

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 (Cernauți, 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)
Gropa 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)
Reenco 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 consultant
Steve Worful English consultant, Louisville, KY, USA
Joshua Boissevain English copy editor, Boulder, CO, USA



The Journal Medical Courier

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

Revista Curierul medical

Este o revistă științifico-practică acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare (certificat de înregistrare de Stat nr. 1020394 din 12.03.1993), destinată specialiștilor din toate domeniile 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 monografii, manuale, compendii.

Журнал Медицинский курьер

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

Address of Editorial Office

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



ISSN 1875-0666

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

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

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

S. Agop, O. Cernetchi	3
The Efficacy of Treatment with Valtrex of Genital Herpes in Pregnant Women Эффективность Валтрекса у беременных с генитальным герпесом	
V. Pantea, V. Ceboatarescu, V. Smesnoi	6
The Treatment of Patients with Chronic Viral Hepatitis C with Cytomix Лечение Цитомиксом больных хроническим вирусным гепатитом C	
M. K. Mustafayev, A. A. Aghayev	8
Cholesterol Control in the Policlinics in the Prophylaxis of Arterial Hypertension and Cardiovascular Morbidity Контроль холестерина на поликлиническом уровне в профилактике артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой заболеваемости	
M. Gavriiliuc, A. Grumeza, O. Șchiopu	11
Neiromidin in the Treatment of Ischemic Stroke Patients and Patients with Pathology of Peripheral Nervous System Нейромидина în afecțiunile sistemului nervos periferic și în parezele, cauzate de accidente vasculare cerebrale ischemice	
S. Buruiană, M. Robu, I. Iacovlev, I. Corcimar, L. Musteață	16
The Progress in Classification of non-Hodgkin's Lymphomas Progresul în clasificarea limfoamelor non-Hodgkin	
Gh. Cristalov, V. Culiuc, E. Guțu	21
Early Clinical Results of the Emergent Hemorrhoidectomy with Anoplasty for Prolapsed Thrombosed Hemorrhoids Rezultatele clinice precoce ale hemoroidectomiei urgente cu plastia mucoasei anale în tromboza hemoroizilor prolabați	
S. Hadjiu	26
Treatment of Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury with Brain-Derived Neurotrophic Factor Tratamentul leziunilor hipoxico-ischemice perinatale cu preparatul factor neurotrofic derivat din creier	
V. Chirila	34
Plate Fixation in Proximal Humeral Fractures and Fracture-Dislocations in 2, 3 and 4 Parts Fixarea cu plăci în fracturile și fracturile-luxații ale metafizei humerale proximale cu 2, 3 și 4 părți	
I. Palii	38
Inflammatory Mediators: Cytokines, Nitric Oxide and Endothelin-1 in Heart Failure of Children Resulting from Congenital Heart Diseases with Pulmonary Hypertension Mediatorii inflamatori: citokinele, oxidul nitric și endotelina-1 în insuficiența cardiacă la copil secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu hipertensiune pulmonară	
I. Moraru	42
The Hypoxic Precondition Action on Some Indices of the Oxidative Stress Acțiunea precondiționării hipoxice asupra unor indici ai stresului oxidativ	
L. Feghiu	46
Studiu anatomic al vaselor perforante ale gambei Anatomic Study of Perforator Vessels of the Leg	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

E. Babencu	52
Significance of Brain Natriuretic Peptide among Patients with Cardiac Dysfunction and in Pregnancy Значение мозгового натрийуретического пептида у пациентов с нарушением функции сердца и у беременных	
S. Țințari	56
Exploratory Laparotomy in Penetrating Abdominal Trauma Laparotomie exploratorie în plăgile abdominale penetrante	
S. Cobălețchii, R. Turchin, B. Topor, S. Baltaga, V. Gheorghiuța, G. Guzun, L. Chiroșca, G. Țara	60
The Anesthesia of the Brachial Plexus Anestezia plexului brahial	
V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin	63
World Experience in the Medical Emergency Service Experiența mondială în serviciile medicale de urgență	
A. Grosu, V. Ivanov, E. Anton, V. Ivanov, I. Grosu, V. Răcilă	67
Preclinical Atherosclerosis: Endothelial Dysfunction, Intima-media Thickness, Vascular Stiffness Ateroscleroza preclinică: disfuncția endotelială, intima-media, rigiditatea vasculară	

