфильтрации. Папиллярная зона была сглажена и деформирована. Параллельно с расширением и атрофией некоторых извитых канальцев, наблюдались отдельные диспластические изменения нефротелия в виде разобщения поверхности нефротелия по типу «языки пламени» (рис. 11), с разной степенью выраженности клеточной инфильтрации и склерозированием интерстиция (рис. 12).

Со стороны гломерулярного комплекса отмечались полнокровие, стаз капиллярной сети чередующихся со склерозированием отдельных клубочков и с сегментарным утолщением мембраны за счет склероза и гиалиноза.

Надо отметить, что при гистологическом исследовании параллельно проводилась гистиобактериоскопические исследования на выявление бактериально-грибковых возбудителей. В результате проведенных исследований окраской препаратов методом азур-эозин не было обнаружено бактериальных агентов ни у одной особи при всех сроках исследования.

Полученные результаты сравнительного гистологического анализа свидетельствуют о том, что параллельно

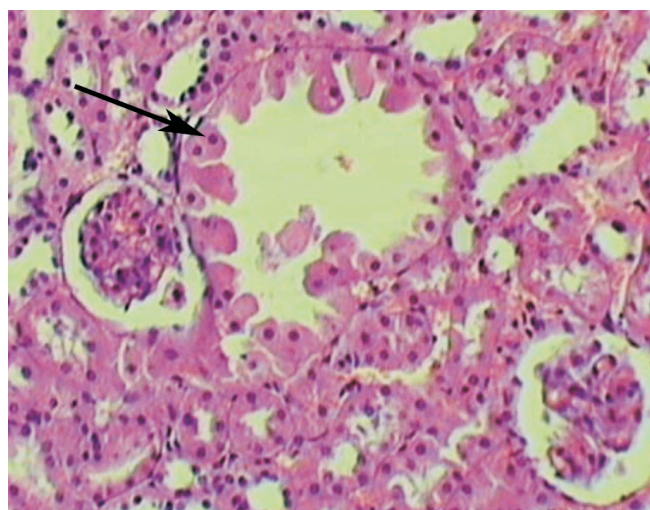


Рис. 11. Микроскопические исследования в виде языков пламени на уровне канальцев. × 100. Окраска Н.-Е.

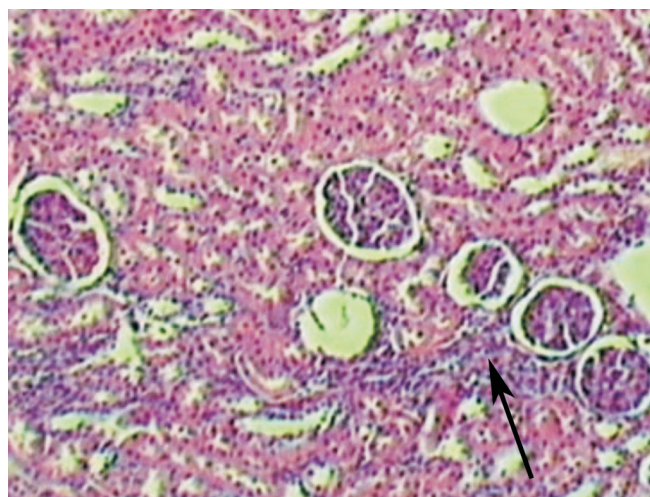


Рис. 12. Интерстициальный умеренный клеточный инфильтрат × 100. Окраска Н.-Е.

с развитием пиелонефрита, вследствие бактериального инфицирования, имеет место пролиферативный гломерулит, что по всей вероятности, обусловлено токсическим воздействием бактерий на почечную ткань. Даже при отсутствии бактериального агента, имеет место стойкое персистирование воспалительного процесса в чашечно-лоханочной системе, несмотря на проводимое антибактериальное лечение, что часто сочетается со вторичными повреждениями и процессами фибрилогенеза со стороны тубуло-интерстициального и сосудистого компонентов почки, интенсивность которых отмечена на 3-6 месяце исследования.

Таким образом, в результате проведенного экспериментального исследования установлено, что при инфицировании мочевой системы, возникшие воспалительные процессы, в различной степени захватывают все компоненты почечно-мочеточникового комплекса с неоднородными макромикроскопическими изменениями, чаще на стороне ПМР. Уже начиная с 1 месяца эксперимента, сосудистый компонент характеризовался гипертрофией стенки внутрпочечных артериол, незначительным утолщением интимы, периваскулярным фиброзом, а также выраженным кровенаполнением перитубулярных и гломерулярных капилляров, что в большой степени характеризует развитие гипертензивного синдрома. Следует отметить, что нарастание патологических изменений со стороны сосудов является следствием прямого воздействия бактериально-токсического фактора на интиму сосудов с развитием дистрофически-ишемических повреждений, с развитием интерстициального склероза, о чем свидетельствует его распространенность одновременно с нарастанием степени рефлюкса.

Пролиферативные изменения и наличие клеточного компонента гранулоцитарного ряда – лейкоцитов, выявленные даже на 6 месяце исследования, свидетельствуют как об активности остаточных постинфекционных изменений, так и о вновь образующихся паренхиматозных повреждениях (чаще при ПМР), несмотря на проведенную антибактериальную терапию, что характеризует прогрессирование морфологических изменений почечной паренхимы.

Немаловажным моментом, согласно результатам эксперимента, имеет и временной фактор, что определяет не только степень выраженности морфологических процессов, но и степень снижения компенсаторных возможностей невовлеченных участков нефрона. Последовательность возникновения морфологической картины постинфекционного пиелонефрита и его тенденция к хронизации на фоне нарушения уродинамики, в большой степени предопределяет развитие нефропатии и ее исход в хроническую почечную недостаточность. Аналогичные результаты были отмечены и в работах отображающих другие фундаментальные исследования [10]. В работе Singal A. и соавт. (2005) [11] в эксперименте на 45 взрослых крысах после введения *E. coli* в почечную паренхиму были выявлены различные морфологические изменения

в почках через 48 часов, 7 дней и 6 недель. Морфологическое исследование проводилось до и после антибактериального лечения. Авторы отметили что, несмотря на проводимое лечение, были обнаружены сливающиеся линейные очаги воспаления и почечные рубцы на стороне введения инфекции, полиморфноклеточные воспалительные инфильтраты, микроабсцессы, бактериальные колонии и деструкция канальцев. Eva Serlachius и соавт. (1997) [11] после введения *E. coli* в мочевой пузырь взрослым мышам, уже на 4 день микроскопически наблюдали видимые лейкоцитарные инфильтраты между лоханкой и чашечками, а в кортикальной зоне были определены участки некроза и пролиферация с образованием почечных рубцов.

Таким образом, результаты проведенных нами экспериментальных исследований у крыс при инфицировании мочевых путей, выявили различную степень структурных нарушений, возникших в пораженной почке без развития ПМР и при ПМР. Интенсивность и обратимость этих изменений находится в определенной зависимости от своевременного терапевтического воздействия на эти механизмы. Новая диагностическая информация окажется весьма полезной для правильной интерпретации патологического процесса, назначения адекватного лечения, осуществления контроля над проводимой терапией и прогнозирования течения заболевания.

Выводы

1. При инфицировании мочевой системы, воспалительный процесс захватывает в различной степени тубуло-интерстициальную ткань, отмечаются стойкие сосудистые нарушения и прогрессируют процессы склерозирования.
2. Установлено, что у части крыс при инфицировании мочевых путей развивается ПМР, с формированием вторичных постинфекционных диспластических процессов со стороны нефротелия, и наблюдается сочетание прогрессирующего пиелонефрита с пролиферативным гломерулитом.
3. Выраженность морфофункциональных изменений паренхимы почек, взаимосвязаны со степенью тяжести ПМР и длительностью воспалительного процесса.

Литература

1. Вербицкий ВИ, Чугунова ОЛ, Яковлева СВ, и др. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2002;3:4-9.
2. Harmsen M, Wensing M, Braspenning J, et al. Management of children's urinary tract infections in Dutch family practice: a cohort study. *BMC Fam. Pract.* 2007;13:8-9.
3. Caione P, Villa M, Capozza N, et al. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 2004;93:1309-1312.
4. Пекарева НА, Пантелеева ЕЮ, Лоскутова СА, и др. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Педиатрия*. 2008;31-36.
5. Dillon MJ, Goonasekera CD. A reflux nephropathy. *J. Am. Soc Nephrol.* 1998;9:2377-2383.

6. Soylu AI, Belde Kasap, Mehmet Turkmet. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.* 2008;23:2227-2232.
7. Hodson C, Maling T, McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol.* 1975;48(13):1.
8. Лопухин ЮМ. Экспериментальная хирургия. М.: Медицина, 1971;224.
9. Khalil A, Brauner A, Bakhiet M, et al. Cytokine gene expression during experimental *Escherichia coli* pyelonephritis in mice. *J Urol.* 1997;158(4):1576-80.
10. Singal AK, Bajpai V, Dinda AK. Blockade of Renin-Angiotensin system blunts the fibrotic response in experimental acute pyelonephritis. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons.* 2005;10:20-24.
11. Serlachius E, Sundelin B, Eklof A. Pyelonephritis provokes growth retardation and apoptosis in infant rat renal cortex. *Kidney Int.* 1997;51:1855-62.

Testarea experimentală *in vivo* a biocompatibilității plaselor chirurgicale, utilizate în chirurgia reconstructivă a peretelui abdominal

A. Bour, *R. Targon, V. Vataman

Course of Surgery of the Faculty of Dentistry, Department of Morphopathology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322514834. e-mail: romtargon@yahoo.com

Manuscript received January 05, 2012; revised February 05, 2012

***In vivo* evaluation of the biocompatibility of the prosthetic meshes used for abdominal wall reconstruction**

The purpose of this study was to compare biological tissue response to three types of surgical mesh. In the present study a low-weight macroporous polypropylene mesh (PPLW) was compared to heavy-weight microporous polypropylene mesh (PPHW) and polyethylene terephthalate (PET) mesh. All three types of surgical non-absorbable mesh with different pore size were implanted in an preperitoneal position in the abdominal wall of 60 rats. Five animals per group were sequentially sacrificed at 7, 14, 30 and 90 days after implantation. The mesh samples were investigated by light microscopy. The morphometric parameters of the mesh area and surrounding host tissue were examined in regard to the inflammatory infiltrate, the number of granulocytes, macrophages, giant cells, fibroblasts, collagen deposition and neo-angiogenesis. Conclusions: the experimental data confirmed the development of the chronic inflammatory foreign body reaction at the interface to all three types of implanted meshes. Polypropylene meshes tended to induce higher acute inflammatory reaction and connective tissue formation, while polyethylene terephthalate mesh tended to induce the giant cell type of foreign body reaction. The experimental data confirmed an improved biocompatibility and superior integration in recipient tissue for the „low weight” polypropylene mesh with large pores.

Key words: polypropylene mesh, polyethylene terephthalate mesh, foreign body reaction, tension-free hernia repair.

Экспериментальная оценка биосовместимости различных типов сетчатых эндопротезов, используемых в реконструктивной хирургии брюшной стенки

Целью данного исследования является сравнение биосовместимости сетчатых протезов различных по структуре полимера и его текстильным свойствам. В статье были проанализированы сравнительные результаты имплантации 3 типов сетчатых протезов: «легкого» макропористого эндопротеза-сетки из полипропилена, «тяжелого» полипропиленового эндопротеза-сетки с малым диаметром пор и полиэфирного полифиламентного сетчатого эндопротеза. Все три вида сетчатого эндопротеза были имплантированы преперитонеально в брюшную стенку лабораторных крыс (n = 60). Животные выводились из эксперимента на сроках 7, 14, 30 и 90 суток с момента операции. Полученные гистологические срезы были исследованы посредством световой микроскопии. Посредством морфометрического анализа проводилась сравнительная оценка степени выраженности воспалительного инфильтрата, числа полиморфоядерных лейкоцитов, макрофагов, гигантских клеток инородных тел, фибробластов, синтеза коллагена и ангиогенеза. Выводы: экспериментальные данные подтверждают развитие хронической воспалительной реакции типа «реакции инородного тела» в ответ на имплантацию всех трех типов сетчатых протезов. В то же время, воспалительная реакция, в ответ на имплантацию каждого из протезов, имеет свои характерные особенности. Монофиламентные эндопротезы-сетки из полипропилена способны на начальном этапе индуцировать развитие острой воспалительной реакции по полиморфоядерному типу с последующим формированием соединительной ткани. Эндопротезы-сетки из полиэфирного волокна провоцируют умеренную воспалительную реакцию гигантоклеточного типа. Вместе с тем, фиброгистиоцитарная реакция и накопление волокон коллагена менее выражены. Данные экспериментального исследования позволяют сделать вывод о том, что «легкие» макропористые полипропиленовые сетчатые протезы обладают рядом преимуществ с точки зрения их биосовместимости и степени интеграции в ткани реципиента.

Ключевые слова: полипропиленовый сетчатый протез, гранулема инородного тела, ненатяжная герниопластика.

Introducere

În ultimii ani, succesele chirurgiei reconstructive a peretelui abdominal au fost condiționate de apariția tehnicilor chirurgicale moderne, bazate pe principiul utilizării materialelor alopplastice. Anual, pe arena mondială se implantează peste 1 mln de plase sintetice [5]. Odată cu popularizarea trendului de hernioplastie aloplastică, în literatura de specialitate au apărut date despre complicațiile, condiționate de implantele sintetice (seromul, infectarea protezei, formarea fistulelor, migrarea protezei, neuropatie postoperatorie, etc.) [8, 11, 13]. Deseori, datele lucrărilor experimentale care reflectă problema de biocompatibilitate a materialelor alogene sunt contradictorii [4, 10]. Conform ultimelor date, toleranța biologică a materialelor implantate este condiționată de structura polimerică și proprietățile textile ale implantului. Modificarea densității și porozității plasei sintetice poate influența gradul de reacție inflamatoare și activitatea fibroblastică a țesuturilor recipientului [5, 6, 9, 12].

Scopul studiului

Testarea experimentală a biocompatibilității plaselor chirurgicale, utilizate în chirurgia reconstructivă a peretelui abdominal. Evaluarea comparativă a răspunsului inflamator local, a activității fibroblastice și integrării protezei în țesuturile recipientului.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 60 de cobai (m.c. 250-350 gr.), aflați în condiții identice de trai și alimentație, în acord cu directiva 86/609/EEC. Animalele de laborator au fost randomizate în 3 grupuri (n = 20). La fiecare grup a fost implantat unul din cele 3 tipuri de plase chirurgicale: monofilament de polipropilenă Promesh T[®], (Heavy-weight polipropilene mesh – PPHW), monofilament de polipropilenă Esfil Light (Light-weight polipropilene mesh – PPLW), multifilament de polietilenă tereftalată Eslan (polyethylene terephthalate mesh – PET). Caracteristica plaselor chirurgicale este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica plaselor chirurgicale implantate

Plasa chirurgicală	Promesh T [®] (PPHW)	Esfil Light (PPLW)	Eslan (PET)
Producătorul	„Surgical IOC”, Franța	„Lintex”, Rusia	„Lintex”, Rusia
Materialul	100% PP	100% PP	100% PET
Structura	monofilament/hidrofob	monofilament/hidrofob	multifilament/hidrofil
Împletirea	simetrică	simetrică	simetrică
Grosimea firului (mcm)	112	90	40
Grosimea fileului (mm)	0,6	0,38	0,3
Dimensiunea porului (mm)	1.04	1.5	1,8
Densitatea relativă (g/m ²)	62	34	40
Porozitatea %	80	92	89

Procedeul chirurgical

Sub protecția anesteziei combinate (ketaminul hidrohlorid 80 mg/kg și diazepamul 5 mg/kg i/p), în condiții aseptice a fost efectuată incizia pielii și țesutului adipos celular subcutanat, disecția mușchilor recti abdominali cu crearea spațiului preperitoneal. Ulterior, a fost implantată proteza cu dimensiunile 1.0 x 2.0 cm, în poziție „in-lay/onlay”, fixarea plasei chirurgicale - cu suturi identice structurii polimerului. Plaga suturată cu sutură continuă PGA 3.0.

Perioada de supraveghere

Pe toată perioada studiului experimental animalele de laborator au fost examinate zilnic în scopul monitorizării macroscopice a complicațiilor locale și sistemice. 5 animale din fiecare grup au fost sacrificate la a 7-a, 14-a, 30-a și 90-a zi după implantarea protezei. Animalele au fost eutanasiate imediat după prelevarea explantelor.

Studiu morfologic

Sub protecția anesteziei combinate (ketamin/diazepam) protezele au fost explantate în bloc cu țesuturi adiacente. Blocurile de țesuturi prelevate au fost studiate macroscopic, apoi fixate în formol neutru 0%, secțiunile histologice 3 μ realizate din fragmentele de biopsie, incluse în parafină au fost colorate prin 2 metode utilizate frecvent: hematoxilina-eozină și van Gieson pentru evidențierea electivă a fibrelor de collagen. Tehnica histologică clasică utilizată – microscopia fonică. Cu scopul evaluării morfometrice a fost utilizată analiza semcantitativă. Au fost examinate 10 câmpuri vizuale din 3 secțiuni obținute din fiecare bloc de țesuturi prelevate. Densitatea celulară (granulocite polimorfonucleare, limfocite, macrofage, celule gigante) a fost măsurată în fiecare secțiune din 10 câmpuri vizuale semcantitativ de la 0 până la 3 (0 - nu sunt; 1 - puțin; 2 - mediu, 3 - mult). Deasemenea, semcantitativ au fost evaluate: densitatea fibroblastică, depozitarea fibrelor de collagen și neoangiogeneza.

Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului GraphPad InStat 3. Pentru analiza statistică a datelor a fost utilizată statistica descriptivă și interferențială. Media aritmetică (M), abaterea standard (σ) și eroarea standard a mediei (m) au fost calculate pentru variabile numerice (grupul de 5 animale). Confirmarea normalității datelor a fost efectuată cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov. Ipoteza egalității valorilor medii a fost verificată cu ajutorul testului de comparare Student (t) cu probabilitatea critică bidimensională pentru grupuri independente cu repartiția normală. Testul Mann Whitney (U) cu probabilitatea critică bidimensională a fost utilizat pentru grupuri independente care nu au îndeplinit condițiile testului t independent. Valoarea p < 0.05 a fost considerată ca statistic semnificativă.

Rezultate

La supravegherea animalelor de laborator s-a constatat regenerarea secundară a plăgilor în 11,6% cazuri în grupul Eslan (PET), 10 % cazuri în grupul Promesh T[®] (PPHW), 5 % cazuri în grupul Esfil Light (PPLW). Rezultatele examenului macroscopic sunt prezentate în fig. 1.

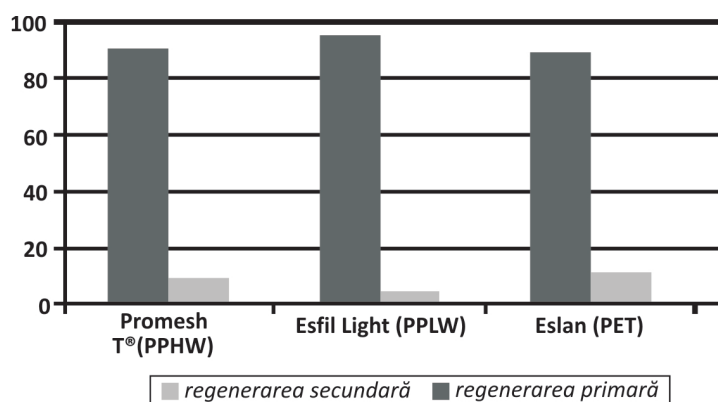


Fig. 1. Regenerarea plăgii după implantarea plaselor chirurgicale.

Analiza morfologică a blocurilor de țesuturi prelevate

Implantarea plasei chirurgicale Promesh T[®] (PPHW) provoacă o reacție inflamatoare acută. Analiza morfologică a secțiunilor prelevate la a 7-a zi după implantare constată o infiltrare difuză a țesuturilor în jurul protezei cu elemente celulare polimorfe, edemul seros. În infiltrat sunt prezente leucocite polimorfonucleare, limfocite și macrofage (fig. 2a). La a 14-a zi edemul seros regresează, se constată proliferarea țesutului de granulație, bogat în elemente celulare polimorfe, în jurul firelor de polipropilenă, numărul leucocitelor polimorfonucleare se micșorează, prevealează limfocitele și macrofagele. La a 30-a zi după implantare se observă țesut de granulație în curs de maturizare în jurul firelor de polipropilenă, persistă un component celular bogat, fibrele colagenice înconjoară grupurile de fire protetice. Peste 90 de zile se constată formarea țesutului conjunctiv fibrilar, persistă componentul celular cu predominarea macrofagelor și celulelor gigante, fibrele colagenice înconjoară firele protetice cu formarea capsulei conjunctive dense (fig. 2b, [vezi imagini color la pagina 76](#)).

La etapa inițială după implantarea plasei sintetice Esfil Light (PPLW) se constată o reacție inflamatoare moderată. Morfologia secțiunilor prelevate la a 7-a și a 14-a zi după implantare confirmă prezența componentului polimorfonuclear al infiltratului celular redus (fig. 3a). Răspunsul inflamator evoluează în formarea țesutului de granulație. Peste 30-90 de zile de la implantare apare un țesut conjunctiv fibrilar, cu conținut redus de elemente celulare; fibrele de colagen înconjoară firele protetice, dar și infiltrază plasa (fig. 3b).

Răspunsul inflamator, provocat de implantarea plasei chirurgicale Eslan (PET), este moderat. Datele morfologice la a 7-a zi după implantare afirmă prezența infiltratului celular cu predominarea macrofagelor și limfocitelor, numărul leucocitelor polimorfonucleare este redus. La a 14-30 zi se determină un țesut de granulație bogat în celule gigante de „corpi străini” în jurul fibrelor de polietilen tereftalat (fig. 4a). Peste 90 de zile țesutul conjunctiv fibrilar înconjoară fibrele protezei, pătrunde parțial printre ele, persistă infiltrația inflamatoare cu predominarea reacției gigantomocelulare (fig. 4b). Gradul de depozitare a fibrelor de colagen este mai redus comparativ cu plasele din polipropilenă.

Rezultatele evaluării morfometrice a procesului inflamator și comportamentul țesuturilor adiacente sunt reflectate în ta-

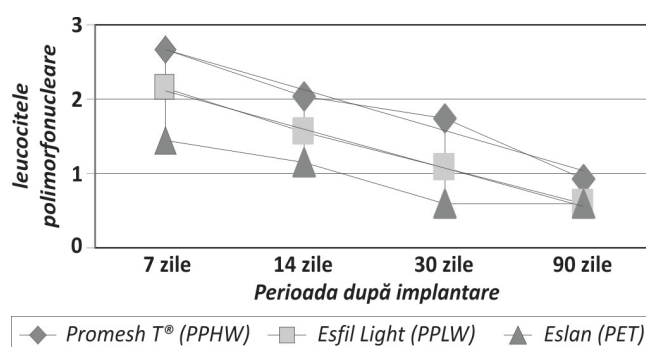


Fig. 5. Dinamica morfometriei leucocitelor polimorfonucleare.

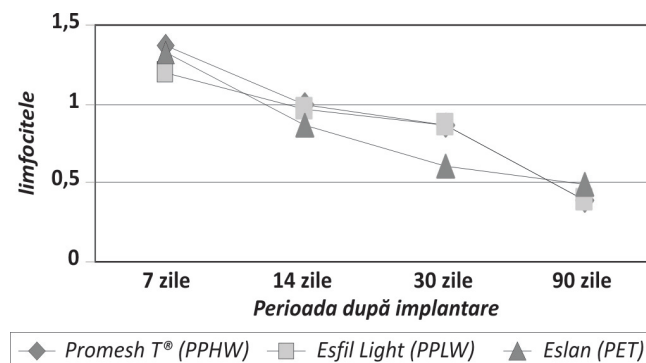


Fig. 6. Dinamica morfometriei limfocitelor.

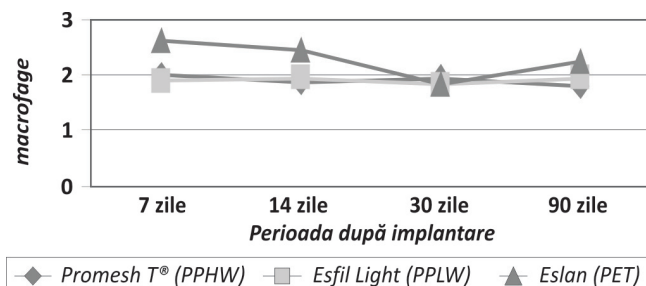


Fig. 7. Dinamica morfometriei macrofagelor.

belele 2-5. Reacția polimorfonucleară este mai pronunțată în secțiunile histologice ale ambelor plase de polipropilenă față de plasa Eslan (PET) ($p < 0.05$ la a-7a, a 14-a și a 30-a după

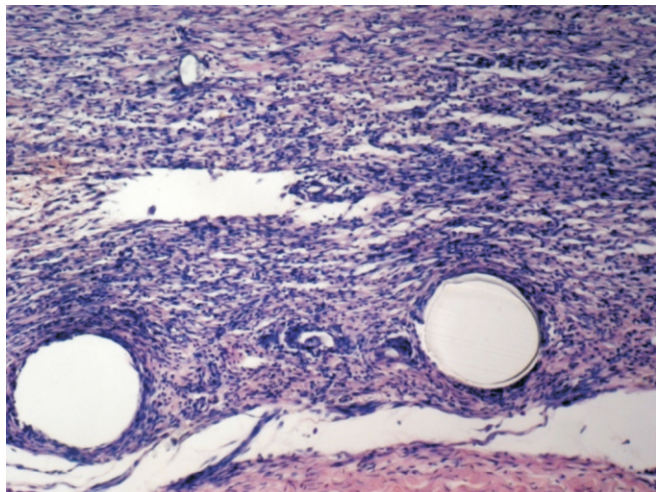


Fig. 2a. Proliferarea țesutului de granulație bogat în elemente celulare polimorfe în jurul firelor Promesh T[®] (PPHW), sunt prezente leucocite polimorfonucleare, limfocite și macrofage. Colorație hematoxină-eozină.

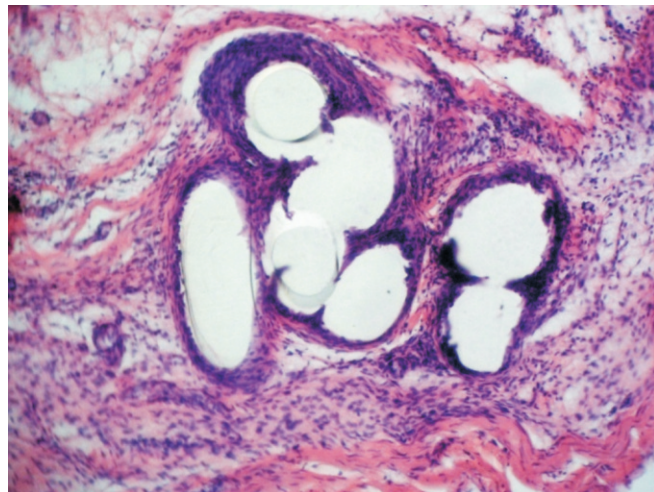


Fig. 2b. Țesut de granulație în curs de maturizare în jurul firelor Promesh T[®] (PPHW); persistă un component celular bogat; fibrele colagenice înconjoară grupuri de fire protetice. Colorație hematoxină-eozină.

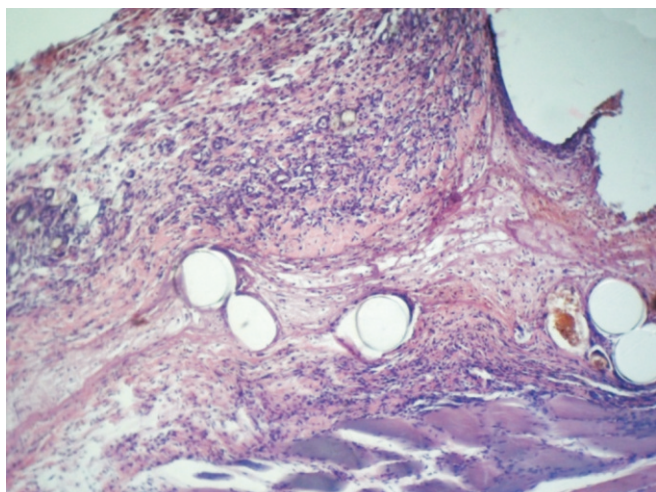


Fig. 3a. Țesut de granulație în jurul firelor Esfil Light (PPLW), componentul celular este mai redus. Colorație hematoxină-eozină.

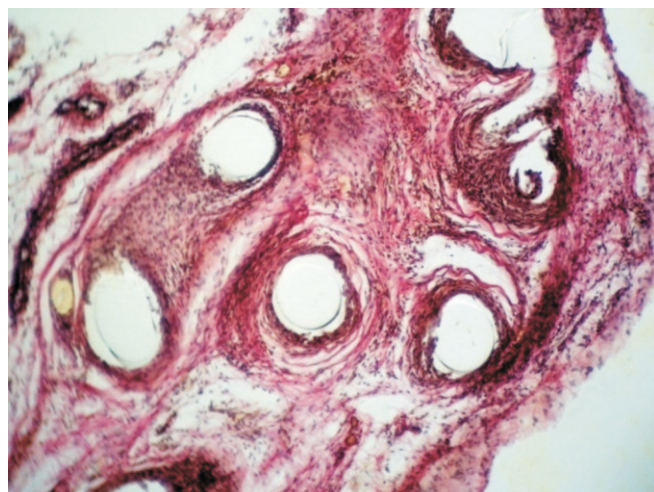


Fig. 3b. Țesut conjunctiv fibrilar, cu conținut redus de elemente celulare; fibrele colagenice înconjoară firele Esfil Light (PPLW), dar și infiltrază plasa. Colorație picrofuxină (van Gieson).

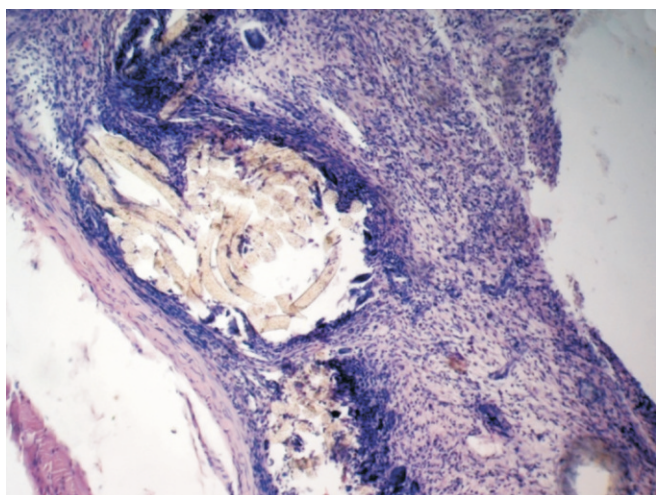


Fig. 4a. Țesut de granulație bogat în celule gigante de „corpi străini” în jurul firelor Eslan (PET). Colorație hematoxină-eozină.

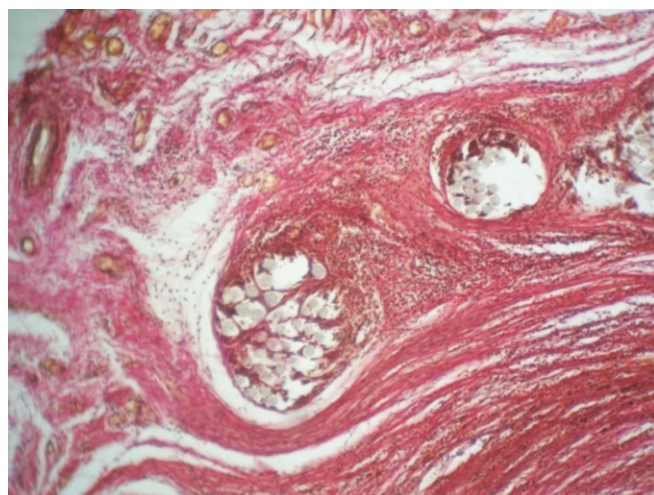


Fig. 4b. Țesutul conjunctiv fibrilar înconjoară firele Eslan (PET), parțial pătrund printre ele, persistă infiltrația inflamatoare cu predominarea reacției gigantocelulare. Colorație picrofuxină (van Gieson).

Tabelul 2

Rezultatele morfometriei secțiunilor histologice (M ± m)

Indexul morfometric	Perioada după implantare (zile)	Promesh T® PPHW	Esfil Light PPLW	Eslan PET
Leucocite polimorfonucleare	7	2.68 ± 0.05	2.15 ± 0.06	1.43 ± 0.06
	14	2.02 ± 0.06	1.56 ± 0.07	1.15 ± 0.0
	30	1.74 ± 0.04	1.086 ± 0.03	0.6 ± 0.024
	90	0.94 ± 0.05	0.59 ± 0.46	0.6 ± 0.06
Limfocite	7	1.37 ± 0.03	1.19 ± 0.011	1.33 ± 0.004
	14	1 ± 0.02	0.96 ± 0.01	0.86 ± 0.028
	30	0.86 ± 0.046	0.86 ± 0.04	0.61 ± 0.024
	90	0.39 ± 0.02	0.39 ± 0.016	0.49 ± 0.028
Macrofage	7	1.98 ± 0.04	1.92 ± 0.03	2.64 ± 0.05
	14	1.86 ± 0.034	1.97 ± 0.066	2.44 ± 0.04
	30	1.96 ± 0.038	1.85 ± 0.037	1.83 ± 0.04
	90	1.80 ± 0.019	1.87 ± 0.02284	2.26 ± 0.027
Celule gigante	7	0.2 ± 0.02	0.39 ± 0.024	0.89 ± 0.057
	14	1.2 ± 0.05	1.36 ± 0.02	2.4 ± 0.024
	30	1.34 ± 0.048	1.54 ± 0.03	2.79 ± 0.019
	90	1.18 ± 0.035	1.27 ± 0.04	2.39 ± 0.024
Reacția fibroblastică (depozitarea fibrelor de colagen)	7	0.59 ± 0.033	0.59 ± 0.03	0.38 ± 0.03
	14	1.81 ± 0.02	1.81 ± 0.02	1.4 ± 0.02
	30	2.43 ± 0.04	2.32 ± 0.03	1.65 ± 0.02
	90	2.73 ± 0.05	2.43 ± 0.04	1.81 ± 0.01
Angiogeneza	7	1.67 ± 0.05	1.66 ± 0.03	1.59 ± 0.03
	14	1.57 ± 0.03	1.48 ± 0.03	1.19 ± 0.03
	30	1.46 ± 0.04	1.16 ± 0.02	1.01 ± 0.046
	90	1.22 ± 0.02	0.91 ± 0.057	0.81 ± 0.046

M - media aritmetică; m - eroarea standard a mediei.

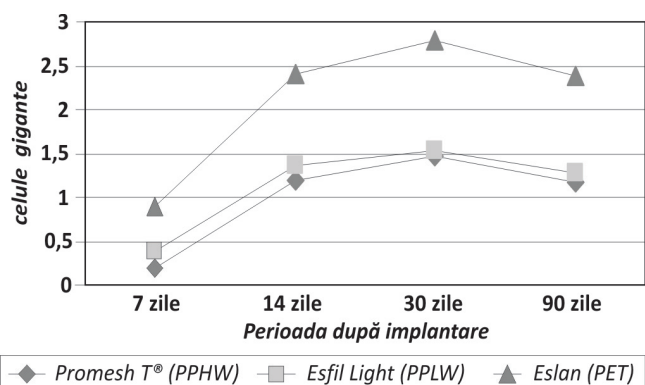


Fig. 8. Dinamica morfometriei celulelor gigante.

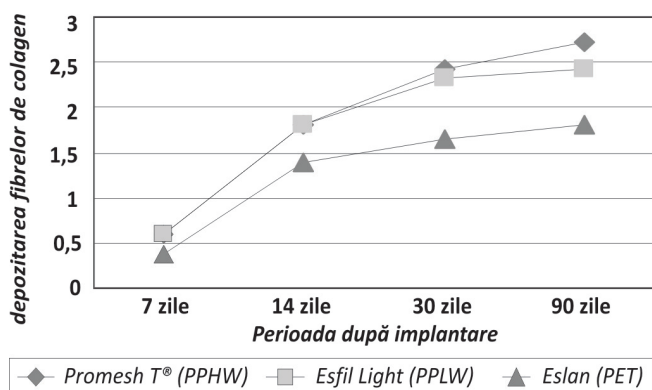


Fig. 9. Dinamica depozitării fibrelor de colagen.

Tabelul 3

Rezultatele morfometriei secțiunilor histologice, între Promesh T® (PPHW) și Esfil Light (PPLW), cu aprecierea valorii p

Indexul morfometric	Perioada după implantare (zile)	PPHW Promesh T®	PPLW Esfil Light	p
Leucocite polimorfonucleare	7	2.68 ± 0.05	2.15 ± 0.06	0.0003
	14	2.02 ± 0.06	1.56 ± 0.07	0.0007
	30	1.74 ± 0.04	1.086 ± 0.03	0.0001
	90	0.94 ± 0.05	0.59 ± 0.46	0.0014
Limfocite	7	1.37 ± 0.03	1.19 ± 0.011	0.0107
	14	1 ± 0.02	0.96 ± 0.01	0.2374
	30	0.86 ± 0.046	0.86 ± 0.04	0.9155
	90	0.39 ± 0.02	0.39 ± 0.016	0.9025
Macrofage	7	1.98 ± 0.04	1.92 ± 0.03	0.3991
	14	1.86 ± 0.034	1.97 ± 0.066	0.4375
	30	1.96 ± 0.038	1.85 ± 0.037	0.1038*
	90	1.80 ± 0.019	1.87 ± 0.02284	0.0732*
Celule gigante	7	0.2 ± 0.02	0.39 ± 0.024	0.0007
	14	1.2 ± 0.05	1.36 ± 0.02	0.0723
	30	1.34 ± 0.048	1.54 ± 0.03	0.1318
	90	1.18 ± 0.035	1.27 ± 0.04	0.1322
Reacția fibroblastică (depozitarea fibrelor de colagen)	7	0.59 ± 0.033	0.59 ± 0.03	0.9999
	14	1.81 ± 0.02	1.81 ± 0.02	0.9999
	30	2.43 ± 0.04	2.32 ± 0.03	0.0698
	90	2.73 ± 0.05	2.43 ± 0.04	0.0019
Angiogeneza	7	1.67 ± 0.05	1.66 ± 0.03	0.8173
	14	1.57 ± 0.03	1.48 ± 0.03	0.0818
	30	1.46 ± 0.04	1.16 ± 0.02	0.0005
	90	1.22 ± 0.02	0.91 ± 0.057	0.0072

t - test Student; * U test Mann-Whitney.

Tabelul 4

Rezultatele morfometriei secțiunilor histologice, între PPHW și PET, cu aprecierea valorii p

Indexul morfometric	Perioada după implantare (zile)	PPHW Promesh T®	PET Eslan	p
Leucocite polimorfonucleare	7	2.68 ± 0.05	1.43 ± 0.06	0.0001
	14	2.02 ± 0.06	1.15 ± 0.0	0.0001
	30	1.74 ± 0.04	0.6 ± 0.024	0.0120
	90	0.94 ± 0.05	0.6 ± 0.06	0.0023
Limfocite	7	1.37 ± 0.03	1.33 ± 0.004	0.45
	14	1 ± 0.02	0.86 ± 0.028	0.02
	30	0.86 ± 0.046	0.61 ± 0.024	0.0157
	90	0.39 ± 0.02	0.49 ± 0.028	0.0182
Macrofage	7	1.98 ± 0.04	2.64 ± 0.05	0.0117
	14	1.86 ± 0.034	2.44 ± 0.04	0.0079*
	30	1.96 ± 0.038	1.83 ± 0.04	0.0928*
	90	1.80 ± 0.019	2.26 ± 0.027	0.0117*
Celule gigante	7	0.2 ± 0.02	0.89 ± 0.057	0.0001
	14	1.2 ± 0.05	2.4 ± 0.024	0.0001
	30	1.34 ± 0.048	2.79 ± 0.019	0.0001
	90	1.18 ± 0.035	2.39 ± 0.024	0.0001
Reacția fibroblastică (depozitarea fibrelor de colagen)	7	0.59 ± 0.033	0.38 ± 0.03	0.0024
	14	1.81 ± 0.02	1.4 ± 0.02	0.0001
	30	2.43 ± 0.04	1.65 ± 0.02	0.0001
	90	2.73 ± 0.05	1.81 ± 0.01	0.0001
Angiogeneza	7	1.67 ± 0.05	1.59 ± 0.03	0.2002
	14	1.57 ± 0.03	1.19 ± 0.03	0.0004
	30	1.46 ± 0.04	1.01 ± 0.046	0.0277
	90	1.22 ± 0.02	0.81 ± 0.046	0.0005

t - test Student; * U test Mann-Whitney.

Tabelul 5

Rezultatele morfometriei secțiunilor histologice, între PPLW și PET, cu aprecierea valorii p

Indexul morfometric	Perioada după implantare (zile)	PPLW Esfil Light	PET Eslan	p
Leucocite polimorfonucleare	7	2.15 ± 0.06	1.43 ± 0.06	0.0002
	14	1.56 ± 0.07	1.15 ± 0.0	0.0002
	30	1.086 ± 0.03	0.6 ± 0.024	0.0001
	90	0.59 ± 0.46	0.6 ± 0.06	0.99*
Limfocite	7	1.19 ± 0.011	1.33 ± 0.004	0.0107
	14	0.96 ± 0.01	0.86 ± 0.028	0.0555
	30	0.86 ± 0.04	0.61 ± 0.024	0.0034*
	90	0.39 ± 0.016	0.49 ± 0.028	0.0182
Macrofage	7	1.92 ± 0.03	2.64 ± 0.05	0.0114
	14	1.97 ± 0.066	2.44 ± 0.04	0.0079*
	30	1.85 ± 0.037	1.83 ± 0.04	0.8288*
	90	1.87 ± 0.02284	2.26 ± 0.027	0.0117*
Celule gigante	7	0.39 ± 0.024	0.89 ± 0.057	0.0005
	14	1.36 ± 0.02	2.4 ± 0.024	0.0001
	30	1.54 ± 0.03	2.79 ± 0.019	0.0001
	90	1.27 ± 0.04	2.39 ± 0.024	0.0001
Reacția fibroblastică (depozitarea fibrelor de colagen)	7	0.59 ± 0.03	0.38 ± 0.03	0.0024
	14	1.81 ± 0.02	1.4 ± 0.02	0.0001
	30	2.32 ± 0.03	1.65 ± 0.02	0.0001
	90	2.43 ± 0.04	1.81 ± 0.01	0.0001
Angiogeneza	7	1.66 ± 0.03	1.59 ± 0.03	0.1982
	14	1.48 ± 0.03	1.19 ± 0.03	0.0004
	30	1.16 ± 0.02	1.01 ± 0.046	0.0277
	90	0.91 ± 0.057	0.81 ± 0.046	0.2183

t - test Student; * - U test Mann-Whitney.

implantare). Plasa Promesh T[®] (PPHW) provoacă cea mai intensivă reacție polimorfonucleară pe toată durata studiului efectuat (p < 0.05 față de Esfil light; p = 0.001 față de Eslan (fig. 5). De asemenea, gradul de neoangiogeneza este cel mai intens în plasa de tip Promesh T[®]. Totodată, infiltratul neutrofil este mai redus în secțiunile histologice la a 90-a zi după implantarea plaselor de tip Esfil Light (PPLW) și Eslan (PET) (p > 0.72). Infiltrarea țesuturilor adiacente cu limfocite este mai puțin semnificativă și are o tendință spre diminuare în dinamică pentru toate tipurile de implante, ceea ce confirmă toleranța lor imunologică (fig. 6). Indexul morfometric al macrofagelor în grupul Eslan (PET) este mai ridicat la a 7-a și a 14-a zi după implantare (fig. 7). De asemenea, reacția gigantocelulară este mai bogată în grupul Eslan (PET) pe toată durata studiului experimental (fig. 8). Divergențele statistice semnificative în indexul reacției gigantocelulare între plasele Promesh T[®] (PP HW) și Esfil Light (PP LW) nu se determină. Datele morfometrice mărturisesc că plasele chirurgicale din fir monofilament de polipropilenă generează o reacție fibrohistiocitară mai intensivă față de proteza Eslan (PET) (fig. 9). Depozitarea fibrelor de colagen crește semnificativ la a 14-a zi după implantare și atinge cifrele maxime la etapa de 30 de zile pentru plasele Promesh T[®] și Esfil Light, și 90 de zile pentru plasa din polietilenă tereftalată.

Discuții

Plasele chirurgicale reprezintă un grup de implanturi care sunt utilizate în chirurgia reconstructivă a peretelui

abdominal. Aceste materiale trebuie să fie rezistente, durabile, cu proprietăți bune de textură și ușor de manipulat, în special în chirurgia laparoscopică. În același timp, aceste implanturi nu trebuie să restricționeze mobilitatea peretelui abdominal și trebuie să aibă o biocompatibilitate înaltă. Biopolimerii moderni, în mare parte, sunt fizic și chimic stabili, non-imunogeni și non-toxici. În același timp, majoritatea implanturilor nu sunt biologic inerte [8]. În organismul recipientului implantul induce o reacție de „corp străin” (foreign body reaction, FBR) [1]. Implantarea protezei este asociată cu absorbția proteinelor pe suprafața polimerului, adeziunea monocitelor și macrofagelor, diferențierea și fuzionarea lor cu formarea celulelor gigante de corp străin și apariția granulomului de corp străin. Țesuturile adiacente implantului se infiltrează cu elementele celulare. În faza acută a inflamației în infiltratul celular predomină leucocite polimorfonucleare, reacția inflamatoare cronică este determinată de prezența macrofagelor, limfocitelor, procesul de neovascularizare și formarea țesutului conjunctiv. Proliferarea fibroblaștilor este inițiată la a 3-a – a 5-a zi după implantare. Inițial, în matricea extracelulară predomină proteoglicanii și colagenul de tip I. Apoi fibroblaștii sintetizează colagenul de tip III, care formează capsula fibroasă în jurul corpului străin. Acest proces este moderat de macrofage, care produc enzimele ce degradează și remodelează țesutul conjunctiv. Formarea granulomului de corp străin nu este un proces static, acest tip de reacție inflamatoare unii autori o caracterizează ca o „plagă cronică” cu component proliferativ, care persista ani de zile după implantarea protezei [11]. Plasa chirurgicală ideală este considerată cea plasă care generează o reacție inflamatoare minimă și o reacție fibro-histiocitară intensă. O reacție inflamatoare minimă este reflecția unei bune toleranțe biologice, în timp ce o reacție fibro-histiocitară intensă asigură crearea unui țesut conjunctiv competent. Numeroasele studii experimentale confirmă că unul dintre factorii ce influențează asupra gradului de reacție inflamatoare este structura polimerului. În majoritatea lor, plasele utilizate în chirurgia reconstructivă a peretelui abdominal sunt reprezentate de următorii polimeri: polipropilena și polietilena tereftalată (poliesterul) [10]. Polipropilena este considerată un polimer cu structură chimică stabilă, nebiodegradabil. Conform datelor literaturii de specialitate, la etapa inițială după implantare, plasa de polipropilenă provoacă o reacție inflamatoare, urmată de o reacție fibroblastică puternică. Datele studiului nostru relevă prezența procesului inflamator în țesuturile recipientului la a 7-a și a 14-a zi după implantarea plaselor de polipropilenă. Reacția tisulară a recipientului la plasa chirurgicală din polietilenă tereftalată este deosebită de cea provocată de polipropilenă. În faza acută a inflamației, în infiltratul celular inflamator predomină macrofagele și limfocitele, reacția polimorfonucleară este redusă [10]. De asemenea, este redus și gradul de depozitare a fibrelor de colagen [14]. Datele noastre confirmă aceste noțiuni. Dinamica reacției fibro-histiocitare confirmă că suportul adecvat al defectelor abdominale în cazul utilizării plaselor de polipropilenă este asigurat mai rapid. Datele literaturii de specialitate despre gradul de reacție gigan-

lulară după implantarea acestor proteze sunt contradictorii. Unii autori sunt de părere că reacția gigantocelulară este mai intensă în rezultatul implantării plaselor din poliester [4, 14]. Alții afirmă că reacția de corp străin la plasa chirurgicală din poliester este mai redusă [16]. Poliesterul dispune de calități avantajoase de textură și plasticitate.