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Constantin Ețco la 70 de ani	71
Leonid Lisii la 70 de ani	72
Dumitru Șcerbatiuc la 70 de ani	73

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	74
--	----

The Efficacy of Treatment with Valtrex of Genital Herpes in Pregnant Women

S. Agop*, O. Cernetchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
20, Melestiu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37379479086. E-mail: agopsylvia@yahoo.com
Manuscript received April 15, 2011; revised June 04, 2011

Abstract

Numerous publications are devoted to different aspects of genital herpes (GH) in pregnant women, to its negative influence over the development of gestation period and the high incidence of perinatal mortality and morbidity. At the same time, the opinions over the administration of antiviral treatment in pregnant women, is controversial. **The study purpose:** To evaluate the efficacy of treatment of GH infection with Valtrex in pregnant women. **Material and method:** A retrospective study done during the years 2008-2009. The entire group of 70 pregnant women, included in the research, suffered from GH during their pregnancy period. The group was divided into 2 groups, group I - which received antiviral treatment and group II - which did not receive any antiviral treatment. **Results and discussions:** The pregnant women who have not received antiviral treatment, compared to the group I, had a higher level of recurrent miscarriages, premature births, oligo- and polyhydramnios, fetal growth retardation and placental insufficiency. In group II, 11.2% of early neonatal newborns died, the rate of neonatal morbidity reached up to 54.6%, compared to group I, where there were no neonatal deaths and the perinatal morbidity rate is of 10.5%. The study, on children who were born by the mothers infected with genital herpes and who did not receive any treatment during pregnancy, has allowed us to determine 20.3% cases of neurological pathologies, compared with group I, where we had just 3.5% cases. **Conclusions:** The high incidence of the recurrent miscarriages, perinatal mortality and morbidity, the neurologic sequelae in children who were born by women who have had GH infection during their pregnancy and did not receive any etiological treatment, allow us to advise the administration of Valtrex in antiviral treatment during pregnancy.

Key words: genital herpes, pregnancy, Valtrex.

Эффективность Валтрекса у беременных с генитальным герпесом

Многочисленные публикации посвящены различным аспектам беременности у женщин с генитальным герпесом, который имеет негативное влияние на развитие беременности, с высоким уровнем перинатальной смертности и заболеваемости. Мнение о назначении противовирусного лечения у беременных не однозначно. **Цель:** Эффективность лечения Валтрексом генитального герпеса у беременных. **Материал и методы:** Ретроспективное исследование в течение 2008-2009 года. Исследуемая группа из 70 беременных делится на две группы: I – с использованием противовирусного препарата Валтрекс и II – без лечения генитального герпеса. **Результаты и обсуждение:** У беременных, которые не получали противовирусное лечение был высокий уровень репродуктивных потерь, преждевременных родов, мало- и многоводие, синдром задержки роста плода и плацентарной недостаточности, по сравнению с I группой. Во II группе 11,2% новорожденных родились мертвыми, неонатальная заболеваемость достигла 54,6%, по сравнению с I группой, где отсутствует гибель плода и перинатальная заболеваемость составляет 10,5%. Дистанционное исследование детей, рожденных у матерей с генитальным герпесом, которые не получали никакого лечения во время беременности, позволило определить неврологические заболевания в 20,3% случаев, по сравнению с I группой в 3,5% случаев. **Выводы:** Высокий уровень репродуктивных потерь, перинатальной смертности и заболеваемости, неврологические осложнения у детей, мамы которых не получали этиологического лечения, позволяют рекомендовать назначение противовирусной терапии Валтрексом во время беременности.

Ключевые слова: генитальный герпес, беременность, Валтрекс.

Introduction

The herpes virus infectious pathology is a stringent problem of contemporary obstetrics being first placed in the perinatal morbidity and mortality structure.

The rates of maternal-fetal transmission of herpes simplex virus (HSV) in pregnant women with primary and recurrent herpes infection, is of 1.4 to 32% cases [1, 2]. In most cases, the fetus is infected during maternal viremia, via the transplacental passage of the HSV or via continually increasing cervical secretions throughout the entire gestation period. The fetal viremia will appear within 2-3 weeks after the infection, and then it will be followed by viruri and viraemia. If the transplacental infection occurs within the first 20 weeks of gestation, then in 34% cases they end up in miscarriages. If it occurs within the first 20-34 weeks, then 30% of pregnancies

get complicated and end up in antenatal fetal death, premature birth, and neurological diseases. More severe consequences occur when the infection happens within the first half of pregnancy, involving the central nervous system of the fetus, manifested by mental retardation, spastic quadriplegia and eye disorders [3, 4]. The ascending infection of the cervix is associated with the reproduction and accumulation of the virus in amniotic fluid and is manifested by polyhydramnios, intrauterine growth retardation, edema syndrome, prematurity, however the fetus is less affected than the transplacental infection. When the herpes outbreaks are present at per the via naturalis birth, the infection occurs through the superficial bruising, fetal conjunctivitis, absorption of amniotic fluids, and the penetration at the lung level causes atypical pneumonia. Due to HSV tropism of the nervous tissue, the infection

of the fetus can result in the occurrence of the hydrocephalus, microcephaly, ventricular expansion and gray matter atrophy [5, 6]. The innate herpes infection in the fetus has an incidence of one case in 5-10000 births, but the mortality in this group reaches 70%. At the same time, the surviving children suffer from severe neurological consequences. In the U.S. around 400 to 1000 children are born annually with inborn herpes infection, out of which just 15% remain healthy [7, 8, 9]. Currently, the target in the herpes infection treatment, in pregnant women, is reducing the disease's severity; to decrease the infectivity and the complications risk by inhibiting of viral replication, to stop the infection spreading, to prevent the intrauterine, intranatal and postnatal infection of the fetus. The majority of the antiviral products used in the therapy of the infections caused by herpesviruses act by inhibiting the synthesis of the viral DNA which are, from the chemical point of view, the nucleoside analogues of the purines and pyrimidines bases.

The most-used compounds in the treatment of infections caused by herpes viruses are acyclovir and its analogues - valacyclovir and gancyclovir. The recommended antiviral medications, in herpes infection, are the Valtrex pills, which is an L-valine ester of Acyclovir. In order for the acyclovir to become active it should be phosphorylated with the help of the thymidine kinase. The monophosphate is further converted into guanylate diphosphate kinase, and afterwards, by a number of cellular enzymes, is converted into triphosphate. The Aciclovir triphosphate interferes with the viral polymerase DNA and inhibits the DNA's replication. The Aciclovir is not toxic because the healthy cells cannot use it and the human DNA polymerase is not sensitive to acyclovir.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of treatment with Valtrex of GH infection in pregnant women.

Material and methods

The study was conducted within the period 2008 -2009, in the Municipal Clinical Hospital No. 1 from Chisinau, being one of a clinical controlled kind, in a group of 70 pregnant women diagnosed with recurrent genital herpes in the period of their pregnancy. The herpes infection was diagnosed by the presence of the characteristic outbreaks on the vulva, vagina and cervix, positive serological reactions in HSV, assessed by PCR and IgM. The patients included in the study were divided into two groups: I - 35 pregnant women who received antiviral treatment with 500 mg Valtrex, twice a day for 5 days, initiated from the 16th week of gestation at each spurt of herpes reactivation, and group II - 35 pregnant women who received no treatment for various reasons. It also was studied and the psychomotor development in children < 1 year of age, whose mothers suffered of herpes infection during pregnancy.

All the data were entered into an electronic database using Epi Info software, version 3.3.2 (2005). In order to estimate the significance threshold, it was calculated the T-Student test, the confidence interval and the significance threshold.