Unul dintre dezavantajele acestui material este biodegradarea lui *in vivo* prin hidroliză lentă a polimerului, fapt confirmat în studii experimentale pe termen lung [15]. De asemenea, plasele chirurgicale din polietilenă tereftalată pot fi dispuse riscului de contaminare bacteriană [7]. Se presupune că toleranța biologică a materialelor implantate nu depinde doar de polimerul implantului. Modificarea densității relative și porozității plasei sintetice au impact asupra gradului de inflamație și reacției fibro-histiocitare. Actualmente există doi vectori de dezvoltare a materialelor, utilizate în chirurgia reconstructivă a peretelui abdominal. Primul reprezintă proteze compozite, conținutul cărora este constituit din firele neresorbabile (de regulă polipropilenă) și cele resorbabile (poliglactină, poliglicapron 25, PLLA, etc.). Reprezentanți – Vipro, Vipro II, Cousin SR, Ultrapro. Conform versiunii producătorilor, componentul resorbabil este utilizat în două scopuri de bază. Primul scop - menținerea proprietăților de manipulare. Al doilea - atingerea gradului înalt de fibroză perifocală în jurul firelor resorbabile ale plasei chirurgicale [6]. Unii autori consideră că fenomenul de fibroză perifocală poate fi asociat cu o reacție inflamatoare vădită, provocată de produsele de hidroliză ale componentului resorbabil. Există și date care confirmă instabilitatea matricei extracelulare formate în rezultatul resorbției parțiale a plaselor compozite [12]. Cel de-al doilea vector de dezvoltare a plaselor chirurgicale „ușoare” – plasele uniforme neresorbabile cu densitatea relativă redusă (28-36 g/m²) și porozitatea înaltă (Parietene Light, Optilene Mesh LP, Cousine Light, Esfil Light ESL, DynaMesh, Uniflex, Flexilene). Datorită modificării densității relative și gradului de porozitate a materialului se reduce considerabil suprafața de contact a plasei cu țesuturile recipientului. Aceste modificări reduc semnificativ gradul de inflamație și reacție de corp străin [5, 9]. De asemenea, se reduce și gradul de fibroză în jurul firelor de implant [2, 3]. Rezultatele studiului nostru experimental confirmă că gradul de reacție polimorfonucleară la plasa Esfil Light (PPLW) este redus, capsula conjunctivă este mai fină, ceea ce asigură integrarea mai bună a plasei în țesuturile recipientului. Există și studii clinice care confirmă avantajele funcționale ale plaselor „ușoare”. Aceste avantaje includ sindromul algic postoperator redus, îmbunătățirea calității vieții, reducerea complicațiilor condiționate de implant.

Concluzii

Plasele chirurgicale de polipropilenă în formă de monofilament provoacă o reacție inflamatoare cu predominarea răspunsului polimorfonuclear la etapa inițială, ulterior urmată de o reacție fibro-histiocitară intensă.

Protezele din polietilenă tereftalată provoacă o reacție inflamatoare moderată cu predominarea reacției gigantocelulare. Proliferarea fibroblaștilor, depozitarea fibrelor de colagen este mai redusă decât în plasele de polipropilenă.

Structura textilă și porozitatea plasei chirurgicale sunt factorii cheie în diminuarea reacției inflamatorii și integrarea adecvată a protezei în țesuturile recipientului. Plasele chirurgicale din polipropilenă macroporoase cu densitate relativă redusă, posedă o biocompatibilitate optimală, generează o reacție inflamatoare moderată, o reacție fibro-histiocitară puternică și sunt rezistente la infecție.

Bibliografie

1. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008; 20(2):86-100.
2. Bellón JM, Rodríguez M, García-Hondurilla N, et al. Comparing the behavior of different polypropylene meshes (heavy and lightweight) in an experimental model of ventral hernia repair. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009; 89B(2):448-55.
3. Cobb WS, Burns JM, Peindl RD, et al. Textile analysis of heavy weight, mid-weight, and light weight polypropylene mesh in a porcine ventral hernia model. *J Surg Res.* 2006;136(1):1-7.
4. Gonzalez R, Ramshaw BJ. Comparison of tissue integration between polyester and polypropylene prostheses in the preperitoneal space. *Am Surg.* 2003;69(6):471-476.
5. Klinge U, Junge K, Stumpf M, et al. Functional and morphological evaluation of a low-weight, monofilament polypropylene mesh for hernia repair. *J Biomed Mater Res.* 2002;63(2):129-36.
6. Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V, et al. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J Surg Res.* 2002;103(2):208-14.
7. Klinge U, Junge K, Spellerberg B, et al. Do multifilament alloplastic meshes increase the infection rate? Analysis of the polymeric surface, the bacteria adherence, and the *in vivo* consequences in a rat model. *J of Biomed Mater Res.* 2002;63(6):765-771.
8. Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert Rev Med Devices.* 2005;2:103-117.
9. Klosterhalfen B, Klinge U, Schumpelick V. Functional and morphological evaluation of different polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. *Biomaterials.* 1998;19:2235-2246.
10. Klosterhalfen B, Klinge U, Schumpelick V, et al. Polymers in hernia repair – common polyester vs. polypropylene surgical meshes. *J of Materials Science.* 2003;5:4769-4776.
11. Klosterhalfen B, Klinge U, Hermanns B, et al. Pathology of traditional surgical nets for hernia repair after long-term implantation in humans. *Chirurg.* 2000;71(1):43-51.
12. Laschke MW, Häufel JM, Scheuer C, et al. Angiogenic and inflammatory host response to surgical meshes of different mesh architecture and polymer composition. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;91(2):497-507.
13. Miller K, Junger W. Ileocutaneous fistula formation following laparoscopic polypropylene mesh hernia repair. *Surg Endosc.* 1997;11:772-773.
14. Ortiz-Oshiro E, Villalta GC, Furió-Bacete V, et al. Non-absorbable prosthetic meshes: which is the best option in the repair of abdominal wall defects? *Int Surg.* 1999;84(3):246-50.
15. Vinard E. Stability of performances of vascular prostheses retrospective study of 22 cases of human implanted prostheses. *J Biomed Mater Res.* 1988;22(7):33-648.
16. Zieren J, Prose JM, Neuss H, et al. Trevira: a new polyester implant for the treatment of incisional hernia. Results of an experimental study. *Ann Chir.* 2004;129(6-7):343-6.

A method for calculation of bone socket volume in radicular cysts of jaws by an orthopantomogram

*P. F. Pechalova, N. V. Pavlov

Department of Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Plovdiv
 66, Pestersko Shosse Street, Plovdiv, Bulgaria

*Correspondence author: 0898 468 498. e-mail: pechalova@abv.bg
 Manuscript received January 16, 20012; revised February 06, 2012

Abstract

The authors suggest a method for preoperative determination of bone cavity volume (V) in radicular cysts of the jaws by measurement of orthopantomograms (panoramic radiographs) and calculation by the formula:

$$\frac{D_1 \times D_2}{K} = V, \text{ where}$$

D_1 is the largest diameter parallel to the occlusal line of teeth, measured in centimeters on an orthopantomographic image of a radicular cyst; D_2 is the largest diameter, measured in centimeters, perpendicular to D_1 ; K is a factor with a value of 2.53

Key words: radicular cysts, jaw, volume.

Метод определения объёма костной впадины корневой зубной кисты ортопантомограммным измерением

Авторы предлагают метод предоперационного определения объёма костной впадины (V) корневой зубной кисты челюсти ортопантомограммным измерением (панорамная радиография) и расчет по формуле:

$$\frac{D_1 \times D_2}{K} = V, \text{ где}$$

D_1 – диаметр большой параллели окклюзивной линии зуба, измеряемый в сантиметрах, ортопантомографического изображения корневой зубной кисты; D_2 – большой диаметр, измеряемый в сантиметрах, перпендикулярный D_1 ; K – фактор оценки 2,53.

Ключевые слова: зубная корневая киста, челюсть, объем.

Introduction

Cysts are one of the major causes of bone loss in jaws [1]. According to the World Health Organization, radicular cyst is defined as pathological bone cavity of inflammatory origin, lined with epithelium, developing around the apex, or, less commonly, laterally to dental roots in case of accessory lateral root canals [2]. It is a unanimous opinion that they are the most common type of jaw cysts [3, 4, 5], confirmed by our earlier study [6]. The surgical approach to radicular cysts depends on their size. The volume of bone lesions in radicular cysts can be determined preoperatively by the use of computed tomography data [7, 8, 9], but implementation of computed tomography in most of the cases does not make economic sense, and therefore its application in practice is rare. Radiographic assessment of the volume of bone lesions in radicular cysts is a challenge because of the irregular shape of the jaws and the presence of root apexes in the cavity, factors contributing to developing a bone defect with a complex shape. The method for calculating the volume of spheroid ($\pi \cdot [(D_1 \cdot D_2^2) : 6] = V$, where D_1 is the larger diameter, D_2 is the shorter one) is not applicable because of unreal sizes of the x-ray image in orthopantomograms.

The aim of this study was to design a method for calculating the bone socket volume in radicular cysts of the jaws using an orthopantomogram to determine the value of the factor K in the formula:

$$\frac{D_1 \times D_2}{K} = V,$$

where D_1 is the largest diameter parallel to the occlusal line of teeth, measured in centimeters on an orthopantomographic image of a radicular cyst; D_2 is the largest diameter, measured in centimeters, perpendicular to D_1 ; V is the volume of the bone cavity of the radicular cyst in milliliters, determined intaroperatively.

Material and methods

Material: The study involves 80 patients with 80 jaw cysts, histologically verified after being removed. The studied cysts were confined to the jaw bone with no evidence of lysis of the cortical bone plate.

Method: All patients underwent preoperative orthopantomographic study using the unit Orthopantomograph PALO-MEX, Siemens Rontgen SR 90/15 (Siemens AG, Germany). The largest diameter of the shadow of the cyst, parallel to the occlusal line, and the largest diameter perpendicular to it were measured in centimeters on orthopantomograms using a digital caliper (Mitutoyo, Illinois, USA); the measurement was made twice consecutively, and the arithmetic mean of the two measurements was considered reliable. The patient was administered anesthesia and a mucoperiosteal flap was elevated. An opening 5 millimeters in diameter in the ves-

tibular cortical plate over the osteolytic lesion was trepanned and the contents of cyst were evacuated by aspiration. The patient was positioned in such a way that the trepanation opening was at the highest point of the bone cavity. Saline solution was injected into the cavity by the use of a syringe and a needle until it was visually determined that the cavity was completely filled; the amount of saline solution necessary to replace the volume of the cavity was recorded in milliliters as the difference between the amount initially placed in the syringe and the saline remaining after filling the bone cavity. The measurement was made twice consecutively, and the arithmetic mean of the two measurements was considered reliable. The cyst was removed using a chosen method and the surgical intervention was concluded. The value of the factor K was determined by the use of the SPSS 11.0 software.

Results

The distribution of patients by gender was 25 (31.3%) women and 55 men (68.8%), and by localization of the cysts was 38 (47.5%) cysts of the maxilla and 42 (52.5%) of the mandible. Data on the average values of the measured diameters and volume, as well as the value of the factor K, are presented in table 1.

Table 1

Results from the measurements of horizontal (D₁) and vertical (D₂) diameter of the bone cavity volume (V) and the estimated value of factor K

	Average horizontal diameter (D ₁), cm	Average vertical diameter (D ₂), cm	Average cavity volume (V), ml	Factor K
Maxilla	1,99 ± 0,64	2,78 ± 1,39	2,44 ± 1,15	2,39
Mandible	2,36 ± 1,27	3,99 ± 3,09	3,86 ± 2,41	2,65
Jaw bone	2,19 ± 1,03	3,42 ± 2,49	3,19 ± 2,04	2,53

Statistical data processing (Mann-Whitney Test) found that there was no significant difference between the average values of K for maxilla and mandible.

Discussion

Data on the size of the bone lesion in radicular cysts is essential for treatment. There are three approaches:

- Enucleation – one-stage complete removal of cystic wall after forming a flap with or without bone grafting.

- Marsupialisation - “unroofing the outer wall of the cyst by making a surgical incision, evacuating its contents, and establishing a large permanent opening by suturing the remaining part of the cystic membrane to the mucosal surface around the periphery of the opening” [10].
- Decompression - establishing communication between the cyst cavity and the external environment with placement of tubing to maintain drainage. Decompression is also used as a stage in the preparation of the cyst for enucleation with the aim to reduce its size, thus resulting in more normal bony contours after treatment is concluded [11].

Conclusion

The suggested method for preoperative determination of the volume of bone cavity in the case of radicular cysts of the jaws is easy to implement, it is not laborious and the price is low. The data provided by it can be a leading reason for giving preference to a given method of treatment. When bone grafting is used, knowing the estimated volume of the bone cavity allows preparation of the optimal amount of material.

Bibliography

1. Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Diaz-Franco MA, et al. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Medicina Oral*. 2002;7:89-96.
2. Shear M, Speight PM. Cysts of the oral and maxillofacial regions. 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Munksgaard 2007;1-171.
3. Tortorici S, Amodio E, Massenti MF, et al. Prevalence and distribution of odontogenic cysts in Sicily: 1986 – 2005. *J Oral Sci*. 2008;50:15-8.
4. Ochsensus G, Escobar E, Godoy L, et al. Odontogenic cysts: analysis of 2 944 cases in Chile. *Med Oral*. 2007;12:E85-91.
5. Grossmann SM, Machado VC, Xavier GM, et al. Demographic profile of odontogenic and selected nonodontogenic cysts in Brazilian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:e35-41.
6. Pechalova P, Bakardjiev A. Cysts of the jaws: a clinical study of 621 cases. *Acta Stomatol Croat*. 2009;43:215-24.
7. Bodner L, Woldenber Y, Bar-Ziv J. Radiographic features of large cystic lesions of the jaws in children. *Pediatr Radiol*. 2003;33:3-6.
8. Bodner L, Bar-Ziv J, Kaffe I. CT of Cystic Jaw Lesions. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18:22-6.
9. Noujeim M, Prihoda T, Langlais R, et al. Evaluation of high-resolution cone beam computed tomography in the detection of simulated interradiolar bone lesions. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009;38:156-62.
10. Neaverth EJ, Burg HA. Decompression of large periapical cystic lesions. *J Endod*. 1982;8:175-82.
11. Martin SA. Conventional Endodontic Therapy of Upper Central Incisor Combined with Cyst Decompression: A Case Report. *J Endod*. 2007;33:753-7.



Резистентность к клопидогрелю и активность тромбоцитов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Э. И. Исаев

Azerbaijan Medical University, Educational Therapeutic Clinic, Angiography Unit
23, Bakixanov Street, Baku, 1022, Azerbaijan

Corresponding author: (+99450) 3577701. e-mail: nauchnaya@rambler.ru
Manuscript received January 16, 2012; revised February 02, 2012

E. I. Isayev

Resistance to clopidogrel and platelet activity in patients with acute ST elevated myocardial infarction

Among 60 patients with ST elevated acute myocardial infarction (MI), receiving dual antiplatelet therapy with aspirin (300 mg) and clopidogrel (300 mg), have been identified in patients with clopidogrel resistance and patients with normal response to clopidogrel. The expanded biochemical analysis was carried out upon admission to the hospital. The platelet count, MPV value, PCT and PDW were measured simultaneously. The comparative analysis of biochemical values and results of the medical treatment in different groups of patients didn't shown significant difference. Average platelet aggregation in patients at 24th hour was 447 ± 214 AU*min. In the resistant group this value was 612 ± 159 AU*min, and in non-resistant group 282 ± 108 AU*min. The analysis of platelet count, middle platelet volume (MPV), PCT and PDW showed significant differences in platelet count in clopidogrel-resistant patients ($300 \pm 67 \times 10^3/\text{mm}^3$) and in patients with normal response to treatment ($259 \pm 53 \times 10^3/\text{mm}^3$) ($p = 0.019$). The significant difference in MPV value in research groups was also revealed. In patients with normal response to clopidogrel this value was 9.3 ± 1 fl, while in clopidogrel-resistant group it was 8.5 ± 0.9 fl ($p = 0.003$). As a result of our research in patients with acute STEMI receiving dual antiplatelet therapy, we identified the important role of platelet count and MPV values for early diagnostics and in defining the algorithm of antiplatelet treatment.

Key words: acute myocardial infarction, average platelet volume, resistance to clopidogrel.

Реферат

Из 60 больных острым инфарктом миокарда с повышенным сегментом ST, получавших при антитромбоцитарной терапии совместно аспирин (300 мг) и клопидогрель (300 мг) были выделены больные с резистентностью к клопидогрелю и с нормальным восприятием его. В момент поступления больного наряду с расширенным биохимическим анализом, определяли COT, PC, PDW тромбоцитов. Сравнительный анализ биохимических показателей в сравниваемых группах и результаты медикаментозного лечения больных не выявил достоверных различий. Средняя продолжительность агрегации тромбоцитов у больных на 24 часу была равна 447 ± 214 AU*мин. В резистентной группе этот показатель составил 612 ± 159 AU*мин, а в нормальной – 282 ± 108 AU*мин. Анализ числа тромбоцитов: COT, PCT и PDW выявил значимую разницу в числе тромбоцитов у больных резистентных к клопидогрелю ($300 \pm 67 \times 10^3/\text{мм}^3$ тромбоцитов) и больных с нормальным ответом на лечение ($259 \pm 53 \times 10^3/\text{мм}^3$ тромбоцитов) ($p = 0,019$). Также была выявлена значимая разница в показателях COT в исследуемых группах, соответственно у пациентов с нормальным ответом на лечение клопидогрелем этот показатель был $9,3 \pm 1$ fl, в то время как у резистентных пациентов он составил $8,5 \pm 0,9$ fl ($p = 0,003$). Таким образом, исследования результатов двойной антитромбоцитарной терапии при остром инфаркте миокарда с повышением сегмента ST, подтвердили важную роль количества тромбоцитов и показателей COT в ранней диагностике и определении алгоритма лечения больных острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, средний объем тромбоцитов, резистентность к клопидогрелю.

Введение

В кардиологической практике последних лет для предотвращения тромботических осложнений у больных с атеросклерозом коронарных артерий широко используется антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелем, основанная на торможении активации и агрегации тромбоцитов [1]. Многочисленные исследования функций тромбоцитов выявили широкую межиндивидуальную вариабельность реакций на аспирин и клопидогрель [2]. Низкая степень торможения активации и агрегации тромбоцитов у пациентов, получивших эти препараты, была классифицирована как «резистентность» к аспирину или клопидогрелю и сопровождалась неблагоприятными результатами, особенно после чрескожного коронарного вмешательства [3]. Механизмы этого феномена, методы его идентификации и лечения

все еще изучаются. Ряд авторов связывают этот феномен с повышением циркулирующего объема тромбоцитов за счет большого содержания популяции молодых тромбоцитов (RPs-тромбоциты, покрытые сетчатым узором), которые по сравнению со старым поколением более реактивны и у больных с острым коронарным синдромом и инсультом, возможно, обуславливают нестабильную клиническую картину [4]. У больных с заболеванием коронарных артерий при длительной терапии аспирином и клопидогрелем зависимость реакции тромбоцитов от пропорции циркулирующих RPs на сегодня остается недостаточно изученной.

Известно, что молодые тромбоциты больше в размере и могли бы быть отражением числа RPs, но не все большие тромбоциты являются молодыми. Размер тромбоцита определяется во время продукции мегака-

риоцитов и образования тромбоцитов. Тромбоциты с увеличенным объемом гемостатически более реактивны, быстрее агрегируют в ответ на коллаген, синтезируют больше тромбоксана В₂, выпускают больше гранул серотонина, высвобождают больше гликопротеидов Ib и IIb/IIIa [5]. Следовательно, большие тромбоциты в сравнении с малыми могут по-другому реагировать и нарушать реакцию на антитромбоцитарную терапию. Независимо от процентного содержания RPs большие тромбоциты выделяют большее количество циклооксигеназы (ЦОГ)-1, дифосфат аденозина (АДФ), что делает их более реактивными.

В патогенезе острых коронарных синдромов важная роль принадлежит именно тромбоцитам, так при неблагоприятном течении нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда увеличивается средний объем тромбоцитов (СОТ), являющийся мерой объема тромбоцитов [6]. По сравнению со стабильной стенокардией у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией наблюдаются более высокие показатели СОТ, в связи с чем, увеличенный СОТ признан независимым фактором риска для инфаркта миокарда и инсульта. Размер тромбоцитов, а именно СОТ также коррелирует с реактивностью тромбоцита [7]. Средний объем тромбоцитов положительно связан с индикаторами активности тромбоцита, в том числе с экспрессией рецепторов гликопротеида Ib и гликопротеида IIb/IIIa. У больных выживших после инфаркта миокарда выявлен повышенный уровень СОТ. Установлена позитивная связь между СОТ и серьезностью прогноза острых ишемических цереброваскулярных состояний [8].

В доступной научной литературе в эру первичного чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) нет никакой информации о ценности СОТ в постановке диагноза и выбора более эффективной антитромбоцитарной терапии.

Цель исследования. Определить у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST возможность использования показателя СОТ в прогнозировании резистентности больного к клопидогрелю и, соответственно, определения риска снижения реперфузии у них.

Материал и методы

Из 75 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в исследовании были включены 60 больных (мужчин 52 и 8 женщин), из которых 30 больных были с резистентностью к клопидогрелю и 30 больных - с нормальным восприятием клопидогреля. Были исключены больные с тромбоцитопенией ($< 100000/\text{mm}^3$), в возрасте < 18 и > 75 лет, беременные, больные с почечной и печеночной недостаточностью, с повышенной чувствительностью к клопидогрелю, с врожденными или приобретенными дефектами свертывания и пациенты с недозированным приемом клопидогреля.

Диагностическими критериями острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST были: подъем или снижение концентрации в крови, хотя бы одного сердечного биомаркера, превышающего 99-й перцентиль эталонной контрольной группы, в сочетании с характерными изменениями ЭКГ (подъем сегмента ST на более чем 1 мм в двух или более соседних отведениях и депрессия сегмента ST в противоположных отведениях). Такие факторы риска как возраст, пол, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, гиперлипидемия, наследственность, вредные привычки (курение, алкоголь) и индекс массы тела (ИМТ – масса тела/рост в метрах²), рост и другие состояния были отмечены в карте наблюдения больных и проанализированы. Наблюдаемые больные в качестве антитромбоцитарной терапии получали совместно аспирин (300 мг) и клопидогрель (300 мг). В момент поступления больного (до приема аспирина, клопидогреля, гепарина и тромболитической терапии) был проведен расширенный биохимический анализ с определением таких показателей крови, как креатинин фосфаткиназа (СК) и ее МВ-фракция (СК-МВ), холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), гамма-глутамин-трансфераза, АлТ, АсТ и другие. Одновременно определяли число тромбоцитов, средний объем тромбоцита (СОТ), тромбокрит (platelet crit - PCT), относительную ширину распределения тромбоцитов по объему (platelet distribution width – PDW). Для определения действия клопидогреля у больного путем агрегометрии (Multiplate analyzer) определяли активность тромбоцитов на 24-м часу после приема препарата.

Резистентность тромбоцитов была переведена в единицы агрегации (AU) с помощью аппарата и зарегистрирована на графике времени агрегации в форме кривой. Была вычислена площадь, оставшаяся под кривой агрегации (AUC), которая является наиболее характерным параметром активности тромбоцитов. Резистентностью к клопидогрелю считались результаты, превышающие 80% уровень от нормальных показателей, полученных в результате аденозин дифосфат теста (ADP-теста) у здоровых лиц, не принимающих никаких препаратов. Нормальные значения по протоколу ADP-теста являлись 569-1130 AU*мин. По той же оценке у больных, получивших клопидогрель, этот параметр варьировал в интервале от 0 до 500 AU*мин и соответственно уровень 455 AU*мин был принят пограничным значением резистентности к клопидогрелю.

Статистический анализ был проведен с помощью программы SPSS 18.0. Показатели были представлены в процентах и абсолютных числах. При сравнении постоянных был использован t-критерий Стьюдента и другие непараметрические тесты.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа двух наблюдаемых групп больных резистентных к клопидогрелю и

больных с нормальным восприятием клопидогреля достоверных отличий по ряду показателей - возрасту, полу, массе тела, уровню систолического и диастолического давлений выявлено не было (таб. 1).

При сравнении сопутствующих заболеваний в группе больных с резистентностью к клопидогрелю частота встречаемости артериальной гипертензии была выше ($p = 0,004$), но не было выявлено взаимосвязи с ее длительностью. В обеих наблюдаемых группах частота встречаемости гиперлипидемии, сахарного диабета, курения и употребления алкоголя была приблизительно одинаковой. В процессе исследования в качестве тромболитической терапии 24 человека получали альтеплазу, 12 тенектеплазу, 2 ретеплазу и 1 больной получал

стрептокиназу. Время между началом боли и получением тромболитиков было приблизительно $1,7 \pm 1,3$ часов. При поступлении больных в клинику, 7 больным было проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство, одному – срочное чрескожное коронарное вмешательство, 21 больной находился под медицинским наблюдением, и получали общепринятое консервативное лечение. Из общего числа больных 41 больному была проведена коронарная ангиография, которая в 25 случаях закончилась чрескожным коронарным вмешательством. Сравнительный анализ биохимических показателей больных, представленных в таблице 2, также не выявил статистически значимых различий.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	p
Средний возраст, годы	55 ± 9,7	56 ± 10,3	54 ± 9,0	0,446
Мужчины/женщины	52/8	26/4	26/4	1,000
Рост (см)	171 ± 8,2	172 ± 6,7	170 ± 9,6	0,358
Вес (kg)	80 ± 12,9	81 ± 10,7	78 ± 14,9	0,426
ИМТ (kg/m ²)	27,3 ± 3,3	27,4 ± 3,0	27,1 ± 3,6	0,478
Площадь тела (m ²)	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,2	0,217
САД (mmHg)	132 ± 30	127 ± 31	138 ± 28	0,194
ДАД (mmHg)	79 ± 16	75 ± 15	82 ± 16	0,182
Сахарный диабет	12	9	3	0,104
Продолжительность диабета, годы	6,8 ± 5,8	7,1 ± 5,5	6,0 ± 7,8	0,727
Артериальная гипертензия	28	20	8	0,004
Продолжительность артериальной гипертензии, годы	8,8 ± 8,4	9,2 ± 9,6	8,1 ± 4,8	0,709
Гиперлипидемия	20	9	11	0,785
Продолжительность гиперлипидемии, годы	5,4 ± 5,5	7,0 ± 7,2	4,1 ± 3,6	0,603
Курение	49	23	26	0,506
Количество сигарет (пачка/год)	34,3 ± 24,7	32,5 ± 23,7	35,8 ± 26,0	0,658
Алкоголь	6	4	2	0,671
Алкоголь продолжительность (год)	26,6 ± 12,1	27,5 ± 15,0	25,0 ± 7,0	0,812

Таблица 2

Особенности биохимических показателей крови исследуемых больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	p
Агрегация на 24 час (AU*мин)	447 ± 214	282 ± 108	612 ± 159	< 0,001
Креатинин фосфаткиназа (U/L)	1649 ± 1703	1745 ± 1654	1556 ± 1773	0,371
МВ-фракция КФ (U/L)	158 ± 135	182 ± 151	133 ± 114	0,191
Холестерин (mg/dl)	189 ± 46	187 ± 42	192 ± 50	0,690
Триглицериды (mg/dl)	176 ± 108	146 ± 73	205 ± 129	0,058
ЛПВП (mg/dl)	41 ± 11	44 ± 12	37 ± 9	0,044
ЛПНП (mg/dl)	114 ± 37	113 ± 36	116 ± 38	0,865
АлТ (U/L)	42 ± 64	43 ± 82	41 ± 37	0,155
АсТ (U/L)	29 ± 19	25 ± 17	32 ± 20	0,202
Щелочная фосфатаза (U/L)	81 ± 23	84 ± 19	79 ± 25	0,166
Гаммаглутамил трансфераза (U/L)	33 ± 23	31 ± 26	35 ± 37	0,688
Креатинин (mg/dl)	0,99 ± 0,21	0,97 ± 0,19	1,01 ± 0,22	0,767
Гемоглобин (g/dl)	14,6 ± 1,6	15,0 ± 1,45	14,3 ± 1,77	0,225
Гематокрит (%)	43,6 ± 4,8	44,5 ± 4,7	42,8 ± 4,9	0,284

Таблица 3

Особенности лечения исследуемых больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	p
Антикоагулянты:	60	30	30	0,706
Енапарин	8	5	3	
Heparin	52	25	27	
β-блокаторы	36	20	16	0,430
Статины:	60	30	30	0,084
Atorvastatin 80 mg	43	18	25	
Atorvastatin 40 mg	17	12	5	
ИАПФ/АРА-2	41	23	18	0,267
ИПП	60	30	30	1,000
Нитраты	38	19	19	1,000

Таблица 4

Особенности числа тромбоцитов, СОТ, РСТ и PDW исследуемых больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	p
Тромбоциты (x 10 ³ /mm ³)	280 ± 63	259 ± 53	300 ± 67	0,019
СОТ	8,9 ± 1	9,3 ± 1	8,5 ± 0,9	0,003
РСТ	0,24 ± 0,05	0,24 ± 0,05	0,25 ± 0,06	0,406
PDW	50 ± 7,4	50 ± 7,8	50 ± 7,0	0,842

Как видно из таблицы 3, сравнительный анализ результатов медикаментозного лечения больных, включающее антикоагулянты, β-блокаторы, статины, ингибиторы протонной помпы (ИПП), ингибиторы ангиотензин превращающих ферментов (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2), не выявил достоверных различий в исследуемых группах. Для исследования характера агрегации тромбоцитов 60 больным была сделана тромбоцитарная агрегометрия на аппарате Multiplate analyzer на 24 часу после получения нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг). Средняя продолжительность агрегации тромбоцитов у больных на 24 часу была равна 447 ± 214 AU*мин. В резистентной группе этот показатель составил 612 ± 159 AU*мин, а в нормальной 282 ± 108 AU*мин (таб. 2).

Анализ числа тромбоцитов, СОТ, РСТ и PDW, представленный в таблице 4, выявил значимую разницу в числе тромбоцитов у больных резистентных к клопидогрелю (300 ± 67 x 10³/mm³ тромбоцитов) по сравнению с группой больных с нормальным ответом на лечение (259 ± 53 x 10³/mm³ тромбоцитов) (p = 0.019).

Также была выявлена значимая разница в показателях СОТ в исследуемых группах, соответственно у пациентов с нормальным ответом на лечение клопидогрелем этот показатель был 9,3 ± 1 fl, в то время как у резистентных пациентов он составил 8,5 ± 0,9 fl (p = 0,003). Анализ показателей РСТ и PDW в двух исследуемых группах не выявил значимой разницы (соответственно p = 0,406 и p = 0,842).

Таким образом, в результате проведенного нами исследования результатов двойной антитромбоцитарной

терапии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, была доказана важная роль количества тромбоцитов и показателей СОТ в ранней диагностике и алгоритме лечения больных острым коронарным синдромом.

Проведенными ранее исследованиями у больных с острым коронарным синдромом была установлена связь между повышением числа тромбоцитов и тромбозом стентов в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства [9]. Таким образом, организм реализует способность к самосохранению с помощью тромбоцитов, активированных после острого тромбоза и совместной деятельности факторов свертывания. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что число тромбоцитов не является основополагающим показателем, наряду с ним необходимо анализировать более чувствительный показатель - СОТ. У больных с нормальным ответом на лечение клопидогрелем тромбоциты содержались в меньшем количестве и имели больший объем, что дает возможность получить желаемый антитромбоцитарный эффект используя малую дозу клопидогреля. С другой стороны, в присутствии большого количества более «взрослых» тромбоцитов, применяемая антитромбоцитарная терапия может оказаться неэффективной.

Одна из предложенных версий причины резистентности к антитромбоцитарной терапии является увеличение количества ретикулярных тромбоцитов у больных с ИБС [10]. Данное утверждение было получено при исследовании тромбопоэза у стабильных пациентов с ИБС, что не раскрывает полную картину процесса при остром коронарном синдроме с его мульт-

тифакториальным влиянием на тромбопоэз. В нашем исследовании информация о функциях тромбоцитов больного посредством анализа количества тромбоцитов и показателя СОТ были получены в результате быстрого и доступного анализа гемограммы, что позволило сделать правильный выбор стратегии лечения путем анализа альтернативных методов. Принимая во внимание эти данные, а также сложность и мультифакториальность процесса тромбоза требуются более крупные научные работы для дальнейших исследований и подтверждения имеющихся результатов.

Литература

1. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
2. Gurbel PA, Bliden K, DiChiara J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007;115:3156-3164.
3. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:27-33.
4. Lakkis N, Dokainish H, Abuzahra M, et al. Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2091-2093.
5. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2007;5:490-496.
6. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:284-290.
7. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:672-679.
8. Pabon P, Nieto F, Morinigo JL, et al. The effect of mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:816-822.
9. Rinaldi MJ. Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: Results of a multicenter case-control study with 145thrombosis events. *Am Heart J*. 2008;155:654-660.
10. Guthikonda S. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:743-749.

Значение фторидсодержащей зубной пасты в профилактике стоматологических заболеваний у детей

Г. К. Зейналова

Azerbaijan Medical University, Department of Pediatric Dentistry
23, Bakixanov Street, Baku 1022, Azerbaijan

Corresponding author: (+99450) 3261968. e-mail: nauchnaya@rambler.ru
Manuscript received January 16, 20012; revised February 02, 2012

G. K. Zeynalova

Value of ftorid toothpaste prevention of dental diseases in children

The aim of the study. Effect of ftorid toothpaste on periodontal condition and oral hygiene. Children participating in a clinical study (a total of 909 people), were filled with a thorough examination recommended by WHO epidemiological survey maps (Geneva, 1997). The clinical study and processing of the results allowed us to conclude that school education prevention program to train oral health using ftorid toothpaste is a modern effective in preventing dental caries and periodontal diseases.

Key words: ftorid toothpaste, prevention of periodontal disease, oral hygiene.

Реферат

Цель исследования. Влияние фторидсодержащей зубной пасты на состояние пародонта и гигиену полости рта. Дети, участвующие в клиническом исследовании (всего 909 человек), проходили тщательный осмотр с заполнением рекомендованных ВОЗ карт эпидемиологического обследования (Женева, 1997). Проведенное клиническое исследование и обработка его результатов позволили прийти к заключению, что Школьная Образовательная Программа профилактики по обучению гигиены полости рта с использованием фторидсодержащих зубных паст является современным эффективным методом профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта.

Ключевые слова: фторидсодержащие зубные пасты, профилактика заболеваний пародонта, гигиена полости рта.

Введение

Без специального обучения детей чистке зубов и без контроля над этим процессом хорошего уровня гигиены полости рта достигнуть трудно [1, 2, 3]. Поэтому, обучение и контроль гигиены полости рта является важным моментом достижения эффективности профилактического воздействия фторидсодержащих зубных паст [4, 5]. Следует подчеркнуть, что контролируемая гигиена полости рта во много раз эффективнее произвольной [6].

Цель исследования: влияние фторидсодержащей зубной пасты на состояние пародонта и гигиены полости рта.

Материал и методы

Дети, участвующие в клиническом исследовании (всего 909 человек), проходили тщательный осмотр с заполнением рекомендованных ВОЗ карт эпидемиологического обследования (Женева, 1997). Обследование одних и тех же детей, разделенных на 3 группы, проводили на протяжении 3 лет, через каждые 6 месяцев. Обследованию были подвергнуты учащиеся I-III классов средних школ Насиминского, Наримановского и Сабаилловского районов г. Баку (в соответствии с проводимой Азербайджанской Стоматологической Ассоциацией в 1998 году Школьной Образовательной Программы по обучению гигиене полости рта в республике). Группы были обозначены следующим образом:

1 группа – с контролируемой гигиеной (КГ) полости рта – (Наримановский район – 298 человек). Дети этой группы, на протяжении 3 лет находились под контролем врача, чистили зубы 2 раза в день фторидсодержащей зубной пастой «Blend-a-med» или «Colgate super star»;

2 группа – с неконтролируемой гигиеной (НКГ) полости рта – (Насиминский район – 303 школьника). Участники этой группы один раз были ознакомлены с правилами гигиенического ухода за полостью рта и чистили зубы 2 раза в день фторидсодержащей зубной

пастой «Blend-a-med» или «Colgate super star». Контролю врача на протяжении исследования не подвергались;

3 группа – группа сравнения (ГС) – (Сабаилловский район – 308 человек). Дети этой группы чистили зубы зубной пастой «Blend-a-med» или «Colgate super star».

Необходимо отметить, что содержание фторида в питьевой воде в г. Баку и в вышеназванных районах в частности 0,3-0,5 мг/л.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики. Вычислены средние значения полученных выборок (M), их среднеквадратические отклонения (σ), стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов, а также определены частоты появления исследуемых качественных признаков в рядах. Для количественной оценки разницы между вариационными рядами, использовался параметрический критерий t-Стьюдента, для частотного анализа критерий согласия Пирсона – χ^2 . Вычисления проводились на компьютере с помощью электронной таблицы EXCEL.

Результаты и обсуждение

Результаты влияния фторидсодержащей зубной пасты на состояние пародонта и гигиену полости рта у детей КГ представлены в таб. 1 и 2, а также на рис. 1 и 2. Уже через 6 месяцев после начала реализации профилактической программы наблюдалась значительная положительная динамика. На 1,8% снизилась распространенность заболеваний пародонта. Число здоровых секстантов возросло с 0,37 до 0,83 (на 224%). Количество секстантов с кровоточивостью также снизилось с 5,47 до 5,06 (на 0,41 или на 13,0%). Несколько снизилось количество секстантов с зубным камнем (на 0,05), упало общее число пораженных секстантов с 5,63 до 5,17 (на 0,46 или на 9,4%). Такая картина наблюдалась на фоне снижения индекса гигиены почти вдвое.

Таблица 1

Результаты динамического изучения заболеваний пародонта у детей группы КГ (n = 308)

Сроки исследования	Состояние пародонта			Всего пораженных секстантов
	Число здоровых секстантов	Число секстантов с кровоточивостью	Число секстантов с зубным камнем	
Исход	0,37 ± 0,02 ^^^	5,47 ± 0,49	0,16 ± 0,01 ^^^	5,63 ± 0,47
Через 6 мес.	0,83 ± 0,04 *** ^^ ^	5,06 ± 0,44	0,11 ± 0,01 *** ^^ ^	5,17 ± 0,39
Через 12 мес.	1,18 ± 0,06 *** ^^ ^	4,72 ± 0,36	0,10 ± 0,01 *** ^^ ^	4,82 ± 0,29 ^
Через 18 мес.	2,25 ± 0,14 *** ^^ ^	3,66 ± 0,31 ** ^^ ^	0,09 ± 0,02 ** ^^ ^	3,75 ± 0,22 *** ^^ ^
Через 24 мес.	2,93 ± 0,19 *** ^^ ^	2,99 ± 0,18 *** ^^ ^	0,08 ± 0,01 *** ^^ ^	3,07 ± 0,19 *** ^^ ^
Через 36 мес.	4,09 ± 0,29 *** ^^ ^	1,85 ± 0,12 *** ^^ ^	0,06 ± 0,01 *** ^^ ^	1,91 ± 0,16 *** ^^ ^

Примечание: статистически значимая разница:

- с исходными показателями: * – $p_0 < 0,05$; ** – $p_0 < 0,01$; *** – $p_0 < 0,001$.
- с показателями ГС: ^ – $p_1 < 0,05$; ^^ – $p_1 < 0,01$; ^^ ^ – $p_1 < 0,001$.
- с показателями НКГ: # – $p_2 < 0,05$; ## – $p_2 < 0,01$; ### – $p_2 < 0,001$.

Таблица 2

Результаты динамического изучения уровня гигиены полости рта и распространенности заболеваний пародонта у детей группы КГ (n = 308)

Сроки исследования	Распространенность заболеваний пародонта и уровень гигиены	
	Распространенность заболеваний пародонта	Индекс гигиены
Исход	304 98,7 ± 0,6%	2,20 ± 0,14 (0 – 5)
Через 6 мес.	289 ** ^^^ 93,8 ± 1,4%	1,29 ± 0,09 (0 – 4) *** ^^^
Через 12 мес.	265 *** ^^^ ### 86,0 ± 2,0%	0,98 ± 0,08 (0 – 3) *** ^^^ ###
Через 18 мес.	223 *** ^^^ ### 72,4 ± 2,5%	0,70 ± 0,05 (0 – 2) *** ^^^ ###
Через 24 мес.	199 *** ^^^ ### 64,6 ± 2,7%	0,69 ± 0,05 (0 – 2) *** ^^^ ###
Через 36 мес.	174 *** ^^^ ### 56,5 ± 2,8%	0,44 (0 – 2) *** ^^^ ###

Примечание: статистически значимая разница:

- с исходными показателями: * – p0 < 0,05; ** – p0 < 0,01; *** – p0 < 0,001.
- с показателями ГС: ^ – p1 < 0,05; ^^ – p1 < 0,01; ^^^ – p1 < 0,001.
- с показателями НКГ: # – p2 < 0,05; ## – p2 < 0,01; ### – p2 < 0,001.

Через 12 месяцев наблюдалась дальнейшая положительная динамика. Распространенность заболеваний пародонта снизилась до 8,6%. Вновь значительно увеличилось количество секстантов со здоровым пародонтом – с 0,37 до 1,18 (на + 0,81 или на 318%). Продолжало уменьшаться количество секстантов с кровоточивостью – с 5,47 до 4,72 (на + 0,75 или на 13,7%) и с зубным камнем, практически вдвое. Произошло дальнейшее снижение общего числа пораженных заболеваниями пародонта секстантов – с 5,63 до 4,82 (на 0,81 или на 14,4%). Все это сопровождалось дальнейшим улучшением гигиены полости рта с соответствующим снижением индекса.

Через 18 месяцев распространенность заболеваний пародонта еще более резко снизилась - с 98,7 % до 72,4% (на 26,3%). Одновременно возросло число здоровых секстантов с 0,37 до 2,55 (на + 2,18 или на 589%). Резко уменьшилось число секстантов с кровоточивостью – с 5,47 до 3,66 (на 1,81 или на 33,0%). На том же пониженном уровне осталось и число секстантов с зубным камнем, а общее количество пораженных болезнями пародонта секстантов резко снизилось с 5,63 до 3,75 (на 1,88 или на 33,4%). Состояние гигиены полости рта улучшилось. Таким образом, через 18 месяцев после начала контролируемой чистки зубов произошли значимые изменения в лучшую сторону. Через 24 месяца распространенность заболеваний пародонта продолжала падать – с 98,7 до 64,6% (на 34,1%). Выросло еще больше число секстантов со здоровым пародонтом – с 0,37 до 2,93 (на + 2,56 или на 691%). Продолжилось снижение количества секстантов с кровоточивостью – с 5,47 до 2,99 (на 2,48 или на 45,3%) и уменьшилось общее количество пораженных секстантов с 5,63 до 3,07 (более чем вдвое, на 2,56 или на 45,5%). Продолжилось далее снижение индекса гигиены полости рта.

Через 36 месяцев, распространенность заболеваний пародонта осталась на достигнутом ранее уровне, но число здоровых секстантов выросло далее с 0,37 в начале

исследования до 4,09 (на + 3,72 или на 1054%). Таким образом, у 2/3 школьников участвовавших в профилактической программе, состояние пародонта стало лучше. Вновь несколько снизилось количество секстантов с зубным камнем, а общее число пораженных секстантов уменьшилось до 1,91 (на 3,71 или на 65,9%). Следовательно, более 2/3 всех секстантов из всех обследуемых детей не имели признаков поражения пародонта. Таким образом, за 36 месяцев достигнут значительный успех в улучшении состояния пародонта у детей с неконтролируемой гигиеной полости рта: заболеваемость снизилась почти вдвое, количество здоровых секстантов пародонта возросло более чем в 10 раз, а общее число пораженных секстантов упало на 2/3. В связи с этим, очень интересно сравнение указанных результатов с состоянием и динамикой пародонта в других группах (рис. 1, 2).

Высокие и значительные изменения в состоянии пародонта произошли только в группе с контролируемой

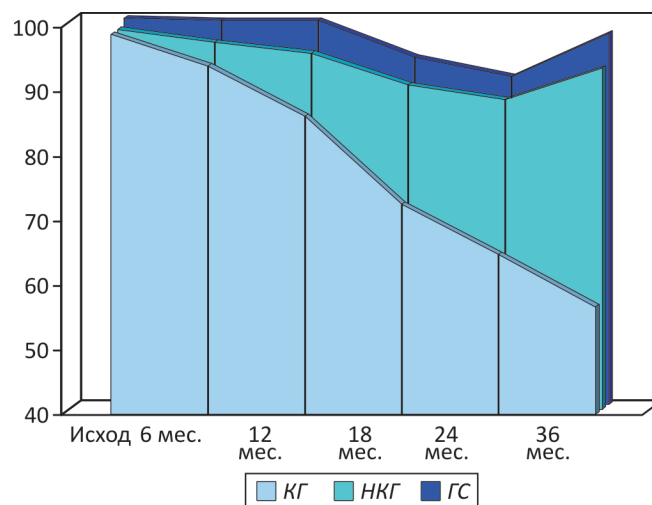


Рис. 1. Динамика распространенности заболеваний пародонта в группах исследования.

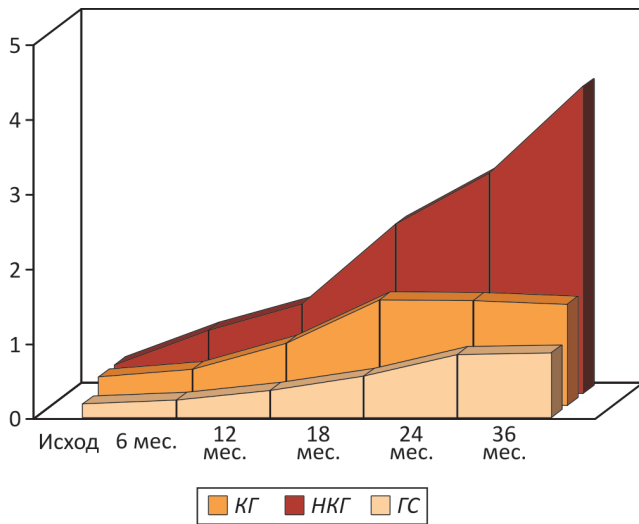


Рис. 2. Прирост числа здоровых секстантов пародонта в обследуемых группах.

гигиены полости рта. Распространенность заболеваний в группе снизилась почти вдвое (на 42%), тогда как в группе НКГ распространенность снизилась всего на 6,0%, а в группе сравнения – только на 2,5%. Еще более значимые изменения произошли в нормализации состояния пародонта - по росту числа здоровых секстантов. В группе с контролируемой гигиеной их количество возросло в 10 раз, достигнув 2/3 всех секстантов. В группе с НКГ тенденция к нормализации лишь наметилась, и количество секстантов возросло втрое – с 0,37 до 1,34. Худшие результаты отмечены у детей группы сравнения, где число здоровых секстантов стало в среднем 0,85. Некоторое увеличение числа здоровых секстантов в этой группе мы связываем с особенностями состояния пародонта в период смены зубов.

Общее число пораженных секстантов в группе с КГ полости рта также резко снизилось – с 5,63 до 1,91 (на 66%), тогда как в группе с НКГ оно снизилось почти на 1,0 секстант (на 17,2%), в группе сравнения – на 0,68 секстанта.

Полученные данные хорошо согласуются с результатами состояния гигиены полости рта у школьников в группах, по данным ИГ (рис. 3).

В группе с КГ индекс ИГ снизился с 2,20 до 0,44 (в 5 раз) и достиг хорошего уровня. В группе с НКГ он также изменился в лучшую сторону с 2,20 до 1,33, но это изменение не столь существенно. Практически никаких изменений в ИГ не произошло в группе сравнения (2,13 и 2,02), что полностью соответствует результатам анализа состояния пародонта в этой группе по индексу СРІ. Таким образом, состояние пародонта находится в тесной связи с уровнем гигиены полости рта, что полностью подтвердило наше исследование.

Выводы

1. Школьная Образовательная Программа профилактики основных стоматологических заболеваний с использованием фторидсодержащих зубных паст является

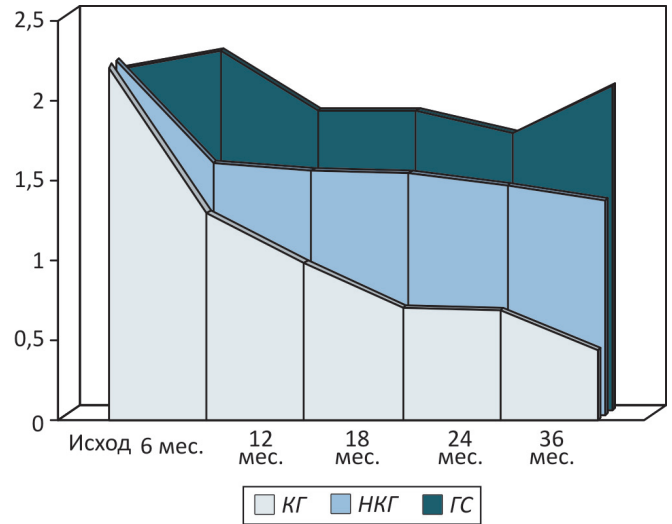


Рис. 3. Динамика индекса ИГ в обследуемых группах.

современным эффективным методом профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта, позволяющим в течение короткого срока снизить прирост интенсивности заболеваний пародонта в 2-4 раза.

2. Внедренная профилактическая программа с использованием фторидсодержащих зубных паст оказала высокую эффективность на состояние пародонта по всем основным показателям распространенности, количеству секстантов с кровоточивостью, зубным камнем, количеству здоровых секстантов и общему количеству пораженных секстантов. Через 2,0-2,5 года эти показатели в группе контролируемой гигиены были в 2-10 раз лучше, чем в группе сравнения, изменения были устойчивыми и имели положительную динамику во все сроки наблюдения. Полученные результаты позволяют с полным основанием рекомендовать профилактическое использование фторидсодержащих зубных паст как эффективное средство нормализации и оздоровления пародонта у детей.