Results

The average age of pregnant women included in the study ranged between 18 and 41 years of age, the average being 29.6 ± 1.9 years of age. Among the pregnant women, included in the study, we recorded: primiparous - $61.9 \pm 5.81\%$ cases, and multiparous - $38.1 \pm 5.42\%$ cases. The complicated obstetric anamnesis was found in $45.6 \pm 5.95\%$ of cases, including: $34.2 \pm 5.67\%$ had a history of medical abortions anemnesis, $62.1 \pm 5.79\%$ - spontaneous abortions, $12.7 \pm 3.98\%$ - stagnated pregnancies and $14.8 \pm 4.24\%$ - premature births.

Analyzing the obtained data, based on the herpes reactivation form, we found that in each second pregnant woman ($54.5 \pm 5.95\%$ of cases) we had, a mild form of 1-2 reactivations per year, $23.1 \pm 5.04\%$ cases of an average form of 3-4 reactivations per year, and a serious form in $4.6 \pm 2.50\%$ (5 and more reactivations per year) of cases.

In the structure of the extra genital pathologies, the predominant diseases are the ones of the urinary system, of $51.2 \pm 5.97\%$ cases, iron deficiency anemia - $35.9 \pm 5.73\%$ cases, pathology in the endocin system - $20,3 \pm 5,26\%$ cases, but, from the statistic point of view, we didn't find any significant differences. In the group I, during pregnancy, we found imminent abortion in $16.8 \pm 4.47\%$ of cases, compared to group II - $47.8 \pm 5.97\%$ cases ($p < 0.001$). In group I, the pregnancy-induced hypertension was recorded in $19.1 \pm 4.69\%$ cases, in group II - $23.1 \pm 5.04\%$ ($p > 0.05$) cases.

After the ultrasound examination (USG) of the pregnant women included in the study, the pathology of the fetoplacental system was diagnosed in $25.9 \pm 5.24\%$ cases, for group I - $8.3 \pm 3.29\%$ ($p < 0.05$), and group II - $17.4 \pm 4.53\%$ of cases, the majority rate is taken by the fetoplacental insufficiency, in the group I where we recorded $5 \pm 3.15\%$ cases, while in group II - $7.5 \pm 3.15\%$ cases, fetal hypotrophy- in group I we recorded $3.5 \pm 2.19\%$ cases and in group II - $11.2 \pm 3.37\%$ cases, the polyhydramnios was found in group I - $3.5 \pm 2.19\%$ cases and in group II - $9.2 \pm 3.31\%$ cases, oligoamniosis was diagnosed in 0.0% cases in group I, and in group II in $11.2 \pm 3.37\%$ cases.

If we look at the way the pregnancy resulted in pregnant women from group II, we can see that they ended with: 3 cases of early miscarriage ($7.5 \pm 3.15\%$), 1 case of a late miscarriage ($3.5 \pm 2.19\%$), 2 cases stopped during their development ($7.5 \pm 3.15\%$), 1 case of antenatal fetal death ($3.5 \pm 2.19\%$), 2 cases of premature birth ($7.5 \pm 3.15\%$), comparing to the group I there was only one case ($3.5 \pm 2.19\%$) of early miscarriage and one case ($3.5 \pm 2.19\%$) of preterm.

Analyzing the way the pregnancies ended, we observed the following results: $81.4 \pm 1.6\%$ of pregnant women, infected with genital herpes, gave births per vias naturalis, for $18.6 \pm 3.2\%$ cases there was done caesarean section, because the presence of herpes outbreaks starting from the 36th week of gestation, or the onset of labor with the presence of outbreaks on the cervix, vagina and vulva in the intact fetal membrane.

According to the data obtained from the study, the prenatal rupture of the amniotic membrane occurred in $12.5 \pm 3.95\%$ cases in group I, and in $32.6 \pm 5.60\%$ cases in group II. An

alkydiene period which was longer than 18 hours was present in $8.7 \pm 3.37\%$ parturients in group I, and in $36.9 \pm 5.77\%$ in group II. The birth distocies in pregnant women infected with herpes were present for $4.2\% \pm 2.39\%$ cases in group I, and $12.3 \pm 3.93\%$ in group II. The acute hypoxia of the fetus was estimated in $9.2 \pm 3.45\%$ cases in group I, and in $35.6 \pm 5.72\%$ cases in group II ($p < 0.001$).