Литература

1. Аврамова ОГ, Шевченко СС. О реализации комплексной школьной программы по профилактике стоматологических заболеваний у детей. Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции, труды XI съезда СтАР и VIII съезда стоматологов России. М., 2006;4-7.
2. Живанкова УФ, Орехова ЛА, Саленков ВГ. Эффективность уроков здоровья у детей младшего школьного возраста. *Вестник Смоленской медицинской академии*. 2003;3:128-129.
3. Curnow MM, Pine CM, Burnside G, et al. A randomised controlled trial of the efficacy of supervised toothbrushing in high-caries-risk children. *Caries Res*. 2002;36(4):29.
4. Пахомов ГН, Синтез Дж.Л, Леонтьев ВК, и др. Фторидсодержащая зубная паста в интегрированной программе первоочередной стоматологической помощи населению. М., 2002;24.
5. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride Varnish in the Prevention of Dental Caries in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JCDA*. 2008;74(1):73-79.
6. Лукиных ЛМ, Косюга СЮ. Интенсивность и распространенность кариеса зубов и мотивация к регулярному уходу за полостью рта у детей. *Новое в стоматологии*. 2001;5:73-75.

REVIEW ARTICLES

**Cuantificarea acustică – metodă inedită
în determinarea gradului de fibroză hepatică**

V. Țurcanu

Radiology and Imagery Department, Sonography Course
Nicolae Testemitanu State of Medical and Pharmaceutical University
29, Nicolae Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova
Private Medical Center "EXCELLENCE"
23, Grenoble Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369109141. e-mail: vasileturcanu@yahoo.com
Manuscript received December 12, 2011; revised February 01, 2012

Acoustic Structure Quantification, a novel ultrasonographic method in the assessment of liver fibrosis

Assessment of the degree of liver fibrosis is important for estimation, prognosis, surveillance and treatment decisions in patients with chronic viral hepatitis. At present, a liver biopsy is the gold standard for the assessment of liver fibrosis; it is an invasive method associated with patient discomfort and, in rare cases, serious complications. However, the pathologic results on fibrosis in liver biopsy specimens do not always accurately represent the grade of fibrosis of the entire liver. Some serum markers are used for the evaluation of chronic hepatitis and several methods of elastography of liver stiffness are used for noninvasive assessment of liver fibrosis. Acoustic Structure Quantification (ASQ) is a software that analyzes the statistical information from the acquired echo signals. By looking at the speckle pattern in a specific region of interest (ROI), liver tissue differentiation becomes possible. ASQ is based on Raw Data grey scale. Analysis of multiple parameters, including the variant, average, and symmetry of the shape of the C^2m histogram, as well as the peak value of a C^2m histogram, correlate well with fibrosis grade in patients with chronic hepatitis. This makes it possible to evaluate the degree of liver fibrosis by analyzing the B-mode images. In conclusion, ASQ could be a helpful tool in quantifying diffuse liver disease and monitoring pathological changes in case of liver fibrosis and fibrosis treatment.

Key words: Acoustic Structure Quantification, liver fibrosis, ultrasonography.

Акустическая квантификация – новый метод диагностики фиброза печени

Выявление степени гепатического фиброза является ключевым моментом при оценке, прогнозировании, а также наблюдении и лечении пациентов, страдающих хроническим гепатитом. Биопсию печени принято считать золотым стандартом, используемым при выявлении гепатического фиброза. Однако, данный метод является инвазивным, причиняющим дискомфорт пациенту, а в некоторых, редких случаях, влекущим за собой тяжелые последствия. Кроме того, при его использовании невозможно полностью оценить степень фиброза печени. Чтобы предотвратить данные осложнения предлагаются альтернативные, неинвазивные методы диагностики хронических гепатитов. Один из таких методов является акустическая квантификация гепатической паренхимы (Acoustic Structure Quantification – ASQ). Основой данного метода является анализ первичных акустических данных серой шкалы, собранных до конвертирования и применения каких-либо фильтров. При этом оцениваются различные параметры, как-то средняя величина, симметрия кривой и показания высшей точки гистограммы гепатической паренхимы (C^2m), являющейся прямо-пропорциональной гепатическому фиброзу, и позволяющей оценить степень фиброза в двухмерных изображениях. ASQ может быть менее субъективным способом, не зависящим от оператора, в сравнении с традиционной ультразвукографией. Этот способ может быть более полезным при подсчете разбросанных гепатических процессов и при наблюдении прогрессирования/регрессирования гепатического фиброза и эффективности лечения.

Ключевые слова: метод акустической квантификации, фиброз печени, ультразвукография.

Stabilirea gradului de fibroză hepatică este de o importanță majoră în evaluarea, pronosticul, supravegherea și tratamentul pacienților cu hepatită cronică. Biopsia ficatului este considerată standardul de aur în estimarea fibrozei hepatice [1]. Procedeu este, însă, unul invaziv, cu disconfort pentru pacienți și, în cazuri rare, cu complicații severe. De asemenea, probele biopsiei sunt mici și diagnosticul histologic nu reflectă cu acuratețe gradul de fibroză a ficatului în întregime. Sunt necesare metode noninvazive de evaluare a fibrozei hepatice. Sunt propuse metode alternative noninvazive de evaluare a hepatitelor cronice prin dozarea plasmatică a markerilor

biochimici: aspartataminotransferaza (AST), alaninaminotransferaza (ALT), γ -glutamyltranspeptidaza (GGT), bilirubina fracția totală și acidul hialuronic. În ultimul timp, pentru determinarea gradului de fibroză sunt dezvoltate metode de evaluare a elasticității țesutului hepatic. Sunt cunoscute mai multe modalități de evaluare a rigidității ficatului.

1. Transient Elastography (TE) – una dintre primele aplicații clinice ale elastografiei în medicină. Fibroscan (Echosens, Paris, France) asigură evaluarea cantitativă a fibrozei hepatice, dar nu prezintă imaginea ficatului pentru localizare și ghidare, în timp real. Medicul nu știe care segment al ficatului este testat.

2. Real Time Elastography (RTE) – imaginea B-mode în timp real este combinată cu reprezentarea prin scară color a elasticității țesutului (ficatului), doar zonele superficiale ale ficatului.

3. Strain Ratio asigură evaluarea cantitativă a rigidității țesutului (Strain Histogram Measurement).

4. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) - tehnologie care permite evaluarea țesuturilor profunde nonaccesibile elastografiei prin compresie. Țesutul rigid este diferențiat de

cel elastic, chiar dacă este vizualizat ca izocogen în imaginea B-mode. Pentru cuantificarea rigidității nu este necesară compresie manuală ci este utilizată energia acustică.

5. Magnetic Resonance Elastography (MRE). Studii recente au demonstrat eficacitatea evaluării rigidității ficatului. Deplasările sunt înregistrate în trei direcții.

6. Supersonic Shear Imaging (SSI) poate oferi informații despre proprietățile viscoelastice ale ficatului.

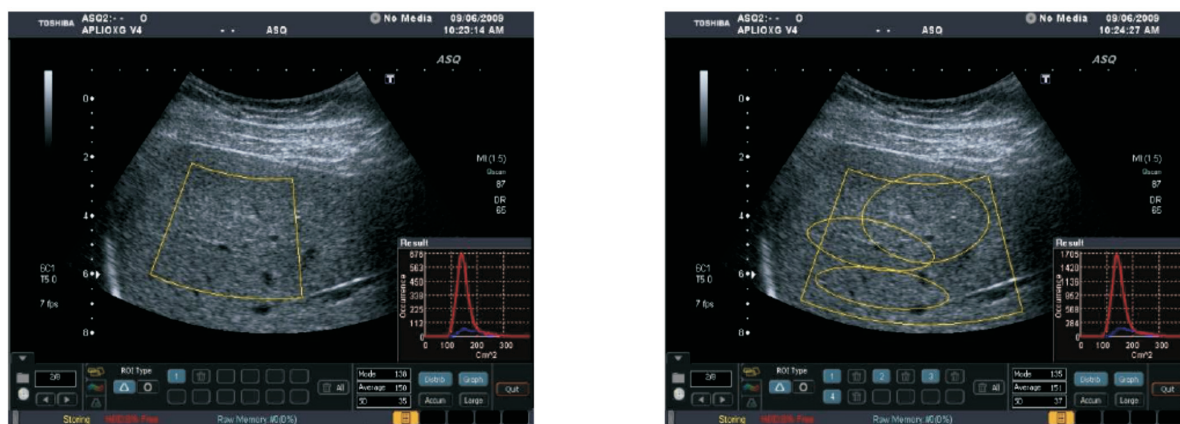


Fig. 7-8. Sunt până la 6 zone de măsurare.

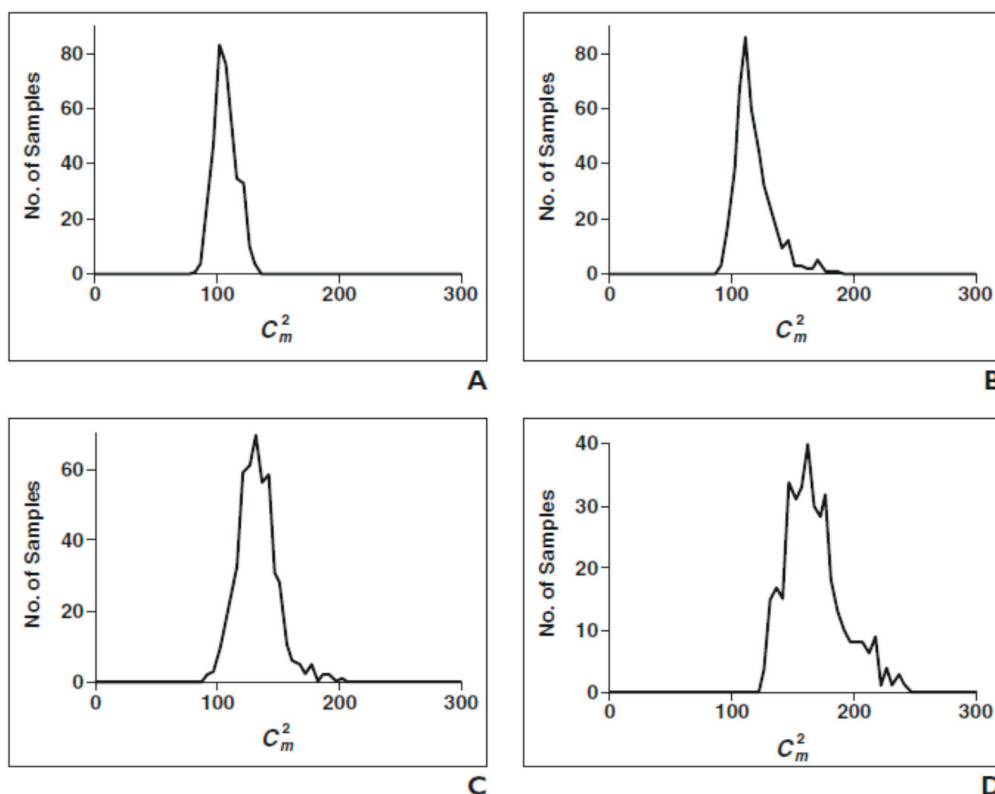


Fig. 9 Este analizată și simetria curbei C_m^2 histograamei:

1. Valoarea medie pic C_m^2 histograama (median value of the peak C_m^2 histogram) și picul (peak) C_m^2 histograama sunt calculate.
2. Valoarea peak este direct proporțională cu gradul de fibroză hepatică și permite stadializarea.
3. F0-F1 → 124,5 (range 109.5–148.0).
4. F2 → 131.5 (range 116.0–146.0).
5. F3 → 144.0 (range 117.5–154.0).
6. Valoarea medie (average ori SD al C_m^2 histograamei) este mai puțin obiectivă, deoarece este influențată de vasele mici.

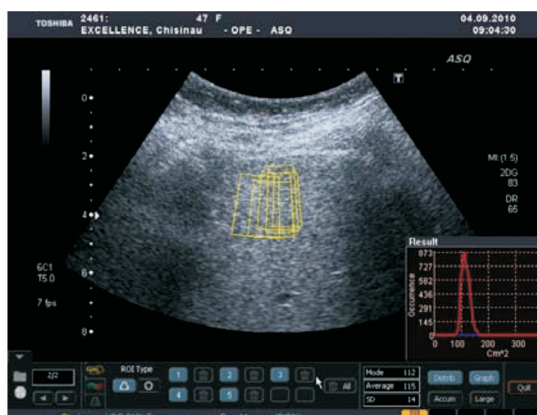
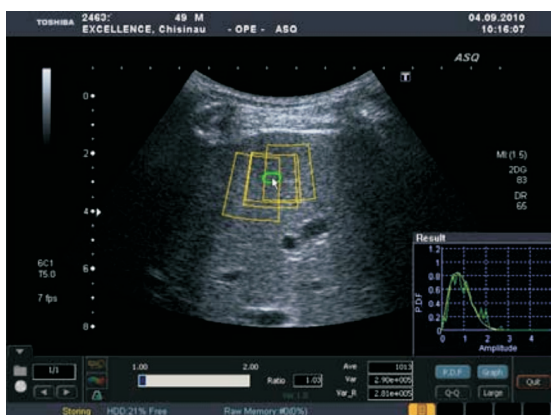


Fig. 10-11. Raport variație măsurată și estimată. Parenchim omogen -F0 (normă).

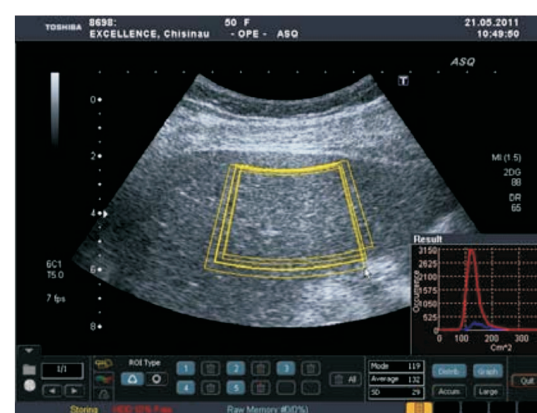
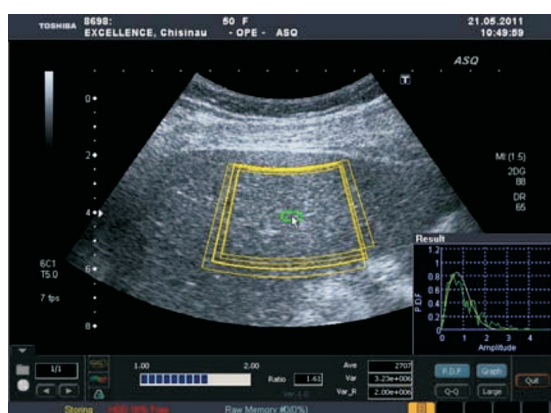


Fig. 12-13. Țesut discret neomogen-F1.

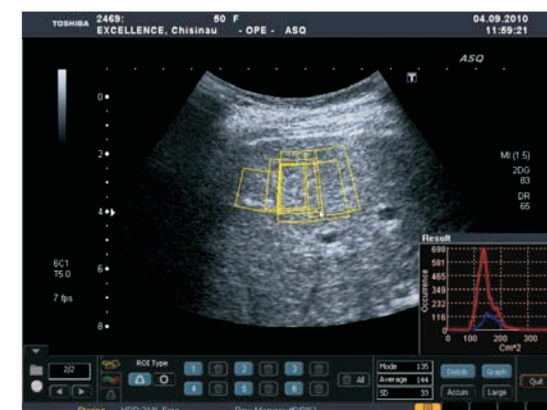
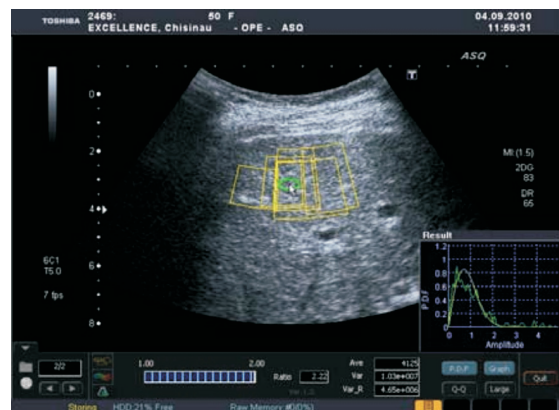


Fig. 14-15. Țesut eterogen (fibrotic)-F2.

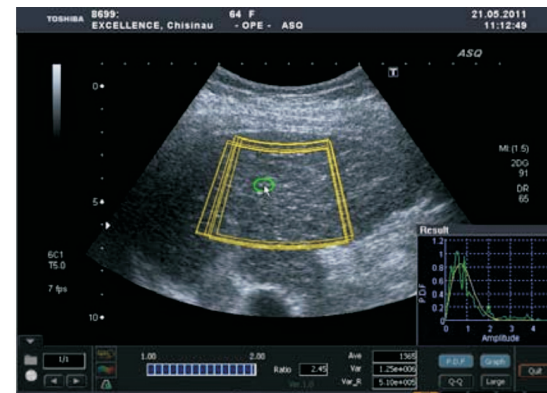
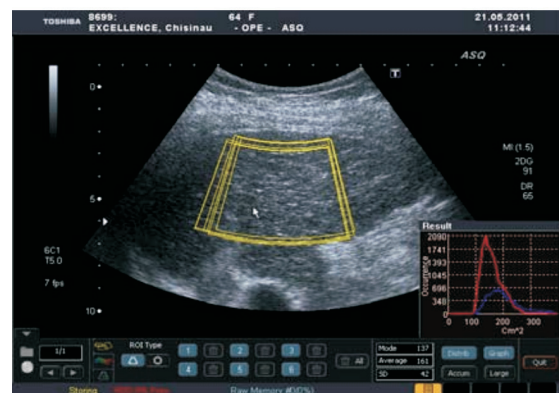


Fig. 16-17. Țesut eterogen (fibrotic)-F3.

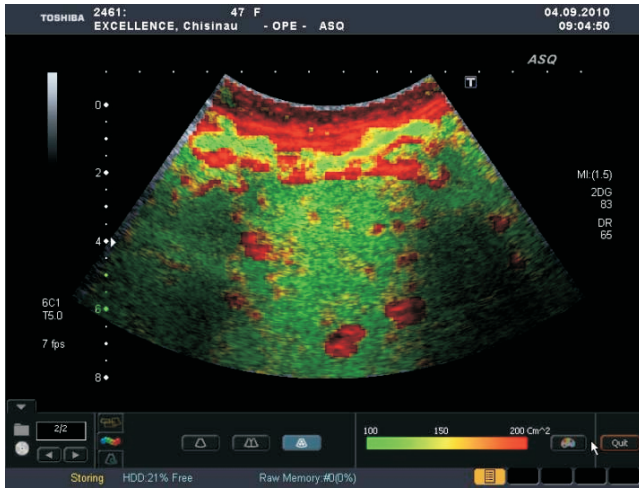


Fig. 1. Parenchim omogen - F0 (norma).

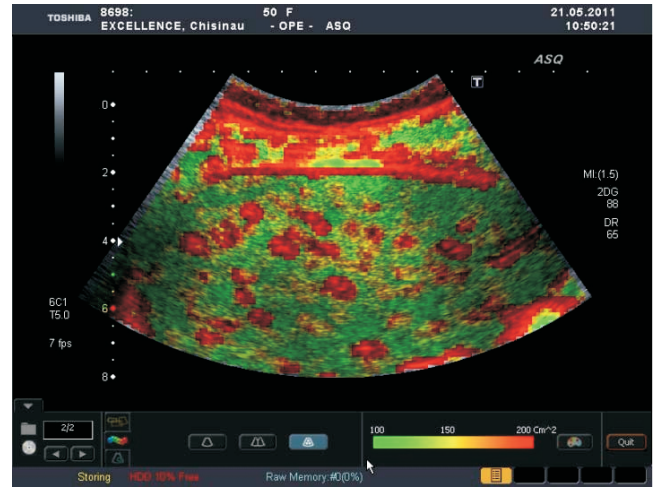


Fig. 2. Parenchim discret neomogen - F1.

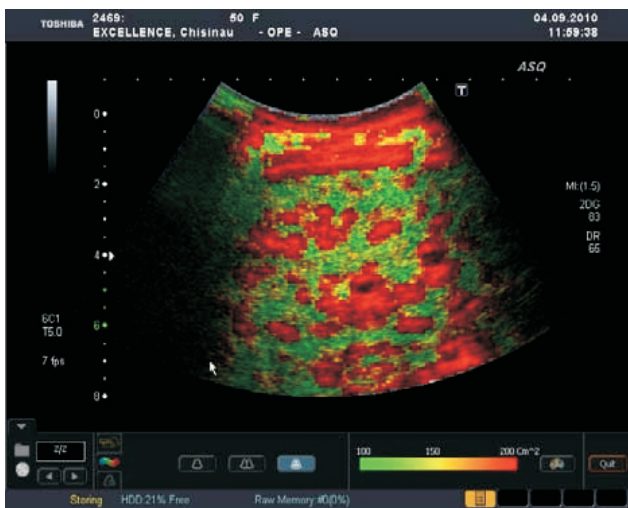


Fig. 3. Parenchim eterogen (fibrotic) - F2.

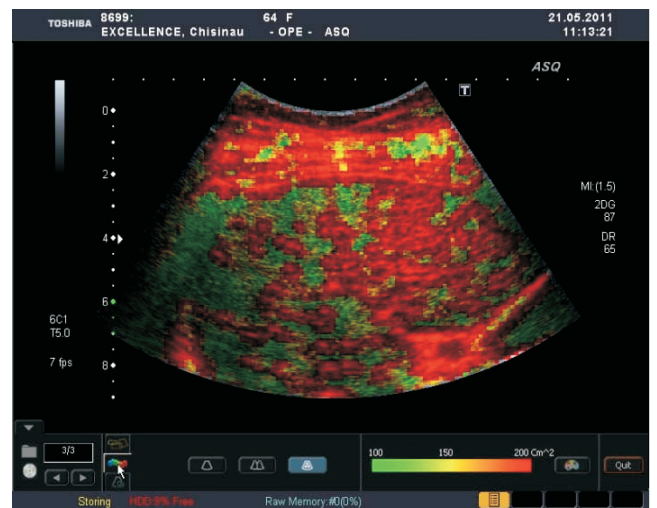


Fig. 4. Parenchim eterogen (fibrotic) - F3.

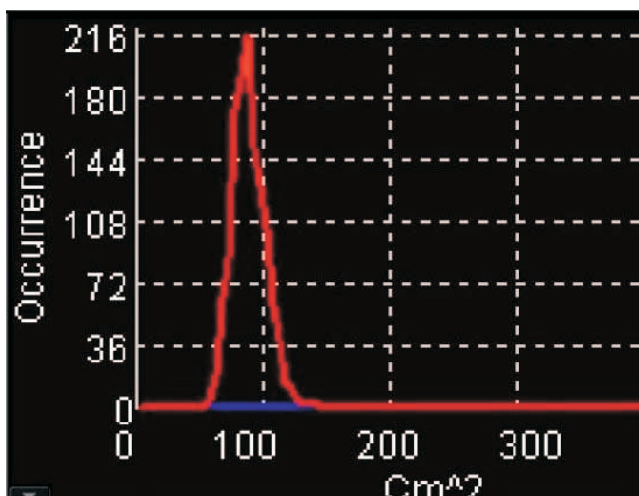


Fig. 5. Rezultatele sunt reprezentate ca răspândire în cm^2 histogramă.

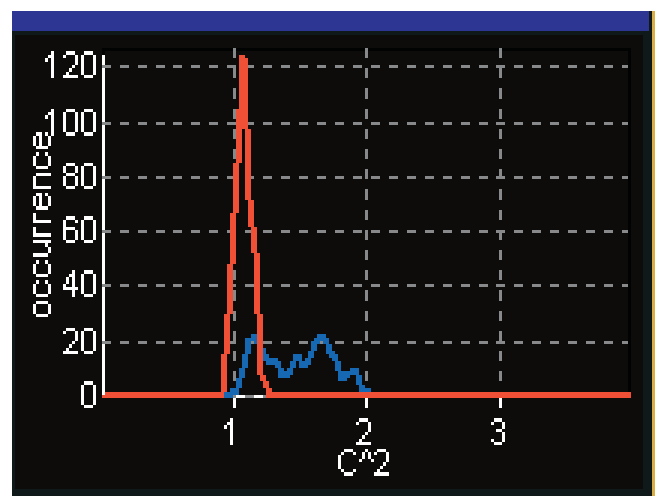


Fig. 6. În cazul unui țesut eterogen (fibrotic, calcinate, vase) curba albastră indică diferența între valoare estimată și calculată - variația.

Actualmente, markerii plasmatici sunt corelați cu datele elastografiei, vârsta și genul pacientului:

- a. Numărul de trombocite.
- b. Aspartat aminotransferaza (AST).
- c. Alanin aminotransferaza (ALT).
- d. Glutamil transpeptidaza (GGT).
- e. Bilirubină totală.
- f. Acid hialuronic.

Niveluri sporite ale ALT și AST pot influența gradul de rigiditate al parenchimului hepatic. Este important de corelat rezultatele evaluării elasticității țesuturilor hepatice în contextul dozărilor biochimice, deoarece poate fi supraestimat gradul de fibroză hepatică. Din acest motiv estimarea elasticității hepatice nu este efectuată în hepatitele acute sau pusele de acutizare în cele cronice [2]. În pofida faptului posibilității evaluării rigidității ficatului printr-o singură măsurare, aceste modalități nu permit estimarea globală a eterogenității ficatului și nu reflectă cu acuratețe gradul de fibroză al ficatului în întregime. Pentru a soluționa această problemă, în medicina modernă sunt depuse mari eforturi pentru a dezvolta procedee noi, noninvazive de analiză a structurii hepatice. Una dintre metodele propuse are la bază o analiză principial nouă a imaginii US în modul B. Se știe, că imaginea B-mode a ficatului reprezintă modelul granular (granular pattern) al țesuturilor hepatice, reprezentat prin ecouri și speckles (zgomot acustic), care au răspândire și intensitate diferită. Aspectul acestui speckle se modifică de la omogen spre eterogen, odată cu progresarea gradului de fibroză. Constatarea acestor modificări este, însă, una subiectivă și nu este evaluată obiectiv. În practica cotidiană sunt necesare metode obiective de evaluare a fibrozei hepatice în examenul ecografic imaginea B-mode. Sunt cunoscute studii adresate cuantificării fibrozei hepatice la examenul US prin analiza datelor statistice ale ecourilor ultrasonografice, analiza texturii imaginii B-mode, evaluarea particularităților de răspândire și proprietățile ecourilor acustice [3, 4, 5, 6, 7]. Diferența dintre proprietățile ecourilor produse de parenchimul hepatic normal și cel cu grad divers de fibroză poate fi analizată, cuantificată și reprezentată grafic. Nodulii de regenerare în ciroza hepatică sunt vizualizați deseori în imaginile B-mode obișnuite. Dar este necesară stabilirea și evaluarea gradului de fibroză hepatică. A fost propusă o metodă de evaluare a histogramei parenchimului hepatic (C^2m histogram), care presupune o analiză a proprietăților statistice ale semnalelor acustice, achiziționate cu ajutorul unui program special. Acoustic Structure Quantification (ASQ) analizează datele statistice ale semnalelor ecografice, achiziționate în ROI (regiunea de interes) în timpul examenului US obișnuit. Metoda are la bază analiza datelor acustice primare (Raw data) în scară gri, colectate până a fi convertite și aplicate careva filtre. Evaluarea ecourilor acustice ale parenchimului hepatic și speckle pattern-ului în regiunea de interes face posibilă diferențierea țesutului hepatic și a modificărilor acestuia [8]. Metoda re-

flectă omogenitatea vizualizată în imaginile US B-mode prin evaluarea eterogenității parenchimului hepatic, determinând mulți parametri cum ar fi: variația, media, simetria curbei și valorile peak-ul C^2m histogramei (fig. 5-9). Indicii prezintă o relație direct proporțională cu gradul de fibroză hepatică, permit o stadializare a gradului de fibroză hepatică (fig. 1-4; 10-17, **vezi imagini color la pag. 77**). Parenchimul hepatic reprezintă o structură tridimensională cu multiple structuri tubulare, vasculare și biliare, care reprezintă un impediment pentru ASQ. Este recomandată evaluarea unei zone de interes a parenchimului hepatic, cu excluderea structurilor vasculare, în dependență de posibilitatea faptului dat, întrucât ecourile produse de vasele extrem de mici, uneori diferențierea ecourilor produse de fibroză fiind dificilă. Cu mici excepții, metoda, totuși, reflectă omogenitatea vizualizată în imaginile B-mode, permite evaluarea eterogenității parenchimului hepatic și corelează cu gradul de fibroză.

Concluzii

1. ASQ se consideră a fi mai puțin subiectivă și operator dependentă, comparativ cu US tradițională.
2. Poate fi utilă în cuantificarea proceselor difuze hepatice și monitorizarea progresiei/regresiei fibrozei hepatice și eficienței tratamentului.
3. Totuși, studii suplimentare sunt necesare pentru a spori acuratețea și sensibilitatea evaluării gradului de fibroză hepatică, precum perfecționarea algoritmului de excludere a vaselor mici din analiza regiunii de interes.
4. Totodată, utilizarea metodei în evaluarea unor procese difuze, așa ca steatoza hepatică, necesită investigații suplimentare.
5. Evaluarea ficatului pediatric la fel necesită studii suplimentare.

Bibliografie

1. Mireen Friedrich-Rust. Real-Time Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *AJR*. 2007;188:758-764
2. Sporea Ioan. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: A comparative study. *World J Gastroenterol*. 2010;16(38):4832-4837.
3. Mohana Shankar P. A general statistical model for ultrasonic backscattering from tissue. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2000;47:727-736.
4. Fujii Y, Taniguchi N, Wang Y. Clinical application of a new method that segments the region of interest into multiple layers for RF amplitude histogram analysis in the cirrhotic liver [in Japanese]. *J Med Ultrason*. 2001;28:25-33.
5. Bleck JS, Ranft U, Gebel M, et al. Random field models in the textural analysis of ultrasound images of the liver. *IEEE Trans Med Imaging*. 1996;15:796-801.
6. Oelze ML, Zachary JE, O'Brien WD Jr. Characterization of tissue microstructure using ultrasonic backscatter: theory and technique for optimization using a Gaussian form factor. *J Acoust Soc Am*. 2002;112:1002-1011.
7. Kikuchi T, Nakazawa T, Furukawa T, et al. Quantitative estimation of the amount of fibrosis in the rat liver using fractal dimension of the shape of power spectrum. *Jpn J Appl Phys*. 1995;34:2831-2834.
8. Hidenori Toyoda. B-Mode Ultrasound with Algorithm Based on Statistical Analysis of Signals: Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *AJR*. 2009;193:1037-1043.

Terapia pe etape în vederea administrării și utilizării raționale a medicamentelor în instituțiile spitalicești

Gh. Ciobanu, *Em. Bernaz, L. Vovc

National Centre of Scientific Practice for Emergency Medicine
1, August 31 Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322250874. e-mail: bernaz_e@yahoo.com
Manuscript received November 24, 2011; revised February 02, 2012

The phased therapy method as one of the rational ways of drugs' prescription and consumption in hospital wards

This work is necessary to emphasize the requirement and appropriate widespread use of the phased therapy method as one of the rational ways of drug prescription and consumption in hospital wards. This paper studies the relationship between the use and prices of medicine in different pharmaceutical forms and the treatment of patients with various diseases. It is revealed that patients treated with certain medications administered parenteral, particularly in the final period of treatment, could have been replaced by internal administration. Such an administration would not compromise the quality of treatment and would significantly reduce the risk of possible infection of the patients, decrease the work of medical staff, and decrease the financial costs for medications, para pharmaceutical materials, and improve patient satisfaction.

Key words: the phased therapy, pharmacoconomics, rational therapy, hospital departments, parenteral and oral drug prescription, pharmaceutical forms.

Поэтапная терапия как метод рационального использования медикаментов в больницах

В данной работе выделена необходимость и целесообразность широкого использования медицинского препарата в различных фармацевтических формах для поэтапного лечения больных в условиях стационара как метод более рационального расхода медикаментов. В работе изучены соотношения использования медицинских препаратов для парентерального и внутреннего применения и их цен в различных фармацевтических формах. Выявлено, что лечение больных проводится, в основном, медицинскими препаратами для парентерального введения, часть их которых по жизненным показателям больного могли быть заменены фармацевтическими формами для внутреннего применения и, в частности, на заключительном этапе лечения. Это существенно понизило бы риск возможного инфицирования больных, уменьшило бы трудозатраты медработников, а также финансовые расходы на закупку медикаментов и парафармацевтических материалов, и повысило бы качество удовлетворенности больных.

Ключевые слова: поэтапная терапия, фармакоэкономика, рациональное лечение, госпитальные отделения, парентеральное и внутреннее применение, лекарственные формы.

Introducere

Un număr impresionant de articole științifice, îndrumare și ghiduri sunt dedicate economiei farmaceutice [1, 2, 3], metodologiei terapiei medicamentoase pe etape [4, 5, 6], actelor normative care, în esență, stipulează indicii de utilizare rațională a medicamentelor [7]. Totodată, lucrări dedicate înlocuirii administrării parenterale a aceluiași remediu medicamentos cu forme farmaceutice pentru administrare internă, nu sunt suficiente [8]. În momentul de față, principalele acte normative care reglementează tratamentul pacienților în spitale, cum ar fi standardele medicale [9], protocoalele clinice de diagnostic și tratament nu orientează administrarea medicamentelor în acest sens. Înlocuirea la timp, în dependență de starea pacientului, a administrării parenterale cu cea internă (forme farmaceutice solide) a remediei medicamentoase, este în multe cazuri binevenită din mai multe considerente și, în primul rând, din lipsa contraindicațiilor. Primele prezentări în cadrul Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență (CNȘPMU) referitoare la tema abordată au avut loc în anii 2009, 2010 și pe parcursul anului 2011.

Așadar, terapia pe etape în vederea utilizării medicamentelor se consideră trecerea de la o formă de administrare (pa-

renterală) la altă formă de administrare (internă), sau invers, al aceluiași remediu medicamentos.

Scopul lucrării este de a argumenta necesitatea implementării pe larg a prescrierii remediilor medicamentoase în diferite forme farmaceutice pentru administrare parenterală și internă, pe etape, ca una dintre metodele eficiente în vederea utilizării raționale a medicamentelor, fortificării securității și tratamentului în instituțiile spitalicești.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în baza fișelor medicale ale pacienților, tratați în cadrul CNȘPMU, lunile august, septembrie și octombrie, în număr de 2750. Atât numărul de pacienți tratați lunar, care pentru instituție constituie în medie 2000 de pacienți [10], cât și structura nosologică a acestora, în instituție este una relativ medie și reprezintă suficient cota necesară pentru studiu. S-a determinat nomenclatura remediilor medicamentoase pentru analizele planificate. Iar conform nomenclurii selectate, datelor din fișele medicale, standardelor medicale de diagnostic și tratament, în concordanță cu protocoalele clinice s-a determinat media consumului de remedii medicamentoase pentru cazul tratat, în urma utilizării formelor farmaceutice pentru administrare

parenterală, comparativ cu administrarea internă. Pentru stabilirea prețurilor unui gram de remediu medicamentos administrat parenteral (în fiolă/flacon) și, respectiv, intern (comprimată/capsulă), conform nomenclurii selectate au fost utilizate datele referitor la prețurile de achiziționare a medicamentelor pentru anul curent, concentrația și dozele pentru fiecare dintre formele farmaceutice. Pentru aprecierea tendinței consumului și determinării randamentului utilizării remediilor medicamentoase, conform nomenclurii selectate în indici naturali și valorici, au fost evaluate datele consumului în dinamica anilor 2009 - 2011, conform bazei de date a programului „Hipocrate”. În baza datelor finale ale studiului s-a elaborat o metodologie specială de determinare a eficacității economice de administrare a remediei medicamentoase în diferite forme farmaceutice.

Rezultate obținute

I. Randamentul utilizării remediilor medicamentoase în dependență de forma farmaceutică

Studiul s-a efectuat în următoarele etape:

a) Determinarea nomenclurii. Au fost selectate remediile medicamentoase care se administrează atât parenteral, cât și intern, conform clasificării ATC, după cum urmează:

- grupa A – Tractul digestiv și metabolism (Antacide, antiulceroase, antispastice: Famotidinum, Metoclopra-

midum, Acidum ascorbicum, Milgamma (combinație), Panangin (combinație), Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism – Acidum thiocticum, Acidum lipoicum, Actovegin (combinație);

- grupa B – Sânge și organe hematopoetice (Dipyridamolum, Menadioni natrii bisulfis);
- grupa C – Sistemul cardiovascular (Terapia cordului și Diuretice: Digoxinum, Amiodaronum, Isosorbidi dinitras, Bendazolum, Furosemidum, Vasodilatatoare periferice: Meldonium, Vinpocetinum, Bencyclanum, Acidum nicotinicum, Nicergolinum);
- grupa J – Antiinfecțioase de uz sistemic (Amfenicoli: Chloramphenicolum, Aminopeniciline: Ampicillinum, Amoxicillinum, Chinolone: Ciprofloxacinum, Ofloxacinum, Gatifloxacinum, Lincosamide: Clarithromycinum, Antimicotice sistemice: Fluconazolum);
- grupa M – Sistemul musculo-scheletic (Antiinflamatoare/antireumatice nesteroidiene și Miorelaxante: Diclofenacum, Meloxicamum, Ketoprofenum, Dexketoprofenum, Tolperisonum);
- grupa N – Sistemul nervos (Analgize, Antiepileptice: Tramadolium, Metamizolinatrium, Pentalgin (combinație), Phenytoinum, Psiholeptice: Sulpiridum, Diazepamum, Psihoanaleptice și altele: Amitriptylinum, Piracetamum, Citicolinum);

Tabelul 1

Eficacitatea economică la administrarea remediilor medicamentoase administrate parenteral și intern

Denumirea internațională	R-I	R-II	R-III
A Tractul digestiv și metabolism			
Acidum thiocticum	21,4:1	2,6:1	8,2:1
Acidum lipoicum	14,8:1	3,4:1	4,4:1
Total media + alte 6 medicamente	12,1:1	2,2:1	5,5:1
B Sânge și organe hematopoetice			
Dipyridamolum	6,18:1	3,1:1	2,0:1
Menadioni natrii bisulfis	14,5:1	2,0:1	7,25:1
Total media	8,6:1	2,35:1	3,65:1
C Sistemul cardiovascular			
Acidum nicotinicum	76,4:1	15,0:1	5,1:1
Nicergolinum	37,1:1	3,5:1	10,6:1
Total media + alte 8 medicamente	11,5:1	2,3:1	5,0:1
J Antiinfecțioase de uz sistemic			
Azitromicinum	7,79:1	1,5:1	5,19:1
Gatifloxacinum	4,18:1	1,3:1	3,21:1
Total media + alte 4 medicamente	5,4:1	1,92:1	2,8:1
M Sistemul musculo-scheletic			
Lornoxicamum	7,28:1	2,8:1	2,6:1
Tolperisonum	5,63:1	2,0:1	2,8:1
Total media + alte 4 medicamente	6,8:1	2,8:1	2,48:1
N Sistemul nervos			
Plenalgin	8,8:1	2,0:1	4,4:1
Phenytoinum	16:1	4,68:1	3,34:1
Total media + alte 4 medicamente	7,2:1	2,0:1	3,6:1
R Aparatul respirator			
Aminophyllinum	7,5:1	2,35:1	3,2:1
Diphenhydraminum	29,4:1	2,86:1	10,27:1
Total media + alte 4 medicamente	9,5:1	2,4:1	3,95:1
Total general	9,2:1	2,42:1	3,8:1

- grupa R – Aparatul respirator (Antiastmatice, antihistaminice de uz sistemic: Aminophyllinum, Diphenhydraminum, Chloropyraminum, Promethazinum, Clemastinum).

b) Determinarea prețului unui gram de remediu medicamentos. Conform numărului fiolă/flacon sau comprimată/capsulă în ambalaj, concentrația sau doza, s-a determinat cantitatea remediei respectiv în grame. Costul ambalajului s-a împărțit la numărul de grame în ambalajul respectiv. Astfel, s-a determinat prețul unui gram de remediu medicamentos în fiolă/flacon și prețul unui gram comprimată/capsulă. Pentru evitarea erorilor în calcule au fost folosite remediile medicamentoase doar de la un agent economic și cu aceeași denumire comercială, dar în diferite forme farmaceutice. Ulterior, s-a determinat și raportul dintre aceste prețuri, care servește drept indice pentru a fi luat în considerație la argumentarea utilizării raționale a medicamentelor.

c) Determinarea raportului de consum. În baza datelor de consum, conform nomenclurii de medicamente selectate, din fișele medicale ale pacienților, tratați în lunile august-octombrie 2011, în secțiile medicale ale instituției s-a determinat consumul mediu de remediu medicamentos în indici naturali (grame) și, separat, în comprimate/capsule și fiole/flacoane. S-a determinat raportul dintre aceste date. Și acest indice necesită a fi luat în considerație la argumentarea utilizării raționale a medicamentelor.

d) Determinarea utilității economice. Randamentul dintre rapoartele gram-preț și consum mediu reprezintă nu altceva decât coeficientul de utilitate economică. În tabelul 1 sunt prezentate datele obținute referitor la randamentul dintre:

- prețul remediei medicamentoase pentru administrare parenterală (fiolă/flacon) și prețul remediei medicamentoase pentru administrare internă (comprimată/capsulă) (R-I);
- media consumului de remedii medicamentoase pentru cazul tratat în urma administrării interne (comprimată/capsulă), comparativ cu administrarea parenterală (fiolă/flacon) (R-II);
- indicii de prețuri (R-I) și consum mediu de tratament pentru un pacient (R-II) a remediilor medicamentoase administrate parenteral și intern (R-III).

După cum rezultă din tabelul 1, raportul prețului unui gram de remediu medicamentos pentru administrare parenterală (fiolă/flacon) și a unui gram pentru administrare internă (comprimată/capsulă) (R-I) este mai mare pentru medicamentele sistemelor Tractul digestiv și metabolism și Cardiovascular, urmate de cele ale sistemelor Respirator și Sânge și organe hematopoetice. Iar media constituie 9,2:1. Raportul între consumul mediu al remediei medicamentoase pentru un caz tratat prin administrare internă (comprimată/capsulă) și consumul remediei medicamentoase prin administrare parenterală (fiolă/flacon) (R-II) este comparativ stabil, constituind o excepție de 15:1 pentru acidul nicotinic și variind între 1,3:1 - 4,68:1 pentru restul medicamentelor. Iar media constituie 2,42:1. Eficacitatea economică (R-III) variază între 2,6:1 - 10,27:1 pentru majoritatea medicamentelor, cea mai mare fiind pentru Nicergolinum de 10,6:1 și cea mai mică pentru Dipyridamolul de 2,0:1. Iar media constituie 3,8:1.

Tabelul 2

Raportul consumului remediilor medicamentoase administrate parenteral (fiolă/flacon) și intern (comprimată/capsulă) în 2009 - 2011 în CNȘPMU

Grupa de medicamente conform clasificării ATC	Consum 2009			Consum 2010			Consum 2011		
	suma/grame			suma/grame			suma/grame		
	f./fl.	c/c	raport	f./fl.	c/c	raport	f./fl.	c/c	raport
A Tractul digestiv și metabolism									
Drotaverinum	691,4	86,4	8,1:1	2485,4	96,2	25,8:1	452,9	92,2	4,9:1
Metoclopramidum	38,35	6,2	6,2:1	15,3	4,05	3,8:1	58,05	0,15	387,1:1
Total + alte 12 medicamente	27270	265,4	102,8:1	21401	3051,1	7,01:1	22249	2742	8,11:1
B Sânge și organe hematopoetice									
Etamsylatum	8517,5	37,5	227,1:1	5653	30	188,4:1	7433	20	971,6:1
Total + alte 4 medicamente	8544,3	37,9	255,4:1	5704,3	30,3	188,6:1	7448	20	372,4:1
C Sistemul cardiovascular									
Vinpocetinum	30,9	33	0,93:1	100,4	44,6	2,25:1	43,27	0,3	144,2:1
Furosemidum	664,8	158,4	4,2:1	1227,3	391,2	3,13:1	1034	299	3,45:1
Total + alte 15 medicamente	1487,8	586,7	2,52:1	2534,1	600,45	4,22:1	1811	342	5,29
J Antiinfecțioase de uz sistemic									
Ampicillinum	23050	1220	18,9:1	6000	1197,5	5:1	3050	3753	0,85:1
Fluconazolium	74,6	19,4	3,9:1	58,8	220,2	0,26:1	55	84,9	0,65:1
Total + alte 12 medicamente	26681	1549	17,2:1	17471	1283	13,61:1	7977	5032	1,58:1
M Sistemul musculo-scheletic									
Diclofenacum	899,3	446,3	2,1:1	974	392,55	2,48:1	1280	548	2,33:1
Tolperisonum	0,7	28,8	0,02:1	1363,3	38,3	35,6:1	377,2	5,27	71,2:1
Total + alte 7 medicamente	3040	98,4	31,1:1	6461	181,5	35,6:1	3421	178	19,2:1

N Sistemul nervos									
Diazepamum	619,3	33,1	18,7:1	823,5	47,4	17,37:1	327,1	0,625	523,2:1
Phenytoinum	326,3	11,7	27,9:1	33,95	7,02	4,83:1	49,25	16,38	3,1:1
Total + alte 10 medicamente	8493	480	17,7:1	18285	183,1	99,9:1	15220	121	125,5:1
R Aparatul respirator									
Chloropyraminum	104	15	6,9:1	186	25	7,44:1	141,4	9,5	14,9:1
Clemastinum	0,67	0,16	4,2:1	3,33	0,5	6,7:1	2,43	0,5	4,9:1
Total + alte 3 medicamente	3502	478	7,32:1	6955	357,5	19,45:1	336	516	6,51:1
Total general	113307	5499	20,39:1	95235	8081,2	12,93:1	72255	13688	5,71:1
Procentual			4,90%			7,73%			17,50%

II. Utilizarea remediilor medicamentoase în indici naturali și valorici în dependență de modul de administrare în secțiile medicale ale CNȘPMU în anii 2009-2011

Evaluarea s-a efectuat în două etape:

a) Determinarea utilității remediilor medicamentoase în indici naturali a fost evaluată în următoarea consecutivitate:

- Conform nomenclurii remediilor medicamentoase, selectate pentru studiu separat pentru administrare parenterală (fiolă/flacoan) și internă (comprimată/capsulă), s-au adunat toate datele despre consumul acestora pentru fiecare an al perioadei menționate de timp.
- Conform numărului de fiole/flacoane sau comprimate/capsule în ambalaj, concentrația sau doza acestora, s-a determinat cantitatea remediiului respectiv în grame pentru fiecare an în parte.
- S-a determinat raportul cantităților consumate pentru fiecare remediu medicamentos pe ani și fiecare grupă de medicamente, conform clasificării ATC. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 2.

În tabelul 2 se evidențiază o creștere a consumului remediilor medicamentoase, administrate intern (comprimată/capsulă) în anul 2010, comparativ cu anul 2009 cu 2,83% (7,73-4,9), iar în anul 2011, comparativ cu 2010 cu, respectiv, 9,77% (17,5-7,73). Se observă o utilizare mai mare a remediilor medicamentoase în forme farmaceutice solide din grupele J - Antiinfecțioase de uz sistemic și A - Tractul digestiv și metabolism. Vom menționa faptul că atât în protocoalele clinice, cât și în standardele medicale de diagnostic și tratament, toate remediile medicamentoase care au mai multe forme farmaceutice, sunt indicate pentru administrare parenterală cu doar unele excepții. Totodată, tratamentul bolnavilor cu un număr considerabil de nosologii (chirurgicale și ortopedice, cum ar fi: herniile de diferite proveniențe, ulcerele stomacale și duodenale, fracturile coastelor și oaselor, fractura trohanterului, pancreatitele acute și cronice, calculi ai vezicii biliare cu diferite forme de colecistită ș. a.; neurologice și neurochirurgicale, cum ar fi: leziunile traumatice, cu localizări multiple, leziunile traumatice cerebrale în focar, hemoragiile subdurale traumatice, infarctul cerebral indus de tromboza arterelor, sindromul vertebro-bazilar ș. a., deseori cu un număr considerabil de diagnostice concomitente), care necesită a fi tratate în condiții de staționar, în dependență de gravitatea bolii și alte particularități la anumite perioade, permite administrarea unor remedii medicamentoase în forme farmaceutice pentru utilizare internă (comprimate, capsule, drajeuri și altele).

b) Determinarea utilizării remediilor medicamentoase pentru indici valorici a fost evaluată în următoarea consecutivitate:

- S-a determinat consumul de remedii medicamentoase conform nomenclurii selectate pentru administrare internă (comprimate/capsule) pe parcursul perioadei de timp supusă analizei, ca suma mai multor loturi de medicamente cu diferite denumiri comerciale, și doze în ambalaje.
- În baza datelor obținute conform clasificării ATC s-a calculat suma pentru fiecare din grupele de medicamente. Rezultatele finale sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Consumul sumar al remediilor medicamentoase administrate intern (comprimate/capsule), supuse analizei în perioada anilor 2009 – 2011 în CNȘPMU

Grupele de medicamente conform clasificării ATC	2009	2010	10,5 luni 2011
	suma lei	suma lei	suma lei
A Tractul digestiv și metabolism	3 071	12 842	8630
B Sânge și organe hematopoetice	74	58	46
C Sistemul cardiovascular	54 916	57 321	102 794
J Antiinfecțioase de uz sistemic	14 858	24 546	29 277
M Sistemul musculo-scheletic	13 504	27 711	39 219
N Sistemul nervos	29 433	25 613	27 570
R Aparatul respirator	5 213	1 615	1 565
Total	121 066	149 705	209 100
Procentul reprezentativ din consumul total	100%	124%	173%
Eficacitatea economică când R-III = 3,8 (mediu) este de: (R-III – coeficientul de utilitate economică a remediilor medicamentoase în dependență de forma de administrare)	460 051	568 879	794 580

După cum rezultă din tabelul 3 procentul utilizării remediilor medicamentoase pentru administrare internă (comprimată/capsulă) în anii 2009 – 2011 reprezintă o creștere de peste 73%. Iar cota valorică a economiei, din suma totală a consumului de medicamente în anii 2009-2011, care a constituit respectiv 9 210 742 lei, 12 137 800 [10] și 11 073 760 lei, este de 4,99%, 4,68% și 6,73%.