Compared to the group II, where from all the pregnant women infected with genital herpes, they gave birth to alive newborn babies in $66 (89.5 \pm 3.66\%)$ cases, and in $4 (10.5 \pm 3.77\%)$ cases the babies were born dead, in group I, all the newborn babies were born alive ($p < 0.05$).

Assessing the Apgar newborns score after 1 and 5 minutes: in group I, we found less than 6 points- 2 cases and in group II - 6 cases, PR = 0.88, 7 points in group I -7 cases and in group II -9 cases, PR = 0.59, 8 points in group I - 18 cases and in group II -25 cases, PR = 0.42, 9 points in group I-1 case in group II - 0 cases, PR = 0.0.

We measured the weight of the neonates, with the average of 2960.3 ± 124.1 gr. A first degree of intrauterine fetal growth retardation was found in: group I - $16.5 \pm 4.44\%$ cases, in group II - $43.5 \pm 5.43\%$ cases ($p < 0.05$), 2nd degree in: group I - $4.4 \pm 2.45\%$ cases, and in group II - $24.6 \pm 5.15\%$ cases ($p < 0.01$), and 3rd grade: in group II - $4.1 \pm 2.37\%$ cases ($p > 0.05$).

Assessing the newborns from both groups we determined, that 4 early neonatal ($11.2 \pm 3.37\%$) newborns from the group which did not receive any treatment, died. At the morphopathological examination were diagnosed such pathologies as meningoencephalitis, neonatal sepsis, generalized peritonitis.

We had $3.5 \pm 2.19\%$ cases of conjunctivitis, $9.2 \pm 3.31\%$ cases of spasms, and $20.0 \pm 4.81\%$ cases of viral pneumonia. At the USG in the 3rd day after the postpartum, we had 7 cases ($20.0 \pm 4.81\%$) of newborns with ventriculomegaly. We did not have any baby death in group I, 2 ($5.7 \pm 2.77\%$) newborn babies suffered from viral pneumonia, and we had 1 ($3.5 \pm 2.19\%$) case of ventriculomegaly.

The result obtained for children born by mothers with genital herpes who received no treatment during pregnancy has allowed us to determine: 2 ($5.7 \pm 2.77\%$) cases of hydrocephalalgia, 4 ($11.2 \pm 3.77\%$) cases of epilepsy, and 2 ($5.7 \pm 2.77\%$) cases of retarded psychomotor development, comparing with those from group I, where there were no neurological pathologies ($p < 0.05$).

Conclusions and discussions

The study results show that the pregnancy in women with untreated herpes infection ended up with 6 times more

frequently reproductive miscarriages than for the ones from the group who received treatment. In the group II, we had 3 times the frequency of fetoplacental pathology and of amniotic fluid were found in the and 3 times more frequently than in group I.

The analysis of the obtained results allowed us to emphasize that the births where the parturients were infected with herpes and did not receive antiviral treatment were complicated by the prenatal rupture of the amniotic membrane four times more frequently than for the ones who received antiviral treatment.

The children from mothers with untreated GH suffer from various pathologies, especially neurological ones both in the neonatal period and during the first year of life.

In the case of herpetic infection, the optimal way of birth, must be determined by the clinical form of the genital herpes, confirmed by the presence of rash on the labia, vagina and cervix and positive serological reactions to HSV- 1 and 2 (PCR or IgM).

The high levels of perinatal mortality and morbidity in group II, delayed neurological sequelae in children whose mothers suffered genital herpes in pregnancy and received no etiologic treatment, allow us to recommend the administration of antiviral treatment, with Valtrex, in pregnancy, which has to be initiated as early as possible, for every spurt of the herpetic reactivation, after 16 weeks of gestation.

References

1. Burlacu A. The algorithm of diagnosis and behavioral tactics of pregnant women with chlamydia and genital herpes. *Buletin de Perinatologie*. 2003;2:42-47.
2. Burlacu A. Valtrex in the preconceptional preparation of patients with habitual interruption of pregnancy. *Buletin de Perinatologie*. 2006;3:117-119.
3. Cernescu C. Antiviral drugs. Bucuresti: „Carol Davila” University. 2003;220.
4. Fife KH, Corey L. Herpes simplex virus. In: Holmes KK, ed. Sexually Transmitted Diseases, 2nd ed, Chap 77. New York: McGraw-Hill, 1990;941-52.
5. Neamtu SD, Badea M. Torch Complex, Implications in the neo - natal morbidity and mortality. *Craiova Medicală*. 2006;8(Supliment 1):87-90.
6. Spănu C, Bârca L, Rusu G. Diagnostic and treatment options in herpes infection. *Buletinul Academiei de Științe din Moldova. Științe Medicale*. 2005;4:58-61.
7. Spănu C. Herpes simplex infection - clinical features - epidemiology, evolution, diagnosis, treatment, prevention. Practical guide, 2006.
8. Gavriliuc M, Casian M, Spănu C, et al. The infection of the central nervous system by the herpes simplex virus: diagnostic and therapeutic considerations. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemitanu”*. Vol. 5: Probleme ale sănătății mamei și copilului. – Ed. I. – Ch.: Medicina, 2000;305-310.
9. Overall IC. Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn. *Pediatr. Ann*. 1994;73;2:194-198.

The Treatment of Patients with Chronic Viral Hepatitis C with Cytomix

V. Pantea, V. Ceboatarescu, V. Smesnoi

Department of Contagious Diseases, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 163, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322205342. E-mail: infectiifpm@yahoo.com

Manuscript received 13 April, 2011; revised June 15, 2011

Abstract

Methods of investigation: Biochemical investigations (to determine the ALAT, ASAT, bilirubin, thymol test, prothrombinic index, GGTP), clinical investigations (haemoleucogram), serological investigations (to determine the anti-HVC IgM), molecular biological investigations (to determine the ARN-VHC quantitative test by PCR Real-Time), immunological investigations (to determine the immune status spectrum). Cytomix treatment in patients with HVC contributed to the improvement of clinical symptoms; the improvement of cytolysis syndrome indices indicating the hepatoprotective features of the drug; a moderate decreasing of anti-HVC IgM titres with a bias in 2; an improvement of the immune status in 66.6% of the patients enrolled in the study, which confirm the immunomodulatory proprieties of the drug.

Key words: Cytomix, chronic viral hepatitis C.

Лечение Цитомиксом больных хроническим вирусным гепатитом С

Лечение Цитомиксом проводилось у 30 больных хроническим вирусным гепатитом С в течение 4-х месяцев. Методы исследования: биохимические (определение билирубина, АЛАТ, АСАТ, тимоловой пробы, протромбинового индекса, ГГТП), гемолейкограммы, серологические (определение anti-HVC IgM), молекулярно-биологические (определение ARN-VHC количественный тест методом PCR Real Time), иммунологические (определение спектра иммунологического статуса). Лечение Цитомиксом пациентов ХВГС способствовало улучшению, вплоть до исчезновения клинических симптомов, показателей цитолитического синдрома, что говорит в пользу гепатопротективного действия, умеренного уменьшения титров Anti-VHC IgM, с исчезновением симптомов у 2 пациентов, улучшения иммунного статуса с нормализацией показателей у 66,6% исследуемых пациентов. Это доказывает иммуномодуляторные свойства препарата.

Ключевые слова: цитомикс, хронический вирусный гепатит С.

Introduction

Viral hepatitis continues to be a worldwide public health problem. According to their incidence they follow the acute respiratory and acute intestinal infections. But the significance of tackling of this problem is imposed not only by the high morbidity, but also because of its severity and the consequences with a high biological and social impact.