III. Determinarea și planificarea eficacității economice pentru remediile medicamentoase administrate parenteral și intern cu diverse forme farmaceutice

Pe lângă cercetările efectuate în direcția necesității planificării eficacității economice pentru remediile medicamentoase

administrare parenteral și intern cu diverse forme farmaceutice se prezintă un exemplu demonstrativ de utilizare a remedii medicamentos administrat parenteral și intern, pentru doi pacienți cu aceeași maladie (formă nosologică).

Bolnavii A., 65 de ani și B., 63 de ani s-au tratat în instituție, în diferite perioade de timp, cu diagnosticul pancreatită acută.

1. Bolnavul A. s-a tratat în perioada 24 – 29 octombrie. În perioada dată i s-a administrat parenteral Famotidinum sol. inj. 20 mg 5 ml, o dată pe zi. În total 120 mg sau 0,12 g.

2. Bolnavul B. s-a tratat în perioada 4 – 9 septembrie, 2011. În perioada dată i s-a administrat intern Famotidinum comp. 40 mg, o dată pe zi. În total 240 mg sau 0,24 g. Starea la externare: ameliorată, pentru ambii pacienți.

Calcul:

Costul unui ambalaj de Famotidinum soluție injectabilă 20 mg 5 ml nr.5 este de 59,12 lei, în care se conțin 0,1 grame, iar costul unui gram $(59,12 \text{ lei} \times 10) = 591,2 \text{ lei}$. Așadar costul a 0,12 grame administrate este de 70,94 lei.

Costul unui ambalaj de Famotidinum comp. 40 mg nr. 60 este de 29,95 lei, în care se conțin 2,4 grame. Costul unui gram $(29,95 \text{ lei} : 2,4) = 12,47 \text{ lei}$. Iar costul a 0,24 grame administrate este de 1,25 lei.

Prin urmare, pentru tratamentul bolnavului B. s-a cheltuit cu 69,69 lei $(70,94 - 1,25 \text{ lei})$ mai puțin decât pentru tratamentul bolnavului A., căruia i s-a administrat remediul medicamentos parenteral.

Raportul costului unui gram de Famotidinum în soluție injectabilă la un gram în comprimate este de $(591,2 \text{ lei} : 12,47 \text{ lei}) = 47,40$ (R-I).

Raportul consumului de Famotidinum în indici naturali (grame) utilizat pentru tratamentul în cazul administrării interne (comprimate) la consumul utilizat în cazul administrării parenterale (fiole) este de 0,24 grame: 0,12 grame = 2 (R-II).

Iar eficacitatea economică (R-III), care constituie raportul dintre R-I și R-II $(47,4 : 2 = 23,70)$, în cazul administrării interne este de 23,70 mai mare, comparativ cu administrarea parenterală.

În urma evaluărilor efectuate pe parcursul lucrării și exemplului demonstrat mai sus, se propun următoarele formule de determinare a:

• **R-III** – coeficientului de utilitate economică a remediilor medicamentos în dependență de forma de administrare.

R-III = R-I : R-II unde:

- Pgf – prețul unui gram de remediu medicamentos pentru administrare parenterală (fiolă/flacon);
- Pgc – prețul unui gram de remediu medicamentos pentru administrare internă (comprimată/capsulă).

R-I = Pgf : Pgc unde:

- Cmc – consum mediu în indici naturali (grame) al remedii medicamentos necesar pentru tratament în caz de administrare internă (comprimată/capsulă);
- Cmf – consum mediu în indici naturali (grame) al remedii medicamentos necesar pentru tratament în caz de administrare parenterală (fiolă/flacon).

R-II = Cmc : Cmf.

Exemplu de calcul: (Pgf = 80 lei; Pgc = 10 lei); (Cmc = 4 g; Cmf = 2 g).

R-III = $(80 \text{ lei} : 10 \text{ lei}) : (4 \text{ g} : 2 \text{ g}) = 4$.

• **E** - eficacitatea economică.

E = S1 x R-III x P – S2 unde:

S1 – suma planificată pentru achiziționarea remedii medicamentos pentru administrare parenterală (fiolă/flacon);

S2 – suma planificată pentru achiziționarea remedii medicamentos pentru administrare internă (comprimată/capsulă);

P – procentul planificat pentru achiziționarea remedii medicamentos pentru administrare internă (comprimată/capsulă);

Exemplu de calcul: Sm = 10 000 lei; R = 4; P = 10%.

E = $10\,000 \text{ lei} \times 4 \times 0,1 = 4\,000 \text{ lei}$.

Așadar, atunci când din 10 000 lei planificați pentru achiziționarea remedii medicamentos pentru administrare parenterală (flacon/fiolă, cu coeficientul R-III = 4), 1 000 lei (10%) se vor consuma pentru achiziționarea remedii medicamentos dat pentru administrare internă (comprimată/capsulă), prin aplicarea tratamentului combinat de administrare pe etape a medicamentelor se va putea trata același număr de pacienți cu un consum doar de 7 000 de lei.

Concluzii

1. Analiza consumului remediilor medicamentos cu forme farmaceutice pentru administrare parenterală și internă a demonstrat, că utilizarea acestora în scopul terapiei medicamentos pe etape, este doar la faza inițială și poartă un caracter mai mult ocazional.

2. Din consumul total al remediilor administrate parenteral și intern, consumul remediilor medicamentos în indici naturali ai formelor farmaceutice pentru administrare internă (comprimată/capsulă) a constituit următorul procentaj 4,90% în anul 2009, 7,73% în anul 2010 și, respectiv, 17,50%, în anul 2011. Economia de mijloace bănești, după cum urmează, 460 051 lei, 568 879 lei și 794 580 lei.

3. S-a stabilit că în medie eficacitatea economică în urma utilizării remediilor medicamentos în forme farmaceutice pentru administrare internă (comprimată/capsulă), comparativ cu formele farmaceutice pentru administrare parenterală (fiolă/flacon) este cel puțin de trei ori mai mare.

4. Odată cu implementarea pe larg a terapiei medicamentos pe etape, se va majora calitatea tratamentului bolnavilor spitalizați, se vor economisi surse financiare necesare pentru procurarea de medicamente și consumabile pentru administrarea parenterală. Se va reduce costul forței de muncă pentru serviciile medicale prestate. Concomitent se vor micșora factorii de stres psihologic al pacienților, va fi asigurată o mai bună securitate antiinfecțioasă atât a pacienților cât și a personalului medical.

Recomandări practice

1. În procesul de elaborare și reevaluare a protocoalelor clinice naționale și instituționale de argumentat formele nosologice pentru care este posibilă utilizarea combinată a diverselor forme farmaceutice pe etape.

2. Managerii instituțiilor medicale spitalicești vor asigura:
- școlarizarea medicilor, vizând utilizarea metodei de terapie medicamentoasă pe etape a diverselor forme farmaceutice pe etape;
 - stabilirea nomenclaturii de remedii medicamentoase în diverse forme farmaceutice și modificările respective în Formularele farmacoterapeutice;
 - planificarea proporțiilor optime ale necesităților anuale pentru remediile medicamentoase cu diverse forme farmaceutice pentru administrare parenterală și internă.

Bibliografie

1. Safta V. Farmacia socială. Chișinău, 2011;375.
2. Ghicavii V. Medicamentele și utilizarea lor rațională. Chișinău, 2004;642.
3. Wiedenmazer Karin, Summers Rob S, Mackie Clare A, et al. Developing pharmac practice – A focus on patient care. World Health Organization, Department of Medicines Policz and Standards. Geneva, 2006;320.
4. Matcovschi C, Safta V. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2010;1296.
5. Машковский МД. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Москва, 2002;530.
6. Николаева НБ. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва, 2010;1726.
7. Ordinul MS RM nr. 287 din 12.07.2006 „Cu privire la utilizarea rațională a medicamentelor”.
8. Bernaz Em. Perspectiva administrării remediului medicamentos în diferite forme farmaceutice pentru tratamentul bolnavilor în staționar. *Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical Union.* 2011;121-124.
9. Ordinul MS RM nr. 235 din 09.06.2008 „Despre implementarea în practică a Standardelor medicale de diagnostic și tratament” din 09 iunie 2008.
10. Bernaz Em, Ciobanu Gh. Caracteristica consumului și stocurilor de medicamente conform grupelor farmacoterapeutice în farmaciile spitalicești, suport important în asigurarea calității actului medical. *Curierul medical.* 2011;5:49-53.

Actualități etiopatogenetice, clinico-evolutive și de tratament în depresiile rezistente

Gh. Cărăușu

Department of Psihiatry, Narcology and Medical Psychology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
3a, Costiujeni Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322857466. e-mail: drcarausu@yahoo.com
Manuscript received January 18, 20012; revised February 01, 2012

Actualities in problems of etiopathogenesis, clinics, development and treatment of resistant depression

The purpose of this study was to evaluate the etiopathogenetic causes, clinical evolution, and principles of therapy in resistant depression. This article presents references and sources of data with biological base, genetic factors, social conditions, and premorbid people particularities in refractory depression. This study describes depressive syndromes with low curability and atypical psychopathological manifestations. This report describes the main clinical variants, types of evolution, variants of onset, the comorbidity with different diseases, and methods to overcome therapeutic resistance.

Key words: resistant depression, pharmacotherapy, antidepressants, psychotherapy.

Актуальные вопросы этиопатогенеза, клиники, течения и лечения резистентных депрессий

Цель работы заключается в изучении вопросов этиологии, патогенеза, клиники, течения и лечения резистентных депрессий. В настоящей работе сделан современный обзор литературы, касающийся почвы, генетических факторов, социальных условий, преморбидных черт личности при резистентных депрессиях. В статье представлены депрессивные синдромы с низкой курабельностью, атипичские психопатологические симптомы. В работе описываются основные клинические варианты, типы течения, варианты дебюта, коморбидность с другими заболеваниями, методы преодоления терапевтической резистентности.

Ключевые слова: резистентная депрессия, фармакотерапия, антидепрессанты, психотерапия.

Introducere

Tulburările depresive constituie o problemă importantă a sistemului mondial de sănătate [31]. OMS se așteaptă ca ponderea depresiei majore să crească mai ales în țările cu venituri medii și mari, urmând a ajunge în anul 2030 la 8,5%,

respectiv 6 la sută [32]. Astăzi, în Europa, 50 de milioane de cetățeni suferă de această afecțiune. Tulburările depresive au consecințe grave asupra calității vieții și abilității unei persoane de a-și asuma responsabilitățile zilnice, fiind o cauză majoră a scăderii productivității. CE estimează costurile legate de

depresie și insatisfacția profesională la 3-4% din PIB [30]. Europeanii, care suferă de depresie, își iau de șapte ori mai mult concediu medical decât persoanele care nu suferă de afecțiuni psihice. Nu numai cheltuielile enorme în tratamentul acestor bolnavi, dar și riscul înalt de dezvoltare al suicidelor explică necesitatea elaborării unui complex de măsuri adecvate [3]. La fiecare mie de europeni, 11 mor prin suicid, cea mai mare rată înregistrându-se în rândul bărbaților tineri. Circa 30-35 la sută din bolnavi nu răspund la prima sau la a doua cură de antidepressiv, astfel povara reprezentată de depresia rezistentă asupra individului, familiei, societății, reprezintă argumentul fundamental de a o considera ca fiind un obiectiv major de sănătate publică [16]. Tratamentul acestei depresii este relativ scump, dar netratarea ei costă mult mai mult. Tratamentul complex, care va include medicația antidepressivă corespunzătoare, asocierea de antidepressiv este singura metodă confirmată de depășire a depresiei rezistente.

Scopul lucrării: evaluarea cauzelor etiopatogenice, a evoluției clinico-dinamice, a principiilor de farmaco- și psihoterapie a depresiei rezistente.

Material și metode

În lucrarea actuală a fost făcută trecerea în revistă a datelor contemporane privind depresia rezistentă.

Rezultate

Majoritatea autorilor apreciază insensibilitatea față de tratament de la 15 până la 50 la sută dintre toți bolnavii depresivi tratați [20]. Etiologia acestei afecțiuni rămâne o problemă controversată, considerându-se că maladia are un substrat biologic, cu implicarea sistemelor monoaminergice și peptidergice [18]. De fapt, implicarea acestui substrat și asocierea celui genetic și imunologic (triada neuro-imuno-endocrină) se înscrie în modelul etiopatogenic heterogenic al acestei tulburări. De asemenea, anomaliile axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian sunt considerate factori de vulnerabilitate. Se postulează despre o deficiență de neurotransmițători, despre unele modificări biochimice și neuro-endocrinologice, care pot fi invocate în favoarea uneia sau alteia ipoteze concrete la originea bolii. Din acest număr mare de ipoteze, cel mai frecvent puse în discuție sunt următoarele: teoriile biochimice și monoaminergice: a) cantitative, bazate pe deficiențe de transmitere monoaminergice și b) teoria dezechilibrului între cele două căi monoaminergice, care ar consta în hipocatecolaminergic și hiperserotonergic. Dezechilibrul ar proveni din acțiunea competitivă la nivelul barierei hematoencefalice a precursorilor fiecăreia din aceste căi (tirozina pentru catecolamine și triptofanul pentru serotonină), fiecare dintre precursori putând inhiba intrarea celuilalt, antrenând astfel preponderența unei căi asupra alteia, după care, prin mecanisme de feedback, s-ar inversa situația, creându-se un dezechilibru în sens invers. Teoriile monoaminergice de deficiență de transmitere pe linia unuia dintre neurotransmițătorii cerebrali, referindu-se fie la noradrenalină (NA), fie la serotonină (5-HT) privesc deficitul de transmițători numai în sens cantitativ, ducând la împărțirea în două subgrupuri biochimice a depresiilor: prin deficit de serotonină, respec-

tiv de noradrenalină, dozarea metaboliților pentru fiecare din acești neurotransmițători evidențiind niveluri scăzute la bolnavii depresivi și au constituit modelul de acțiune al antidepressivelor clasice. Dopamina a fost și ea incriminată în unele tipuri de depresie, din cauza frecvenței crescute a episoadelor depresive apărute în cursul evoluției bolii Parkinson. Cu toate acestea, deficiența dopaminică poate fi evocată ca mecanism etiopatogenic numai la o categorie limitată de depresii - cele dopamin-dependente. Teorii membranare: a) anomalii ale permeabilității membranei, datorate modificărilor metabolismului apei, sodiului, potasiului și ale altor electroliți; b) plasticitatea funcțională, capacitatea de adaptare la excesul sau deficiența neurotransmițătorilor prin modificări de număr sau sensibilitate.

Sistemul noradrenergic prin deficitul noradrenergic la nivel limbic se consideră ca mecanism de bază în declanșarea maladiei. Intervalul de 10-15 zile, necesar apariției efectului terapeutic la antidepressivele triciclice, determină scăderea semnificativă a numărului receptorilor adrenergici și constituie un argument în favoarea teoriei hipersensibilității receptorilor noradrenergici în depresie. Se evidențiază următoarele anomalii ale sistemului NA: diminuare a eliberării presinaptice a NA și hipersensibilitate postsinaptică adaptativă; hiposensibilitate a receptorilor α_2 postsinaptici; hiposensibilitate presinaptică cu diminuarea modalităților presinaptice de eliberare a NA, cu accelerarea mecanismelor de transport presinaptice, ce facilitează recaptarea NA și diminuarea transmisiei semnalului noradrenergic în etajul postsinaptic. Depresia prin deficit NA se caracterizează prin indispoziție, astenie pronunțată, anhedonie, lentoare psihomotorie, fatigabilitate, indiferență, labilitate emoțională, anxietate periodică, hipersomnie diurnă, asociată cu insomnie matinală, diminuarea atenției, dificultăți de concentrare și memorare, deficit cognitiv, slăbire în greutate, dar și deshidratare, bradicardie și tendință la colaps. Psihofarmacologic, se poate discuta de o veritabilă depresie noradrenergică, cu mecanism predominant presinaptic, ceea ce explică eficacitatea inhibitorilor selectivi ai recaptării noradrenalinei în corectarea depresiei, dar și ameliorarea spectaculoasă a calității vieții pacientului prin corectarea deficitului cognitiv. Existența joncțiunii NA/5-HT explică rolul de control pe care îl exercită transmisia NA asupra celei serotoninice și eficacitatea unor antidepressiv dual.

Sistemul serotonergic. Ipoteza serotonergică a depresiei se bazează, în special, pe investigații post-mortem, relevând o concentrație diminuată a acestei monoamine în creier. Serotonina este implicată în etiologia depresiei pe baza următoarelor: număr crescut de receptori 5-HT₂ în cortexul frontal la sinucișași; curbă 5-HIAA mult scăzută la sinucișași; curbă scăzută de 5-HIAA în LCR la cei cu tentative de suicid violent; dozarea triptofanului liber arată valori scăzute la depresivi. Din punct de vedere biochimic, pacienții pot fi împărțiți în două categorii, având în vedere nivelul serotoninei: nivel scăzut – subiecți predispuși la suicid violent (marker obiectiv de apreciere a riscului suicidar) și nivel normal. Modelul „deficitului serotonergic” este susținut de

argumente psihofarmacologice clinice și experimentale: unele antidepressive triciclice inhibă recaptarea monoaminelor și, deci, și a 5-HT (acțiune nespecifică); antidepressivele din generația a doua – fluoxetina inhibă specific recaptarea 5-HT; administrarea pe termen lung a antidepressivelor, fie de tip triciclic, fie din a doua generație, antrenează o desensibilizare a receptorilor 5-HT₂ la proba cu iprindol. Depresia prin deficit 5-HT îmbracă, din punct de vedere clinic, două forme: *depresia anxioasă* cu indispoziție, anxietate, panică, neliniște psihomotorie marcată, insomnie de adormire; hiperfagie; *depresia ostilă* cu tendință la agresivitate, acte antisociale, impulsivitate, iritabilitate, crize de mânie, consum de alcool, comportament suicidar recurent.

Sistemul dopaminergic. Rolul dopaminei în depresii este sugerat de trei argumente farmacologice: starea depresivă ce apare la trei zile după naștere, anterior lactației, așa-numitul „third-day blue”; deficitul de dopamină din boala Parkinson asociat cvasiconstant cu depresii melancoliforme. L-dopa sau bromcriptina, utilizate în tratamentul parkinsonismului, ameliorează depresia odată cu sindromul neurologic; administrarea amfetaminelor produce catecolaminergie și, totodată, o eliberare de dopamină. Argumentele implicării DA în depresie sunt susținute de eficacitatea specifică a unor medicamente antidepressive cu proprietăți preponderent dopaminergice – amineptina, bupropionul și nomifensina. Depresia prin deficit DA se manifestă clinic ca și o depresie inhibată, cu somn agitat și treziri multiple pe timpul nopții; albirea precoce a părului; semne extrapiramidale.

Sistemul GABA-ergic. În tulburările depresive, nivelurile GABA în LCR și plasmă sunt scăzute, la fel ca și un deficit de GABA în cortexul prefrontal, prezentând variații concordante cu modificările dispoziționale. Medicamentele GABA-ergice exercită efecte terapeutice la pacienții depresivi. Deci, mecanismele GABA-ergice joacă un rol evident în modularea dispoziției, creșterea tonusului GABA-ergic, exercitând efect antidepressiv prin mediere noradrenergică și serotoninergică. Depresia prin deficit GABA se caracterizează prin rezistență terapeutică la AD clasice, răspunzând la substanțe GABA-ergice asociate cu antidepressivele din noua generație și moleculele antipsihotice atipice, iar în ultimă instanță la TEC.

Sistemul Ach-ergic. Implicarea Ach în suportul neurobiologic al depresiei este corelată cu ipoteza dezechilibrului balanței adrenergice, în sensul unei hipercholinergii. Depresia prin deficit Ach îmbracă clinic un aspect polimorf instabil și variabil de la un moment la altul, dar însoțit întotdeauna de deficit cognitiv.

Sunt recunoscute câteva circuite neuroanatomice, care sunt acreditate cu responsabilități în fiziopatologia depresiei: cortico-talamo-limbic, care include amigdala, nucleul mediodorsal talamic și cortexul prefrontal și corticotalamo-palido-striato-limbic, care include în principal striatul și *globus pallidus*. Ipoteza neurobiologică a depresiei pune în discuție interacțiunea sistemelor monoaminergice, care se controlează reciproc printr-un mecanism de cascadă.

Efectele patofiziologice ale depresiei includ câteva mecanisme. În primul rând, maladia este însoțită de hipercorti-

zolemie. Aceasta include atenuarea răspunsului hormonului adrenocorticotrop la administrarea *corticotropin – releasing factorului*, nonsupresia secreției cortizolului după administrarea dexametazonei și concentrații mari ale *corticotropin – releasing factorului* în fluidul cerebrospinal la pacienții depresivi [10]. Se constată o hiperplazie a suprarenalelor și a hipofizei, astfel notându-se un grad de vulnerabilitate biologică, specific depresiei pentru aceste glande.

Deși rezultatele unor studii au fost contradictorii, totuși, ele au permis formularea ipotezei, conform căreia depresia este asociată cu o perturbare importantă a imunității. Citokinele au un rol important ca imunomediatori, iar sinteza lor este sub influența anumitor NT cum ar fi substanța P și sugerându-se că hipersecreția de IL-6 are un rol particular. În același timp au fost remarcate indicatori ai activării sistemului imun celular, cum ar fi creșterea activității limfocitelor T-helper (CD4) și a raportului CD4/CD8 (limfocitele T-helper/celulele T supresoare citotoxice).

Pacienții depresivi pot avea modificări importante în funcția plachetelor, inclusiv creșterea reactivității plachetare și eliberarea produselor plachetare așa ca factorul 4 plachetar și β – tromboglobulina [14]. Combinarea între hipercolesterolemie și creșterea funcției plachetare stabilește bazele teoretice pentru explicarea efectelor proaterogenice ale depresiei. Scăderea variabilității ratei cardiace și controlul vagal slăbit au fost constatate la pacienții depresivi. Aceasta presupune că pacienții depresivi posedă, de asemenea, un potențial aritmogen.

O altă categorie de factori care determină apariția rezistenței terapeutice sunt parametrii clinico-genetici. Ca factori clinico-genetici ai rezistenței terapeutice pot fi indicați anamneza familială nefavorabilă, prezența tulburărilor psihice incurabile, inclusiv schizofrenia, psihopatiile, întârzierile mentale la rudele apropiate, dar și vârsta bolnavului mai mare de 50 de ani. Printre cauzele care determină apariția rezistenței terapeutice într-un șir de lucrări sunt indicați factorii sociali: suprasolicitări familiale, numărul mare de copii în familie, singurătatea, neplăceri între soți, diferite eșecuri sau dimpotrivă, succesul, căsătorie nereușită, invaliditate mai mult de 2 ani, pierderea mamei până la 11 ani, șomajul, sexul feminin, premorbidul nevrotic [15].

Ca semne caracteristice, care indică posibila rezistență terapeutică, au fost descrise trăsăturile personale premorbide patologice, inclusiv isteroide, structura depresivă sau nevrotică a personalității [17]. Trăsăturile personale premorbide, de regulă, cele isteroide și schizoide redau un aspect deosebit depresiilor rezistente – în rezultat bolnavii sunt sau prea teatraliști, care solicită o atenție sporită față de sine, pretențioși, nesatisfăcuți de nimic sau autistici, pasivi, pesimiști. În cadrul evoluției persistente a tulburărilor depresive la bolnavi apar schimbări personale, care se caracterizează prin fatigabilitate crescută, slăbiciune și restrângerea relațiilor interpersonale. Persoanele, care suferă de depresie, în premorbidul lor deseori sunt stenici, activi, responsabili, despre sine vorbesc ca fiind „inutili, egoiști și dependenți”.

Ca predictorii ai tulburărilor depresive unii autori propun caracterul „oral”, deoarece s-a constatat că bolnavii respectivi

frecvent sunt persoane obeze, care preferă să mănânce, să fumeze, să vorbească, să se sărute și să obțină alte plăceri orale. „Ei au tendința de a descrie experiența lor emoțională, folosind analogia cu hrana și foamea”. Persoanele cu un astfel de caracter sunt „dependenți de alții cu menținerea stimei față de sine, în combinație cu pasivitatea extremă”. Ei pretind la satisfacție permanentă și se „lipsește” de cei din jur, „rar spontan și neconflictuos resimt sentimentul de ură”. Psihanaliștii apreciază că una dintre cele mai importante particularități personale ale melancolicilor este identificarea enormă cu „obiectul” [8].

Persoanele cu caracter oral sunt descrise drept comunicative, care primesc satisfacție de la conversație, de regulă, care se prezintă pe sine într-o ipostază favorabilă, dispunând de un nivel verbal ridicat. Aceste persoane au o părere exagerată despre sine, cu conștientizare minimă a dorințelor lor. Li se atribuie un nivel scăzut al agresivității, lipsa punctului de vedere real asupra faptelor, „imposibilitatea de a sta pe propriile picioare”, sentimentul de pustietate interioară „chiar și în relațiile amoroase”. În situații de stres ei au nevoie, în special, de asigurare necesară și sprijin. Depresia la persoanele cu tipul oral se caracterizează prin ciclitate și persistență.

Au fost remarcate și astfel de particularități caracteriale, ca tendința spre ordine și curățenie, încăpățănare, perseverență. La melancolici se asociază și procesul de proiecție. „Eu nu pot să iubesc oamenii, eu trebuie să-i urăsc” și, proiectând această formulă în exterior primesc: „oamenii mă urăsc pe mine, de aceea eu sunt nefericit și deprimat”. Astfel de trăsături ca necesitatea ascunsă de protecție, dependența exagerată de stimulii exteriori, dependența de nereușite minime cu tendință de a reacționa cu sentimentul de vină, se consideră un ansamblu necesar de trăsături ale bolnavilor cu depresie. În structura personalității depresive sunt prezente astfel de trăsături stabile ca stima scăzută față de sine, neajutorare, sentiment cronic de culpabilitate, dependență, dar și incapacitate de a iubi și tendință spre un comportament isteric.

O. Kernberg a lansat noțiunea de tulburare de personalitate depresiv-mazochistă și a arătat legătura ei cu „depresia caracterologică”. Bolnavii cu tulburare de personalitate depresiv-mazochistă se caracterizau prin cerințe extrem de ridicate față de Super-Ego, autocritică, necesități crescute în aprobări, în dragoste, exprimarea agresivității. Conform opiniei autorului, subiecții inconștient obligă pe alții să simtă vină față de imposibilitatea de a-și îndeplini dorințele. Consecințele unui astfel de patern de interacțiune este refuzul de cooperare din partea altor persoane, care nu doresc să fie o parte din relațiile, în care ei nu realizează nevoile pacientului.

Conform lui S. Freud, melancolia este remarcată din punct de vedere psihic printr-o indispoziție foarte dureroasă, printr-o anulare a interesului pentru lumea exterioară, prin pierderea capacității de a iubi, prin inhibarea oricărei performanțe și prin deprecierea încrederii în sine, depreciere ce se manifestă prin reproșuri și insulte făcute sieși, și care ajunge chiar la o așteptare delirantă a pedepsei [9]. Doliul manifestă aceleași trăsături, în afară de una: tulburarea încrederii în sine nu se mai aplică în cazul lui. Doliul, ca reacție la pierderea

unei persoane iubite, include aceeași dispoziție dureroasă, pierderea interesului pentru lumea exterioară și capacității de a mai alege vreun nou obiect al iubirii, dezinteresul față de orice realizare care nu are vreo legătură cu amintirea celui mort. În melancolie obiectul nu a murit în mod real, însă el a fost pierdut ca obiect al iubirii. Însă nu se poate recunoaște în mod clar ce s-a pierdut, trebuind mai degrabă să se admită că nici bolnavul nu poate sesiza în mod conștient ce a pierdut. Acest caz ar putea exista chiar și atunci când pierderea care a provocat melancolia îi este cunoscută bolnavului, el știind într-adevăr pe cine a pierdut, însă nu și ce a pierdut o dată cu el. În melancolie are loc o pierdere a obiectului sustrasă conștiinței, spre deosebire de doliu, unde pierderea nu este inconștientă.

Inhibiția melancolică ne lasă o impresie enigmatică, deoarece nu putem vedea ce-l absoarbe pe bolnav într-un mod atât de complet. Melancolicul ne mai arată ceva ce lipsește în cazul doliului, anume o depreciere ieșită din comun a sentimentului de sine, o mare sărăcire a Eu-lui. În doliu, lumea a devenit săracă și goală, în melancolie sărac și gol este Eu-l însuși. Bolnavul ne descrie Eu-l său ca nefiind bun de nimic, incapabil și reprobabil din punct de vedere moral, el își face reproșuri, se mustrează și așteaptă pedeapsa și alungarea din comunitate. El se umilește în fața oricui, îl deplânge pe oricare din jurul său că e legat de o persoană atât de nedemnă. El nu are imaginea unei schimbări ce s-a petrecut cu el, ci își extinde autocritica și asupra trecutului; el afirmă că nu a fost niciodată mai bun. Tabloul acestui delir de devalorizare se completează cu insomnie, refuzul de a mânca. Ar fi inutil să-l contrazici pe bolnavul care aduce astfel de acuzații împotriva Eu-lui său propriu. El e într-adevăr atât de lipsit de interes, atât de incapabil de iubire și de performanță, precum spune. La melancolic lipsește rușinea față de ceilalți, el descrie corect situația sa psihologică. El a suferit o pierdere de obiect; din afirmațiile lui reiese o pierdere a Eu-lui său.

Tabloul clinic al melancoliei face să se evidențieze în raport cu alte manifestări nemulțumirea morală față de propriul Eu: infirmitățile trupești, urătenia, slăbiciunile, inferioritatea socială sunt mult mai rar obiect al autoaprecierii; doar sărăcia ocupă un loc privilegiat printre temerile sau afirmațiile bolnavului. Dacă ascultăm cu răbdare diversele autoacuzații ale melancolicului, atunci nu putem să ne ferim, în cele din urmă, de impresia că cele mai puternice dintre ele se potrivesc adesea doar într-o foarte mică măsură propriei persoane, dar se potrivesc, cu mici modificări, unei alte persoane pe care bolnavul o iubește, a iubit-o sau ar trebui s-o iubească. Reproșurile aduse propriei persoane sunt aduse unui obiect al iubirii, ce au fost luate de la acesta și puse pe seama Eu-lui propriu. Plângerile lor sunt acuzații; ei nu se rușinează și nu ascund nimic, căci tot ceea ce rostesc depreciativ despre ei este spus de fapt despre altcineva.

Existase o alegere de obiect, o legare a libidoului de o anumită persoană; prin acțiunea unei supărări reale sau a dezamăgirii venite din partea persoanei iubite s-a produs o zdruncinare a acestei relații în obiect. Rezultatul nu a fost cel normal, de retragere a libidoului din acest obiect și deplasarea

lui către un nou obiect, rezultatul a fost altul. Libidoul liber nu a fost deplasat către un alt obiect, ci retras în Eu. Acolo el nu a putut găsi însă o utilizare oarecare, ci a servit la restaurarea unei identificări a Eu-lui cu obiectul pierdut. În acest fel, pierderea obiectului s-a transformat într-o pierdere a Eu-lui.

Autochinuirea melancolicului înseamnă o satisfacere a tendințelor sadice și de ură, care au fost direcționate către un obiect, cunoscând pe această cale o întoarcere împotriva propriei persoane. Investirea cu iubire a melancolicului în obiectul său cunoaște un dublu destin; în parte, ea a regresat la identificare, în parte, sub influența conflictului de ambivalență, ea a fost transpusă înapoi pe treapta mai apropiată a sadismului. Acest sadism și rezolvă enigma tendinței spre suicid, prin care melancolia devine atât de interesantă și atât de periculoasă. Analiza melancoliei ne învață acum că Eu-l se poate omorî doar atunci când se tratează pe sine ca un obiect, prin reîntoarcerea investirii obiectuale, atunci când trebuie să îndrepte împotriva sa dușmănia menită unui obiect și care reprezintă reacția originară a Eu-lui față de obiectele lumii exterioare. Obiectul a fost poate suprimat prin regresie de la alegerea narcisică de obiect, însă s-a dovedit mai puternic decât Eu-l însuși. În cele două situații contrare, cea a îndrăgostirii extreme și cea a sinuciderii, Eu-l ajunge să fie copleșit de obiect, chiar dacă pe căi complet diferite.

Complexul melancolic se comportă asemeni unei răni deschise, atrage către sine, din toate părțile, energiile de investire și golesc Eu-l până la o totală sărăcire. În melancolie se dezvoltă un număr enorm de diferite bătălii pentru obiect, în care se luptă una cu alta ura și iubirea, una să desprindă libidoul de obiect, cealaltă să afirme poziția libidoului față de acest atac; Eu-l se umilește și se înfurie pe el însuși. Așadar, cele trei premise ale melancoliei sunt: pierderea obiectului, ambivalența și regresia libidoului în Eu.

În majoritatea lucrărilor științifice, dedicate problemei depresiilor rezistente terapeutic, un rol important este atribuit analizei factorilor clinici, care determină fenomenul dat [21]. Din fenomenele psihopatologice depresive cu curabilitate scăzută fac parte sindroamele de derealizare-depersonalizare, cenestopato-hipocondriace, obsesivo-fobice și delirante. În calitate de criterii nefavorabile în tratamentul depresiilor sunt astfel de simptome ca anxietatea și agitația, ideile suicidare. Se menționează, că depresiile cu componenta vitală recidivantă, de asemenea tulburările depresive cu structură nevrotică reacționează insuficient la tratament.

Cele mai comune particularități ale tabloului clinic al stărilor depresive rezistente sunt manifestările psihopatologice atipice și polimorfe, caracterizate prin simptomatologie structural complicată, prezența includerilor heterogene în sindromul afectiv, manifestările afective proprii „șterse” [23]. Se consideră că nu tabloul clinic al depresiei condiționează evoluția malignă, ci din contra, în anumite condiții se formează particularități deosebite ale stării psihopatologice date, iar pentru caracterizarea stărilor depresive rezistente se propun următoarele semne suplimentare: dizarmonia și disocierea sindromului afectiv, care poate fi înțeles prin necorespunderea între intensitatea manifestărilor triadei depresive și nivelului

exprimat al simptomelor facultative și intensitatea tulburărilor afective, astfel că aceste tulburări rămân definitorii în structura sindromului.

Sunt contradictorii opiniile cercetătorilor privind tipul de afect în depresiile rezistente. Astfel, unii savanți consideră că în structura acestor depresii predomină tulburările asteno-dinamice, susținând că prezența acestor sindroame explică rezultatul dezvoltării inverse a simptomatologiei psihopatologice, caracteristice pentru perioada acută a bolii. Alt grup de cercetători, din contra, afirmă că în structura depresiilor refractare predomină anxietatea, care reprezintă un factor de pronostic nefavorabil în dezvoltarea rezistenței terapeutice, dar și manifestări cu vitalitate profundă și schimbarea ciclică a elementelor afective fundamentale [26].

Părerile cercetătorilor sunt contradictorii și privind particularitățile componentelor ideatorii și motorii ale triadei depresive. O parte dintre ei consideră că componenta ideomotorie a depresiei este redusă și corespunde cu tulburările afective de intensitate mică, iar pe de altă parte vorbesc despre inhibiție psihomotorie marcată și diferențe, statistic veridice, cu depresiile acute curabile, și evidențiind o anumită dinamică a componentei ideomotorii a triadei depresive când, paralel cu creșterea duratei depresiei, se reduce componenta motorie și, cu timpul, rămân doar tulburările ideatorii și cu o atipie marcată a inhibiției ideatorii în cadrul depresiilor anxioase [5].

Contradictorii sunt și părerile privind tulburările vitale în cadrul depresiilor rezistente. Majoritatea autorilor sunt predispuși să creadă că tulburările vitale în aceste cazuri sau lipsesc definitiv, sau sunt extrem de reduse și cu greu sunt diagnosticate pe fundalul numeroaselor acuze ale bolnavilor, însă părerile altor savanți sunt contrarii, afirmând că componenta vitală a depresiilor rezistente este extrem de evidentă, atingând 10-40% dintre bolnavii cu această depresie [13].

De asemenea sunt contradictorii părerile diferitor savanți privind rolul tulburărilor somatovegetative. Majoritatea autorilor, descriind tabloul clinic al depresiilor rezistente terapeutic, nu abordează această întrebare. Totuși, se comunică despre evidența marcată a acestor tulburări, care dau un polimorfism oarecare tabloului clinic, îndeosebi în fazele inițiale de dezvoltare ale depresiei. Un alt criteriu important de diagnostic al depresiilor refractare se consideră ideile depresive de culpabilitate, astfel că trăirile pacienților preiau un caracter obsesiv, în care ei se „înmormântează” [22].

Ca semne caracteristice pentru stările depresive rezistente, practic, în toate lucrările sunt numite manifestările psihopatologice heterogene sau facultative ale sindromului afectiv. Printre aceste semne pot fi evidențiate ideile hipochondriace, elemente de derealizare și depersonalizare, inclusiv și elemente de anestezie psihică, tulburări cenestopice și obsesivo-fobice, idei de relație și includeri paranoide [27]. În tabloul clinic al depresiilor rezistente toate tulburările heterogene, descrise mai sus, sunt fragmentare, reduse și puțin exprimate, iar frecvent asociindu-se între ele, acestea redau stărilor depresive un aspect extrem de polimorf și atipic.

În descrierea depresiilor refractare un rol important revine prezentării varietăților lor și variantelor clinice. Însă în litera-

tura de specialitate se întâlnesc extrem de puține lucrări, unde sunt descrise particularitățile clinice și evoluția, de asemenea, variantele clinice ale depresiilor rezistente terapeutic. Unul dintre cele mai răspândite și tradiționale principii de evidențiere a variantelor clinice ale depresiilor rezistente, întâlnite în multe lucrări științifice, este clasificarea stărilor depresive în funcție de predominarea stării afective și predominarea unor sau altor simptome heterogene. Astfel, mai frecvent se întâlnesc depresiile: melancolice, agitate, adinamice, anergice sau asteno-adinamice, disforice, depersonalizate, cenesto-hipocondriace, obsesivo-fobice, paranoide sau anxios-paranoide. Pot fi evidențiate de asemenea și depresii „complicate” și nediferențiate, stări depresive unimodale sau simple, bimodale sau polimodale [24].

Se consideră că o particularitate caracteristică a dinamicii depresiilor rezistente terapeutic este debutul insidios al bolii cu dezvoltarea lentă a depresiei, afirmându-se că într-un șir de cazuri perioada inițială de manifestare a depresiei variază de la câteva luni până la 20 de ani. Totuși, o altă parte de savanți consideră că o caracteristică tipică pentru depresiile rezistente terapeutic este debutul acut al stării depresive [4]. Analizând dinamica depresiilor rezistente, autorii evidențiază două variante: evoluție continuă cu simptomatologie monotonă „înghețată” și evoluție intermitentă, cu acutizări frecvente. Printre variantele fundamentale de evoluție a stărilor depresive există și variante intermitente: evoluție periodică cu creșterea frecvenței fazelor depresive, care treptat se apropie de o evoluție continuă sau evoluție tip „defect” depresiv.

Printre alți factori clinici o atenție deosebită se acordă particularităților dinamicii sindromului și evoluției maladiei în ansamblu. Se consideră, că răspund insuficient la tratament și depresiile, care au fost precedate de 3 și mai multe faze depresive. Studii farmacoclinice efectuate la interval de un an și de cinci ani de evoluție pe subiecții depresivi au evidențiat, că la un an recurența a fost întâlnită în 19% cazuri, evoluția cronică - în 33% cazuri, iar remisiunea - în 48% cazuri; la cinci ani recurența a fost întâlnită în 55% cazuri, evoluția cronică - în 12% cazuri, iar remisiunea - în 33% cazuri [2]. Toate studiile farmacoclinice au demonstrat la modul critic că faza de întreținere terapeutică constituie pentru subiect, factorul de risc cel mai important pentru recurență. Deaceia, după faza de întreținere terapeutică, dozele de AD nu se reduc în faza de susținere, iar în general există recomandarea ca pentru pacienții cu mai multe episoade severe, această perioadă de întreținere să dureze nedefinit.

Instituirea unui management terapeutic adecvat reduce substanțial simptomatologia depresivă încă din perioada inițială de 12 săptămâni. Facilitarea unui răspuns terapeutic bun implică respectarea cu strictețe a fazelor terapeutice: acută, de întreținere și de susținere. Faza acută permite stabilizarea simptomelor după 2-3 luni de tratament, iar în faza de întreținere a tratamentului se continuă medicația pentru încă 4-9 luni, ea având rolul de a preveni recăderea. În același timp, în această fază, se stabilește și nivelul de stabilizare și remisiune clinică. Faza de susținere se constituie în perioada cu riscul cel mai mare la recurență, iar durata acesteia va fi stabilită în

funcție de criteriile precizate anterior. Obiectivul principal al acestei faze este menținerea aceleiași AD în doză optimă, cu care s-a obținut răspunsul inițial, durata acestei terapii fiind apreciată în funcție de numărul episoadelor.

Există argumente contradictorii privind răspunsul față de tratament la un debut lent al maladiei. Pe de o parte, debutul lent al bolii se consideră ca predictor al rezistenței terapeutice, dar pe de altă parte, debutul lent se consideră ca predictor al răspunsului pozitiv față de tratament [4]. Într-un șir de lucrări se confirmă faptul că tabloul clinic al depresiilor rezistente nu se deosebește de tabloul clinic al depresiilor curabile și că simptomele clinice, evoluția depresiilor nu pot fi pe rol de criterii ale rezistenței terapeutice [14]. La 40% pacienți cu depresie netratată, semnele pronunțate ale maladiei persistă mai mult de un an, iar o jumătate din persoanele, care au suferit de această afecțiune, vor avea cel puțin un recidiv pe parcursul vieții. Riscul de recidivare a depresiei crește cu 70% după două episoade de depresie suportate, și cu 90% - după trei.

Factorii clinici, care condiționează apariția rezistenței terapeutice, se consideră a fi și comorbiditatea depresiei cu diferite afecțiuni. Cel mai frecvent cercetătorii indică patologia organică a SNC, endocrinopatiile, afecțiunile virale, reumatismul [19]. Depresia asociată unor condiții medicale cronice se constituie într-o comorbiditate cu risc crescut spre o eventuală problemă de rezistență. Comorbiditatea depresia/boli cardiovasculare (de ex., infarct miocardic) impune o monitorizare clinică și terapeutică strictă atât a afecțiunii somatice, cât și a celei psihiatrice, pentru că între ele există o intercondiționare negativă, depresia fiind un factor de agravare pentru boala somatică și invers. De asemenea, comorbiditatea cu cancerul limitează substanțial terapia psihiatrică. ¼ din pacienții cu artrită reumatoidă prezintă o depresie majoră, care contribuie la agravarea disabilității funcționale a acestor pacienți, dar remarcându-se o eficacitate antidepressivă similară după administrare de Paroxetină și Amitriptilină. În ceea ce privește comorbiditatea depresia/diabet zaharat există recomandarea administrării de medicamente sub controlul glicemiei și a unui regim alimentar strict și aceasta pentru că este cunoscută posibilitatea asocierii hipoglicemiei după administrarea de AD. Semne depresive importante sunt remarcate la peste 30 la sută din toți pacienții ce suferă de o maladie somatică, dar și la cei ce fac abuz de alcool. Pe de altă parte, persoanele depresive au mai multe maladii decât cele fără depresie și apelează la servicii medicale mai frecvent, iar prognosticul multor boli este mai nefavorabil la acest grup de pacienți, fapt care duce la micșorarea activității ocupaționale sau a rolului social [28].

Depresia este frecvent întâlnită la pacienții post-stroke, mai ales în prima lună după producerea accidentului, astfel că reacția psihologică la îmbolnăvire este importantă. Un interes particular a fost acordat raportului între frecvența și intensitatea depresiei, pe de o parte, și localizarea leziunii vasculare, pe de altă parte. Astfel, pentru unii depresia are frecvența cea mai ridicată la pacienții cu leziunii vasculare ischemice, localizate predominant în emisfera dreaptă, iar pentru alții aceeași corelație este valabilă, dar în emisfera stângă, mai ales pe polul frontal. Depresia cunoaște o prevalență

ridicată și în demențele degenerative sau în alte afecțiuni ale SNC cu o evoluție potențială spre demență, de exemplu, boala Parkinson [31].

Coexistența TOC cu depresia refractară continuă să suscite controverse. Prezența acestei comorbidități poate avea drept consecință o agravare a simptomatologiei ambelor tulburări, poate duce la apariția altor condiții comorbide, poate crește rata tentativelor suicidare și a spitalizărilor, se poate asocia cu scăderea complianței la tratament, deci și cu o rezistență terapeutică și mai pronunțată, iar drept consecință - o alterare suplimentară a calității vieții acestor pacienți. Se recomandă în cazul pacienților cu TOC, care dezvoltă o depresie non-responsivă la un agent terapeutic, adăugarea venlafaxinei [11].

Existența unor interacțiuni între alcoolism și depresie au fost semnalate de mulți autori, descriindu-se „melancolia alcoolică” și alte depresii secundare alcoolismului. Studii epidemiologice recente arată că 65% dintre femeile alcoolice și 44% dintre bărbații alcoolici prezintă cel puțin o tulburare psihică [19]. Datele semnalate în ultimele decenii vin să demonstreze existența unor legături între alcoolism și tulburările de dispoziție depresive, susținându-se că nici transmiterea dominantă și nici cea recesivă nu pot fi considerate drept responsabile pentru psihozele afective. Prevalența depresiei în alcoolism variază în funcție de starea pacientului și de momentul, în care se face cercetarea, astfel înainte de sevraj, 80% dintre pacienții cu alcoolism prezintă sindroame depresive de severitate majoră, iar după 7-10 zile de privare, prevalența depresiei scade la 13%.

Anxietatea și depresia coexistă la majoritatea bolnavilor, inclusiv și atacurile de panică, care se observă la 10-20% pacienți cu depresie recurentă, cu debut înaintea depresiei în circa jumătate din cazuri. Riscul dezvoltării depresiei în tulburările anxioase, în raport cu vârsta, crește considerabil. Depresia melancolică se poate dezvolta la 2/3 dintre bolnavi cu agorafobie sau atac de panică. Comorbiditatea cu atacul de panică complică substanțial pronosticul depresiei recurente, deseori fazele devin rezistente la tratament, iar riscul suicidar crește de 2 ori. În toate aceste cazuri este dificil de stabilit ce este primar, depresia sau anxietatea, cu toate că anume de acest lucru depinde alegerea tratamentului. În caz că acest lucru nu poate fi stabilit, se recomandă indicarea medicamentelor, care sunt eficiente în ambele stări. Principalele forme de anxietate, întâlnite la depresivi, sunt: anxietatea generalizată, atacurile de panică și fobia socială. În timp ce în populație prevalența anxietății este de 3,7%, la depresivi ea atinge valori de 10,4%; atacul de panică este de 5,2% la depresivi și doar de 1% în populația generală, iar fobia socială este de 4,2% la depresivi și de 1,2% la restul populației [22].

Tulburările specifice de personalitate în depresiile refractare se prezintă prin atitudini și comportament dizarmonioase, implicate într-o largă gamă de situații personale și sociale, care duc la un disconfort subiectiv. De cele mai dese ori este observată asocierea depresiei cu tulburarea paranoidă de personalitate, caracterizată prin sensibilitate excesivă la eșecuri/înfrângeri și atitudini neprietenoase; tendința de a purta ranchiună; un sentiment combativ de susținere a drepturilor

personale; tendința spre o stimă de sine excesivă; cu tulburarea schizoidă de personalitate, care întrunește următoarele condiții: răceală emoțională, capacitate limitată de a exprima căldura, sentimentele tandre sau intoleranță față de lauda sau criticile adresate de ceilalți, indiferență aparentă față de laudă sau critici adresate de ceilalți etc.; cu tulburarea emoțional-instabilă de personalitate, de tip *borderline*, caracterizată prin eforturi disperate de a evita abandonul real sau imaginar, un pattern de relații interpersonale instabile caracterizate prin alternare între extremele de idealizare și devalorizare, perturbare de identitate: imagine de sine sau conștiință de sine marcant și persistent instabilă, instabilitate afectivă, sentiment cronic de vid etc.; dar și cu tulburarea de personalitate histrionică, caracterizată prin auto-dramatizare, expresie exagerată a emoțiilor, sugestibilitate, afectivitate labilă și superficială, seducție în comportament sau înfățișare, egocentrism, dorința continuă de a fi apreciat, comportament persistent manipulativ pentru satisfacerea nevoilor proprii [9].

Farmacoterapia DR a cunoscut diferite evoluții și, deaceia, în prezent, antidepressivul reprezintă un domeniu prioritar al psihofarmacologiei. Aceste substanțe au permis efectuarea unor corelații între tipologia simptomatologică a depresiei, intensitatea acesteia și a eventualelor comorbidități, permițând stabilirea unui model clinico-evolutiv al afecțiunii. Însă, progresiv, atenția a fost orientată în sensul depistării unor noi substanțe cu proprietăți antidepressive și elaborării unor alternative terapeutice privind depresia rezistentă farmacologic.

Antidepressivul are acțiuni diverse asupra sistemelor monoaminergice, acțiuni eventual responsabile de efectul terapeutic. Se cere o alegere corectă din punct de vedere clinic-farmacologic al medicației, implicațiile pe care le au în etiopatogenia depresiei diferitele sisteme de neurotransmițători cerebrali, adică existența unei deficiențe de transmitere pe linia unuia dintre neurotransmițătorii cerebrali, referindu-se în special fie la noradrenalină, fie la serotonină. Aceste teorii privesc deficitul de neurotransmițători numai în sens cantitativ, ducând la împărțirea în două subgrupuri biochimice ale depresiilor: prin deficit de serotonină, respectiv de noradrenalină, dozarea metaboliților pentru fiecare din acești neurotransmițători, evidențiind niveluri scăzute la bolnavii depresivi. Dopamina a fost și ea incriminată în unele tipuri de depresie, dar cu toate acestea, deficiența dopaminică poate fi evocată ca un mecanism etiopatogenic numai la o categorie limitată de depresii – dopamin-dependente [29].

Drept condiție importantă a eficienței psihofarmacoterapiei este alegerea dozelor optime și spectrului terapeutic de acțiune al antidepressivelor. S-a constatat că dozele mici și mijlocii de antidepressive sunt considerabil mai puțin eficiente, decât dozele mai mari de 250 mg/24h, demonstrându-se că 300 mg/24h de imipramină este mai eficientă decât 150 mg/24h. Atunci când se indică antidepressivul, trebuie de ținut cont nu numai de doza și spectrul terapeutic al preparatului, dar și de timpul necesar pentru instalarea efectului terapeutic. De obicei, acesta constituie de la 2-4 săptămâni până la 5-6 săptămâni. Însă, s-a constatat că concentrația preparatului în plasma sanguină a bolnavilor variază con-

siderabil, chiar și la administrarea uneia și aceleiași doze, demonstrându-se că concentrația de imipramină în plasma sangvină la administrarea a 150 mg/24h poate fi de la 80 până la 800 mg/ml. Deaceia, majoritatea cercetătorilor recomandă insistent de monitorizat concentrația preparatului ca măsură de profilaxie a rezistenței terapeutice [38]. Pentru majoritatea antidepressivelor sunt indicate limite minime și maxime ale concentrației în plasmă, numită „fereastră terapeutică”. Neatingerea sau depășirea acestor concentrații, de regulă, determină rezistență față de tratamentul indicat. Nu se permite, de asemenea, creșterea treptată a dozelor preparatului, deoarece are loc adaptarea organismului la preparatul dat și dezvoltarea pseudorezistenței [1].

De menționat și particularitățile farmacocinetice ale preparatelor. Astfel, absorbția antidepressivelor triciclice poate fi considerabil redusă la administrarea concomitentă a preparatelor cu proprietăți oxidante puternice, de exemplu acidul ascorbic, ca și în cadrul unor afecțiuni (infecții respiratorii, gastroenterite etc.), când crește considerabil legarea preparatului de proteinele plasmatic, ceea ce determină scăderea eficienței acestuia. Biotransformarea antidepressivelor crește considerabil la alcoolici. În așa mod acționează barbituricele, activând enzimele microsomale ale ficatului. Se menționează, că unele preparate medicamentoase (neurolepticele fenotiazidice, opiaceele, metilfenidatul) cresc concentrația de antidepressiv în plasma sangvină din contul eliminării prin concurența legării cu fracțiunile plasmatic [16]. Modificarea nivelului de transformare biologică a preparatului uneori poate fi obținută prin schimbarea modului de administrare a antidepressivului [25].

Un rol important privind concentrația sangvină a antidepressivelor îl constituie eliminarea lor din organism pe cale renală. Există date care indică scăderea timpului de înjumătățire a antidepressivelor la persoanele în vârstă și la bolnavii cu insuficiență renală [28]. La indicarea preparatului este necesar de ținut cont și de un așa factor important ca nivelul de eficiență al metaboliților antidepressivelor, care se formează în organism, deoarece la unele preparate activitatea metaboliților în organism este considerabil mai redusă, decât a preparatului de bază (de exemplu, clomipramin-dexmetilclomipramin).

Conform protocolului clinic național (PCN-116) „Tulburări afective (de dispoziție) la adulți”, (caseta 19), aprobat la ședința Consiliului de experți nr. 2 din. 04 iunie 2010 și prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 545 din 06.08.2010, acțiunile medicului în depresia rezistentă include: combinația antidepressiv+neuroleptice; terapie prin perfuzie/adminstrare i.m. monodrog antidepressiv; terapie prin perfuzie/adminstrare i.m./terapie orală cu două antidepressive; combinarea terapiei antidepressive+timostabilizatoare+aplicarea psihoterapiei; metoda de anulare momentală a tuturor preparatelor psihotrope; terapia electroconvulsivantă.

Una dintre metodele terapeutice intensive este administrarea intravenoasă în perfuzie a antidepressivelor. S-a constatat că datorită acestei metode poate fi obținută eficiență terapeutică în 59-80% cazuri de depresii rezistente terapeutic, din contul obținerii mai rapide a concentrației

ridicate și permanente în sânge a substanței de bază, dar nu a metaboliților ei puțin eficienți. Un șir de autori propun de a intensifica tratamentul depresiilor rezistente terapeutic, administrând doze mari și foarte mari de antidepressive până la limita toleranței, comunicând despre administrarea reușită a dozelor mari de IMAO la bolnavii, care anterior au urmat 8 cure de tratament adecvate, independente cu antidepressive. Deși, în majoritatea cercetărilor științifice, dedicate studierii concentrației preparatelor în plasma sangvină, nu se observă o relație directă între doza preparatului și efectul terapeutic, dar s-a stabilit o relație între concentrația preparatului în plasmă și efectul terapeutic (fereastră terapeutică), ceea ce s-a discutat anterior. Astfel, metoda de tratament de depășire a rezistenței terapeutice, descrisă anterior, trebuie combinată cu verificarea concentrațiilor plasmatic ale preparatelor [28].

În majoritatea lucrărilor științifice o importanță deosebită se acordă elaborării diferitor metode de terapie combinată, orientate spre potențarea efectului antidepressivelor, propunând de a combina antidepressivele cu neurolepticele, care au activitate antidepressivă și sunt capabile de a crește concentrația antidepressivelor în plasma sangvină din contul eliminării prin concurență a fracțiunilor legate plasmatic. Nu mai puțin eficient este tratamentul combinat cu antidepressive, atât cu acțiune neurobiochimică serotoninergică, cât și noradrenergică, ceea ce dă posibilitate de a acționa imediat asupra a două mecanisme patogenetice de dezvoltare a depresiei, efectul terapeutic fiind obținut în 48-88% cazuri; combinarea antidepressivelor tri- și tetraciclice cu IMAO, care se consideră periculoasă din cauza posibilelor efecte secundare, însă riscul efectelor secundare a acestor combinații este minim, dacă se respectă următoarele recomandări: de adăugat IMAO la antidepressivele triciclice cu creșterea treptată a dozelor de IMAO sau, concomitent, de indicat 2 feluri de preparate după 10-14 zile de suspendare a terapiei anterioare [18].

S-a stabilit că tratamentul îndelungat cu antidepressive determină sensibilizarea receptorilor postsinaptici neuronali, iar indicarea sărurilor de litiu favorizează activarea presinaptică a neuronilor serotoninergici, potențând efectul antidepressivelor, concentrația litiului în plasma sangvină nu prezintă importanță deosebită. Astfel, metoda dată a câștigat o popularitate mare printre specialiști, iar eficiența ei se constată în 50-70% cazuri.

S-a constatat că nu numai sărurile de litiu potențează efectul antidepressivelor, dar și un șir de alte preparate, care posedă acțiune „profilactică” asupra tulburărilor afective – carbamazepina și derivații acidului valproic. Se consideră, că carbamazepina contribuie la creșterea considerabilă a concentrației triptofanului în plasma sangvină care, fiind predecesorul serotoninei, are efect terapeutic direct.

Luând în considerație ipoteza serotoninergică a depresiei, bazându-se pe presupunerea că L-triptofanul potențează efectul antidepressivelor IMAO, s-a propus, în scopul depășirii rezistenței terapeutice, de a combina antidepressivele serotoninergice (clomipramina, amitriptilina) sau IMAO cu 5-hidroxi-triptofan (0,5-1,0 mg/24h) [15].

În căutarea metodelor de depășire a rezistenței terapeutice un număr semnificativ de lucrări științifice sunt dedicate ten-

dințelor de a modifica reactivitatea generală a organismului și creșterea sensibilității individuale față de tratamentul cu antidepressive. Ca substanțe, ce cresc sensibilitatea nespecifică a receptorilor față de antidepressive, sunt hormonii tiroidieni – L-triiodtironin și tiroxina, în diferite lucrări evidențiindu-se că la majoritatea pacienților cu rezistență terapeutică se observă un hipotiroidism subclinic [21]. Deaceea, suplimentarea triiodtironinei la terapia cu antidepressive determină scăderea antidepressivului legat de fracțiunile proteice sangvine și reducerea timpului de acțiune latentă a preparatelor. Conform datelor acestor autori, efectul pozitiv în urma suplimentării hormonilor tiroidieni (L-triiodtironina și tiroxina) la tratamentul cu antidepressive, în cazurile de rezistență terapeutică constituie 64-90%.

O metodă destul de eficace de acțiune asupra organismului bolnavului cu rezistență la terapia cu antidepressive este hemosorbția prin detoxifiere, care prezintă eficiență în 53,8% cazuri. Sunt date care afirmă că într-un șir de cazuri cu rezistență terapeutică față de antidepressive este eficientă reflexoterapia, efectul pozitiv în aceste cazuri obținându-se în 15,8% cazuri [17].

Un interes deosebit al cercetătorilor și al medicilor practicieni față de tratamentul bolnavilor cu stări depresive rezistente terapeutic sunt metodele de tratament prin șoc. Majoritatea autorilor recomandă de aplicat TEC ca metodă alternativă de depășire a rezistenței terapeutice în cazurile de ineficiență psihofarmacologică. Eficiența TEC în aceste cazuri este de 60-65%. Se consideră că pe lângă acțiunea terapeutică propriu-zisă, TEC diminuează gradul de rigiditate a formațiunilor psihopatologice și, concomitent, schimbând reactivitatea organismului bolnavului, crește sensibilitatea față de psihofarmacoterapie. Totuși, există informații, că eficiența TEC nu depășește metoda infuziilor venoase cu antidepressive, de exemplu, cu ludiomil. Pentru creșterea eficienței TEC se propun diferite combinații, de exemplu, combinarea TEC cu sărurile de litiu, dar pe de altă parte există date, că în cadrul rezistenței față de TEC, bolnavii prezintă rezistență și față de sărurile de litiu [12].

Pentru creșterea sensibilității față de psihofarmacoterapie s-a propus metoda de suspendare unimomentană, în combinație cu diureza forțată și efectuarea ulterioară a TEC. Autorii consideră că această metodă manifestă nu numai efect terapeutic direct, dar și determină diminuarea anticorpilor față de preparatele medicamentoase în sângele bolnavilor, ceea ce favorizează depășirea rezistenței terapeutice față de acestea. Suspendarea unimomentană a tratamentului se referă la metodele de șoc, care se aplică în cazurile de rezistență terapeutică [20]. Autorii se bazează pe faptul că suspendarea bruscă a preparatelor, administrate în doze mari, determină preschimbarea bruscă a sistemului limbic, care este însoțit de modificarea adaptației și reducerii simptomatologiei psihopatologice.

Ca o metodă suplimentară de depășire a rezistenței terapeutice, un șir de autori recomandă metoda de deprivare a somnului, cu toate că eficiența acestei metode în cadrul depresiilor rezistente este de doar 30-36%. Se consideră, că

deprivarea somnului determină modificarea metabolismului aminelor biogene din contul resincronizării proceselor circadiene. O importanță deosebită o are și acțiunea stresantă, specifică deprivării somnului, iar pentru ameliorarea rezultatelor acestei metode se recomandă asocierea deprivării somnului cu terapia antidepressivă [10].

Alte metode de depășire a fenomenului refractar constau în stimularea magnetică transcranială a nervului vag, însă accesibilitatea lui este limitată. În cazurile evoluției maligne, cu rezistență terapeutică exprimată și frecvent cu tentative suicidare perseverente, se recomandă efectuarea tractotomiei subcaudale stereotaxice. În timpul operației se distrug porțiuni de țesut neuronal din segmentele ventro-mediale ale lobilor frontali sub *corpus caudatum*, însă rezultatele acestei metode nu sunt identice, astfel unii cercetători au înregistrat ameliorări în 56% cazuri, iar alții - numai în 45% [12]. Cu toate că majoritatea autorilor înregistrează un număr nesemnificativ de complicații ale acestei metode, mai frecvent se constată sindromul psihoorganic.

Bineînțeles, că o anomalie biochimică a unui singur neurotransmițător nu poate explica sindromologia clinică a unor depresii. La rândul lor, aceste perturbări biochimice nu sunt exclusiv cerebrale, ele vizând și perturbări în alte sisteme și organe. Deoarece în depresia refractară sunt implicate diferite structuri anatomo - funcționale, ale monoaminelor, citokinelor etc. deaceea această maladie trebuie analizată și tratată complex. Astfel, deopotrivă cu toate metodele de tratament al depresiilor rezistente terapeutic menționate anterior, unii autori recomandă terapia de recuperare, pentru a preveni formarea modificărilor specifice de personalitate, mobilizarea diferitor mecanisme compensatorii și recuperarea relațiilor sociale dereglate [16]. Deaceea, se recomandă ca toate tipurile de tratament biologic să se combine cu diferite mijloace de acțiune psihosocială: tratament prin intermediul ambianței, stimularea activității sociale, psihoterapia, ergoterapia. De regulă, psihoterapia se bazează pe susținerea, reasigurarea, revalorificarea, responsabilizarea și afirmarea sinelui în paralel cu creșterea încrederii în „sine” și în cei din jur. De asemenea, revalorificarea narcisică, încurajarea prin îngrijiri psihoterapeutice și ocupaționale articulate sub formă de post-cură. Alexitimia, definită ca o capacitate de a-și repera emoțiile și sentimentele, joacă un rol important în obținerea unor rezultate terapeutice bune.

Combinarea medicației și a mijloacelor antidepressive cu o formă de psihoterapie, adecvată fiecărui caz în parte, reprezintă cea mai eficientă abordare terapeutică, așa încât terapia complexă a depresiei determină modificări comportamentale, promovează starea de bine subiectiv, suportul social și productivitatea, precum și ameliorarea simptomatologiei. Observând că depresia este responsabilă, uneori, de o incapacitate funcțională socială, adesea mult mai gravă decât cea determinată de unele afecțiuni somatice, specialiștii au constatat valoarea complementară a psihoterapiei [6].

În ultimii ani s-au impus în terapia depresiei trei tehnici: cea cognitivă, cea de orientare psihodinamică și terapia interpersonală. Psihoterapia cognitivă se concentrează asupra

gândirii pacientului (pe distorsiunile cognitive ale acestuia), terapia interpersonală asupra relațiilor clientului (pe deficiențele interpersonale), iar terapiile psihodinamice - asupra experienței interne a clientului și a relațiilor sale din trecut (pe conflictul intrapsihic) [7].

Terapia cognitivă urmărește testarea și corectarea cognițiilor negative și a ipotezelor subconștiente, bazată pe corectarea distorsiunilor cronice în gândire, legate de depresie, în particular triada cognitivă, sentimente de neajutorare și lipsa speranței pentru sine, pentru viitor și trecut. Psihoterapia cognitivă are drept scop și modificarea, devalorizarea factorilor depresogeni. Astfel, subiectul, printr-un proces de informare, selectare, categorizare și prelucrare a factorilor și fenomenelor depresogene, le evaluează în mod deformat, dându-le o valoare extraordinară, în timp ce își devalorizează propria personalitate și posibilitățile sale de a depăși episodul depresiv. Terapia interpersonală dezvoltă ca tratament specific de scurtă durată și constă în discuții interpersonale curente în opoziție cu dinamica intrapsihică subconștientă [29]. Terapia psihanalitică este o terapie ținută spre rezolvarea conflictelor și motivațiilor inconștiente, care pot să fie stimulantele și susținătoarele psihopatologiei [8]. Anume pentru depășirea și corectarea noțiunii de sine, reverificarea normală a sinelui sunt folosite strategiile psihoterapeutice orientate psihodinamic.

Discuții

Așadar, în pofida numeroaselor lucrări științifice despre depresiile rezistente terapeutic, problema este puțin studiată. Până în prezent lipsește o abordare metodică unică de studiere a acestui fenomen, iar rezultatele ei în multe cazuri nu sunt identice și, deseori, au caracter contradictoriu. Trebuie, totuși, de admis că o interpretare sigură referitor la etiologia depresiei actualmente nu e posibilă, însă în pofida acestei limite, lucrările ulterioare ar putea să ne ofere în viitorul apropiat studii promițătoare în acest sens. În același timp, numărul bolnavilor cu astfel de patologie și tendințe spre o evoluție persistentă nu numai că se reduce, dar din contra, are tendința spre majorare, crește numărul bolnavilor dezadaptați social și inapți de muncă. Efectuând analizele datelor medicale, farmaceutice, a costurilor, s-a demonstrat că pacienții cu depresii rezistente terapeutic se folosesc de două ori mai mult de servicii medicale decât alte persoane, suportând costuri semnificative prin pierderea capacității de a munci, impunând o povară economică semnificativă angajatorilor. Iată de ce problema depresiilor rezistente rămâne extrem de actuală și necesită un studiu mai detaliat, la fel ca și elaborarea și argumentarea științifică a metodelor eficiente de depășirea acesteia.

În tratamentul stărilor depresive refractare o importanță deosebită are alegerea corectă și consecutivă a metodelor de tratament. Studiarea lucrărilor, consacrate elaborării metodelor de depășire a rezistenței terapeutice, a arătat că la prima etapă de tratament se recomandă de studiat minuțios istoricul bolii pacientului, pentru convingerea că diagnosticul a fost stabilit corect, la fel ca și dozele antidepressivelor. Una dintre cele mai simple metode de depășire a rezistenței terapeutice este schimbarea antidepressivului, folosit tradițional, cu un

preparat cu o altă structură chimică. Celelalte metode de depășire a rezistenței terapeutice pot fi împărțite în câteva grupe mari: metode intensive de tratament farmacologic; metode combinate de tratament farmacologic, pentru potențarea acțiunii antidepressivelor; metode de tratament direcționate spre creșterea reactivității organismului și sensibilității față de antidepressive; metode de șoc; chirurgicale; psihoterapeutice și de reabilitare a pacienților. Astfel că strategiile, referitoare la depășirea tulburărilor depresive rezistente constau în alegerea celei mai favorabile opțiuni terapeutice privind evaluarea corectă a evoluției, evitarea unor greșeli de ordin terapeutic, iar asocierea chimio- și psihoterapiei, măsurile psihoprolifactice și de suport social au ajutat bolnavii să trăiască armonios, fără căutarea unui panaceu de vindecare.

Concluzii

1. Actualmente sunt puțin studiate condițiile și, îndeosebi, mecanismele patogenetice de dezvoltare a rezistenței terapeutice în cadrul depresiilor. Cu toate că există numeroase cercetări asupra implicării disfuncției substratului biologic în etiopatogenia depresiei rezistente, totuși, până în prezent, nu este clar dacă această tulburare neurobiologică este legată direct de patogenia afecțiunii sau dacă ea acționează ca un factor de vulnerabilitate neurochimică.

2. Depresia rezistentă este o condiție eterogenă în sine, cu o mare diversitate psihopatologică, de aceea se cere o evaluare atentă a persoanelor cu astfel de simptome, pentru o mai bună orientare în cadrul deciziilor de tratament. Lucrările dedicate clasificării și tipologiei depresiilor refractare au fost frecvent bazate pe o abordare tradițională și de aceea sunt puțin informative în planul evoluției și prognosticului. Lipsesc lucrări, în cadrul cărora ar fi studiate mai detaliat particularitățile variantelor clinice principale din cadrul depresiilor refractare.

3. Majoritatea acțiunilor terapeutice, propuse pentru depășirea rezistenței, sunt puțin aplicate în practica medicală din cauza eficienței minime, a folosirii complicate sau a riscului crescut de dezvoltare a efectelor adverse, iar într-un șir de cazuri sunt elaborate insuficient indicațiile diferențiate pentru unele sau altele metode de tratament ale acestor depresii. Astfel, având în vedere larga varietate de opțiuni pentru tratament, importanța rezultatelor pe termen lung pentru pacienții, care se confruntă cu această boală, este evident că alte studii bine realizate sunt necesare.

Bibliografie

1. Brevet de invenție. MD 17 Z 2009.04.30 A61K 31/131;P 25/24. Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente/ Cărăușu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13. *BOPI*. 2009;4.
2. Cărăușu Gh. Particularități terapeutice în depresia rezistentă. *Curierul medical*. 2011;2:34-41.
3. Cărăușu Gh. Aspecte clinico-sociale ale depresiei refractare. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;4:72-78.
4. Cărăușu Gh. Terapia antidepressivă în depresiile rezistente. *Curierul medical*. 2006;5:15-17.
5. Chiriță V, Papari A. *Tratat de psihiatrie*. Constanța, 2005;340.
6. Dafinoiu I, Jenő-Laszlo V. *Psihoterapii scurte. Strategii, metode, tehnici*. București: Polirom, 2005;345.
7. Enătescu C. *Tratat de psihanaliză și psihoterapie*. București: Polirom, 2003;385.

8. Freud S. Psihologia inconștientului. OPERE. Vol. 3. București, 2001;264.
9. Gaboș Grecu I. Actualități în terapia depresilor. București: University press, 2007;180.
10. Gelder M, Gath D, Mayon R. Tratat de Psihiatrie. Oxford: Ed. A. P. L. R. București, 1994;173-213.
11. Gheorghe MD. Actualități în psihiatria biologică. București, 1999;435.
12. Kaplan G, Sadock B. Manual de buzunar de Psihiatrie Clinică. București: Editura Medicală, 2001;558.
13. Marinescu D, Udriștoiu T, Dehelean P. Elemente neurobiologice și non-biologice în tratamentul cu antipsihotice. Craiova, 2009;234.
14. Nacu A, Cărăușu Gh. Риспаксол (Рисперидон)-клинико-терапевтическая эффективность. *Curierul medical*. 2009;2:11-13.
15. Oprea N, Nacu A, Oprea V. Psihiatrie. Chișinău, 2007;462.
16. Revenco M, Nastas I. Strategii de diagnostic și tratament în depresii. Elaborare metodică. Chișinău, 2008;40.
17. Корнетов НА. Депрессивные расстройства. Систематика, диагностика, семиотика, терапия. Томск, 2001;254.
18. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995;568.
19. Ades, J, Lejoyeux M. Depression et alcoolisme. Paris: Masson, 1997;81-102.
20. Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment resistant depression. [CrossRef][Medline]. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19:371-386.
21. Anderson I. Depression: the treatment and management of depression in adults. NICE clinical Guideline 90. London, 2009;64.
22. Angst J. Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression. *Int. Clin.Psychopharmacol*. 1993;8S:21-25.
23. Lemperiere T. Aspects evolutifs de la depression. Paris, 1996;160.
24. Lemperiere T. Depressions et comorbidites psychiatriques. Paris, 2001;248.
25. Sartorius N. Depression comorbid with anxiety: results from WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br. J. Psychiatry*. 1996;S30:38-43, 204.
26. Schwenk TI. Depression. Guidelines for Clinical Care. UMHS, 2005;20.
27. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley Prescribing Guidelines. London, 2003;299.
28. Thase ME. Management of patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):e8.
29. Thase ME. Psychotherapy of refractory depressions. *Depress Anxiety*. 1997;5(4):190-201.
30. WHO. Geneva, 2001;178.
31. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO, 2008;160.
32. WHO. World Mental Health Surveys, 2008. Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders. Eds: R.C. Kessler, T.B. Ustun. Geneva: WHO, 2008;698.

Repere conceptuale ale insuficienței cardiace la copii secundară cardiopatiilor congenitale cu hipertensiune pulmonară

I. Palii

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute
Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322523558. e-mail: inapalii@yahoo.com
Manuscript received January 16, 2012; revised February 02, 2012

Conceptual benchmarks of heart failure in children secondary to congenital heart diseases with pulmonary hypertension

The following article contains a synthesis of conceptual benchmarks from contemporary literature and identifies problems for latter research regarding heart failure (HF) in children with congenital heart diseases (CHD) associated with pulmonary hypertension (PH). This syndrome, having the highest frequency in the structure of children's heart diseases, meets a set of pathophysiological, clinical-evolutive, prognostically and therapeutically particularities which are only slightly revealed today. The basic particularity of HF at a paediatric age is the frequent association of LV dysfunction with RV dysfunction. The conceptual definition reveals the pathogenetical aspects implied in the evolution of HF, unanimously recognized to be similar at paediatric age (neurohumoral activation, endothelial system, vasodilatation peptides, cytokines pro-inflammatory, oxidative stress, cardiac remodelling etc.), and their origin and mechanisms of actions. Nevertheless, the pathophysiological processes contributing to RV failure in children with congenital systemic-to-pulmonary shunts and CHD are not entirely known. In children with HF associated with CHD the severity predictors are not emphasized, behaviour management and a unanimous accepted treatment are missing, and there is a lack of hard proof regarding the effectiveness of pulmonary vasodilators on cardiopulmonary hemodynamic, cardiac remodelling processes and RV function. Therefore, a study that will permit appreciation of the level of severity of pathogenetical modifications in the evolution of HF syndrome secondary to CHD with PH and the possibility of correction with the aim of reducing the prognosis is absolutely arguable.

Key words: heart failure, congenital heart disease, pulmonary hypertension, children.

Концептуальные основы сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца с легочной гипертензией у детей

В данной статье приводится синтез современных литературных данных в отношении концептуальных основ сердечной недостаточности (СН) у детей на фоне врожденных пороков сердца в сочетании с легочной гипертензией (ЛГ) и определяются вопросы дальнейшего исследования. Этот синдром, характеризующийся самой высокой частотой в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей, объединяет ряд патофизиологических особенностей, клинического течения, прогноза и лечения, которые в настоящее время мало освещены. Основной особенностью СН в детском возрасте является частое сочетание дисфункции ЛЖ с дисфункцией ПЖ. Концептуальные основы раскрывают патогенетические цепи, принимающие участие в эволюции СН, широко признанные как сходные у детей (нейрогуморальная активация, эндотелиновая система, вазодилататорные пептиды, провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, ремоделирование миокарда, и т. д.) их происхождение и механизм действия. Однако, патофизиологические процессы, которые приводят к раннему нарушению функции ПЖ у детей с врожденными системно-легочными шунтами и ЛГ, до конца не выяснены. У детей с СН в сочетании с ЛГ не выделены предикторы тяжести, отсутствует широко признанная тактика ведения и лечения, и являются малочисленными надежные доказательства в отношении эффекта легочных вазодилататоров на сердечно-легочную гемодинамику, на процессы ремоделирования сердца и функцию ПЖ. Таким образом, представляется необходимым исследование, которое могло бы помочь оценить степень тяжести патогенетических изменений в развитии синдрома СН при ВПС с ЛГ и возможности коррекции с целью улучшения прогноза.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, дети.

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) la copii, fiind un considerent major de morbiditate și mortalitate este un sindrom clinic și fiziopatologic progresiv, cu multiple etiologii, însoțită de dereglări circulatorii, neurohormonale, moleculare și manifestări clinice caracteristice: retenție hidro-salină, detresă respiratorie, creștere insuficientă, intoleranță la eforturi fizice [1]. Deși există multe similarități între IC a copilului și adultului, totuși etiologia, fiziopatologia, evoluția maladiei diferă considerabil. Cele mai frecvente cauze de IC cronică (ICC) la copii sunt malformațiile cardiace congenitale (MCC) cu șunt sistemic-pulmonar (S-P), care alcătuiesc mai mult de 50% din toate cardiopatiile congenitale [1]. Aproximativ 8 copii din 1000 de nou-născuți vii au MCC, iar fiecare al 3-lea dezvoltă IC congestivă (incidența fiind de 2-3 cazuri la 1000) [2]. Aceste MCC, în lipsa corecției chirurgicale oportune, evoluează cu hipertensiune pulmonară arterială (HTPA), ducând la remodelare, însoțită de IC dreaptă și moarte prematură [3]. Acest lot de pacienți pediatrici cu ICC secundară șunturilor congenitale S-P și HTPA de diferit grad, având cea mai înaltă frecvență în structura maladiilor cardiace la copii, se află în atenția cardiologilor pediatri, au anumite particularități și sunt insuficient studiați în plan fiziopatologic, clinico-evolutiv, prognostic și terapeutic.

Particularitatea de bază a IC la vârsta pediatrică constă în asocierea frecventă a disfuncției VS cu disfuncția VD. În timp ce există vaste și ample cercetări în domeniul fiziopatologiei și terapiei IC de stânga, datele referitor la IC de dreapta sunt foarte modeste, iar știința despre VD este considerată o ramură relativ nouă. Astfel, în anul 2006, Institutul Național al Inimii, Pulmonilor și Sângelui din SUA au anunțat studiul fiziologiei VD ca o direcție prioritară în cercetările cardiovasculare [4].

În prezent lipsesc criteriile de definire cu acuratețe a sindromului de ICC la copii, de cuantificare a severității și stratificare a riscului, precum și a unei clasificări unanim acceptate. Clasificările existente, propuse de Ross în anul 1994 pentru copiii de vârstă fragedă și cea internațională NYHA (a. 1964) pentru copilul mare și adolescent nu sunt lipsite de subiectivism.

ICC în prezent este caracterizată ca un sindrom clinic complex cu producerea multor neurohormoni și citokine responsabile pentru progresia maladiei [5]. Modelul fiziopatologic contemporan al IC a adultului a fost unanim acceptat și în IC pediatrică, inclusiv pe fundal de MCC, având argumente solide [6]. Axa neurohormonală cuprinde componentele clasice: sistemul simpatico-adrenergic (SSA), renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), arginin vasopresina, iar importanța activării lor a fost studiată pe larg și în IC la copii de diverse cauze. Cercetările ultimilor ani au adus dovezi convingătoare referitor la implicarea în patogenia ICC a sistemului endotelinic (ET) - vasoconstrictor puternic, cu efect proproliferativ și a peptidelor natriuretice - sistem vasodilatator eficient [5]. În timp ce există multe studii clinice și trialuri internaționale care reflectă rolul fiziopatologic, diagnostic și prognostic al acestor neurohormoni în IC la adulți, la copii cu ICC secundară MCC astfel de cercetări sunt limitate și nu este pe deplin cunoscută valoarea acestor biomarkeri. Verigile noi, cu importanță în patogenia ICC, dar și în HTPA sunt: teoria stresului oxidativ și ipoteza citokinică, insuficient elucidate la vârsta pediatrică [7].

Multe studii în ultimii ani s-au axat pe evaluarea factorilor predictivi evoluției severe a acestui sindrom și mortalității precoce [8]. ICC, pe fundal de MCC cu HTPA la copii, duce la reducerea speranței de viață și scăderea calității vieții. În prezent, tratamentul copiilor cu ICC secundară șunturilor congenitale și HTPA constituie o provocare. Corecția chirurgicală oportună este remediul cel mai real eficace, însă deseori acești copii necesită tratament medicamentos pre- și postchirurgie cardiacă. La o parte din ei maladia evoluează cu HTPA reziduală progresivă, disfuncție severă de VD, inclusiv după corecția chirurgicală cu succes. Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare pentru prevenirea complicațiilor severe și ireversibile, ameliorarea calității vieții [9].

Date generale, considerații fiziopatologice, mecanisme compensatorii

Istoric. Pentru prima dată IC congestivă la copii în asociere cu febra reumatismală și sechelele cardiace a fost descrisă în anul 1897 într-o carte timpurie de pediatrie, de către Holt L.E.

În anul 1957, Nadas descrie sindromul de IC congestivă la copiii cu defect septal ventricular larg și coarctăție de Ao. Cu toate că a fost recunoscut faptul că manifestările congestiei pulmonare și edemul (IC de stânga), presiunea sistemică venoasă crescută și hepatomegalia (IC de dreapta) sunt similare la adulți și copii, definiția IC folosită la adulți nu era aplicabilă la vârsta pediatrică. În același an Nadas, discutând despre IC, a formulat următoarele: “deocamdată, în prezent, deoarece nu este potrivită nici o definiție fiziopatologică precisă, este de ajuns de a privi IC ca pe un sindrom clinic asociat cu o maladie cardiacă”. Într-un reviu despre IC, Jessup M. și Brozena S. afirmă: “Sindromul clinic de IC este manifestarea finală a miriadelor de maladii ce afectează cordul” [10]. Începând cu anul 1957 și până în prezent, ICC la copii pe fundal de MCC, mai ales cu șunt S-P este recunoscută a fi un sindrom clinic original și complex și una din cauzele majore de morbiditate, invaliditate și mortalitate la vârsta pediatrică [11].

Estimările epidemiologice reale ale sindromului de ICC în populația pediatrică sunt foarte dificile deoarece, la ora actuală, lipsesc studii mari care ar elucida problema în cauză. Într-un studiu larg, efectuat în SUA, în care au fost folosite 2 baze de date închise, în 50% de spitalizări pediatriche au fost identificați 5610 copii într-un singur an cu IC, folosind setul comprehensiv al codului IC - ICD-9. MCC au fost depistate în 61% cazuri, iar 82%, fiind sugari, aveau sindromul de IC. În contrast, la adulți IC, cauzată de MCC, constituie mai puțin de 1% [12].

Recent au fost raportate datele a 2 mari studii epidemiologice europene cu o durată de 10 ani fiecare [13]. Copiii cu IC au reprezentat 10-33% din toate spitalizările de cauză cardiacă. În mai mult de 50% din cazurile raportate, etiologia IC a fost MCC (deși incidența IC la copiii cu MCC a fost de 6-24%). Aceasta argumentează, că MCC este cea mai frecventă cauză de ICC la copii. În contrast, 65-80% din copiii cu cardiomiopatii au avut IC (însă aceasta reprezintă doar 5-19% din totalul pacienților cu IC). Majoritatea cazurilor de IC (58-70%) au loc în primul an de viață.

Clasificare. Pe parcursul a multor ani, în gradarea severității acestui sindrom la copii, se folosea clasificarea ICC a adulților – scorul NYHA, definită original prin limitarea activității fizice și exprimată prin fatigabilitate, palpitații, dispnee sau angină în cadrul unei maladii cardiace. Acest scor este însă puțin operant la sugar și copilul mic (până la 3-6 ani). De remarcat a fost elaborarea în anul 1994 de către savantul Ross RD a scorului funcțional cu același nume (modelat după

clasificarea NYHA), care poate fi aplicat la copiii de vârstă fragedă cu semne ale sindromului de ICC, modificată apoi pentru toate vârstele pediatriche (tab. 1). Această clasificare este simplă și comodă în utilizare și binevenită la copiii cu MCC, precum și la pacienții cu IC dreaptă.

Totuși, ambele clasificări NYHA și Ross se referă la simptomatologia curentă și nu sunt lipsite de subiectivism. Schema de clasificare a ICC, adoptată în anul 2005 de către grupul de lucru ACC/AHA și inclusă în ghidul „ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult”, constituie un pas important în completarea scorului NYHA/Ross. Clasificarea ACC/AHA permite de a identifica pacienții cu risc pentru IC, care necesită acțiuni precoce pentru prevenirea dezvoltării simptomelor. Acest sistem poate fi cu succes aplicat la copiii de orice vârstă, fiind binevenit mai ales la copiii cu MCC (aflați în stadiul B și C) în scopul depistării precoce și aprecierii riscului apariției sindromului de ICC și, astfel, decidera managementului ulterior.

O altă cuantificare a severității acestui sindrom la copiii sugari este scorul de 12 puncte, care include parametrii: alimentație (volum/masă, ml; durată/masă, min), examen obiectiv: (FR, FCC, prezența/absența detresei respiratorii, starea perfuziei periferice, prezența/absența zg. III, marginea inferioară a ficatului, cm) și un scor de la 0 la 2 pentru fiecare parametru. Un punctaj total de 0-2 indică absența IC, 3-6 – IC ușoară, 7-9 – IC medie și 10-12 – IC severă.

Un alt sistem, propus relativ recent în clasificarea severității ICC la copii, este indexul IC al Universității Pediatriche din New York - NYUPHFI (New York University Pediatric Heart Failure Index). În acest sistem scorul total de la 0 (lipsa IC) la 30 (IC severă) a fost obținut prin suma tuturor punctelor, bazat pe simptome, indicatori fiziologici și regim medical specific al pacienților. Atât scorul de 12 puncte pentru sugari, cât și indicele NYUPHFI sunt mai informative în utilizare la pacienții cu disfuncție/insuficiență VD. Totuși, în acest dezechilibrat, clinicienii și cercetătorii, în lipsa unei clasificări unanim acceptate a IC la copii, rămân să decidă dacă folosesc un scor simplu, așa ca clasificarea Ross sau un sistem mai complex, așa ca cel prezentat de Connolly D și coaut. în 2001, ținând seama de o interpretare mai bună și amplă a severității IC la copii.

Mecanismele compensatorii centrale. În MCC cu supraîncărcare de volum sau de presiune, mecanismele compensatorii cardiace survin, în general, sub formă de hipertrofie sau dilatare. În ultimii 10 ani este din ce în ce mai clar că multe procese celulare și moleculare, care duc la hipertrofie “compensatorie” și remodelare, sunt complet similare proceselor ce au loc în cordul “decompensat” și dilatat [14]

Determinanții primari, interdependenți ai performanței ventriculare sunt: contractilitatea, postsarcina, presarcina și frecvența cardiacă. Este bine cunoscută importanța lor, precum și a rezistențelor vasculare sistemică (RVS) și pulmonară (RVP), și cum acești factori afectează debitul cardiac (DC), remodelarea cavitațiilor, transportul O₂ tisular, răspunsul la diferite droguri [15]. La acțiunea îndelungată a stresului (în cazul MCC – persistența tulburărilor hemodinamice), mecanismele compensatorii în final se epuizează și apare scăderea

Tabelul 1

Clasele funcționale Ross ale ICC la copiii de toate vârstele

Clasa funcțională	Interpretare
I	Asimptomatic
II	Tahipnee moderată sau diaforeză pe parcursul alăptării. Dispnee la efort la copilul mai mare
III	Tahipnee marcată sau diaforeză pe parcursul alăptării; alăptare prelungită sau întârzierea creșterii datorate ICC. Dispnee intensă la efort la copilul mai mare
IV	Tahipnee, tiraj, dispnee, diaforeză în repaus

Right-Sided Heart Failure

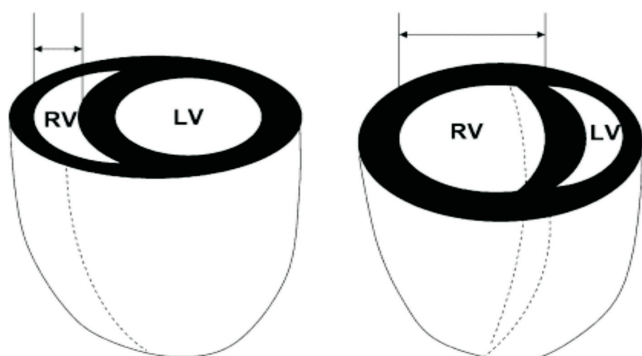


Fig. 1. Geometria ventriculelor cordului normal (din stânga) vs VD hipertensiv (din dreapta) [17].

DC, și a sindromului de ICC. DC diminuat poate influența mecanoreceptorii aortali și carotidieni, determinând activarea compensatorie a SSA și creșterea secreției vasopresinei. Scăderea presiunii arteriale duce la activarea sistemului SRAA, iar presiunea crescută în atri și ventricule induce eliberarea peptidelor natriuretice: peptidul natriuretic atrial (ANP) și peptidul natriuretic tip B (BNP).

Mecanismele compensatorii sunt reprezentate de tahicardie, declanșată de intervenția SSA și a catecolaminelor, care încearcă compensarea debitului/bătaie scăzut prin creșterea frecvenței și a debitului sistolic. Adrenalina și noradrenalina cresc contractilitatea miocardică prin intervenția celui de-al doilea mesager endocrin 3'-5' AMP ciclic, care declanșează la nivelul proteinelor contractile o cascadă de evenimente metabolice. Dezavantajul principal în cazul tahicardiei este scurtarea diastolei cu epuizarea rapidă a rezervelor funcționale; mecanismul este foarte limitat la sugar, care are tahicardie fiziologică (FCC normală 120-140 de bătaie/minut), fiind eficient până la 180 de bătaie/min.

Dilatația tonogenă este un mecanism cronic de compensare, care apare mai târziu și care se realizează prin alungirea fibrelor miocardice, apelându-se la rezerva funcțională diastolică, obținându-se creșterea forței de contracție a miocardului între anumite limite. Hipertrofia fibrelor miocardice reprezintă rezerva funcțională sistolică, instalarea acestei modificări, ducând la un dezechilibru fibră/vas, cu îngreunarea aportului de oxigen și substanțe energetice. Depășind aceste mecanisme compensatorii, în final apare alterarea funcției de pompă a cordului – insuficiența miocardică, care nu mai poate să asigure un debit sistolic adecvat necesităților periferiei, producându-se în continuare cascada de evenimente: stagnarea sângelui în atri, creșterea volumului rezidual la sfârșitul sistolei; stagnarea sângelui în ventricule la sfârșitul diastolei; întoarcerea venoasă crescută, majorându-se presiunea venoasă și tonusul vascular; fuga lichidelor din vasele cu hipovolemie și scăderea fluxului sanguin renal [16].

Particularitățile fiziopatologice ale IC dreaptă în MCC cu HTPA

Șunturile congenitale S-P cu HTPA constituie cea mai importantă cauză de disfuncție/insuficiență VD la copii.

Există diferențe semnificative între VD și VS în condiții fiziologice normale. Când funcția ventriculară nu este compromisă, volumul de ejecție al VD constituie aproximativ 25% din postsarcina VS. În timp ce VD se poate adapta unei situații de supraîncărcare de volum, fiind mai compliant decât VS, el tolerează, însă, mai rău o creștere severă a postsarcinii (ex. HTPA severă secundară MCC) datorită peretelui mai subțire.

Pentru copilul, care s-a născut cu un defect cardiac congenital și cu postsarcină crescută a VD (ex. stenoză pulmonară severă sau HTP de la naștere), VD este mai bine pregătit pentru a se isprăvi cu sarcina respectivă, deoarece a fost expus presiunii sistemice antenatal. Pentru copiii în primele luni, ani de viață, la care postsarcina crescută a apărut pe un fundal de VD cu grosimea peretelui normală, se implică și funcționează mecanismele compensatorii. În cazul acțiunii treptate a unui stres (ex. cel hemodinamic din șunt S-P), VD este abil de a se remodela și adapta la creșterea presiunii prin sporirea sarcomerilor și hipertrofia miocitelor. Hipertrofia musculară va ajuta VD în exercitarea funcției de pompă în pofida unei postsarcini crescute, totuși aceasta are loc și în detrimentul integrității VS. În condiții normale VD are forma unei semilune cu peretele liber și septul interventricular concav în jurul VS atât la sfârșitul diastolei, cât și la sfârșitul sistolei (fig. 1) [17].

În perioada sistolei, VS se contractă după axa centrală, în timp ce peretele liber al VD și septul interventricular (SIV) se contractă în paralel. Odată cu hipertrofia VD, în cazurile severe SIV se orientează conform remodelării VD. Aceasta poate duce la un cerc vicios – la disfuncția diastolică a VS și înrăutățirea ulterioară a IC de dreapta în cazurile severe.

S-a observat, că unii pacienți cu HTPA secundară MCC dezvoltă disfuncție VD mai precoce decât alții (chiar de la naștere), denotă aceiași leziune și același grad de HTPA. Creșterile rapide ale presiunii AP sunt, de obicei, rău tolerate (ex. șunt hemodinamic sever S-P), dacă mecanismele compensatorii ale VD nu sunt suficiente. Posibil, alterarea expresiei genelor și activarea neurohormonală poate, parțial, explica aceste diferențe. Într-un studiu efectuat de Lowes și coaut. (1997) investigatorii au comparat biopsiile endomiocardiale ale VD de la o inimă sănătoasă cu ale unui VD insuficient din HTP idiopatică. Aceștia au utilizat lanțul cantitativ al transcriptazei polimerazeice a RNA obținute de la biopsii pentru a măsura expresia genelor implicate în reglarea contractilității și hipertrofiei. Ei au depistat că în IC dreaptă secundară HTP idiopatică complexul major al histocompatibilității (CMH) alfa a fost insuficient regulat, iar CMH beta suprareglat. Acesta este un exemplu concludent cum ventriculul poate fi un subiect al reglării locale și al schimbărilor în expresia genică și explică diferențele de severitate a bolii între pacienții cu același grad de postsarcină.

Faptul că cordul drept, de obicei, eșuează precoce în multe situații, expuse mai sus, susține ipoteza că VD și VS sunt nu numai din punct de vedere anatomic diferiți, dar și diferiți genetic, neurohormonal și biochimic, ceea ce influențează funcția acestora.

Cascada neurohormonală și ICC secundară MCC cu HTPA (concept neuroendocrin)

Modelul conceptual al ICC a fost schimbat radical în ultimii 20 de ani. ICC este caracterizată în prezent ca un sindrom clinic complex cu eliberarea multor neurohormoni și citokine, unanim acceptați a fi responsabili pentru progresia maladiei [5]. Numeroase argumente confirmă că veriga neurohormonală și, posibil, ipoteza citokinică a ICC a adultului este validă cu siguranță și la copiii cu ICC [18]. Totuși, aproape 20 de ani după ce Cohn a descoperit că activarea neurohormonală poate estima prognoza în ICC secundară MCC, noi nu am avut dovezi solide în acest sens. Studiul retrospectiv pe un lot de 438 de copii cu cardiopatii congenitale, bazat pe determinarea inițială a activității reninei, confirmă impactul înalt al activării neurohormonale la copiii cu MCC și ICC, și a servit drept o provocare de a accepta modelul adultului cu ICC și la copii, îndeosebi la cei cu ICC secundară MCC cu șunt [11, 17].

Axa neurohormonală cuprinde mai multe componente: SSA, SRAA, sistemul ET, peptidele vasodilatatoare (ANP și BNP). În ultimii ani s-au acumulat dovezi care confirmă participarea citokinelor proinflamatorii (TNF-alfa și IL-1b, IL-6) în fiziopatologia IC. La pacienții cu șunt S-P, diminuarea DC poate declanșa o cascadă similară de evenimente cu activarea axei neurohormonale și răspuns inflamator [11]. Studiul, efectuat de Ratnasamy C. și colab. în anul 2008, denotă că deja tulburările funcționale ale VS la copiii cu IC se corelează puternic cu valorile biomarkerilor neurohormonali, evidențiind gradul activării neuroendocrine [18].

Stimularea SRAA (dovezi din anii 80-90 ai sec. XX) duce la majorarea concentrației în ser a reninei, angiotensinei II și a aldosteronei. Angiotensina II, fiind un puternic vasoconstrictor al arteriolelor renale și al circulației sistemice, stimulează eliberarea de norepinefrină de către SSA. Acesta duce la retenția de apă și sodium, și creșterea excreției de potasiu. De asemenea, angiotensina II și aldosterona au efecte importante asupra remodelării cardiace și contribuie la disfuncția endotelială [19]. La copiii cu ICC, cauzată de șunturile S-P, aceste mecanisme sunt pronunțat exprimate. SSA este activat în IC ca un mecanism compensator precoce în menținerea suportului inotrop și a DC (primele dovezi asupra activării acestui sistem datează din anii 50-60 ai sec XX). Activarea cronică însă a acestui sistem induce efecte nedorite, cauzând deteriorarea funcției cardiace. Activitatea simpatică excesivă, de asemenea, este asociată cu apoptoza miocitelor, hipertrofia, necroza miocardială, care contribuie la remodelarea cardiacă [20]. Importanța activării SSA, SRAA a fost pe larg elucidată în ICC la copii, inclusiv pe fundal de MCC cu șunt și HTPA de diferit grad, în timp ce alte verigi ale axei neurohormonale, valoarea lor așa ca BNP, sistemul ET, precum și citokinele proinflamatorii, oxidul nitric, stresul oxidativ, au fost mai puțin cercetate la acești pacienți.

O atenție deosebită se acordă în ultimii ani importanței peptidelor natriuretice (ANP și BNP) în fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul maladiilor cardiovasculare. Acești neurohormoni cardiaci cu efect vasodilatator au și proprietăți

natriuretice, diuretice, antiproliferative, antimitogene în ICC. Nivelul seric al acestor marcheri biologici crește ca răspuns la supărincărcare de volum și de presiune a inimii, precum are loc și în MCC, acționând ca antagoniști fiziologici ai vasoconstricției și reabsorbției renale de sodium, cauzate de SSA și SRAA [21].