The virus hepatitis C infection is a major public health problem. About 3% of the world's population is infected with hepatic virus C, and the percentage of chronicity is rather high (50-90%). The progression rate in patients with viral chronic hepatitis C to hepatic cirrhosis is 5-10% in a 10 years interval and 20% after 20 years of evolution, being less in young patients and women. The risk of hepatocellular cancer in patients with cirrhosis with VHC is 1-2.6-6.9% according to bibliographical data.

New conceptions of treatment appeared in medical practice, including antiviral treatment. But clinical practice shows that antiviral treatment cannot be administered in all cases taking into consideration the high costs of these medicines and incomplete therapeutic effects in some cases (in case of viral chronic hepatitis C up to 50%). So to study the new drugs it is necessary as it would have benefic effects on the function of the liver.

The tasks of the study

1. To study the evolution of clinical symptomatology in patients with viral chronic hepatitis C.

2. To assess biochemical indices in dynamics (bilirubin, ALAT, ASAT, the thymol test, prothrombinic index, GGTP) in patients with viral chronic hepatitis C at the beginning of treatment, in two months and at the end of treatment.

3. To assess the changes of the immunological indices of patients with viral chronic hepatitis C at the beginning, in two months and at the end of treatment.

4. To assess the changes of anti-HVC IgM titre at the beginning, in 4 months and at the end of treatment.

5. To assess the dynamics of viral load (through PCR Real Time, a quantitative test) at the beginning and at the end of treatment.

6. To determine the tolerance and side effects of the homeopathic drug Cytomix in patients with viral chronic hepatitis C.

Material and methods

Clinical investigations performed in 30 patients with chronic viral hepatitis C, aged 21 to 71, the average age was 50.0 ± 9.1 of which 15 were males and 15 women, 20 (66.7%) from urban area, and 10 (33.3%) from rural areas. The length of the disease was from 1-5 years in 15 patients and from 7-15 years in 15 patients. The patients were administered treatment with Cytomix. The scheme prescription of the medicine was: 3 granules twice a day sublingually in the morning and in the evening 15 minutes before the meals or an hour after meals for 4 months.

Our clinical study included the use of homeopathic drug Citomix.

Characteristics of the drug

Citomix is a combined drug for profilaxis and treatment of bacterial and infectious diseases. It is a homeopathic remedy in granules to be administered sublingually.

Composition

Ananassa 3x, Granulocyte colony stimulating factor 4c, 9c, 15c, 30c; Hydrocotyle asiatica 3x; Interferon gamma 4c, Interleukin I beta 5c; Interleukin II 5c; Interleukin IV 4c; Interleukin VI 7c, 9c, 15c; Lymphatic vessel porcine 4c; Medulla ossis suis 4c; Mountain cranberry 3x; Thymus gland porcine 4c; Saccharose.

The aim. To assess the efficiency of the homeopathic drug Citomix by estimating clinical-biological parametres in patients with viral chronic hepatitis C.

Methods of investigation. Biochemical investigations (to determine the ALAT, ASAT, bilirubin, thymol test, prothrombinic index, GGTP), clinical investigations (haemoleuogram), serological investigations (to determine the anti-HVC IgM), molecular biological investigations (to determine the ARN-VHC quantitative test by PCR Real-Time), immunological investigations (to determine the immune status spectrum).

The results

After examining the obtained results in all the patients administered Citomix, a favourable evolution of the clinical symptomatology was established (tab. 1).

The analysis of tab. 1 shows that, treatment with Citomix contributed to a clinical improvement of symptomatology.

The assessment of biochemical parameters in patients in the study also shows an improvement as a result of Citomix administration for a 4 months period.

When analysing biological parameters we see that the average of transaminases both ALAT and ASAT had favourable variations under the influence of Citomix treatment, the average values being at the beginning of treatment 1.36 ± 0.9 and by the end 0.9 ± 1.0 ($p < 0.05$), while the ASAT being respectively 85.8 ± 47.8 and 74 ± 45.4 ($p < 0.05$), of thymol test 5.0 ± 4.2 and 4.5 ± 3.2 ($p < 0.05$), GGTP 62.8 ± 107.8 and 43.9 ± 71.2 , general bilirubin 18.9 ± 8.7 and 17.9 ± 8.1 ($p < 0.05$).