Deci, peptidele natriuretice interacționează cu sistemele vasoconstrictoare activate în ICC (SSA, SRAA, sistemul ET), iar prin efectul lor de scădere a TA, posibil și pulmonare, prin remodelarea cardiacă. Stimularea eliberării peptidelor natriuretice este indusă și de mediatorii: ET-1, angiotensina II, vasopresina, $\alpha 1$ și β agonistii, citokinele proinflamatorii, ș. a. [21].

BNP, descoperit în anul 1988, este secretat numai de miocardul ventricular ca răspuns la creșterea presiunii de umplere ventriculară și dilatare. În plasmă se găsește BNP (fragmentul c-terminal), biologic activ și NT-proBNP (fragmentul N terminal) cu rol important în diagnosticul ICC și stratificarea riscului. În IC congestivă valorile plasmatiche ale BNP pot fi între 100-400 pg/ml și peste 1000 pg/ml pentru CF NYHA III-IV, astfel încât determinarea BNP constituie un marker al prezenței IC și al severității sale [22]. BNP crește în plasmă atât în IC sistolică, cât și în IC diastolică, fără diferențe ale valorilor între cele 2 tipuri. Societatea Europeană de Cardiologie recomandă utilizarea BNP pentru diagnosticul diferențial al pacienților care prezintă dispnee: sensibilitate – 96% și specificitate – 96% pentru IC. La pacienții cu ICC simptomatici, valorile mult crescute ale BNP au un prognostic rezervat (studiul Copernicus și Redhot). Valorile mai mari decât 700pg/ml constituie un risc de spitalizare repetată, în termen de 6 luni, la mai mult din 90% cazuri, în momentul externării.

Nivelul seric al BNP crește semnificativ în IC de dreapta asociată cu o etiologie pulmonară (ex. HTPA), valori între 200-500 pg/ml și mai mari. Valorile NT-proBNP > 1400 pg/ml au un prognostic mai rezervat și indică o evoluție spre deces (sensibilitate – 100%, specificitate – 56%) [23].

Studiile insuficiente, efectuate la copii, sugerează că peptidele natriuretice au roluri similare patologiilor cardiovasculare ale adultului, însă până în prezent în ICC pediatrică nu este elucidat rolul lor cu precizie. În anul 2003, Koch A. și Rauh M., apoi în 2006 - Soldin SJ. au raportat concentrații normale ale BNP și NT-proBNP la copii, în dependență de vârstă (nou-născut - sugar – adolescent) [24]. Unicele studii care denotă corelații ale BNP cu severitatea ICC, cu indicii funcționali ecocardiografici (sensibilitate 89,3% și specificitate de 91,2%) și cu prognosticul [25]. Alte studii vizează rolul BNP în stratificarea riscului la copiii cu disfuncție cardiacă de dreapta, înainte și după corecția chirurgicală a șunturilor S-P cu HTPA și alte MCC [26]. Davis GK, ș. a. într-un reviu publicat în 2006 despre importanța BNP la copii, studiind literatura medicală, arată că determinarea BNP în pediatrie poate fi utilă în diagnosticul și managementul ICC, a cardiopatiilor congenitale, inclusiv cu HTPA, a transplantului de cord ș. a., menționând totodată că sunt necesare studii noi și evidențe suplimentare.

Descoperirea endotelinei și a efectului său vasoconstrictor (la nivel arterial – sistemic și pulmonar) și proliferativ în 1988, deopotrivă cu conceptul activării neurohormonale, au impulsionat cercetările privind rolul sistemului ET în IC. ET-1 este izoforma predominantă și este sintetizată în vasele sanguine, în special în celulele endoteliale. Efectele biologice ale ET-1 sunt mediate de către receptorii: ET-A și ET-B. ET-1 potențează efectele vasoconstrictoare produse de angiotensina II și norepinefrină [27].

Există mai multe argumente care pledează pentru un rol important al ET-1 în fiziopatologia ICC și HTP secundare. Concentrațiile plasmatiche ale ET-1 sunt crescute la pacienții cu ICC și corelează cu CF NYHA, cu severitatea maladiei, cu presiunea și RVP, ceea ce sugerează că acest neuropeptid ar avea valoare predictivă [28].

Multe studii demonstrează perturbările cascadei ET-1 la nou-născuții, sugarii și copiii cu MCC, asociate cu tulburări în circuitul pulmonar și disfuncție de VD. Elevarea valorilor serice ale ET-1 și ale *big* ET-1 la pacienții cu șunturi congenitale S-P și HTPA sunt datorate creșterii producției și eliberării sale de către vasculatura pulmonară, în primul rând, dar și de către cardiomiocite [29]. Această afirmație a fost demonstrată de către Patrice Cacoub și Richard Dorent încă în anul 1997 într-un studiu care a cuprins 13 pacienți cu HTP severă, direcționați spre transplant cord-pulmon. S-a observat că concentrația ET-1 în țesutul vascular pulmonar a fost mult mai înaltă decât valorile plasmatiche, ceea ce semnifică importanța ET-1 în remodelarea vasculară pulmonară.

Cercetările asupra creșterii sugerează că disfuncția endotelială secundară forțelor mecanice din șunturile S-P participă în dezvoltarea și menținerea HTPA și a reactivității vasculare înalte. Disfuncția endotelială duce la o diminuare a sintezei de agenți vasodilatatori și antiproliferativi cum ar fi NO și prostaciclina, împreună cu supraexpresia substanțelor vasoconstrictoare și proliferative cum ar fi tromboxanul A2 și ET-1 (Ghidul SEC al HTP, 2009). În acest context Ramzy și colab., în 2006, menționează că valorile crescute de ET-1 afectează eliberarea de NO datorită inhibiției enzimei de sinteză a NO endotelială constitutivă prin mecanismul legat de proteinkinaza C. Totodată, Bohm F. și Pernow J. în 2007, relatează despre incapacitatea NO de a contracara efectele ET-1 pe fundalul sintezei în exces a superoxidului anion.

Activarea sistemului endotelinic a fost studiată, dar insuficient la copiii cu MCC și HTPA înainte și după bypass-ul cardiopulmonar.

Procesele inflamatoare și ICC secundară MCC cu HTPA (concept citokinic)

În prezent există suficiente dovezi că mecanismele imune pot avea un rol central în patogenia ICC, inflamația de asemenea fiind comună HTPA [30]. Acest concept a demarat odată cu evidențierea corelațiilor puternice dintre nivelurile serice crescute ale markerilor inflamației (interleukine, molecule de adeziune, proteine ale fazei acute ale inflamației), recunoscuți ulterior a fi buni predictorii ai prognosticului și particularităților clinico-evolutive, funcționale ale IC. Răspunsul sistemului imun la tulburările hemodinamice, cauzate de MCC,

se manifestă prin secreția de variate citokine, rezultând în afectarea necrotică a cardiomiocitelor și activarea endotelială, producție teribilă *trigger* de mediatori inflamatori [31]. Deci, acest concept al IC vizează două aspecte: acțiunea nemijlocită a peptidelor asupra remodelării miocardului și interacțiunea lor cu factorii neuroendocrini, exemplu dovedit cu angiotensina II de către Holycross B ș. a., în 2002.

Cascada inflamatorie odată activată duce la producția a numeroși mediatori proinflamatori, antiinflamatori și peptide. Studiile cu referință la importanța citokinelor proinflamatorii în ICC pediatrică secundară cardiopatiilor congenitale, asociate cu HTPA, sunt limitate. Deși mai multe citokine par a fi implicate în fiziopatologia acestei suferințe, un interes deosebit suscită rolul IL-1β, IL-6 și TNF-alfa - factori cu cel mai semnificativ efect proinflamator [32]. Sursele de eliberare a acestor citokine sunt limfocitele T, macrofagele și fibroblaștii, modularea activității cărora este realizată prin intermediul catecolaminelor, angiotensinei II și ET-1.

Alt mediator al reactivității vasculare pulmonare cu rol important în cascada inflamatorie și în patogenia ICC este NO [33]. Studii recente sugerează că endoteliul vascular pulmonar este un determinant important al tonusului vascular și se presupune că leziunea endotelială secundară hipervolemiei sau hipertensiunii joacă un rol important în dezvoltarea HTPA. NO este un factor de relaxare, endotelium-derivat, eliberat de către enzima de sinteză a NO endotelială constitutivă și duce la vasodilatație.

Activarea imună estimată prin nivelurile serice crescute ale citokinelor proinflamatorii și producția de NO endogen a fost dovedită în studii unice la copiii cu ICC secundară MCC cu șunt. A fost demonstrată legătura dintre modelele expresiei sintezei NO endotelial și arteriopatia pulmonară plexogenică la copiii cu MCC. Activarea citochinelor proinflamatorii a fost demonstrată și în IC de dreapta. La pacienții cu MCC și disfuncție de VD nivelurile ridicate de TNF-alfa au fost asociate cu simptome severe ale bolii [34].

Astfel, activarea neurohormonală cu verigile sale descrise mai sus, precum și activarea proceselor inflamatorii pot duce la alterarea expresiei genice, schimbări în remodelarea miocardului, toxicitate, ischemie și epuizare energetică atât în IC stângă, cât și la pacienții cu IC dreaptă și funcția VS normală, ceea ce denotă rolul acestor sisteme în fiziopatologia disfuncției VD [17], însă aceasta totuși necesită investigații ulterioare (fig. 2).

Stresul oxidativ și ICC secundară MCC cu HTPA

Stresul oxidativ, definit inițial drept „peroxidarea lipidelor”, este un fenomen biologic în care bioprodușii oxidați, produși în organism ca urmare a metabolismului aerobiotic, nu sunt contrabalansați de factorii antioxidanți și produc efecte detrimentale pentru funcțiile și structurile celulare și tisulare, inclusiv citotoxicitatea [35]. Bioprodușii de oxidare sunt: anionii superoxid (O₂⁻), peroxidul de hidrogen și radicalii hidroxil – molecule foarte instabile și înalt reactive cu alte molecule biologice (grație electronului liber) și denumiți cu termenul generic de SRO. Se apreciază că 2-5% din oxigenul consumat de țesuturile normale sunt transformate în SRO,

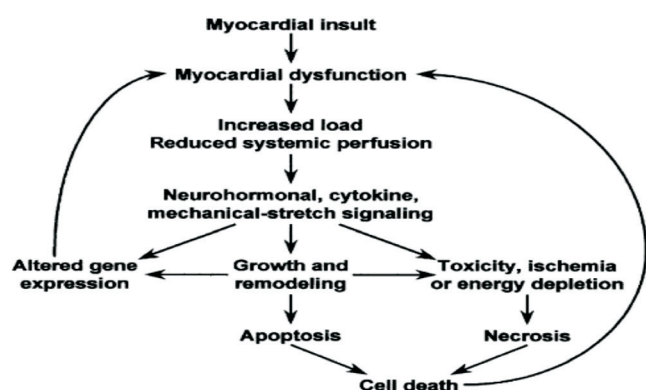


Fig. 2. Rolul central al axei neurohormonale, citokinelor, factorilor mecanici (creșterea stresului parietal în producerea efectelor biologice adverse, care duc la disfuncția miocardială progresivă și remodelare. Cascada de evenimente duce la alterarea expresiei genelor și/sau moarte celulară; ambele afectează în continuare funcția miocardului [17].

care au efect citotoxic, produc injurie, antrenează producerea de citokine proinflamatorii și pot produce apoptoză. Cordul este un organ ce utilizează cantități mari de oxigen, astfel rata de formare a SRO în miocard este înaltă, ei declanșând nu doar funcția de semnalizare intercelulară, dar și remodelarea componentelor structurale ale inimii.

În condiții fiziologice normale, radicalii liberi și peroxizii sunt contrabalansați de un sistem antioxidant (moleculă „scavenger” de SRO), care previne injurie oxidativă [35]. Antioxidanții naturali sunt de natură enzimatică, la nivel celular și nonenzimatici. Antioxidanții enzimatici cunoscuți sunt: superoxid dismutaza, glutation peroxidaza și catalaza; iar cei nonenzimatici sunt: alfa-tocoferol (vitamina E), beta-carotenul și vitamina C. Stresul oxidativ este un concept patogenetic actual, însă evidențierea sa este extrem de greu de realizat. Radicalii liberi nu pot fi măsurați direct și s-a recurs la determinarea markerilor în direcția activității acestora. Acești markeri sau POL sunt HPL și DAM - componentele esențiale ale stresului oxidativ.

Mai multe studii au demonstrat că stresul oxidativ reprezintă un mecanism patogenetic important în dezvoltarea IC, fiind cercetat în CMD, în condiția de ischemie/reperfuție, în IC congestivă. Unele studii au demonstrat corelații strânse dintre activarea stresului oxidativ și CF a IC, gradul de remodelare și indicii funcționali ai VS [36]. SRO s-au dovedit a fi implicate și în apariția multor maladii vasculare, așa ca hipertensiunea sistemică (HTS), diabetul, ateroscleroza ș. a. Sistemul antioxidant joacă un rol crucial în reglarea nivelurilor oxidante în vasele sanguine, iar dereglarea lor este implicată în patobiologia HTS. În plus, a fost demonstrat că reducerea activității antioxidante contribuie la declanșarea stresului oxidativ la pacienții cu HTS [37]. Deși stresul oxidativ și producerea crescută de SRO sunt recunoscute a fi implicate în declanșarea ambelor afecțiuni vasculare - sistemice și pulmonare, puțin sunt cunoscute rolul fiziopatologic al acestui sistem și expresia activității antioxidante în dezvoltarea HTPA.

Se știe, că mecanismul fiziopatologic al stresului oxidativ

în cazul HTPA se manifestă prin acțiunea alterativă directă a radicalilor liberi de oxigen asupra endotelului vascular, precum și prin metabolizarea rapidă de către aceștia a factorului vasorelaxant derivat de endoteliu, NO [38]. La interacțiunea dintre anionul superoxid și NO se formează peroxinitritul cu acțiune vasoconstrictoare și are acțiune detrimentală asupra remodelării vasculare. Sunt unice studiile cu referință la rolul stresului oxidativ și al sistemului antioxidant în ICC secundară șunturilor congenitale, asociate cu HTPA la copii.

Concluzionăm: în prezent nu este pe deplin elucidat rolul fiziopatologic, diagnostic și prognostic al unor sisteme neurohormonale (BNP și NT-proBNP, ET-1), markeri ai inflamației (IL-1 β , IL-6 și TNF-alfa) și NO, stresului oxidativ și sistemului antioxidant la copiii cu ICC secundară șunturilor congenitale cu HTPA, iar elucidarea acestui scop, posibil, va contribui la o mai bună definire, evaluare și tratament al acestei suferințe cardiace la copii.

Particularități clinico-evolutive și factori de prognostic

Particularitățile clinice ale sindromului de ICC la copii secundar șunturilor congenitale S-P cu HTPA constau din manifestările sindromului de ICC biventriculară și disfuncția/insuficiența de dreapta izolată. În general, manifestările cardinale ale ICC la copii sunt trei: cardiomegalia (obligatorie), tahipnea (IC de stânga) și hepatomegalia (IC de dreapta).

ICC biventriculară secundară MCC cu HTPA. Când RVP scade postnatal apar rapid congestia pulmonară și simptomele ICC. Manifestările clinice constau în reflecția stresului hemodinamic, cauzat de leziunea cardiacă congenitală și de tulburările neurohormonale care rezultă din incapacitatea de a compensa acest stres. Răspunsul diferit la activarea sistemului neurohormonal explică simptomatologia clinică variabilă observată la pacienți chiar cu leziuni cardiace congenitale similare. Tabloul clinic mai depinde de starea „rezervei cardiace”, adică mecanismele compensatorii menite să mențină funcția cardiacă normală. La sugari și copiii mici, de regulă, mecanismele compensatorii sunt ineficiente și se produce frecvent declanșarea IC globale sau biventriculare prin cedarea rapidă a ambelor cavități [1, 39].

Elucidarea mecanismelor compensatorii, semnelor clinice și particularităților debutului sindromului de ICC secundar șunturilor S-P este de o importanță deosebită în diagnosticul precoce, aprecierea hemodinamicii, evaluarea prognosticului, deciderea oportună a tacticii de tratament medicamentos sau chirurgical și prevenirea complicațiilor severe.

Mecanismele compensatorii clasice ale sindromului de ICC, descrise în mai multe studii, sunt: cardiomegalia, tahicardia, prezența zgomotelor cardiace III și IV, pulsul alternant, paloarea generalizată a tegumentelor, extremitățile reci și umede [39].

Cardiomegalia, fiind un semn indispensabil al IC pediatrică are ca consecință remodelarea continuă cardiacă (hipertrofie și dilatare). Tahicardia care încearcă compensarea DC scăzut semnifică activarea SSA și eliberarea de catecolamine. Paloarea generalizată a tegumentelor, extremitățile reci și umede exprimă vasoconstricția periferică - mecanism compensator pentru menținerea TA în condiții de DC scăzut [1].

Manifestările cardiace comune IC la copii, oglindite în clasificarea Ross sunt: congestia venoasă, insuficiența creșterii și dezvoltării și intoleranță la eforturi la copiii mai mari (Ross, 1994). Respirația dificilă, tahipneea, alimentația prelungită, voma, diaforeza, inactivitatea, iritabilitatea și pastozitatea sunt cele mai comune manifestări clinice ale nou-născutului și sugarului, iar tahipneea și falimentul creșterii – ale hipervolemiei pulmonare și HTPA la sugari [39]. Alte semne ale congestiei pulmonare pot fi: ralurile subcrepitante fine “de stază” bazal, *wheezing-ul*, tirajul, tusea cronică iritativă la copilul mai mare. Semnele congestiei sistemice sunt: hepatomegalia (semnul cardinal al IC de dreapta la copii, cel mai constant și dintre cele mai percoce), jugularele turgescențe (sau bombarea fontanelii anterioare la sugari), edemele periferice (rar prezente la sugar, dar cu prognostic sever) [40]. Falimentul creșterii, malnutriția ca urmare a asimilării calorice insuficiente constituie cea mai importantă complicație a sindromului de ICC la copiii cu MCC.

Particularitățile clinico - evolutive ale IC de dreapta izolată în MCC cu HTPA. Simptomele clinice (insuficient elucidate) la pacienți pot fi variate, în dependență de tipul șuntului (simplu pre- sau post-tricuspidian, combinat, complex), de dimensiunea hemodinamică (restrictiv, non-restrictiv) și direcția șuntului, de prezența anomaliilor cardiace și/sau extracardiace asociate, de starea reparației (neoperat, intervenție paliativă sau radicală) și gradul de HTPA, în dependență de vârstă.

Semnele clinice clasice ale IC drepte sunt: dispneea cu polipnee și ortopnee, fatigabilitatea, dificultățile în alimentație; turgescența jugularelor și refluxul hepatojugular prin presiune venoasă crescută; hepatomegalia de stază – ficat mare cu margine rotundă; oligurie; edeme periferice, sau creștere inexplicabilă în greutate, sincope [17].

Copiii mici cu șunturi sistemice – pulmonare largi, nerestrictive pot manifesta semne clinice caracteristice IC globale, descrise mai sus. În evoluție, la expunerea continuă la stres, cauzat de șunt, RVP crește, frecvent până la nivelul sistemic, conducând la apariția șuntului bidirecțional apoi (pe parcursul timpului) și la inversarea lui – șunt dreapta-stânga (sindromul Eizenmenger). Apare hipoxemia și cianoza, care pot fi severe. În cazuri rare, la copiii mici pot lipsi semnele IC congestive și insuficienței de creștere. La acești pacienți inversarea șuntului a putut să se întâmple precoce în primii 2 ani de viață. Acești copii reprezintă grupul care, posibil, nu au o scădere fiziologică normală a RVP după naștere sau sunt pacienți cu o susceptibilitate crescută pentru boala vasculară pulmonară.

Semnele cardiace clasice ale presiunii sistolice crescute în VD includ: zg II unic audibil, murmur de insuficiență tricuspidiană (ITr) și murmur de insuficiență pulmonară (IP). La fel pot fi auzite zg III și IV de galop al VD. Apariția accentului zg II la AP și zg IV al cordului drept sunt semnele precoce depistate. Zg III audibil sugerează un stadiu avansat al bolii. Murmurul pansistolic de ITr este un semn caracteristic și des întâlnit. Murmur diastolic de IP poate, de asemenea, fi auzit și, de regulă, relatează o presiune în AP înaltă și dilatarea ei. Dacă intensitatea zg II la AP diminuează, aceasta denotă o

insuficiență severă de VD. Poate fi prezentă distensia venelor jugulare cu proeminența undeii [17].

Explorările paraclinice (ECG, ecocardiografia, examenul radiologic, cateterismul cardiac, angiografia, RMN) sunt de o mare importanță în stabilirea diagnosticului, evaluarea prognosticului și aprecierea eficacității tratamentului.

Factorii de prognostic nefavorabil în ICC secundară MCC cu HTPA

În prezent tot mai multe studii s-au axat pe evaluarea factorilor predictivi evoluției severe a acestui sindrom și mortalității precoce [8]. Prognosticul depinde în mare parte de maladia de bază. Pacienții cu supraîncărcare de volum a VD (DSA), cu stenoză AP, sindromul Eizenmenger deja stabilit, de obicei, au un prognostic mai bun.

Actualmente nu sunt determinați cu precizie factorii de prognostic nefavorabil la copiii cu disfuncție/insuficiență de VD și HTPA secundară MCC, iar studiile existente sunt contradictorii. Diminuarea toleranței la efort reprezintă unul din cei mai importanți factori de prognostic nefavorabil și al spitalizărilor frecvente la pacienții adulți (Ghidul SEC al HTP, 2009). La vârsta pediatrică este dificil de utilizat testul „mers plat” 6 min pentru evaluarea prognosticului. Alți factori pot fi severitatea disfuncției sistolice și diastolice a VD, marcerii activării neurohormonale, incompetența cronotropică, aritmiile, acidul uric, ș. a. [41]. Alți parametri asociați cu prognosticul pot fi dimensiunea AD și a VD, indexul diastolic excentric, indicii de performanță ai miocardului VD, insuficiența tricuspidiană, vag studiați în populația pediatrică cu patologia respectivă.

Viziuni terapeutice contemporane

Principii generale de tratament. Corecția chirurgicală oportună pare a fi cea mai efectivă terapie în inhibarea activității neurohormonale și reducerea simptomelor la copiii cu ICC secundară MCC [42]. Însă mulți copii în perioada pre- și postoperatorie cu semne de ICC severă cu/fără HTPA necesită tratament conservativ pentru stabilizarea stării generale, reducerea riscului complicațiilor ulterioare și a decesului prematur. Copiii cu MCC complexe de cele mai dese ori nu pot fi corecți chirurgical total și necesită intervenții paliative așa ca *banding-ul* AP deseori cu impact negativ referitor la prognosticul lor.

Măsurile generale includ: repaus la pat (reduce nevoile energetice, despovărează circulația), sedare la copilul anxios, aport caloric. Optimizarea statusului nutrițional constituie o intervenție importantă în tratamentul copilului sugar cu șunt S-P. Malnutriția sugarului cu ICC și HTPA se datorează nevoilor metabolice crescute și aportului caloric redus. Creșterea aportului caloric și alimentația enterală pot fi necesare pentru satisfacerea cerințelor metabolice, creșterii și dezvoltării.

Tratamentul sindromului de ICC secundar MCC cu șunt S-P. Progresele remarcabile în fiziopatologia IC au dus și la importante implicații terapeutice. Cardiologii pediatri au avut de realizat că cele mai promițătoare droguri din trialurile clinice ale ICC (SOLVD, DIG, RALES, Val-HEFT, COPERNICUS, CIBIS, CIBIS II, MERIT-HF) – IECA, beta adrenoblocantele (AB), antagoniștii aldosteronei sunt inhibitorii sistemului

neurohormonal. În rezultatul modestelor trialuri randomizate, efectuate în ICC pediatrică, trei clase de medicamente au dovada scăderii mortalității: IECA, antagoniștii aldosteronei și, controversat deocamdată, – beta AB [43].

Ghidurile contemporane de diagnostic și tratament al IC [22], inclusiv și ghidurile pediatrie existente, recomandă administrarea IECA ca tratament de prima linie la toți pacienții cu IC congestivă asimptomatică și în disfuncția VS (I, A) [42]. Unele studii mici denotă eficiența IECA și în disfuncția VD prin majorare FE a VD cu reducerea volumului diastolic final și a presiunii de umplere la pacienții cu IC biventriculară [17, 42, 43]. Efectele IECA se bazează pe blocarea produșilor de angiotensină II cu o semnificativă scădere a postsarcinii, dar reduc și presarcina, și prin interferarea producției de aldosteron, contribuie la controlul retenției de sare și apă. Preparatele au o protecție directă asupra miocardului, reducând dilatarea și hipertrofia. Totodată, unele studii relevă că IECA mai puțin influențează RVP. În prezent, din arsenalul larg de IECA în cardiologia pediatrică mai frecvent se utilizează captoprilul și enalaprilul. Ca efecte adverse se notează: hipotensiunea arterială, erupțiile maculopapuloase, pruriginoase (pasagere), neutropenia, tusea cronică, toxicitatea renală, ș. a.

Mai multe studii pediatrie au demonstrat că administrarea IECA la pacienții cu MCC și șunt S-P contribuie la ameliorarea simptomelor, indicilor hemodinamici, CF în perioada pre- și postchirurgie cardiacă de corecție [17].

Conceptul modern neurohormonal al ICC argumentează și administrarea beta AB în tratamentul acestui sindrom la copiii cu MCC. Efectele terapeutice se datorează acțiunii remediilor asupra modificărilor mecanismelor adrenergice celulare, hemodinamice, neurohormonale și stresului oxidativ. Studiile multicentrice finisate la adulți au dovedit că reducerea mortalității în ICC au doar preparatele: metoprololul succinat, bisoprololul, carvedilolul și nebivololul [22]. Experiența utilizării beta AB în IC pediatrică este mult mai modestă decât la adulți, iar rezultatele studiilor sunt controversate. Mai pe larg a fost studiată eficacitatea metoprololului și carvedilolului în disfuncția VS în cadrul cardiomiopatiilor dilatative, dar și în IC de etiologii diverse [44]. În trialul clinic randomizat CHF-PRO-INFANT (a. 2001), s-a observat că terapia cu beta AB la copiii cu IC congestivă secundară MCC reduce semnificativ eliberarea reninei prin prevenirea schimbărilor mediate de către SNS.

Spironolactona (cu referință la nivelurile crescute de aldosteron la copiii cu ICC), utilizată în tratamentul copiilor cu șunt S-P, de asemenea, a demonstrat efecte benefice în trialuri randomizate. Terapia cu diuretice este binevenită la copiii cu semne de retenție hidrosalină; reduc hipervolemia pulmonară, îmbunătățesc statusul respirator [45]. Diureticele de ansă sunt indicate în formele severe de IC congestivă cu edeme periferice.

Utilitatea administrării digoxinei în IC congestivă secundară MCC cu supraîncărcare de volum este la fel controversată, tinând cont de faptul că funcția sistolică ventriculară este frecvent normală la acești bolnavi. În HTPA cu disfuncție/insuficiență VD folosirea digoxinei este binevenită (Ghidul

SEC al HTP, 2009). Administrarea preparatului în DSV largi și HTPA a demonstrat efecte favorabile la pacienții cu RVS și RVP relativ joasă, pe când la cei cu rezistențe crescute digoxina a dus la creșterea presiunii în AS. Indicațiile digoxinei la acești pacienți ar fi: IC congestivă asociată cu tahiaritmii supraventriculare (fibrilație atrială), lipsă de răspuns la diuretice și IECA, prezența zgomotului III [42]. Totuși, în pofida acestor neclarități, digoxina se administrează frecvent în cardiologia pediatrică la copiii cu IC congestivă, cauzată de șunturi mari S-P, deși necesită dovezi documentate de eficacitate în acest sens.

Tratamentul cu vasodilatatoare pulmonare în HTPA secundară șunturilor congenitale S-P și ICC. Pornind de la afirmația că la o mare parte din copiii cu șunturi congenitale S-P maladia evoluează cu HTPA progresivă și disfuncție de VD conform conceptului actual al medicinei bazate pe dovezi, acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare, abordare confirmată și descrisă în studiile și publicațiile noastre anterioare [9].

Concluzii

1. Sindromul de ICC secundar cardiopatiilor congenitale în asociere cu HTPA, având cea mai înaltă frecvență în structura maladiilor cardiace la copii întrunește un șir de particularități fiziopatologice, clinico-evolutive și terapeutice, vag elucidate în prezent.

2. Apanajul conceptual deconspiră verigile patogenetice implicate în evoluția sindromului de ICC, unanim recunoscute a fi similare și la vârsta pediatrică (activarea neurohumorală, sistemul endotelinic, peptidele vasodilatatoare, citokinele proinflamatorii, stresul oxidativ, remodelarea cardiacă, etc.), originea lor și mecanismele de acțiune, însă procesele fiziopatologice prin care poate eșua precoce funcția VD la copiii cu șunturi congenitale S-P și HTPA nu sunt cunoscute pe deplin.

3. În timp ce în ICC a adultului sunt definitivați factorii de prognostic nefavorabil și cert stipulate variabilele cu cea mai mare consistență în ceea ce privește predicția independentă a evoluției, la copiii cu acest sindrom, dar și în asociere cu HTPA nu sunt elucidați determinanții prognosticului nefast.

4. Lipsește un management de conduită și tratament unanim acceptat la copiii cu ICC secundară MCC complicate cu HTPA și sunt puține dovezi solide vizavi de acțiunea selectivă a vasodilatatorilor pulmonari asupra hemodinamicii cardiopulmonare, asupra proceselor de remodelare cardiacă și funcției VD la acest lot de pacienți.

Bibliografie

1. Hsu Daphne T, Pearson Gail D. Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology and Pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009;2(1):63-70.
2. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:1890-1900.
3. Berger RMF. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009;19:311-314.
4. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation.* 2006;114:1883-1891.

5. Lee CS, Tkacs NC. Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. *AACN Advanced Critical Care*. 2008;19(4):364-385.
6. Hoch M, Netz H. Heart failure in pediatric patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53(Suppl 2):S129-S134.
7. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90:464-470.
8. Pocock Stuart J. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2006;27:65-75.
9. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;126:35S-62S.
10. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *New Engl J Med*. 2003;348:2007-2018.
11. Bolger A, Coats A, Gatzoulis M. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *Eur Heart J*. 2003;24(10):970-976.
12. Webster G, Zhang J, Rosenthal D. Comparison of the epidemiology and comorbidities of heart failure in the pediatric and adult populations: a retrospective, cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:23.
13. Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*. 2008;31:388-391.
14. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implication: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-582.
15. Klabunde R. Cardiac Inotropy (Contractility). *Cardiovascular Physiology Concepts*. <http://www.cvphysiology.com/Cardiac%20Function/CF010.htm>. Retrieved 27 January 2011.
16. Roche SL., Mital S. Pathophysiology of Pediatric Heart Failure. Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada. *T O U C H B R I E F I N G S*, 2007.
17. Rosenzweig EB, Barst RJ. Right-Sided Heart Failure. In: *Pediatric Heart Failure*. Shaddy RE, Wernovsky G. Editorial Taylor & Francis Group, LLC USA. 2005;925.
18. Ratnasamy Ch, Kinnamon DD, Lishultz SE, et al. Associations between neurohormonal and inflammatory activation and heart failure in children. *Am Heart J*. 2008;155(3):527-533.
19. Ashrafian H, Williams L, Frenneaux M. The pathophysiology of heart failure: a tale of two old paradigms revisited. *Clin Med*. 2008;8:192-197.
20. Louridas G., Butler J., Triposkiadis F. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;54:1747-1762.
21. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69:318-328.
22. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filipatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-2442.
23. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
24. Soldin SJ, Soldin OP, Boyajian AJ, et al. Pediatric BNP and NT-BNP reference intervals. *Clin Chim Acta*. 2006;1:304-308.
25. Wu YR, Chen SB, Huang MR, et al. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005;43:161-164.
26. Moses EJ, Sharifah AI, Mokhtar, et al. Usefulness of N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Screening Tool for Identifying Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *American Society for Clinical Pathology*. 2011;42(2):75-80.
27. Popovici M, Cobet V, Ivanov V, et al. Endoteliul și patologia cardiovasculară. Chișinău: ELAN POLIGRAF, 2005;196.
28. Montani D, Souza R, Binkert Ch. Endothelin-1/Endothelin-3 Ratio. A Potential Prognostic Factor of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2007;131:101-108.
29. Beghetti M, Black SM. Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. *Pediatr Res*. 2005;57:16R-20R.
30. Sharma RB, Coats AJS, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokine, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol*. 2000;72:175-186.
31. Ju-Pin Pan, Tu-Ying Liu. The Value of Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 in Predicting the Severity and Prognosis in Patients with Congestive Heart Failure. *J Chin Med Assoc*. 2004;67:222-228.
32. Parish R, Evans J. Inflammation in chronic heart failure. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(7):1002-1016.
33. Patchara Kiettisanpipop. Plasma levels of nitric oxide in children with congenital heart disease and increased pulmonary blood flow. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):2053-2057.
34. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002;106:92-99.
35. Gallie F. Oxidative stress and reactive oxygen species. În: *Cardiovascular Disorders in hemodialysis. Contrib nephrol. Basel. Karger*. 2005;149:240-260.
36. Seddon M. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart*. 2007;93:903-907.
37. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes Care*. 2008;31(2):181-184.
38. Wadsworth R. Oxidative stress and endothelium. *Exp Physiol*. 2008;93:155-157.
39. Somoza F, Romero SE, Halac E. Heart Failure in Newborns and Older Children. 5th International Congress of Cardiology [online]. (5th Virtual Congress of Cardiology-QVCC), 2007. <http://www.fac.org.ar/qcvc/lave/c148i/somozaf.pdf> (citat 17.07.2011).
40. Nelson. *Textbook of Pediatrics*. 18 th Edition. 2007;3147.
41. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
42. Rosenthal D. International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children. *Heart Lung Transplant*. 2004;23:1313-1333.
43. Margossian R. Contemporary management of pediatric heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:187-197.
44. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1171-1179.
45. Senzaki H, Kamiyama M, Masutani S, et al. Efficacy and safety of to-rasemide in children with heart failure. *Arch Dis. Child*. 2008;93:768-771.



Updated requirements for the identification of morphological types of non-Hodgkin's lymphomas

S. Buruiana

Department of Hematology and Oncology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
Oncologic Institute of the Republic of Moldova
30, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322205531. e-mail: bur.iu@rambler.ru
Manuscript received January 18, 20012; revised February 06, 2012

Abstract

This manuscript describes the updated requirements for diagnosis of morphological types of non-Hodgkin's lymphomas, which are reflected in the World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (2001). It is mentioned that the diagnosis of the tumor of lymphoid tissue should be based on histological and immunohistochemical assessments of the bioptic specimen. General principles of the immunohistochemical studies in the diagnosis of non-Hodgkin's lymphomas consist in the usage of panel of antibodies, which is composed according to the diagnostic hypothesis, resulted from the routine histological examination. The immunohistochemical assessment of the tumor of lymphoid tissue constitutes the selective modality in cases of differential diagnosis of histologically resembling types of non-Hodgkin's lymphomas.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, morphological types, histological examination, immunohistochemical assessment.

Современные требования идентификации морфологических вариантов неходжкинских лимфом

В этой работе изложены современные требования к диагностике морфологических вариантов неходжкинских лимфом, отраженных в Классификации опухолей кроветворной и лимфатической системы, предложенной ВОЗ в 2001 году. Подчеркивается, что диагноз опухолей лимфатической системы должен основываться на гистологических и иммуногистохимических исследованиях биоптата. Общие принципы иммуногистохимических исследований в диагностике неходжкинских лимфом заключаются в использовании в каждом случае панели антител, составленной в соответствии с гипотезой диагноза установленного в результате рутинного гистологического исследования. Иммуногистохимическое исследование опухолей лимфатической ткани является методом выбора в случаях дифференциальной диагностики гистологически похожих вариантов неходжкинских лимфом.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, морфологические варианты, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование.

Remarkable progress has been made in the research of non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) over the last 15-20 years. Multiple types and subtypes of these disorders were acknowledged and reflected in the updated classifications by the NHL – REAL in 1994 [4] and WHO in 2001 [3], which require the specialist to identify the precise type of NHL by using morphological, immunohistochemical and cytogenetic assays.

The REAL classification [4], as well as the World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues [3] which followed were based on the advances in the study of the lymphocyte differentiation mechanisms [6]. It was established that lymphoid cells have particular development stages. The surface antigens on the membrane and cytoplasm allow for the identification of the developmental stage of the lymphoid cell.

The cell surface antigens involved in differentiation are called „clusters of differentiation” (CD) and may be depicted by using specific monoclonal antibodies. The profile of antigens is different for T- and B-lymphocytes, and the antigens change during the different stages of differentiation of the lymphocytes.

The differentiation stages of the lymphocytes were well systematized by S.A.Lugovskaia et al. [10]. It is known that

lymphocytes develop from bone marrow stem cells, where antigen independent B-lymphocyte differentiation stage takes place. The early stage of differentiation of B-lymphocytes is called pro-B-lymphocyte. At this stage, the CD19, which is a common marker in all B-lymphocytes, appears on the cell membrane. The emergence of CD19 occurs in cells with expressed HLA-DR molecules, often in combination with CD38, CD34, and TdT. In the next stage of differentiation, CD10 appears on the lymphocyte membrane. This stage is called pre-B-lymphocyte. Subsequently, CD20 molecule emerges on the membrane and the cell obtains the immunophenotype of the pre-B-lymphocyte. This stage corresponds to the stage of mature B-lymphocyte. The antigen independent process of differentiation of B-lymphocytes ends with the expression of IgD that coexists with IgM. The presence of IgM + IgD, CD19, and CD20 on the membrane allows for the classification of a cell as a mature B-lymphocyte (naïve). From the moment when the B-cell has formed the receptor complex, it is able to react to antigens.

The mature B-lymphocytes leave the bone marrow, pass into the circulation and are led to peripheral lymphatic organs (lymph nodes, spleen etc.), where, upon meeting the antigens, they complete the antigen-dependent stage of differentiation.

In these organs they fulfill their functions. The bone marrow is the fundamental source for the renewal of B-lymphocytes.

In the lymphatic nodes, the mature B-lymphocytes get into the primary follicles, the follicles without a germinal center. The secondary follicles differ from the primary ones by the presence of the germinal center.

The cell morphology in the primary follicle corresponds to a small lymphocyte, most of the cells having no signs of activation. The lymphocytes express CD19, CD20, CD22, CD24, and CD37 on their membrane; hence they have the phenotype of peripheral B-cells. The activating antigens CD23, CD5, CD10, and CD38 usually are lacking. Once the CD5-CD23-B-lymphocytes are activated, they migrate to the follicle, whose structure modifies following an accelerated proliferation and the germinal center appears, as well as the so-called mantle zone. A part of the cells migrate and form the marginal zone, which surrounds the follicles, remaining there as memory B-cells.

The process of antigen-dependent maturation and differentiation of B-cells occurs in the germinal center. There, the B-cells lose the CD23 and transform into centroblasts that actively proliferate. On the centroblasts, CD77, CD10, CD19, CD20, and CD38 are characteristically expressed. In the germinal center, a portion of centroblasts is differentiated into centrocytes – small cells with cleaved nuclei.

Subsequently, plasmocyte memory B-cells are formed from centrocytes. The mature plasmocytes produce immunoglobulins, which ensure the humoral function of the body. These cells lose the majority of B-cellular receptors, keeping only CD38.

The cells in the marginal zone of the follicles in the lymph nodes are few in comparison to the spleen and mucosal lymphatic tissue – the so-called monocitoid B-cells. Their name reflects the morphological resemblance with monocitoid elements.

The immunophenotype of these cells corresponds to the activated B-cells in the terminal differentiation stages (CD19, CD20, CD22, CD37, CD40). CD21, CD23, and CD24 are not usually expressed, a feature that makes them different from the cells of the germinal center and mantle zone of the follicle. This cell type more closely resembles the lymphocytes in the marginal zone of the spleen, differing from them, however, by the more permanent expression of CD20, CD39, and CD38.

The natural killers (NK-cells) represent the lymphocyte fraction that lacks the markers of T- and B-cells. Their phenotype is CD3, CD16+, and CD56+. They are largely contained in the liver and spleen, and are found in small numbers in the lymph nodes, bone marrow, lungs, and the lymphatic follicles of the small bowel. Morphologically, they correspond to large granulated lymphocytes. Their fundamental function is contact cytotoxicity of viruses and intensively proliferating cells.

This way, the differentiated lymphocytes remain morphologically mature cells in lymph nodes, spleen, bowel submucosa, and other organs until they meet the antigens. When an antigen acts, a new lymphocyte multiplication and differentiation cycle begins, with the morphological stages of

pro-lymphocyte, blast cell, and immunoblast. A.I.Vorobiov and A.M.Kremenetskaia [8] mention that of all the hematopoietic cells, the lymphocytes are the only able to transform into blast several times. B-lymphocytes pass through this stage at least 3 times: a) at the level of stem cells; b) at the stage of primary immune response; c) at the stage of secondary immune response when the memory cell transforms into immunoblast, and finally becomes a plasmocyte.

Tumors may develop at all these levels of cell differentiation. The blast cells may belong to any of these three levels of differentiation and differ from one another by the immunophenotype. We cannot exclude that these cells differ morphologically as well, however the specific morphological features have not yet been established.

There is a continuous research in the stages (levels) of differentiation of the lymphocytes. As a consequence, cellular lines have been stratified (B-, T- and NK cells). Each of these cell lines consists of antigen-dependent and antigen-independent lymphocytes (correspondingly „immunologically mature” and „immunologically young” lymphocytes).

It has been mentioned many times that each tumor cell has its analogue – the normal cell which, upon malignization, forms the morphological substratum of the respective NHL type. This leads to meticulous studies of the lymphocyte transformation in peripheral organs and the identification of lymphoid cell at different development stages.

It is important that the morphological study includes the identification of the NHL type. The diagnosis of NHL is not difficult to determine. Nonetheless, the morphological assessment is not always sufficient, because it does not allow for the differentiation of a specific NHL type. The data of immunogenesis, which reflect the process of transformation of lymphoid cell from immature state to the immunologically differentiated stage, are necessary. Without exaggeration we could say that the study of NHL types is based on the principle of morphoimmunological comparison (13). Based on this principle, all NHLs are divided into tumors formed of predecessor cells (including tumors of thymus cells – the central organ of the immune system for T-lymphocytes) and tumors consisting of cells having the phenotype of the lymphoid elements of the peripheral organs of the immune system. The last ones form the majority of NHLs.

The immunologic diagnosis of NHL is based on the detailed study of the membrane and cytoplasm antigens of the tumor cells to determine the origin of lymphoma (B- or T-cell) and the stage at which normal development ended. Subsequently, the immunophenotype of the tumor cells is compared to the immunophenotype of the normal cell analogue [11, 12].

It was shown that NHLs are B-cellular more frequently (85-90%), with the expression of pan-B-cellular antigens: CD19, CD20, and CD22 in complex with HLA/DR, as a rule. The other B-cellular antigens (CD5, CD10, CD23, and CD38) allow for the identification of B-cellular subtypes. The presence of CD4, CD7, and CD8 is characteristic for T-cell tumors.

The assessment of the immunophenotypical features of different morphological types of NHLs is of major impor-

tance, because they represent a very relevant component in the complex diagnosis of NHL [12].

Usually, NHLs are tumors consisting of peripheral cells of the immune system. Acute lymphoblastic leukemias and a small part of lymphomas (lymphoblastic lymphomas) develop from immunologically young cells or antigen-independent predecessor cells. These cells are found normally in the central organs of immunogenesis – bone marrow and thymus. Predecessor B- and T-cell lymphomas essentially correspond to the extramedullary manifestations of acute lymphoblastic leukemia.

The WHO Classification (2001) [3] pays major attention to the possibilities to improve the diagnosis of lymphomas and leukemias developed from mature lymphoid cells by applying immunologic criteria. This group of lymphoproliferative disorders is predominantly seen in adults. The lymphomas formed of peripheral mature cells are developed from antigen-dependent immunocompetent cells of the peripheral lymphoid organs (lymph nodes, spleen, mucosal lymphoid tissue etc.).

At present, the description of the immunophenotype for almost all types of NHLs consists of the list of the tumor cell markers [3].

Using the list of markers makes it possible to identify the nosologic form when the tumor cells constitute a majority or when not less than 30% of the cell are positive, but is not useful in the cases with a smaller percent of tumor cells. In these cases, the decisive role belongs to the concomitant expression (co-expression) of different markers on the same cells [9].

A.I.Vorobiov et al. [9] consider that the main issue of immunophenotype assay in hematology is the determination of the nosologic variant of the disease to facilitate the optimal therapy for the particular patient, but not to assess the prognostic risks. The authors consider useful the assessment of the tumor immunophenotype on treatment.

Although the identification of subtypes in the case of macrocellular NHLs is not accepted, a worsening of the prognosis in the cases with large numbers of immunoblasts and centroblasts (> 90%) in the tumor tissue has been noted.

The differential diagnosis imposes a rational selection of the components of immunological markers panel, which allows differentiating histologically similar NHLs [1].

The general principles of the immunohistochemical assays in the diagnosis of NHLs presume the use of antibody panel every time correspondingly to the diagnostic hypothesis emerged following the routine histological examination, and not to a specific antibody. It is necessary to consider the combination of positive and negative results with respect to the known data regarding tumor morphology and the immunophenotype of the tumor cells [2].

As it was mentioned in the updated International Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tis-

suess, the NHL types are classified correspondingly to the normal cellular analogue. Beside this, some types include the structures of the secondary lymphatic organs in their name. Therefore, the list of nosologic types includes such names as follicle center cell lymphoma, mantle cell lymphoma, and marginal zone lymphoma.

The diagnosis of lymphatic tissue tumor should be based on the histological and immunohistochemical assessments of the bioptic specimen. The immunohistochemical assay of the lymphatic tissue tumors is the preferred method in cases of differential diagnosis with tumors with similar histological changes [5].

The identification of the normal equivalent for tumor cells in hemoblastoses represents one of the major advancements of the recent years. It embodies the key for immune diagnosis and opens new research directions aimed at finding alternative ways (noncytotoxic) to control the proliferation and differentiation of tumor cells. The need to determinate the normal equivalent for lymphoma cells is also justified by the fact that the features of tumor growth, progression, proliferative activity, sensitivity of tumor cells to chemotherapy largely depend on the biological traits of these cells, and, primarily, the belonging to a cellular line and the level of differentiation.

Bibliography

1. Cban JKC. Tumors of the lymphoreticular system, including spleen and thymus. In: Diagnostic histopathology of tumors. Vol. 2. New York: Churichile Livingstone, 2000;1099-1317.
2. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. New York: Churichii Livingstone, 2002;XIV:673.
3. Diebold J. The WHO classification of malignant lymphomas. *Exp. Oncol.* 2001;23:101.
4. Harris NL, Jaffe EC, Stein H, et al. A revised European – American Classification of lymphoid neoplasms a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361-1392.
5. Hayat MA. Microscopy immunohistochemistry and antigen retrieval methods: for light and electron microscopy. New York: Kluwer Academic, 2002;XVIII:355.
6. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Europ. J. Nucl. Med. mol. Imaging.* 2003;30:53-512.
7. WHO Classification of Tumours: Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2001.
8. Атлас опухолей лимфатической системы. Под ред. А.И. Воробьева и А.М. Кременецкой. Москва: Ньюдиамед, 2007;292.
9. Воробьев ИА, Худолева ОА, Ращупкина ТД, и др. Иммунофенотипирование опухолей. Часть I. Зрелоклеточные лимфомы и лимфосаркомы. *Гематология и трансфузиология.* 2005;50(1):7-12.
10. Луговская СА, Почтарь МЕ, Тулицин НН. Иммунофенотипирование в диагностических гемобластозов. Москва, 2005;166.
11. Поддубная ИВ, Демина ЕА. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом. *Практическая онкология.* 2004;5(3):176-184.
12. Поддубная ИВ. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. проф. М.А. Волковой. Москва: Медицина, 2007;724-770.
13. Пробатова НА, Ковригина АМ. Морфология неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. проф. М.А. Волковой. Москва: Медицина, 2007;319-337.

CLINICAL CASES

Afecțiunile toxico-medicamentoase ale ficatului și rinichilor la copii

T. Guțul, T. Covaliski, L. Cerempei, *L. Bocearova

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322728567. e-mail: bocearova30@mail.ru
Manuscript received October 05, 2011; revised December 07, 2011

Drug induced toxic disorders of the liver and kidney in children

Literature data from incidences in toxic-treatment liver disease and toxic-treatment kidney disease in children describes the increase of the drug toxicity risks including both endogenous factors (the genetic polymorphism of the enzymes involved in drugs and kidney disease) and exogenous factors (increased administration, often by parents). The diagnosis is confirmed by full investigation of the patient. The clinical case of a 16 year old patient with established drugs intoxication with NSAIDs drugs predominant Paracetamol (acetaminophen) as manifested as toxic hepatitis drugs, interstitial nephritis and acute pancreatitis confirmed by biological indicators and exploration tools.

Key words: drug intoxication, overdose of drugs, over-medication.

Токсикомедикаментозное поражение печени и почек

Литературные данные подтверждают рост лекарственно-индуцированного повреждения печени и почек у детей. Этому способствуют определенные факторы риска: генетический полиморфизм ферментов, предшествующие болезни печени, почек, передозировка лекарств и самолечение, самоназначение родителями противовоспалительных нестероидных средств (НПВП). В статье обсуждается проблема лекарственной интоксикации у детей на современном этапе, возможные факторы риска. Изложен клинический случай – пациент 16 лет, госпитализирован с токсическим гепатитом, интерстициальным нефритом, острым панкреатитом на фоне ОРВИ, в результате самолечения парацетамолом и другими НПВП.

Ключевые слова: лекарственная интоксикация, медикаментозная передозировка.

Introducere

Consumul excesiv de medicamente constituie în prezent o problemă foarte actuală. În literatura de specialitate a apărut o expresie – „homo medicamentous”. În țările civilizate consumul medicamentelor este cauza principală a insuficienței acute hepatice. Statistica mondială informează că incidența afecțiunilor hepatotoxice, induse de medicamente crește. La sfârșitul sec. XX în diferite țări s-a înregistrat etiologia toxicomedicamentoasă de la 0,7% până la 20% în structura maladiilor hepatice. În anul 2004 savanții din SUA au publicat lucrări, care susțin că intoxicația cu medicamente a fost cauza icterului la 5%, iar a hepatitei - la 40% pacienți, a transplantul hepatic - la 5%. Mai mult de 40 de preparate, și dintre ele câteva sunt bine cunoscute: paracetamolul, nimesulidul, klaritromicina, ampicilina clavulanică ș. a. induc distrofia acută celulară. Cazuri de evoluție fulminantă a hepatitei toxice medicamentoase s-au înregistrat în Europa 15-20%, Japonia - 10%, Rusia - 5% [6]. Conform datelor din literatura de specialitate, la copii mai rar decât la maturi, se întâlnesc reacții toxice medicamentoase, însă particularitățile metabolismului în funcție de vârstă, maladiile de fon influențează mult evoluția, pronosticul lor [1]. În caz de febră sau „răceală”

banală, deseori părinții, fără a consulta medicul, administrează preparate AINS, considerând ca nu va surveni nici un pericol. Însă pericolul este mare la un adolescent, care a mai consumat și alcool, la un copil înfometat sau malnutrit, sau în caz de alimentație deficitară în proteine [2].

În pofida controlului farmacologic riguros în ceea ce privește toxicitatea preparatelor medicamentoase, astăzi sunt cunoscute peste 1000 de medicamente, care provoacă reacții toxice severe [2, 10]. Reacțiile adverse pot să se manifeste cu tablou diferit: de la forme subclinice până la stări fulminante [6].

Cauzele principale și factorii de risc ai răspândirii afecțiunilor toxice hepatice sunt:

- Polimorfismul genetic al enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor.
- Procurarea medicamentelor fără rețete și tratament autoadministrat.
- Utilizarea unor preparate neaprobate clinic - „preparate naturale” - ABA (БАД - uri), fitoceaiuri din plante necunoscute (exemplu: în anii 91-92 ai sec. XX în Franța, Belgia, Marea Britanie au fost înregistrate 9 cazuri de insuficiență renală fulminantă cu *exitus letalis* după

consumul ceaiului, care conținea o plantă în care era un acid „aristoloxic”).

- Nerespectarea dozelor preparatului administrat.
- Administrări repetate la interval scurt.
- Boli hepatice, urorenale preexistente.
- Utilizarea concomitentă a preparatelor - inductori enzimatici, care cresc riscul de toxicitate hepatică chiar la utilizarea dozelor mici de medicamente.
- Polipragmazia, necunoașterea interacțiunii medicamentelor administrate.

Consumul a 5 preparate odată provoacă reacții adverse la 4%, 5-10 - la 10%, mai multe - riscul ajunge la 28-30% dintre pacienți [1, 9, 11].

Ficatul are un rol important în metabolizarea medicamentelor, xenobioticelor absorbite din tractul gastrointestinal în *vena portae*, grație sistemelor enzimatice complexe, implicate în transformările biochimice [5].

Transformările biochimice intracelulare constituie un proces complicat, necesită cheltueli mari energetice. Reacțiile biochimice trec prin 2 stadii sau faze.

Faza I - în rețeaua endoplasmatică a hepatocitului se efectuează oxidarea, hidroxilarea, sulfoxidarea, dezaminarea, dezalchilarea sau metilarea. Acest proces este asigurat de monooxidazele sistemului de citocrom P450 microsomal și de citocromul C - reductază. În citoplasmă continuă modificarea și dezintoxicarea cu acțiunea glutatation - S - acil transferazelor. În urma acestor reacții în faza I se formează metaboliți intermediari toxici. Biotransformarea lor finală continuă în reacțiile fazei II.

Faza II - se efectuează conjugarea metaboliților cu glucuronid, cu sulfatacetil-, taurin-, sau cu glicin- derivați. Astfel substanțele lipofile trec în derivați hidrosolubili și eliminați din hepatocite. Reacțiile fazei II (gluconizarea, conjugarea, sulfatizarea și acetilarea medicamentelor - xenobiotice) prezintă un interes major din punct de vedere farmacotoxicologic, fiindcă anume această fază protejează ficatul și organismul integru de derivați toxici.

Sistemul enzimatic este controlat de sistemul genetic, care asigură reacții individuale la fiecare pacient. Există un polimorfism mare în populația umană a sistemului enzimatic, deaceia și biotransformarea medicamentului consumat va fi individuală [10, 7, 12]. Rinichii, ca și ficatul, sunt asigurați cu multiple sisteme enzimatice, care activează metabolismul medicamentelor, sau uneori cu acțiune negativă asupra structurii nefronului [13].

Unul din cele mai utilizate preparate cu acțiune antipiretică și antalgică este Paracetamolul. Acest preparat are o biodisponibilitate excelentă după administrarea orală și se găsește în compoziția a peste 100 de produse farmaceutice, disponibile fără rețetă medicală, utilizate în stări gripale sau în răceli banale.

Paracetamolul este un preparat cu metabolizare primară hepatică, iar produșii metabolizați sunt eliminați prin urină. Dacă se exagerează consumul și doza, paracetamolul poate afecta grav ficatul și rinichii pacientului. Semnele unei intoxicații apar la doze foarte variate, începând cu 5 - 8 g. În

cazul copiilor sau al tratamentelor repetate, dozele periculoase pot fi mult mai mici (Wikipedia. Intoxicații medicamentoase, 2010). Efectul de hepatotoxicitate a acestui preparat este legat de metaboliții, formați în celula hepatică - N - acetil - p - aminobenzohinon, care se inactivează cu glutatation în faza II de biotransformare. Dozele exagerate sau repetate duc la formarea în exces a metabolitului sus-numit. Rezervele de glutatation scad (sau nivelul lui este scăzut individual) și atunci se unește cu moleculele de proteine intracelulare. Hepatocitul se distruge. Toxicitatea paracetamolului depinde de doza preparatului, viteza de biotransformare, de rezervele de glutatation, de agenți, care pot stimula sistemul de citocrom P450, sau care pot reduce rezervele de glutatation. Sunt afectate endomembranele, se ajunge la citoliza cu necroza hepatică generalizată și la insuficiență hepatică. În toxicitatea renală sunt implicați 2 radicali liberi.

Patomorfologia rinichiului afectat: apare edemul interstițiului, infiltrația țesutului medular și cortical cu leucocite polimorfonucleare, cu eozinofile în caz de hipersensibilitate alergică. În sistemul tubular apar sectoare de necroză. Pe membrana bazală a tubilor renali se depistează molecule de imunoglobuline și component complementar. Este posibilă și apariția papilitei necrotizante. Edemul, procesul inflamator în parenchimul renal este cauza dereglării hemodinamicii, mai ales în zona corticală, cauza scăderii filtrației glomerulare, retenției produșilor azotați - a ureei și creatininei.

Așadar, se dezvoltă nefrita interstițială, caracterizată cu semne de scădere a filtrației renale în urma ischemiei și presiunii crescute intratubulare. S-a dovedit că reacțiile, provocate de paracetamol, pot agrava starea pacientului prin dezvoltarea insuficienței renale acute și cronice. Statutul clinic al pacienților se manifestă cu semne clinice: greață, vome, anorexie, dureri abdominale, imitând uneori „abdomen acut”. Apar simptome de afectare hepatică - icter, hepatomegalie, sindrom dispeptic, bilirubinemie, transaminazemie; semne clinice de afectare renală: oligurie, anurie, hematurie, edeme, hemoglobinurie. În unele cazuri pot apărea și reacții alergice - dermatită, edem angioneurotic [9, 5]. În intoxicațiile cu doze mari apar semne: agitație, delir, stupoare, obnubilare sau comă, hipotermie moderată, dispnee, hipotensiune de la un nivel moderat până la șoc.

Diagnosticul deseori este dificil și se bazează pe:

1. Anamneză: maladii suportate, tratament efectuat, farmacocinetica preparatelor administrate de pacient, durata terapiei.
2. Evidențierea, analiza simptomelor clinice și de laborator pe parcursul terapiei.
3. Aprecierea evoluției simptomelor după suspendarea medicamentului.
4. Excluderea altor cauze de afectare a ficatului (hepatită virală B, C, CMV, Epstein - Barr), afecțiuni preexistente ale sistemului renourinar.
5. Evaluarea simptomelor în caz de consum repetat al medicamentului.
6. Aprecierea în dinamică a probelor biochimice: marke-rii citolizei - ALT, AST, gama - GTP, inclusiv fosfataza

alcalină, bilirubina.

7. Determinarea indicatorilor funcționali renali: analiza de rutină a urinei (densitatea, proteinuria, glucozuria, microscopia (celule sanguine în c/vedere, etc.).
8. Biochimie: proteinograma, ureea, creatinina, echilibrul acidobazic, ionograma, coagulograma.
9. USG organelor interne, ECG și alte metode necesare pentru evaluarea clinică a pacientului.

Markerii insuficienței hepatice - toate testele sus-numite + protrombina, timpul protrombinic, albumina în ser.

Algoritmul tratamentului

Regim la pat, fără efort fizic. Dieta 5 cu reducerea componentului proteic: 1,5 - 1 - 0,75 g/ kg/corp în funcție de vârstă. Terapie cu antidot: N-acetilcisteina câte 140mg/kg *per os*, apoi la fiecare 4 ore câte 70 mg/kg, pe parcurs de 3 - 4 zile pacienților, care au consumat o doză mai mare de 7,5g de paracetamol (Victor Voicu și coaut., 2006). Suspendarea medicamentului - cauză, indicarea corticosteroizilor 0,75 mg/kg/zi. Terapie patogenetică sindromală, luând în considerație mecanismele de bază. În cazuri grave - hemosorbție, plasmafereză (metode extracorporale), corecția bilanțului hidro - electrolitic, a echilibrului acido-bazic în STI. Se recomandă hepatoprotectori: acidul ursodezoxicolic, fosfolipide esențiale intravenos (Esențiale Forte), Silimarină (Carsil, Legalon); componentele metabolismului hepatocelular: acidul alfa - lipoic, ademetionina. Heptralul stimulează sinteza glutationului. Insuficiență hepatică avansată - indicație pentru transplant. Hepatita cu proces imunopatologic necesită administrarea corticosteroizilor pe un termen îndelungat, uneori și a imunodepresantelor. Hipertensiunea arterială, persistența proteinuriei necesită indicația IEC. În mai multe cazuri, dacă terapia s-a efectuat corect icterul dispare la a 3-5 zi, restabilirea indicilor de citoliză - peste 2 - 4 săptămâni, iar dereglările renale - peste 2-3 luni.

Reabilitarea începe peste 1-2 săptămâni după simptomele acute, continuând tratamentul cu hepatoprotectoare, vitamine, coleretice, membranostabilizatoare, nefroprotectoare. Se includ preparate lipotrope, stimulatoare ale sintezei acizilor nucleinici: Esențiale, Silimarin, Riboxină (Inozină), Hepabene, Hofitol. Se recomandă un regim crușător, dieta 5, cu enzime pancreatice, probiotice.

Prezentăm un caz clinic de intoxicare cu preparate AINS, predominant cu paracetamol. Pacientul Mihail B., 16 ani, transportat în mod urgent cu ambulanța pe data de 31 august 2010 în stare gravă cu următoarele acuze: febră, vome repetate, cefalee insuportabilă, durere lombară, durere abdominală, micțiuni rare cu puțină urină întunecată.

Se consideră bolnav de 6 zile, când a apărut febra, obstrucție nazală, durere în gât. A doua zi s-a adresat medicului. Diagnoza IRVA, tonzilofaringita acută. S-au administrat pastile antiseptice pentru tratamentul local al tonzilofaringitei, antipiretic și analgic paracetamol. Febra ceda pentru scurt timp - 1-2 ore, care a și fost cauza de consumare repetată a preparatelor antiinflamatoare. Pe parcurs de 5 zile pacientul a consumat 5g de paracetamol, de două ori câte o pastilă de baralgină. A fost solicitată ambulanța și pacientul a adminis-

trat injecții cu Sol. Analgină și sol. Dimedrol (doza nu este cunoscută) pe data de 28. 08. și 31. 08. În total, pacientul a primit 6 - 7 gr de preparate AINS.

Spre dimineața de 31.08 starea se agravează cu vome repetate, cefalee, dureri abdominale, dureri în zona lombară pe stânga. Pacientul este transportat la spital.

La internare: starea gravă, T - 37,8, T/A - 118/60 mm/Hg, vocea slabă, tegumentele, mucoasele palide, icterice, uscate. Faringele slab hiperemiat, palatinul moale, sclerele cu ton icteric. Semne meningiene negative. Sistemul respirator inferior - fără semne patologice. Tahicardie moderată, FCC - 92/min, zgomotele cardiace atenuate, ritmice. Limba uscată cu sediment abundent, galben - cenușiu. Abdomenul - balonat, mușchii abdominali - tensionați în regiunea etajului superior. Nu este posibilă palparea profundă. Simptomul Jordanii - pozitiv mai mult pe stânga. La insistența medicului bolnavul s-a urinat în volum de 30 ml, urina - cafeenie închisă. La domiciliu a avut scaun lichid o dată.

Din anamneză: în toamna anului 2009 a suportat o pielonefrită acută.

Se stabilește diagnosticul: infecția căilor urinare. Pielonefrită cronică în acutizare. Gastroduodenită. Hepatită toxică. IRVA. Tonzilofaringită acută. Abdomen acut.

Consultația chirurgului: suspect la formarea abcesului hepatic.

Leucocite în sânge - 4,6 x 10,0 g/l; Analiza urinei: proteină - 0,336 g/l, L - 8-10 c/v, Er. nemodif. - 4 - 5 c/v, modif. - 2 - 4 în c/v, cilindri granuloși - 1 - 2 în c/v, mucozitate - ++, săruri - urați + , oxalați - +.

USG organelor interne: ficatul - ecogenitate sporită, omogenă, contur regulat. Lobul drept 154 mm, lobul stâng - 70 mm, (mărit). *Venae porte* - 12 mm. **Vezi ca biliară** ovală neomogenă. Pereții îngroșați - 3 mm, fără calculi. **Pancreasul** - ecogenitate sporită, omogenă. Dimensiuni - 30 x 13 x 20 mm, contur regulat. Ansele intestinale - nedilate. Între anse, în regiunea inferioară a abdomenului - spațiu transecogen 32 x 19 mm - lichid liber. Splina mărită - 143 x 50 mm. **Rinichii** - contur clar, formă tipică, localizare obișnuită. Dimensiuni: stâng 156 x 55 mm, parenchimul - 18 mm; drept - 148 x 47 mm, foarte măriți. Sistemul de calice - deformat bilateral. Parenchimul renal șters, cu ecogenitate sporită. Sunt exprimate piramidele, cu accent pe stânga.

Ecografie, concluzii: hepatosplenomegalie. Proces inflamator bilateral în rinichi, cu accent pe stânga. Glomerulonefrită. Lichid liber în regiunea inferioară a abdomenului. Copilul a fost transferat în STI pentru tratament sindromal. S-a efectuat analiza sângelui periferic: Hb - 130 g/l, er - 4,1. 10 x 12, indicile de culoare 0,95, Ht 0,40, Leuc - 4,2 x 10 x 9/l, Ns - 20%, S - 68%, eoz - 0, limf - 8%. Mon - 4%, VSH - 50 mm/oră, granulație toxică - + + +. Analiza urinei după Neciporencu (1.09.2011), leucocite - 8650, eritrocite - 2220.

Analiza biochimică: proteina generală - 74,5 g/l, protrombina - 92%, **fibrinogen** - 5,7 g/l, tombotest - V, **etanol test** - pozitiv; **ureea** - 13,9 mmoli/l, **creatinina** - 295 mmoli/l, **Bi total** - 40,2 mmol/l, Bi legată - 4,0, **Bi liberă** - 36,2 mmol/l, K - 3,7, Na - 138 mmol/l, **AIAT** - 130,7 mmol/l, **AsAT** - 87,4

Dinamica explorărilor de laborator

Data	Uree	Creatinină	Bilirubină	ALAT	ASAT	Amilază	Glicemie
31.08.10	15	298	36,2	130	87	74	5,6
1.09.10.	13,9	292	21,3	98	72		3,8
2.09.10	13,4	248	17,5	68	57	90	5
3.09.10	11,7	164	8,8	67	53		4,2
6.09.10	5,4	74	12	60	58	94	

mmol/l, amilaza – 74,0 mmol/l, glucoza - 5,9 mmol/l (tab.1).

Echilibrul acido - bazic: pH 7,4; pCO₂ - 35,7; pO₂ - 54,5; tCO₂ -36,1; HCO₃ - 22,9; BE - 2,0.

Analiza biochimică: 1. 09. 2010 **ureea** -15; **creatinina** – 298 mmol/l; **ALAT** -98,6. **ASAT** -72,5 mmol/l; **amilaza** 90,1 mkg/ (s.l), proba cu timol - 3,8.

Așadar, în baza acuzelor, a anamnezei, și a examenului clinic au fost evidențiate următoarele sindroame:

- sindrom de intoxicație avansată;
- sindrom dispeptic cu deshidratare;
- sindrom abdominal pseudochirurgical și algic uro – nefrologic;
- sindrom hepatosplenomegalic, asociat cu icter tegumentar, lichid liber în abdomen.

În baza investigațiilor de laborator și USG organelor interne s-a depistat:

- proces inflamator cu activitate înaltă și imunodepresie – leucocite scăzute, VSH – majorat;
- sindrom urinar (proteinurie, microeritrociturie, leucociturie, cildrurie);
- sindrom citolitic;
- sindrom de hiperbilirubinemie pe contul Bi libere, asociat cu splenomegalie –hemoliză;
- azotemie marcată – dereglarea funcției renale de eliminare a produșilor azotați;
- USG –majorarea dimensiunilor ficatului, splinei, rinichilor, caracteristice pentru modificări parenchimotoase în aceste organe.

Luând în considerație debutul bolii cu o IRVA, consumul defertor medicamente din grupa AINS, care au alcătuit o doză toxică – în medie 6,5 - 7,0 g, patologia preexistentă la copil, anume pielonefrita cronică, sindroamele clinice menționate mai sus, au permis argumentarea diagnosticului clinic: intoxicație subacută medicamentoasă cu preparate AINS, predominant cu paracetamol; hepatită toxică medicamentoasă; nefrită medicamentoasă interstițială cu dereglarea funcției renale de eliminare a deșeurilor azotate. Gastroduodenită acută. Pancreatită reactivă.

Conduita terapeutică: dezintoxicare pe cale orală și i/venoasă cu sol. NaCl fiziologică, sol. Glucoză 5%, cu Rehidron, Sol. Ringher, inclusiv Hepasol, s-au inclus Dexametazon, Panangină, Pentoxifilină, Sol. Mg sulfat, hepatoprotectori – Esențiale i/v, Silimarin per os. Evaluându-se indicii hepatici și renali s-a aplicat terapie antibacteriană cu Cefixim. La a 7-a zi copilul a fost transferat în secția Nefrologie.

Evoluția stării pacientului: temperatura corpului s-a normalizat la a 3-a zi. Icterul a diminuat la a 3-a zi și a dispărut definitiv la a 6-a zi. Analiza sângelui la 10.09: Hb - 126g/l;

Er - 4,0; indice de culoare – 0,95; leucocite – 7,1; Ns – 6%; S - 41%; eozinofile - 4%; limfocite - 32%, monocite – 16%; celule plasmatice - 1%; VSH - 13mm/oră; sindromul urinar și proteinuria au dispărut la a 10 zi, volumul de urină 1,5l, proteina în 24 de ore - 0,08 g/l; transaminazele în scădere lentă din a 3-a zi. Indicii renali s-au normalizat la a 8-a zi. USG la a 7-a zi: dimensiunile ficatului: lobul drept -138, lobul stâng – 64 de mm. Dimensiuni renale: drept - 130 x 45, parenchim - 13 mm, stâng – 137x42, parenchim - 16 mm. Copilul a fost internat în STI timp de 6 zile, în secția Nefrologie – timp de 7 zile. S-a externat în stare satisfăcătoare, cu recomandări de a continua tratamentul hepato- și reno- protector. Pacientul a fost invitat la control clinic și de laborator peste 6 luni. Toți indicii clinici sunt în limitele normei. Respectă regim cruțător, dietetic.

Particularități ale cazului

Pacientul cu tonzilofaringită acută, având în anamneză un puseu de pielonefrită, pe parcursul a 5 zile a consumat 6,5-7 g de preparate antiinflamatoare nesteroidice, predominant paracetamol (5 g). Spre regret, pacientul s-a tratat admistrând aceste preparate de sinestătător. Doza toxică s-a acumulat pe parcurs de câteva zile. Conform datelor din literatura de specialitate, toxicitatea la paracetamol cu efect citolitic se dezvoltă peste 72 de ore. Starea pacientului a început să se agraveze anume în acest termen, progresând în dinamică din cauza conținutului ingerat al acestor preparate. Manifestările clinice au fost destul de grave, realizate prin puseu dureros pseudo-chirurgical rar întâlnit la copiii. Evident că afectarea toxică asociată a ficatului și a rinichilor a constituit cauza apariției acestui sindrom. Conform opiniei unor savanți, manifestările toxice pot evolua acut atunci când expunerea este mai scurtă decât 24 de ore, subacut - la o expunere medicamentoasă mai scurtă de 1 lună, subcronică - în termen de la 1 – 3 luni, cronică – mai mult de 3 luni dacă pacienții sunt nevoiți să administreze tratament antiinflamator de durată. (Curs Nefrologie. UMF «Carol Davila», 2009). La acest pacient expunerea la medicamentele AINS a durat aproape 6 zile.

Așadar, prevenirea complicațiilor toxice medicamentoase constă în colectarea anamnezei minuțioasă în privința maladiilor și tratamentelor precedente, controlul clinic și de laborator al indicilor hepatici, renali în caz de necesitate de consum al preparatelor antiinflamatoare nesteroidice.

Bibliografie

1. Dumitrașcu Diana. Leziunile hepatice induse de medicamente. Tratat de Gastrologie clinică. Vol II. Sub red. Prof. dr. Mircea Grigorescu, prof. Oliviu Pascu. București: Editura Tehnică, 1997;282-297.
2. Zhang W, Parentau A, Greenly RL, et al. Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P 450 and glutathione S-transferase. *Eur. J. Drug Metab.Pharmacokinet.* 1999;24:141-147.

3. Teschke R. Drug-induced liver diseases. *Gastroenterology*. 2002;40(5):305-326.
4. Voicu Victor A, Macovei Radu, Avram Oana. Conduita medicală în intoxicațiile acute. În: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicație de urgență. Timișoara, 2006;280-293.
5. Nițescu Gabriela Vioreta. Afectarea hepatică și renală în intoxicațiile acute medicamentoase la copil. *Protocoloale terapeutice. Rezumat al tezei de doctorat*. București, 2007.
6. Байкова ИЕ, Никитин ИГ. Лекарственные поражения печени. *РМЖ*. 2009;11(1):1-6.
7. Буеверов АО. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов. *Леч. врач*. 2009;2:40-47.
8. Буеверов АО. Лекарственные поражения печени. *РМЖ*. 2001;9:13-14.
9. Радченко ВГ. Лекарственные поражения печени. *Новые Санкт – Петербургские врачебные ведомости*. 2004;4:25-29.
10. Скрипник ИН. Медикаментозные гепатиты. Современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium medicum*. 2008;8.
11. Степанов ЮМ, Филипова АЮ, Филимонова АЮ, и др. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение. *Провизор*. 2005;5.
12. Яковенко ЭП, Яковенко АВ, Иванов АН, и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2011;2:16-20.
13. Лозинский ЕЮ, Шмыкова ИИ, Лозинская ЛМ, и др. Лекарственная нефропатия. lib.vgmu.ru/files/PMI. 2005;5-10.

Glycerol preserved skin allograft – the key for the effective wound bed preparation

*O. Andreevscaia, A. De Mey, D. Franck, W. Boeckx

Queen Fabiola Children's University Hospital, Avenue Jean-Joseph Crocq, 15-1020, Brussels, Belgium
Brugmann University Hospital, Place A. Van Gehuchten, 4, 1020, Brussels, Belgium

*Corresponding author: olga.andreevscaia@mail.ru
Manuscript received November 03; revised January 31, 2012

Abstract

For spontaneous wound healing to occur, wound preparation must be optimised. This may be impaired by several factors. This paper presents the authors experience and philosophy regarding wound bed preparation of extensive and complicated wounds. After the removal of all devitalized tissue, angiogenesis of the wound bed is promoted by the temporary application of the glycerol preserved allograft. This study included all patients with burns and wounds, who were admitted to the Queen Fabiola Children's University Hospital in Brussels from January 2010 to November 2010 who had been treated with a glycerol preserved allograft. The results of the study showed the high effectiveness of these kinds of treatments: infection control, stimulation of angiogenesis, and granulation tissue formation.

Key words: allograft, glycerol preserved allograft, wound bed preparation, angiogenesis.

Кожный аллотрансплантат, консервированный в глицероле – ключ к эффективной подготовке раневого ложа

Спонтанное заживление раны может быть нарушено различными неблагоприятными факторами. Раневое ложе должно быть подготовлено. В этой статье авторы поделились своим опытом и тактикой подготовки раневого ложа обширных и осложнённых ран. После удаления всех нежизнеспособных тканей, ангиогенез был стимулирован путём временной аппликации кожного аллотрансплантата, консервированного в глицероле. В данное исследование были включены пациенты с ожогами и ранами, поступившие в Детский Университетский Госпиталь Королевы Фабиолы в Брюсселе с января по ноябрь 2010 года, в лечении которых был использован кожный аллотрансплантат, консервированный в глицероле. Результаты показали высокую эффективность данного лечения: контроль инфекции, стимуляция ангиогенеза, формирование грануляционной ткани, предотвращение контрактур и др.

Ключевые слова: аллотрансплантат в глицероле, раневое ложе, ангиогенез.

Introduction

The "natural" process of wound healing is always necessary, but not always sufficient to secure an efficient functional repair of damaged tissue. The repair of injuries involving an extensive loss of skin has long been recognized to be a surgical problem; one for which, in the majority of cases, the operation of skin grafting is a fully adequate solution.

The benefits of using skin allograft in burns have been widely proven in the published literature [1, 2, 3]. There are two main types of skin allograft, cryopreserved allograft and glycerol-preserved allograft (GPA), which differ in the methods of processing and storage.

The cryopreserved allograft (CPA) was first introduced to treat burn victims in 1979. It is processed by a controlled

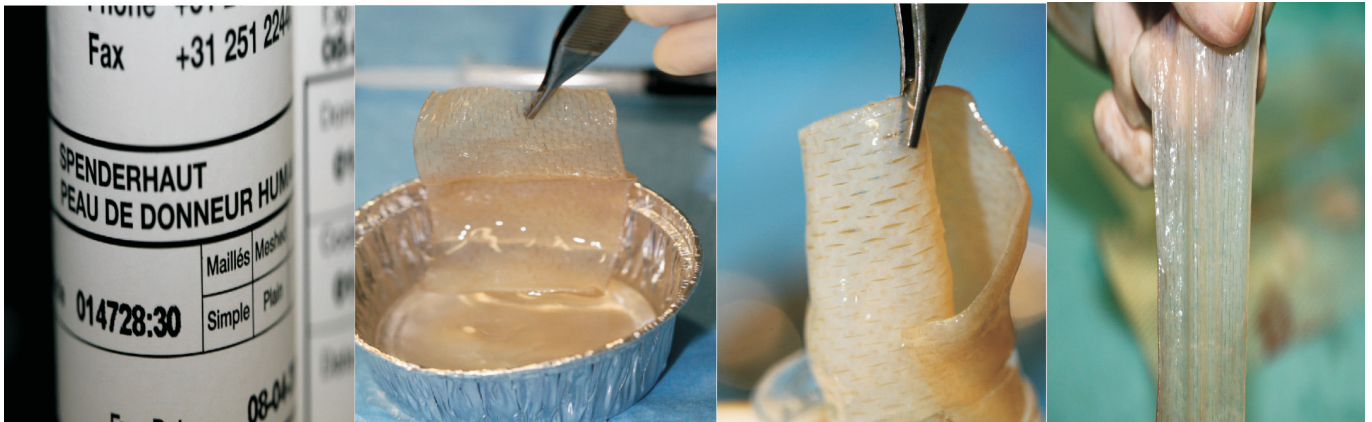


Fig. 1. Preparation of the skin allograft.

freezing process (0.5-5°C min/1) and may be stored in liquid nitrogen at -196°C or in a freezer at -80°C [2].

The glycerol preserved allograft (GPA) was introduced by the Euro Skin Bank in 1984 by Hoekstra [3]. It is preserved in 85% glycerol and can be stored at +4°C. The process of glycerolisation destroys the vital structures and thus, GPA is considered non-viable. Glycerol preservation is simpler, more cost-effective and possesses antibacterial and antiviral properties as well as suppressed immunogenicity in allograft [4].

GPA remains intact, if not vascularised. CPA, as mentioned by D. Herndon, disappears if not revascularised within 3 days, and also needs to be changed more frequently; it has very limited resistance to infection. In Europe, GPA is more commonly used in clinical practice.

According to Kreis [5], the use of GPA as a temporary, or permanent, skin substitute on fresh debrided wounds is accepted for:

1. Debrided burn wounds (partial thickness IIa and b).
2. Full-thickness burns after epifascial necrectomies.
3. Overlay of widely meshed autografts.
4. Vascularised dermal replacement.

The main advantage of GPA is its ability to cover and to adhere to the wound bed. Its potential to become incorporated into the healing tissue opens up new indications for use as a dermal substitute for preparing the wound surface for cultured autologous epithelium, as recorded by A. Munster, R. J. Spence, and others [6].

For many reasons in our clinic, GPA became the method of choice. It is based on our approach to wound management according to the clinical concept TIME, proposed by G. S. Schultz, R. G. Sibbald, V. Falanga et al. consisting of:

- Tissue necrosis treatment.
- Infection control.
- Moisture control.
- Epithelialization stimulation.

It prevents infection, moisture imbalance, stimulates epithelialisation. GPA firmly adheres to the wound bed and re-epithelialisation is stimulated. Re-epithelialisation can be complete, when it starts from the wound margins, and the angiogenesis is very good. Infection is reduced or very limited.

Patients and methods

This study included all patients with burns and wounds, who were admitted in the children hospital HUDE RF in Bruxelles, and had been treated with a GPA from January 2010 to November 2010 (fig.1).

Apart from the utilisation of GPA, the patients were treated according to the same basic principles as other patients regarding local and general treatment. With regard to local wound care, topical application of Flammacerium® on non-operated deep partial and full thickness wounds was followed by excision and may be tangential [7].

Grafting was always performed during the same operative session. Four children, boys, with an average age of 5 years (range 1-11 years) with burns and wounds (Fournier syndrome, road accident) were included in this study (tab. 1). 9%-40% of their body surface area was affected (BSA) (average 23.5%) and with FTB 0-15% (average 7.25%). Burn depth was clinically assessed.

Fourteen surgical procedures were performed with GPA on the 4 patients (mean 3.5 per patient, range 2-8). Grafts were applied as a cover, either on excised wounds or on autografts in the sandwich technique. All utilized GPA were already meshed in the ratio 1:1.5 as provided by the Euro Skin Bank. As for the sandwich method, autografts were mainly meshed in the ratios 1:4 and 1:6. (fig. 2).

The total surface area of GPA utilized, according to the Euro Skin Bank measurements, was 5750 cm².

Results

Case 1: G. T., 5 years old.

The 5 years old patient was operated on by abdominal surgeons for Hirschsprung disease. He presented a necrotising fasciitis, or Fournier syndrome with a width of 20 cm, a height of 15 cm, and undermining of 4 cm on the left inguinal and hypogastric region. The patient was treated with GPH; three operations were performed at weekly intervals.

After rinsing the large infected wounds and debridement, 1310 cm² 1.5/1 meshed GPA were applied. This was then fixed with compressing foam. The goal is to leave the GPA for revascularization for one week and if all signs of infection had disappeared, the autograft could be applied. The

second intervention was performed at the second week post debridement (w.p.d.). The homograft take was 70%, with revascularization, without haematoma, infection and necrosis. Granulation tissue of a good quality was formed. 30% of the remaining wound was covered again with 230 cm² of GPA. At the third w. p. d., only 10% of the wound surface remained, the take rate was 90%, with a good adherence of the homograft and a good granulation of tissue; no haematoma, infection, and necrosis. The rest of the wound was covered with 90 cm² of GPA. After the third w.p.d., the wound was closed secondarily – 100% without infectious complications.

Case 2: A. N., 10 months.

The 10 month old patient was hospitalized for second and third degree flame burns on the leg, thigh and thorax (25% of the body mass contained second degree burns and 5% contained third degree burns). For three weeks, Flammacerium® dressings were applied, but in some places of the thorax, the thigh, and the leg the tissue did not heal. It was then decided to make a debridement and tangential excision and to place a GPA - 195 cm². After the fourth w. p. b. (week post burn), we found a good GPA take - 70% with revascularization, good adherence of the homograft without haematoma, infection, and necrosis. On the thorax the angiogenesis was fair. This region was covered again with 90 cm² of the new GPA.

After the fifth w. p. b., we found a good GPA take - 85% at the level of the knee and the leg. At the level of the thorax, there was maceration and only partial GPA take. At the level of the thigh, the re-epithelialization was complete. The lower limb was covered with 190 cm² GPA. The rest of the lesions were covered with Flammacerium® dressings. The evolution was quite favorable without infectious complications. After the sixth w. p. b., only on the thorax, a zone of non-epithelialised tissue about 2 cm in diameter persisted. On the lower leg, three small zones of non-epithelialised tissue persisted. As complications with hypertrophic scars, knee contracture appeared and splinting was required to prevent it. The final graft take was excellent-98%. An outcome with total re-epithelialization without grafting was achieved after the sixth w.p.b.

Case 3: W. L., 1.5 years old.

The 1.5 years old patient was burned 40% of TBSA (25% - were second degree burns and 15% were third degree burns).

The face of the patient, after debridement, was covered with 195 cm² of GPA; other burned parts of the body were treated with Flammacerium® to obtain a leathery crust. At the second w. p. b., a tangential excision of the burns at the thorax and the left arm were also covered with 1065 cm² of GPA.

The results obtained at the third w. p. b. showed good evolution: the GPA at the level of the thorax, stomach, and arm (excluding the shoulder) had taken very well. 390 cm² of GPA were applied to the arm and the thigh.

At the fourth w. p. b. the evolution at the level of the arms, thigh, face, and thorax was very favorable (no infection, no complications, and good re-epithelialization). The shoulder was treated with 80 cm² of GPA. Two days later, the left part of the thorax was treated with 120 cm² of GPA. The good evolution of the burns required no grafting; there were no infection, and no complications. At the fifth w. p. b. of GPA application the right arm had almost healed, there were some adherent GPA. The skin of the left arm was swollen. On the thorax, there was good evolution; however, fibrous in some places. On the leg, the wound was tidy. 290 cm² of GPA were again applied on the open areas to improve the angiogenesis. The evolution at the sixth week showed complete healing of the right arm. Only a small zone (1.5 cm²) of the GPA of the face had not healed. On the anteromedial surface of the left knee, the arm, and the thorax there were three small zones that had not healed. To prepare the wound bed for autografting, 505 cm² of GPA were applied to the thorax and the left hand. Three days later a sandwich technique was performed on the thorax, the left arm, and the left leg (after one month of the treatment with GPA). There was good granulation tissue in the wound bed which was ready for autografting (fig. 3). The final autograft took after one week was 100%. However, a contracture in the elbow and axilla was appearing, which required prolonged splinting.

Case 4: B.S., 11 years old.

The 11 years old patient was hospitalised in the HUDERF emergency unit after a traffic accident. Upon physical examination, the patient presented a very deep dermabrasion of the lateral surface of the buttock (5*4 cm, 2 cm deep). He also had a dermabrasion of the subcutaneous tissue on his back, right leg, and left heel (9% of the body surface). The patient was treated with Flammacerium® dressings. At the second

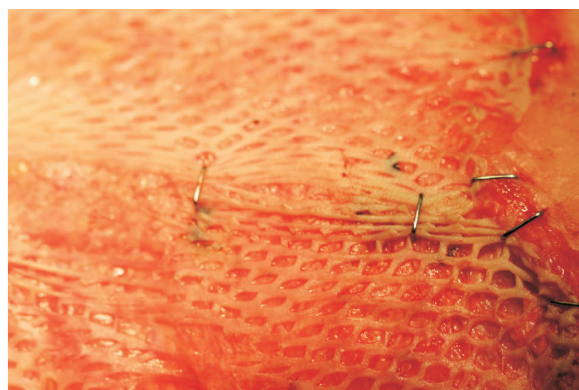
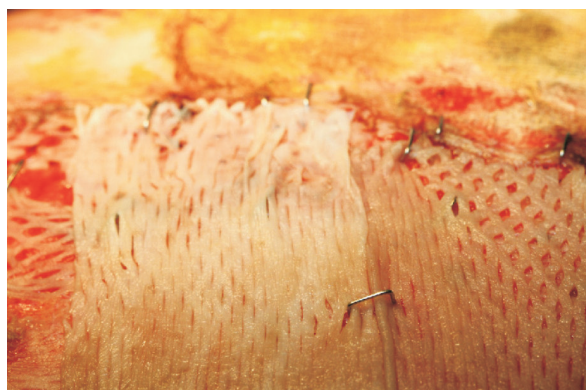


Fig. 2. The sandwich technique.

CLINICAL CASES

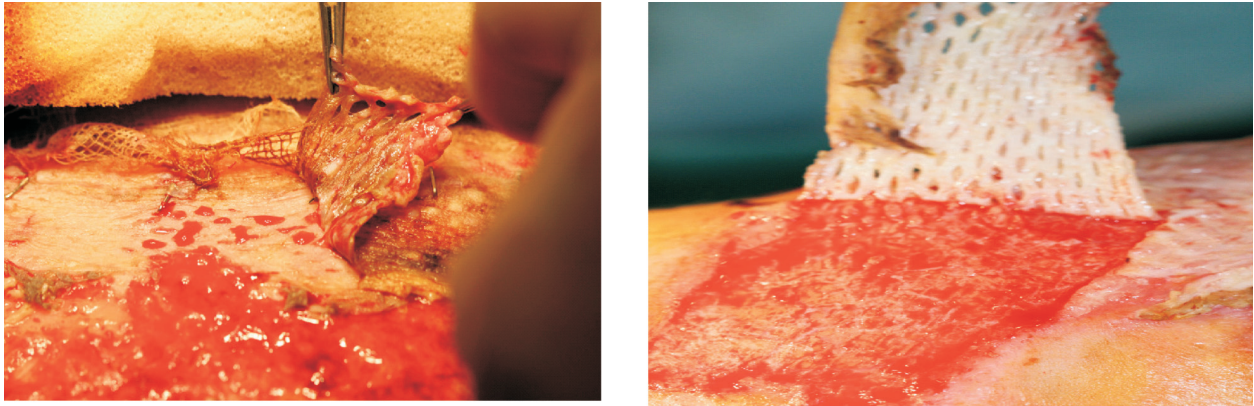


Fig. 3. The allografts applied on the chest were very well taken: no infection, good revascularisation.

Table 1

Postoperative results

Name Age	Patient T. 5 years			Patient N. 1 year			Patient L. 2 years								Patient B. 11 years	
TBSA %				30%			40%									
Total Body Surface Area	15% Width - 20 cm, Height - 15 cm, Undermining - 4 cm														9%	
III degree %				5%			15% (arms, left leg, thorax)									
Etiology	Necrotising fasciitis (Fournier syndrome)			Flame burn			Flame burn barbecue								Traffic accident	
Localisation	Inguinal region, left hypogastric			Right leg, right thigh, right thorax			Face, neck, thorax, upper limb, left thigh								Right gluteal region	
Number of operation	3			3			8								2	
Part of the body treated with the allografts	RI, RH	RI, RH	RI, RH	L T Th	T	L	Fc	Ab, T, A	A, Th	Sh	T	OA	T, A	T, A, L	F, H, Th	F, Th
Quantity of allografts, cm ²	1310	230	90	195	90	90	260	1065	390	80	120	290	505	445	360	120
Postoperative results:																
% of Remaining wound	30 +/-	10 +	0 +	30 +/-	15 +/-	2 +	0 +	5 +	0 +	0 +	0 +	0 +	0% +	0% +	50% +/-	5% +
Adherence	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haematoma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Revascularization	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infection	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Granulation Tissue																
-good	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-fair																
-absent															+	
Epithelialization	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+
Take rate, %	70	90	100	70	85	98	100	95	100	100	100	100	100	100	50	95
Complications	---			Hypertrophic scar, contracture			Contracture at the elbow and axilla								---	
Final grafts take, %	100%			98%			100%								95%	
Outcome	Complete wound closure in 3 weeks			Total reepithelialisation without grafting in 4 weeks			Sandwich technique after a month of treatment with GPA. Excellent take rate								Sandwich technique after 2 weeks of treatment with GPA. Excellent take rate	

RI – inguinal region; RH – hypogastric region; OA – open areas; L – leg; Fc – face; T – thorax; A – arm; Th – thigh; Ab – abdomen; Sh – shoulder; F – foot; K – knee.

w. p. b. after debridement, the GPA was applied (360 cm²). At the third w. p. b., it was noted a complete GPA take on the heel, very good revascularisation, a 50% take on the leg, and a failure of the homografts on the buttock. The debridement was performed and GPA was changed (120 cm²). At the fourth w. p. b., the buttock wounds were covered with the autografts. There was an excellent take of the autografts - 95%, without complications (tab. 1).

Discussion

The properties of an ideal burn dressing can be summarized in four P's: protection, proteolytic effect, promotion of healing, and pain relieving. Glycerol preserved skin allograft possess several key characteristics of an ideal wound bed preparation, including good adherence to the wound bed, water vapour transport, antimicrobial characteristics, low toxicity and antigenicity, ease of application and removal, a long shelf life, and minimal storage requirements. There are other benefits of skin allograft application, such as decreased loss of water, electrolytes, and proteins. Skin allograft application also reduces pain and thus allows for exercise and ambulation, also decreasing the incidence of contractures [8].

The role of the GP skin allograft in wound bed preparation is very important: infection control; stimulation of angiogenesis; granulation tissue formation; biological dressing; wound bed preparation for skin grafting; testing of graft take.

GP skin allograft has a lot of advantages compared to cryopreserved one; it remains intact, if not vascularised, and is resistant to infection [9]. Cryopreserved skin allograft disappear if not revascularised within 3 days, and need to be changed more often, it also has no resistance to infection.

The GPA can be compared to other types of dressings such as a paraffin-impregnated dressing or silver sulphadiazine cream covered with gauze and elastic bandage. But, this kind of dressings has the following insufficiencies: long time use may be complicated by burn-wound infection and sepsis. A graft take on wound beds that have not been well prepared might end up with poor graft take. With the application of

GPA, we ensured that even in the extreme age group patients, such as children or the elderly, their wounds were optimised for the best chances of an autograft take at the first attempt [10]. Otherwise, autograft failure may lead to the grave consequence of repeated autografting with further waste of the donor sites, wound infection, sepsis, or even mortality. GPA is also considered in patients with whom frequent dressing changes have to be avoided, especially among the paediatric age group. The preserved dermal layer, even if it is thin, is crucial for spontaneous wound healing with minimal hypertrophic scarring, due to the reduced inflammatory response in the wound bed, as observed in our patients.

References

1. Mackie David P. Postal survey on the use of glycerol-preserved allografts in clinical practice. *Burns*. 2002;28:S40-S44.
2. Vloemans AFPM, Middelkoop E, Kreis RW. A historical appraisal of the use of cryopreserved and glycerol-preserved allograft skin in the treatment of partial thickness burns. *Burns*. 2002;28:S16-S20.
3. Kreis RW, Vloemans AF, Hoekstra MJ, et al. The use of non-viable glycerol-preserved cadaver skin combined with widely expanded autografts in the treatment of extensive third-degree burns. *J Trauma*. 1989;29(1):51-4.
4. Richters CD, Hoekstra MJ, van Baare J. Immunogenicity of glycerol-preserved human cadaver skin in vitro. *J Burn Care Rehabil*. 1997;18(3):228-33.
5. Vloemans AFPM, Schreinemachers MCJM, Middelkoop E, et al. The use of glycerol-preserved allografts in the Beverwijk Burn Centre: a retrospective study. *Burns*. 2002;28:S2-S9.
6. Munster Andrew M, Weiner Steven H, Spence Robert J, et al. Cultured Epidermis for the Coverage of Massive Burn Wounds. *Ann. Surg*. 1990;211(6).
7. Vehmeyer-Heeman M, Holder C. Van, Nieman F, et al. Predictors of mortality: A comparison between two burn wound treatment policies. *Burns*. 2007;33(3):167-172.
8. Horch R, Stark GB, Kopp J, et al. Cologne Burn Centre experiences with glycerol-preserved allogeneic skin: Part I: Clinical experiences and histological findings (overgraft and sandwich technique). *Burns*. 1994;20(Suppl 1):S23-6.
9. Saegeman Veroniek SM, Ectors Nadine L, Lismont Daniel, et al. Short- and long-term bacterial inhibiting effect of high concentrations of glycerol used in the preservation of skin allografts. *Burns*. 2008;34(4):205-211.
10. Horch Raymund E, Jeschke Marc G, Spilker Gerald, et al. Treatment of second degree facial burns with Allografts - preliminary results. *Burns*. 2005;31:597-602.



Corpi străini în tractul digestiv. Reviu al literaturii. Caz clinic

*R. Șcerbina, Gh. Ghidirim, V. Manea, I. Vlad, I. Onufrei, E. Beschieru, Gh. Frunze

Department of Surgery No. 1 „Nicolae Anestiadi”, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
National Centre of Scientific Practical for Emergency Medicine
1, August 31 Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: + 37322710774. e-mail: romeo_scerbina@yahoo.com
Manuscript received December 22, 2011; revised February 02, 2012

Foreign Bodies of Digestive Tract. Literature review. Case reports

This work presents the literary review of foreign bodies of the digestive tract: classification, complications, and the indications for endoscopic and surgical treatment. The experience, diagnosis and treatment of 17 patients in the National Center of Scientific Practice for Emergency Medicine was presented depending on the size, location, and amount of time taken before seeking medical care and associated pathology. The authors also mention the importance of endoscopic treatment. Surgical treatment is indicated in case of the failure of the endoscopic treatment and in absence of foreign body movement during X-ray investigations. The problems of the diagnosis and tactics in this pathology were discussed.

Key words: digestive tract, the foreign bodies, diagnosis, surgical and endoscopic tactics.

Инородные тела пищеварительного тракта. Литературный обзор. Клинические случаи

Авторы приводят литературный обзор, посвященный инородным телам пищеварительного тракта: классификацию инородных тел, осложнения, показания к эндоскопическим и хирургическим методам лечения. Далее приводится опыт Научно-Практического Центра Ургентной Хирургии в диагностике и лечении инородных тел пищеварительного тракта у 17 больных, их характеристика, методы диагностики и лечения в зависимости от размеров, локализации, времени обращения к врачу, сопутствующей патологии. Обоснованно утверждается, что основным методом лечения является эндоскопический. Хирургическое лечение применяется только при невозможности эндоскопического удаления инородных тел и отсутствии их продвижения по пищеварительному тракту при повторном рентгенологическом наблюдении.

Ключевые слова: пищеварительный тракт, инородные тела, диагностика, хирургические и эндоскопические методы.

Orice corp străin, ajuns în tubul digestiv prin ingerare, introducere involuntară sau accidentală, poate provoca accidente fie în locul unde s-a fixat, fie pe traectul migrării sale. Copilul mic dorește să afle „gustul” tuturor obiectelor. Problema majoră o constituie obiectele, jucăriile alcătuite din piese detașabile, de dimensiuni mici, care pot fi înghițite accidental. Posibilitatea obiectului de a trece prin tractul digestiv este determinată de dimensiune, formă și vârful acestuia. Zonele de îngustări fiziologice ale tractului digestiv – cricoidiana, îngustarea suprabronhoartică, cardia, pilorul, duodenul, ansa Treitz și valva lui Bauhin – din acest punct de vedere sunt considerate locuri anatomice problematice. Impactarea obiectelor în esofag reprezintă o urgență chirurgicală majoră și presupune o intervenție endoscopică. În acest caz nu este indicată împingerea acestuia spre/în stomac. Dacă obiectul neînghițit a ajuns la nivelul stomacului în 95% cazuri, el va trece spontan prin tractul gastrointestinal și va fi eliminat prin defecație timp de 24-48 de ore. În 10-20% cazuri este necesară intervenția non-chirurgicală, iar la 1% cazuri este indicată înlăturarea chirurgicală. Extrem de rar se poate atesta decesul secundar ingestiei de corp străin.

Clasificarea corpiilor străini

1. Obiecte rotunde, ovale (fise, nasturi, bile, ace cu gămălie, monede, agrafe, scobitoare, etc.) nu necesită internarea și urmărirea în spital a pacientului. Se recomandă urmărirea macroscopică a scaunului. Internarea este indicată numai în caz de vomă, dureri abdominale, hemoragii sau, dacă după 4-5

zile obiectul nu s-a eliminat spontan. În caz de vomă incoercibilă, dureri abdominale, scaune cu sânge este indicată EFGDS. Dacă obiectul a trecut prin stomac, îndepărtarea necesită o explorare chirurgicală. În cazul pacientului asimptomatic, el trebuie supravegheat timp de 4-5 săptămâni.

2. Obiectele ascuțite, cu vârfuri tăietoare necesită urmărirea spitalicească a pacientului. Prescrierea unui regim dietetic sau administrarea medicamentelor cu efect purgativ nu este necesară. Obligator se va examina macroscopic fiecare scaun. Obiectele radioopace se vor urmări prin examinări radiografice repetate. Vomele, durerile abdominale, sângerările indică EFGDS. După părerea lui Cseni Tomas [4] ingestia unui ac, a acului cu gămălie, a cuielor, nu necesită intervenție chirurgicală, pentru că aceste obiecte pot fi eliminate spontan (din 132 de cazuri, niciunul n-a necesitat intervenție chirurgicală).

3. Probleme majore sunt cauzate de ingestia obiectelor lungi: creioane, stilouri, os de pui, dar care, după părerea aceluiași autor, nu necesită intervenție chirurgicală.

4. O importanță majoră o au bateriile de tip disc, care sub efectul sucului gastric „explodează” la nivelul stomacului, iar acizii eliminați din baterie perforează peretele organului.

Categoriile susceptibile pentru ingestia de corpi străini sau impactarea bolusului alimentar sunt:

- copii (vârsta - 6 luni - 6 ani);
- adultți;
- tulburări psihice;
- retard mintal;

- consumatori cronici de etanol;
- edentați – risc de ingestie a protezei dentare;
- stenoze digestive înalte – (esofagiene: inel Schatzky, stenoze maligne);
- istoric de intervenții chirurgicale la nivelul tubului digestiv;
- accidental (ex. oase de pește);
- instituționalizați (ex. pușcăriași).

Complicațiile cele mai frecvente asociate ingestiei de corpi străini sunt reprezentate de impactare, perforație și obstrucție, mai ales în zonele de îngustări fiziologice: zona mușchiului cricofaringeu, valva ileocecală. În unele cazuri, o mediastinită sau o pleurezie purulentă pot fi primul semn de manifestare a unui corp străin înghițit, care perforază peretele esofagian.

Evaluare inițială:

- studierea atentă a anamnezei este foarte importantă în detectarea momentului ingestiei și a identificării tipului de corp străin (ascuțit sau rotund) sau plasarea accidentală sau voluntară a unor corpi străini rectali. Localizarea durerii poate indica zona impactului acestuia. Uneori este imposibil de a localiza impactarea corpului străin;
- examenul căilor respiratorii este prioritar;
- perforația esofagiană proximală este însoțită de obicei de crepitații, edem, eritem în regiunea gâtului/toracelui superior;
- prezența semnelor de abdomen acut sau obstrucție intestinală necesită o evaluare chirurgicală de urgență cu intervenție promptă;
- după anamneză și examen clinic este necesară examinarea de urgență radiologică toracică și abdominală în două incidente. Se evită administrarea de substanțe de contrast *per os*. În anumite situații un examen computer tomografic ar fi necesar.

Management postdiagnostic

Reguli generale

Intervenția terapeutică de urgență este necesară în următoarele situații (tab. 1):

- prezența unui obiect ascuțit/tăietor în esofag;
- ingestia și prezența în esofag a unei baterii tip disc cât și a plasării acesteia la nivel gastric sau duodenal;
- impactarea indiferent de tipul obstacolului cu imposibilitatea pacientului de a gestiona secrețiile salivare.

Centrul de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni [1]. Corpii străini, indiferent de natura lor, prezenți la nivel esofagian se vor îndepărta în maximum 24 de ore de la prezen-

tare. În cazul, în care nu se cunoaște cu exactitate momentul ingestiei corpului străin, este indicată convocarea consiliului chirurgical și efectuarea endoscopiei digestive cu sedare și protecția căilor aeriene superioare (intubare orotraheală). Pentru recuperarea corpilor străini situați deasupra mușchiului cricofaringeu pacienții se vor adresa unui serviciu ORL.

Echipamentul necesar:

- endoscop standard sau terapeutic;
- overtube (protejează căile respiratorii, permite pasaje multiple, protejează mucoasa la recuperarea obiectelor ascuțite);
- capișon latex de protecție pentru extracția corpilor străini;
- pense aligator, ansă polipectomie, polip grasper, sondă Dormia, ansa Roth.

Terapia specifică:

- pentru impactarea bolusului alimentar la nivel esofagian cu obstrucție totală, indiferent de localizare, este necesară o intervenție endoscopică de urgență;
- administrarea intravenoasă a 0,5-1 mg glucagon, producând relaxarea esofagului și un eventual pasaj spontan al bolusului impactat;
- inițial se va verifica endoscopic locul impactării bolusului;
- ulterior se va efectua îndepărtarea lui în bloc sau prin secționarea bolusului impactat;
- îndepărtarea în bloc cu o ansă de polipectomie sau coșuleț Dormia. În această situație este necesară o precauție la pasajul laringelui pentru a nu obstrua accidental căile aeriene superioare;
- pentru obiectele boante, rotunde se va utiliza ansa Roux, pense aligator sau anse de polipectomie;
- obiectele ce nu pot fi recuperate în esofag pot fi împinse în stomac sub control endoscopic și extrase mai ușor la acest nivel;
- obiectele boante ce au ajuns la nivel gastric pot fi abordate și conservator, fiind eliminate fiziologic într-un termen de la 4-6 zile până la 6-4 săptămâni. În acest caz se va efectua controlul săptămânal până la eliminarea obiectului.

În următoarele situații este indicată terapia endoscopică sau chirurgicală:

- prezența obiectelor cu diametrul de peste 2-2,5 cm (nu pot traversa pilorul);
- prezența obiectelor ce rămân în stomac timp de 3-4 săptămâni;
- baterii disc, datorită pericolului lezării mucoasei digestive;

Tabelul 1

Intervalul optim pentru efectuarea endoscopiei digestive cu recuperarea corpilor străini esofagieni

Corp străin	Localizare	Timpul optim pentru terapie endoscopică/ore
Obiecte rotunde	Porțiunea superioară	4-6
Obiecte rotunde	Porțiunea inferioară	12-18
Bolus alimentar	Obstrucție completă, indiferent de localizare	urgent
Bolus alimentar	Obstrucție incompletă, indiferent de localizare	8-10
Obiecte ascuțite tăietoare	Indiferent de localizare	Urgent, maxim 4-6 ore

- atunci când un obiect se regăsește în același loc la două radiografii abdominale consecutive la distanță de o săptămână se recomandă intervenția chirurgicală;
- prezența obiectelor lungi (peste 6 cm);
- prezența obiectelor lungi (periuțe de dinți, lingurițe) nu pot traversa pilorul și duodenul și trebuie îndepărtate;
- este indicată utilizarea unui overtube pentru protecția căilor respiratorii superioare;
- este indicată utilizarea anselor, sondelor tip Dormia pentru recuperarea obiectelor lungi, acestea vor fi retrase după prindere în interiorul overtubului, iar ansamblul endoscop-overtube, corpii străini vor fi retrași în bloc;
- prezența obiectelor ascuțite/tăietoare;
- prezența obiectelor ascuțite la nivelul tubului digestiv și, în special, la nivel esofagian reprezintă o urgență medicală/endoscopică;
- rata complicațiilor după pasajul gastric poate ajunge la 35% cazuri și din acest motiv corpii străini trebuie extrași ori de câte ori sunt accesibili endoscopic;
- prezența obiectelor ascuțite ce au efectuat pasajul gastro-duodenal și care nu au fost eliminate timp de 72 de ore necesită o intervenție chirurgicală;
- obiectele ascuțite vor fi extrase cu vârful în jos;
- este indicată utilizarea overtubului sau a capișoanelor de latex pentru protecția căilor aeriene superioare și a mucoasei digestive;
- baterii tip disc;
- datorită riscului crescut de necroză de lichefacție și perforație rapidă, ele trebuie înlăturare cât mai rapid;
- este indicată utilizarea sondelor tip Dormia sau a anselor Roth;
- împingerea în stomac ar fi utilă atunci când corpii străini nu pot fi abordați în esofag;
- în cazul pasajului la nivel piloric se recomandă efectuarea radiografiilor abdominale de urmărire timp de 3-4 zile;



Fig. 1. Corp străin în intestinul rect.

- se recomandă administrarea purgativelor pentru o eliminare rapidă;
- prezența pachetelor cu narcotice;
- datorită riscului de deces, în cazul rupturii pachetelor cu narcotice, intervenția endoscopică este contraindicată;
- se recomandă urmărirea sau intervenția chirurgicală dacă nu sunt eliminate spontan sau se suspectează ruptura acestora.

O mențiune specială trebuie acordată *corpilor străini rectali*. Pentru corpii străini, care au străbătut tubul digestiv, rareori sfincterul anal mai constituie un obstacol. Sâmburii de cireșe sau cojile de semințe de floarea soarelui, înghițite în cantități mari, pot forma uneori un fecalom imens, foarte dur, aderat, un corp străin oprit în rect, producând fenomene de subocluzie sau chiar ocluzie mecanică totală. În aceste cazuri se face o dilatație anală și se fărâmițează fecalomul cu o pensă-clamp după care, printr-o spălătură efectuată cu irigatorul, se elimină cantități mari de fecale întărite, amestecate cu sâmburi sau coji. Extremitatea ruptă a unui termometru sau a unei canule de ebonit, scăpată în timpul unei clisme pot constitui uneori corpi străini rectali. Extragerea lor se face sub anestezie, după dilatări anale. Corpii străini rectali se extrag, ori de câte ori este posibil, pe cale naturală, sub anestezie generală, prin dilatarea sfincterului anal se încearcă înlăturarea acestora cu ajutorul unei pense cu vârf bont, pentru a nu leza pereții rectali. Dacă corpul străin este inaccesibil prin lumenul rectal, se va recurge la o laparotomie care ne permite fie să-l împingem până în dreptul anusului, de unde îl vom extrage, fie să-l extirpăm direct prin rectotomie. Ultimul acces este folosit doar în cazuri excepționale.

Între anii 2007 – 2011 în CNȘPMU au fost internați peste 20 300 de pacienți cu patologii chirurgicale (cifra fiind aproximativ datorită unei contabilizări incomplete și a imposibilității de a monitoriza pacienții, care având corpi străini ai tractului digestiv superior, după înlăturarea acestora refuză internarea). În acest interval de timp au fost spitalizați 17 pacienți cu diferiți corpi străini, ceea ce prezintă 0,08% din numărul celor spitalizați. Au predominat corpii străini ai tractului digestiv superior – 10 pacienți, 7 pacienți au prezentat corpi străini ai rectului. Femei au fost 3, iar bărbați 14 (aproa-



Fig. 2. Corp străin. Ocluzie intestinală înaltă.



Fig. 3. Corp străin în intestinul rect. Faloimitator.

pe de 5 ori mai mulți). Conform vârstei pacienții s-au plasat în limitele de 20 – 83 de ani, cu o medie de 50 ani. În cazul nostru 7 pacienți erau tineri, iar alții 6 – de vârstă înaintată și 4 - de vârstă medie. Printre corpii străini depistați au fost: un fragment de furculiță în stomac – 1 caz; bol alimentar – 2 cazuri; os tubular de pasăre în esofag – 1 caz; os plat de pasăre în esofag – 1 caz; os plat de miel în treimea superioară a esofagului – 1 caz; un fragment de proteză dentară în stomac – 1 caz; o pungă de polietilenă – 1 caz la nivelul ascendentului; instrument stomatologic de 6 cm în stomac – 1 caz; ac de cusut în intestinul subțire – 1 caz; fragmente de sârmă, cuie în stomac – total 7 la număr – 1 pacient; corpi străini ai rectului: faloimitator – 2 cazuri (fig. 3), dop de deodorant – 1 caz; flacon de deodorant - 1 caz, pisălog de lemn – 1 caz (fig. 1); sticlă de 200 ml – 1 caz. Printre cauzele, care au dus la ingerarea corpurilor străine au fost: accidental – 9 cazuri, doi dintre ei au suportat în antecedente ictus cerebral cu dereglări de gluțemie; perversiuni sexuale la 6 pacienți, în 2 cazuri introducerea premeditată a obiectelor la persoane instituționalizate. Tabloul clinic a fost predominant de dureri – 17 pacienți. La 2 pacienți cu bol alimentar s-a conturat tabloul clinic de ocluzie înaltă și insuficiență respiratorie. La o pacientă cu ingerarea unei punge de polietilenă a persistat tabloul clinic de ocluzie intestinală joasă (fig. 2). La doi pacienți cu corpi străini ai stomacului s-a declanșat și sindromul hemoragic minor (hematemeză și eliminări de „zaț de cafea”) fără tulburări hemodinamice și reacție a indicilor de laborator, ce ar impune o tactică chirurgicală activă. Prezența corpurilor străine în tractul digestiv superior a fost confirmată prin examen radiologic în 6 cazuri. Examenul endoscopic a stabilit diagnosticul în 7 cazuri, fiind urmat de extragerea lor în 5 cazuri. La 4 pacienți corpii străini au fost supravegheați radiologic până la evacuarea lor peste 72 de ore – 2 cazuri, în alte 2 cazuri - în ziua a 3-a și a 4-a.

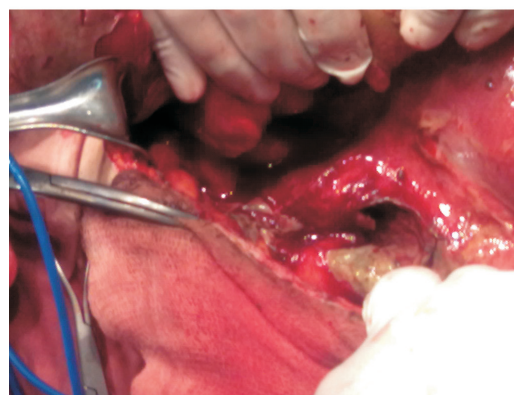
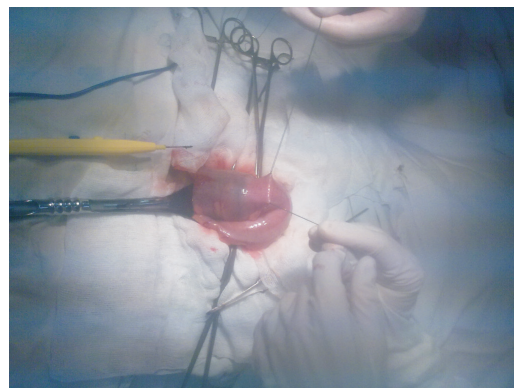


Fig. 4. Secvențe intraoperatorii.

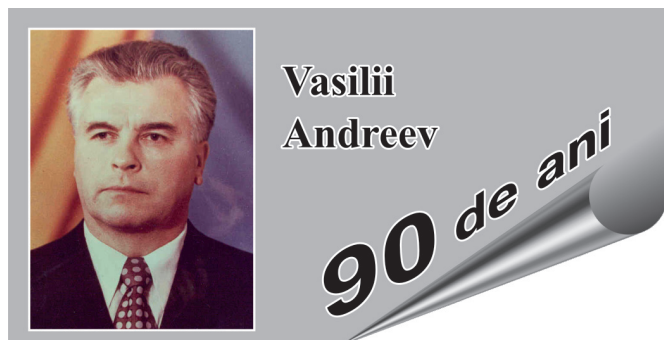
În 4 cazuri, datorită ineficienței tratamentului endoscopic și medicamentos, incluzând o alimentare specială (un caz de fixare a unui ac la nivelul ileonului, care a rămas nemișcat și peste 3 zile de supraveghere radiologică cu apariția semnelor unei colecții purulente – febră, accentuarea durerilor) s-a indicat un tratament chirurgical (fig. 4).

Concluzii

Corpii străini în tractul digestiv reprezintă o patologie răspândită. Metodele de diagnostic, tactica chirurgicală diferă de la caz la caz, de la intervenția endoscopică urgentă și supravegherea radiologică, până la eliminarea spontană. Atunci când corpul străin nu se deplasează în tractul digestiv, când la trei radiograme consecutive obiectul este plasat la același nivel, se va efectua laparotomia, urmată de entero- sau colotomie cu extragerea acestuia sau, în anumite cazuri, cu deplasarea prin intestin până la orificiul anal și înlăturarea fără deschiderea lumenului intestinal.

Bibliografie

1. Corpi străini tract digestiv superior. Protocol de diagnostic și tratament. Centrul de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, 2000.
2. Ardelean Horațiu. Colecții de chirurg. Spitalul de copii „Louis Țurcanu”. Timișoara, 2004.
3. Ghid medical. Sănătatea copilului. Boli gastrointestinale. Corpii străini rectali. 2002;3.
4. Cseni Tamas. Corp străin în tractul gastrointestinal. Protocol de diagnostic și tratament. 2007.



Родился 6 марта 1922 года, в семье крестьянина Демянского района Петербургской губернии, Ленинградской области России. В связи с репрессированием отца органами НКВД в 1937 году и материальными трудностями пришлось прервать обучение в средней школе и поступить в Новгородское медицинское училище на фельдшерское отделение, где платили небольшую стипендию. После учебы приходилось ещё подрабатывать на разных работах.

После окончания в 1941 году Новгородского медицинского училища и в связи с началом войны, военкоматом был призван в ряды Красной Армии и направлен 8 июля 1941 года на Северо-Западный фронт в качестве солдата. В августе 1941 года был назначен фельдшером Стрелкового батальона, позднее дивизиона и санчасти бригады реактивных минометов на Ленинградском фронте.

В составе Второго Украинского фронта участвовал в освобождении чешского города Брно и австрийской столицы Вены от фашистских войск. За оказание помощи и своевременную эвакуацию раненых с огневых позиций в госпиталь под непрерывными бомбежками фашистской авиации, командованием был награжден орденом «Красной звезды». В общей сложности, за участие в боевых действиях во время Второй Мировой войны В. Н. Андреев награжден тремя орденами и 22 медалями.

После войны, в 1947 году поступил и в 1953 году окончил лечебный факультет Львовского медицинского института. Был зачислен в клиническую ординатуру, а позже переведен в ассистенты кафедры факультетской терапии института в г. Львове, под руководством профессоров В. Х. Василенко, Н. А. Кевдина, С. В. Олейника подготовил и защитил кандидатскую и докторскую диссертации. По теме кандидатской диссертации В. Н. Андреев определил, что объем циркулирующей крови (ОЦК) не играет решающей роли в развитии гипертонии. Так, у большинства больных с артериальной гипертонией ОЦК был уменьшен, и это уменьшение прогрессировало параллельно стадии болезни и возраста больных. Уменьшение ОЦК расценивалось как компенсаторная реакция организма для облегчения работы сердца на усиливающееся сопротивление тока крови со стороны периферических сосудов. Было установлено, что функция депо органов крови у многих больных артериальной гипертонией и повышенным артериальным давлением на нагрузки (физическая, термическая и др.) оказалась извращенной, т. е. ОЦК на нагрузки должен увеличиваться, а он у многих больных еще больше уменьшался. После лечения, нормализации или значительного снижения артериального кровяного давления ОЦК увеличивался, а функция депо крови органов нормализовалась.

По теме докторской диссертации была дана клиническая оценка многим гипотензивным лекарствам, применяемым при лечении и профилактике обострений артериальной гипертонии,

в зависимости от стадии болезни и возраста больных в клиничко-поликлинических условиях. В. Н. Андреев установил, что почки включаются в патогенетический процесс уже на ранних стадиях заболевания (уменьшается почечный кровоток, плазматок, усиливается почечное сосудистое сопротивление).

Профессор В. Н. Андреев организовал и заведовал кафедрой госпитальной терапии, внутренних болезней, субординатуры в Актюбинском, Полтавском и Кишиневском медицинских институтах.

Научная направленность сотрудников кафедр была, в основном, по проблемам реабилитации больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца разных возрастов в клиничко-поликлинических условиях, с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе и курортного лечения (Миргород, Полтавской обл., Украина), хроническими заболеваниями внутренних органов среди рабочих промышленных предприятий г. Кишинева (хоздоговорные работы). По вышеуказанным проблемам профессор В. Н. Андреев подготовил 11 кандидатов и 2 докторов медицинских наук.

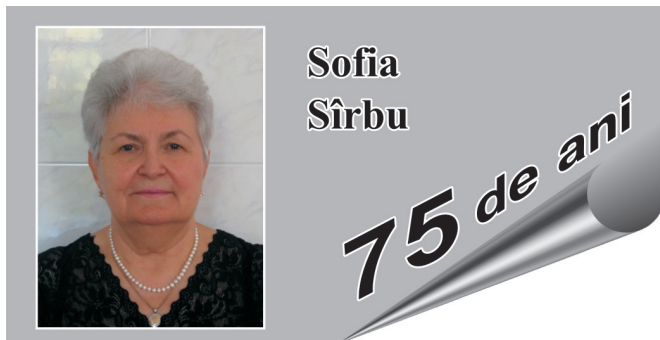
Лично профессором В. Н. Андреевым опубликовано три книги на медицинские темы и более 185 научных статей, рефератов, лекций, методических пособий по различным проблемам внутренней медицины. За 10 лет заведования кафедрой в г. Кишиневе, совместно с сотрудниками кафедры, установлены нормы показателей липидов крови (общий холестерин и холестерин-овые фракции) характерные для здоровых жителей г. Кишинева старше 60 лет, опубликованы несколько десятков научных работ, методических пособий, монографию.

На протяжении всей педагогической деятельности профессор В. Н. Андреев читал студентам лекции на высоком научном уровне с демонстрациями больных, принимал активное участие во всех Всесоюзных международных и республиканских научных форумах. Ученики профессора В. Н. Андреева – доктора, кандидаты медицинских наук возглавляют кафедры не только в Республике Молдова, но и в странах ближнего зарубежья.

В журналах «Здравоохранение», «Медицинский курьер» были опубликованы статьи по возрастным изменениям, особенностям течения и лечения, наиболее распространенных заболеваний внутренних и других органов у больных пожилого и старческого возраста, тем самым оказав методическую помощь врачам-гериатрам, терапевтам, кардиологам и другим врачам. В газете «Тайны Здоровья» в течение 2007-2011 годов профессором В. Н. Андреевым опубликовано для населения более 20 статей по профилактике внутренних заболеваний.

Профессору В. Н. Андрееву присуще трудолюбие, чуткость, высокая эрудиция, разносторонность интересов, скромность, принципиальность. В течение 70 лет врачебной деятельности профессором В. Н. Андреевым была оказана медицинская помощь сотням тысяч больным. За многолетнюю плодотворную деятельность профессор В. Н. Андреев отмечен многими благодарностями и грамотами. Являясь консультантом кафедры внутренних болезней № 3, профессор В. Н. Андреев полон намерений консультировать и участвовать в проведении научных исследований на кафедре. От всех сотрудников университета поздравляем профессора В. Н. Андреева с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, успехов в творческой деятельности и долголетия.

**И. И. Абабий, д.м.н., профессор, академик
Ректор Государственного Университета Медицины
и Фармации имени Николая Тестемицану**



Un promotor al profesionalismului înalt, care a reușit un zbor măiestrit spre culmile științei stomatologice, este profesorul universitar, dna Sofia Sîrbu.

S-a născut la un început de gerar, la 6 ianuarie 1937, în satul Izvoare, județul Orhei, Moldova. După absolvirea școlii medii din s. Chiperceni în 1954, susține examenele de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău și, împreună cu alți 24 de studenți, își face studiile la Harkov (Ucraina), la Institutul de Medicină și Stomatologie. În 1959 și-a început activitatea profesională la Policlinica Stomatologică din Chișinău.

Deoarece în 1959, în componența Institutului de Medicină din Chișinău a fost inaugurată Facultatea de Stomatologie și a apărut necesitatea pregătirii cadrelor didactice, prin ordinul Ministerului Sănătății, dna Sofia Sîrbu a fost înmatriculată în ordinatura clinică la Catedra Stomatologie Terapeutică a Institutului de Medicină din or. Kiev (mai 1960 – iunie 1961).

La 1 iulie 1961 este rechemată pentru a organiza procesul de studii și baza tehnico-materială a catedrei Stomatologie Terapeutică. La 17 decembrie 1962, dna profesor Sofia Sîrbu, prin ordinul rectorului, este numită șef catedră Stomatologie Terapeutică, pe care a condus-o până în decembrie 1986, fiind eliberată din propria inițiativă.

În 1967 a susținut cu succes teza de doctor în științe medicale; în 1972 i s-a conferit titlul de conferențiar, iar în 1998 - de profesor universitar. În anul 1973 a efectuat un stagiul timp de 10 luni la Universitatea din Toronto, Canada. Dna profesor Sofia Sîrbu acordă o deosebită atenție ameliorării nivelului de pregătire a cadrelor și sporirii asistenței stomatologice în republică. În anii 1975-1987 a activat în calitate de președinte al Asociației medicilor - stomatologi din R. Moldova, care a fost apreciată de Consiliul Științific al Ministerului Sănătății ca una dintre cele mai rezultative societăți medicale.

Din inițiativa dnei profesor Sofia Sîrbu și cu participarea ei activă, în 1978 a fost organizată și deschisă Clinica Stomatologică universitară – Centru metodic, consultativ și de pregătire a cadrelor în Republica Moldova. De la fondarea ei și până în 1988, Dumneaei s-a aflat în postura de director al acestei clinici.

Incontestabilă este contribuția doamnei Sofia Sîrbu la formarea colectivelor catedrei Stomatologie Terapeutică și Clinicii Stomatologice, a complexului metodic-didactic al acestor subdiviziuni, care asigură pregătirea la un nivel înalt al stomatologilor. Aptitudinile didactice și manageriale ale doamnei Sofia Sîrbu s-au manifestat plenar în exercitarea funcției de decan al Facultății Stomatologie, în perioada 2 iulie 1986 – 1 martie 1993, când a participat la elaborarea concepției de instruire continuă universitară și postuniversitară a medicilor și farmaciștilor.

Pentru competență și principialitate, exigență față de sine, de colaboratori și studenți, contribuție substanțială la creșterea calității studiilor la facultate, a fost clasată de multe ori pe locul întâi în Universitate. Dna profesor Sofia Sîrbu a contribuit, și în prezent optează pentru profilizarea procesului de studii la facultate. Din 1989, Domnia sa a organizat și realizat trecerea predării în limba română la Facultatea de Stomatologie; a participat la formarea conceptului de pregătire universitară și a elaborat primul plan de studii al Facultății Stomatologie pentru studenți și rezidenți în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”. D-ei a participat la numeroase foruri internaționale, consacrate procesului de instruire a cadrelor stomatologice. În 1992 i s-a conferit titlul de „Lucrător emerit al învățământului public”.

Activitatea fructuoasă, desfășurată de dna profesor Sofia Sîrbu, s-a soldat cu peste 150 de lucrări științifice, publicate în SUA, România, Rusia, Ucraina, inclusiv o monografie, 3 compendii, 6 recomandări metodice ș.a. A participat activ la traducerea în limba română a manualului pentru studenți la disciplina Stomatologie terapeutică. Sub îndrumarea Dnei Sofia Sîrbu au fost pregătite și susținute 2 teze de doctor în medicină și peste 20 de teze de diplomă.

Pentru lucrarea „Справочник по фармакотерапии основных стоматологических заболеваний”, împreună cu alți coautori, în 1996 i s-a decernat Premiul de Stat al Republicii Moldova în știință și tehnică.

Activitatea didactică a Dnei profesor Sofia Sîrbu se îmbină armonios cu participarea sa activă la viața socială. De 3 ori (1982, 1984, 1987) a fost aleasă deputat al Consiliului orașenesc Chișinău de deputați ai poporului pe circumscripțiile 76, 65 și 86, iar portretul Dumneaei a fost expus pe Tabla de Onoare a or. Chișinău. Pentru munca prodigioasă este decorată cu medalia „Pentru vitejie în muncă” (1989) și ordinul „Gloria muncii” (2007).

În calitate de delegat a participat la lucrările celor 5 congrese postbelice ale stomatologilor din Uniunea Sovietică: IV (1962), V (1968), VI (1975), VII (1981) și VIII (1987). Dna profesor Sofia Sîrbu a participat la Congresul Național al dentiștilor din Canada (Vancouver, 1973) și la conferința dentiștilor provinciei Ontario (1973).

Și în prezent, odată cu activitatea didactică, dna profesor Sofia Sîrbu – un exponent strălucit al vieții sociale – este membru al Comisiei de atestare a medicilor stomatologi, membru al Consiliului științific al Facultății Stomatologie, membru al Colegiului de redacție al revistei „Medicina Stomatologică”, al Consiliului Asociației medicilor stomatologi din Republica Moldova etc.

Dna Sofia Sîrbu este un pedagog și medic iscusit, cu o impunătoare experiență didactică. Prelegerile și lecțiile practice le predă cu o mare măiestrie și iscusință didactico-profesionistă. Domnia sa se bucură de un mare succes printre studenți și colegii de breaslă. Este unul dintre fondatorii Facultății de Stomatologie din Republica Moldova și a școlii autohtone de Stomatologie Terapeutică.

Cu profundă recunoștință și respect, colectivul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” vine cu cele mai frumoase și sincere felicitări, cu ocazia onorabilului jubileu, dorindu-i dnei profesor multă sănătate și noi realizări în nobila activitate de educație a tinerilor medici stomatologi. La mulți ani, dnă profesor!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Omul dedicat total activității didactice și științifice, Medicul, Profesorul universitar, Savantul și Poetul Constantin Andriuță s-a născut la 25 ianuarie 1937, în satul Măgurele, comuna Coșeni, județul Ungheni, într-o familie de țărani înstăriți.

După absolvirea școlii primare din satul natal, în anul 1952 finisează studiile de 7 clase din satul Teșcureni, iar în 1955 – școala medie din orașelul Cornești. În același an susține cu succes examenele de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea de Medicină generală, pe care o absolveste cu mențiune în 1961. Tânărul doctor Constantin Andriuță își începe activitatea de medic generalist la spitalul din satul Seliște, raionul Nisporeni, unde timp de 2 ani lucrează în calitate de medic-șef, acordând asistență medicală, de unul singur, populației de 10 mii de locuitori din 6 sate.

În anul 1963, fiind îndrumat de Ministrul Sănătății din RM, Nicolae Testemițanu, medicul Constantin Andriuță susține cu succes examenele de admitere în doctoratură la specialitatea „Boli infecțioase”, unde sub conducerea ilustrului savant în domeniul infectologiei, profesorul Isak Drobinski, efectuează cercetări științifice, care au fost materializate în teza de doctor în medicină la tema „Caracteristica clinică și de laborator a formelor atipice de hepatite virale”, fiind susținută cu succes în anul 1967.

Din 1967 doctorul în medicină Constantin Andriuță activează la Catedra Boli infecțioase în calitate de asistent, îmbinând munca didactică, curativă, științifică și cea obștească în cadrul Facultății de Medicină preventivă. Din anul 1970 până în decembrie 1984 a activat în calitate de conferențiar la aceeași catedră. A continuat să exploreze insistent și asiduu problemele hepatitelor virale și, în baza cercetărilor efectuate în anul 1982, dl conferențiar Constantin Andriuță susține teza de doctor habilitat în medicină la tema „Importanța clinică și patogenetică a izoenzimelor în hepatitele virale A și B”, devenind unul dintre specialiștii de frunte în domeniul bolilor infecțioase din Republica Moldova.

În decembrie 1984, prin concurs unional, dl C. Andriuță devine șef al Catedrei Boli infecțioase, activând în acest post până în luna septembrie 2007, ulterior, până în prezent ocupă postul de profesor universitar la aceeași catedră. În anul 1987 i s-a conferit titlul științifico-didactic de profesor universitar, fiind recunoscut ca un pedagog exigent și animator al căutărilor îndrăznețe în domeniul patologiei infecțioase. Totodată, dl profesor acordă o mare importanță activității didactice, angajându-se în elaborarea și redactarea programelor de instruire, a indicațiilor metodice, ghidurilor, pentru o pregătire mai eficientă a studenților și rezidenților în domeniul patologiei infecțioase.

Pentru facilitarea însușirii terminologiei medicale în limba română, profesorul C. Andriuță a alcătuit, pentru prima dată în sistemul de învățământ de la noi, un dicționar rus-român cu termeni, ce țin de domeniul patologiei infecțioase.

Sub conducerea Domniei sale, colaboratorii catedrei continuă să exploreze o temă de mare rezonanță pe teritoriul Republicii Moldova și nu numai – cea a hepatitelor virale. Dumnealui în premieră a studiat

foarte detaliat particularitățile clinice, epidemiologice și de laborator ale formelor atipice (fruste, anicterice, subclinice și inaparente de hepatite virale A și B; importanța clinică și patogenetică a izoenzimelor în hepatitele virale A și B). A cercetat aspectele imunologice în hepatitele virale, în diverse forme de hepatită virală delta și B acută AgHBs-negativă. Elaborările științifice au fost implementate în practica serviciilor acordate în clinica de Boli infecțioase, în alte unități spitalicești și sanitare din republică, sunt utilizate și în procesul didactic.

Domnul Constantin Andriuță a fost antrenat în multe colaborări cu colegii de breaslă în cercetarea aspectelor clinico-epidemiologice ale diferitor maladii infecțioase: febra tifoidă, dizenteria, salmonelozele, yersiniozele, rickettsiozele, toxoplasmoza, malaria, botulismul, trichinoza, holera, difteria, febra Q, infecția HIV/SIDA etc. Dumnealui a participat nemijlocit la descifrarea, localizarea și lichidarea focarelor epidemice de febră tifoidă, dizenterie, toxiiinfecții alimentare, holeră, hepatită virală A, antrax, botulism, difterie, infecție meningococică, gripă, leptospiroză etc.

Activând pe parcursul a 27 de ani (1979-2006) în calitate de infecționist principal netitular al Ministerului Sănătății, a contribuit nemijlocit la creșterea calificării profesionale a medicilor infecționiști din republică. Împreună cu administrația spitalului „Toma Ciorbă” și cu colaboratorii catedrei, pe care a dirijat-o timp de 23 de ani, a inaugurat Centrul Republican de Toxoplasmoză, secțiile de terapie intensivă, baroterapie, cabinetele de examinare ultrasonografică și de dispensarizare a persoanelor, care au suportat hepatite virale.

În cei 48 de ani de activitate la catedră, dl profesor a publicat circa 545 de lucrări științifico-didactice. Brevetul de invenție „Produs cu acțiune antivirală de origine vegetală”, obținut de profesorii C. Spănu, C. Andriuță și coautorii, a fost apreciat cu Medalia de Aur la Salonul internațional de invenție din București, 1999. Sub egida științifică a dumnealui au fost susținute 7 teze de doctor în medicină și 3 – de doctor habilitat. Domnul Constantin Andriuță a participat la circa 285 de emisiuni radio și televiziune, a publicat mai multe articole pe teme medicale în diverse ziare și reviste de profil.

Spațiul actual nu permite să redăm plenar activitatea prodigioasă a reputatului savant, punctând doar cele mai relevante funcții: infecționist principal al MS din RM, președinte al Societății infecționiștilor din Republica Moldova, președinte al Comisiei de atestare a medicilor infecționiști, președinte al Comisiei științifice în maladiile infecțioase a MS, președinte al Comisiei de Concurs a corpului profesoral a USMF „Nicolae Testemițanu”, președinte al Consiliului Științific specializat pentru susținerea tezelor de doctor și de doctor habilitat în medicină, membru al Comisiei de experți al MS, membru al Comisiei republicane a MS pentru atestare a medicilor epidemiologi, membru al Comisiei republicane extraordinare antiepidemice guvernamentale etc.

Dragostea de a rima l-a făcut pe prof. Constantin Andriuță să persevereze întru realizarea unui vis îndrăzneț: pentru prima dată printre semenii săi a publicat în limba română versuri despre bolile infecțioase, tropicale și parazitare.

Pentru activitatea sa rodnică și merituosă domnul profesor Constantin Andriuță a fost distins cu mai multe diplome și medalii. De asemenea, i s-a conferit titlul onorific de „Om emerit al Republicii Moldova” și a fost decorat cu Ordinul „Gloria Muncii”. Din 2006 domnul profesor a devenit Președinte de Onoare al Societății infecționiștilor din RM.

La aniversarea a 75-ea, întreaga comunitate universitară și medicală împărtășesc cu domnul profesor bucuria și fericirea, pe care le are la celebrarea aniversării, dorindu-i multă sănătate și prosperitate, putere, speranțe, noi realizări în toate domeniile activității sale prodigioase.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Decanul Facultății Stomatologie, șeful catedrei Chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, Pedodonție și Ortodonție, Președintele Asociației Stomatologilor din Republica Moldova, Specialistul Principal al Ministerului Sănătății, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, Ion Lupan a rotunjit o vârstă a împlinirii, a realizărilor, o vârstă frumoasă, care îți dă dreptul să etalezi cu demnitate și mândrie niște succese destul de importante, dar Cronos îți rezervează cu generozitate încă mulți ani pentru noi și noi realizări. O figură proeminentă pe firmamentul culturii medicale basarabene la început de mileniu, o personalitate eminentă și prodigioasă, care prin formarea sa ca specialist, prin talentul său managerial, prin capacitatea sa proverbială de muncă, fără îndoială, rămâne a fi un etalon al profesionalismului și un exemplu demn de urmat pentru generațiile de medici care vin.

Ion Lupan s-a născut la 19 ianuarie 1952, în satul Șestaci, raionul Rezina, într-o familie de țărani. După absolvirea școlii medii în anul 1968 și-a determinat opțiunea profesională, legându-și destinul de medicină. Prin urmare a pornit cu dârzenie și cu perseverență la Colegiul de Medicină din orașul Bălți (1970).

Anii de studii la Institutul de Medicină (1975), actuala Universitate de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au constituit o perioadă deosebită în biografia D-lui. Anume atunci a fost pusă baza viitorului succes și a capacității de afirmare deoarece viața studentească a contribuit cu prisosință la acumularea și diversificarea cunoștințelor, necesare pentru a începe o carieră profesională.

Cu mult har pedagogic a activat în calitate de profesor la Colegiul de Medicină și medic la policlinica stomatologică din Tiraspol (1975-1977), Spitalul Clinic Republican, secția de chirurgie maxilo-facială (1978-1983), Spitalul Clinic Republican pentru copii “E. Coțaga”. A organizat secția de Chirurgie maxilo-facială, unde a activat în calitate de medic, șef secție (1983 – prezent), din 2007, prin concurs, a fost ales șef catedră Chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, Pedodonție și Ortodonție a USMF „Nicolae Testemițanu”. Și-a finisat studiile la aspirantură în anul 1982, iar în 1993 a susținut teza de doctor în medicină la tema: „Uranoveloplastia – căi de ameliorare a rezultatelor clinice”. În 2004, a susținut teza de doctor habilitat în medicină la tema: „Recuperarea medicală a copiilor cu malformații congenitale ale feței”.

Perseverența, inteligența și dragostea de muncă – anume aceste calități îl caracterizează, confirmând categoria superioară de calificare profesională, pe care o deține dl profesor Ion Lupan. În 1998 i s-a conferit titlul științifico-didactic de

conferențiar universitar la catedra Stomatologie pediatrică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Este un generator de idei, un neobosit cercetător, având publicate peste 150 de lucrări științifice, dintre care circa 70 – la tema malformații congenitale ale feței, autor și coautor a 10 brevete de invenții, dintre care două au fost decorate cu medalii de aur și argint (Brussels 2007 și Thailand 2008).

Victor Hugo afirma: „Spiritul omenesc are trei chei, care deschid totul: știința, cugetarea, imaginația”. Dl profesor „ține la brâu” toate aceste chei de la „lacătul cu secrete” al instruirii, fapt care a contribuit la educarea mai multor generații de studenți, care își amintesc cu căldură de atitudinea, pe care o avea față de discipolii săi, nemaivorbind de miile de pacienți tratați și vindecați în toți acești ani.

Este președinte în exercițiu al Asociației Stomatologilor din RM și al Asociației Chirurgilor cranio-maxilo-faciali din RM; membru al Asociației Chirurgilor cranio-maxilo-faciali din Europa, membru al Asociației Stomatologilor din Europa (ERO). Din anul 2006 este numit Specialist principal în stomatologie al Ministerului Sănătății din Republica Moldova, expert în problemele de sănătate în cadrul CNEAS.

Muncind asiduu, a educat și continuă să educe savanți în stomatologie. A fost numit în calitate de consultant științific la șase competitori, dintre care doi au susținut teza de doctor în 2005 și 2009; conducător la o teză de master în managementul medical în 2008 (prima în stomatologie); recenzent oficial la susținerea tezelor de doctor la 6 competitori; membru al Consiliului Științific Specializat (ad hoc) la 5 susțineri; din 2010 – președinte în exercițiu al Consiliului Științific Specializat.

Domnul Ion Lupan îmbină organic trăsăturile unui om de știință, confirmând talentul său de cercetător, de slujitor al științei, de bun pedagog și de manager pe tărâmul Stomatologiei. Este un mentor excelent pentru colegi, medicii tineri. În orice situație este deschis pentru idei și oportunități noi. Este fondator și redactor șef al revistei Medicina Stomatologică (Republica Moldova), membru al colegiului de redacție al Revistelor de ortodonție și ortopedie dento-facială, reabilitare orală, medicină stomatologică (România), Curierul Medical (Republica Moldova).

Datorită calităților de manager, inteligent și responsabil, din 2009 devine decan și președinte al Consiliului facultății de stomatologie, membru al Consiliului Științific și Senatului USMF „Nicolae Testemițanu”. În 2008 a fost ales membru al Asambleei Academiei de Științe a Republicii Moldova.

Activitatea rodnică și prolifică a D-lui profesor Ion Lupan este apreciată cu medalia „Nicolae Testemițanu”. Domnia sa este o persoanalitate în lumea medicală, de o înaltă valoare și ținută științifică, didactică și practică, care și-a dăruit sufletul profesiei din care a făcut o reală pasiune, vocație de-o viață, pe care o slujește cu credință și cu devotament.

Ajungând la ultima creionare a portretului profesorului Ion Lupan, cu ocazia împlinirii celor 60 de ani, îi urăm multă sănătate, succese în activitatea profesională, prosperitate și realizări frumoase.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF “Nicolae Testemițanu”

Nicolai Tihonovici Starostenko – 40 de ani de nemurire

În martie, anul curent se împlinesc 40 de ani de la trecerea în neființă a profesorului N. T. Starostenko, renumit savant și clinician, unul dintre fondatorii școlii de medicină internă din Republica Moldova. Fiind originar din Ucraina, și-a legat strâns viața și activitatea de țara și poporul nostru, în primul rând prin faptul că și-a făcut studiile în clinica marelui savant internist N. D. Strajesco (Kiev), originar din Basarabia, pentru ca apoi să transmită bogatele sale cunoștințe studenților și discipolilor săi din Moldova.

După absolvirea Institutului de medicină din Kiev, N. T. Starostenko lucrează la clinica Institutului de Nutriție din Odesa în funcție de asistent (1932-1936), asistent superior (1936-1941). A ținut cursuri de gastrologie, vitaminologie și dietetică în cadrul programelor de reciclare a medicilor. În 1938 a susținut teza de doctor în medicină, iar în 1941 a prezentat spre susținere teza de doctor habilitat.

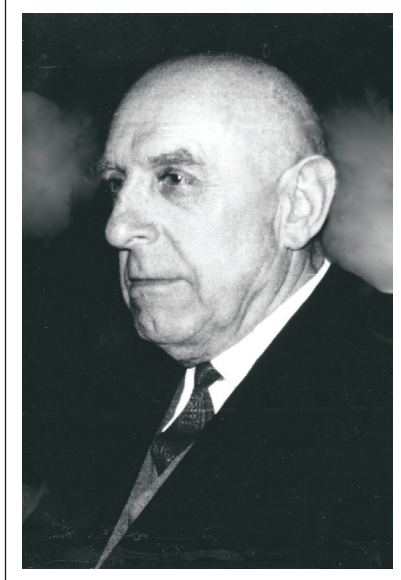
În anii 1941-1945 ai celui de al II-lea Război mondial, fiind internist superior la spitalul militar de campanie, a fost decorat cu ordinele „Steaua Roșie”, „Războiul pentru apărarea Patriei clasa II” ș.a. În această perioadă a publicat 7 lucrări științifice.

Din 12.06.1946 ajunge în postura de șef al catedrei de Medicină internă, care se numea *Факультетская терапия* (în prezent Clinica Medicală nr. 1) a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. N. T. Starostenko a fost fondatorul și conducătorul acestei catedre pe parcursul primilor 26 de ani de la fondare.

În 1950 a susținut teza de doctor habilitat, iar în 1951 i se conferă titlul didactic de profesor universitar.

Profesorul N. T. Starostenko a avut o largă sferă de activitate științifică. D-lui este autorul a 117 lucrări publicate, inclusiv a 7 monografii. Sub conducerea acestui savant ilustru au fost susținute 28 de teze de doctor în medicină și 4 teze de doctor habilitat în medicină.

De obicei, odată cu cercetările clinice se efectuau și lucrări experimentale, (cu utilizarea animalelor de laborator), îndeosebi în patologiile sistemului digestiv. Tematica cercetărilor științifice, efectuate sau dirijate de el, cuprindea: studiul distrofiei alimentare în timpul foametei din anul 1947 în Moldova (7 lucrări); al hepatitei virale și cirozei hepatice; studierea farmacodinamiei procainei (monografia prof. N. T. Starostenko în 1961 a fost publicată în New York, pentru care autorul s-a ales cu o muștrare aspră pe linia de partid și cu multe alte neplăceri); studierea rolului hipercolesterolemiei în patologia cardiovasculară (N. T. Starostenko); probleme de diagnostic și tratament al bolii ulceroase a stomacului și duodenului (N. T. Starostenko, V. Socol, R. Coșciug); a colitei cronice (A. Botnari); hipertensiunea arterială (N. T. Starostenko, A. Diordița); starea funcțională a ficatului în sindromul tromboembolic (A. Izvoreanu); hipotensiunea arterială primară (A. Diordița, L. Țurcan, V. Bodiul); a febrei reumatismale (N. T. Starostenko, V. Melnicenco, E. Șnaider); artrita reumatoidă (R. Coșciug); studiul proprietăților curative ale apelor minerale din Moldova (N. T. Starostenko, F.



Ambros, A. Secrieru, S. Iluciov, T. Moșneaga); studiul biopotențialelor electrice ale organelor interne și al punctelor biologice active de pe suprafața corpului (N. T. Starostenko, A. Secrieru, A. Botnari, L. Țurcan) etc. Rezultatele acestor lucrări au fost implementate pe larg în practica medicală.

În cadrul clinicii profesorului N. T. Starostenko erau implementate sistematic metode noi de diagnostic și tratament. De exemplu, în această clinică, pentru prima dată în Moldova a fost folosit șocul electric în tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare și ventriculare (N. T. Starostenko, A. M. Secrieru).

Savantul emerit N. T. Starostenko a fondat o veritabilă școală științifică în medicina noastră națională, tradițiile căreia au un ecou benefic și pozitiv până în zilele noastre. Discipolii acestei școli s-au manifestat în diferite domenii ale medicinii interne, au aplicat metodologia didactică, clinică și științifică.

Profesorul N. T. Starostenko a fost un pedagog exigent și un clinician iscusit. Principiile metodologice promovate de el prevedeau: principalul obiect de studiu la lecția practică și la prelegere este pacientul; respectarea strictă a ordinii și metodelor de examinare a pacientului; cunoașterea și înțelegerea etiologiei, patogeniei, semnificației simptomelor, semnelor și sindroamelor pentru diagnostic, și nu doar memorizarea lor; dezvoltarea raționamentului clinic (argumentarea tuturor procedeele de diagnostic și tratament individual); stimularea lucrului de sine stătător al studentului; atragerea studenților în activitatea științifică; exigența față de activitatea studentului și respectarea demnității acestuia.

Din inițiativa profesorului N. T. Starostenko au fost organizate noi catedre de profil Medicina internă: catedra de fiziologie, catedra de perfecționare a medicilor interniști, cursul de cardiologie, care mai târziu a devenit catedră, catedra medicină internă pentru Facultatea Stomatologie, asigurându-le cu cadre didactice bine pregătite.

În calitate de prorector și rector al Institutului de medicină, a contribuit la dezvoltarea și prosperarea *Alma mater*. În aceeași măsură a reprezentat medicina noastră la diferite foruri superioare în calitate de deputat la nivel republican și unional, consultant special în Republica Populară Chineză, participant la diferite foruri științifice.

Pentru merite deosebite N. T. Starostenko a fost decorat cu ordinele „Lenin” și „Insigna de Onoare”.

Chipul luminos al profesorului Nicolae T. Starostenko se va păstra veșnic viu în memoria noastră.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

Filip Ambros, dr. conferențiar universitar
Clinica Medicină internă nr. 1

Alexandru Izvoreanu, dr., profesor universitar
Clinica Medicină internă nr. 5

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, concluzii și bibliografie până la 10 referințe. 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, выводов и библиографии не более 10 источников. 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 and no more than 10 references.

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