General bilirubin with high values determined in some patients was due to the indirect bilirubin (unconjugated), these patients having been diagnosed with Gilbert's Syndrome.

According to data from tab. 2, the number of thrombocytes at the beginning of treatment was normal, 2 patients of 30 had a decreased number of thrombocytes at the beginning and at the end of the treatment. The anti-VHC IgM titre values and those of viral loads are to be found in tab. 3.

When analysing the indices included in tab. 3 we see that a moderate decreasing of the anti-VHC IgM titre from 81.8 ± 71.1 till 70.6 ± 75.2 and no positive dynamics can be noticed. The dynamics of the immune status values of the patients included in the study is reflected in tab. 4.

From the data given in tab. 4 dealing with immune status we can conclude that there is an immunosuppression of the

Table 1

Clinical symptomatology and dynamics in evolution in patients of the study group

No	Symptoms	At the beginning of treatment	In two months	At the end of treatment
1	Pains in the right costal side	3 (10.0%)	-	-
2	Asthenia	4 (13.3%)	-	-
3	Abdominal discomfort	2 (6.6%)	-	-
4	Inappetence	2 (6.6%)	-	-
5	Fatigue	4 (13.3%)	-	-
6	Malaise	2 (6.6%)	-	-
7	Bitterness in the mouth	1 (3.3%)	-	-
8	Perspirations	1 (3.3%)	-	-
9	Vertigos	3 (10.0%)	-	-
10	1 - 4 cm of the liver	21 (70.0%)	12 (40.0%)	8 (26.6%)
11	The spleen	5 (16.6%)	3 (10.0%)	2 (6.6%)

Table 2

The average values of biochemical and thrombocytes indices of the patients in the study

Nr. d/o	The index	Normal values	At the beginning of treatment	In two months	At the end of treatment
1	ALAT	0.1-0.68 mmol/h/l	1.36 ± 0.9	1.5 ± 1.2	0.9 ± 1.0
2	ASAT	0-42 UI	85.8 ± 47.8	90 ± 50.5	74 ± 45.4
3	General bilirubin	13.0-19.0 mcml/l	18.9 ± 8.7	20.0 ± 9.6	17.9 ± 8.1
4	Thymol test	0-4 Un	5.0 ± 4.2	5.2 ± 3.7	4.5 ± 3.2
5	GGTP	5-45 U/l	62.8 ± 107.8	56.8 ± 96.0	43.9 ± 71.2
6	Thrombocytes	120.0-320.0	268.8 ± 123.8	255.5 ± 110.5	248.0 ± 118.4

Table 3

Dynamics of average values of anti-VHC IgM titres and viral load of patients in study

Indices	Normal values	At the beginning of treatment	At the end of treatment
Anti-VHC IgM	-	81.8 ± 71.1	70.6 ± 75.2
ARN-VHC	Negative	5035993.6 ± 7559378.6	9546417.6 ± 1917777.9

Table 4

The immune status of patients included in the study

Indices	Normal values	At the beginning of treatment	In two months	At the end of treatment
Leucocytes	4.5-8.0	5.4 ± 1.7	5.9 ± 1.4	6.0 ± 2.2
Lymphocytes	1.2-2.4	1.9 ± 0.5	2.1 ± 0.7	2.2 ± 0.9
Ea-RFC	0.3-0.7	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.4
Ea-RFCtot	0.9-1.5	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.5
Ea-RFCterm	0-0.09	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1
TFR-E-RFC	0.7-1.1	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.4	0.7 ± 0.4
Lymphocytes TFS	0.23-0.43	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2
EAC-RFC	0.18-0.32	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2
CIC	≤ 60	$77/2 \pm 65.1$	48.7 ± 36.7	78 ± 46.0
LTL	4.0-7.0	8.4 ± 6.0	6.5 ± 3.0	7.4 ± 3.6
T/B	2.0-5.0	1.9 ± 0.9	3.4 ± 2.1	3.3 ± 1.5
TFR/TFS	2.0-4.0	2.2 ± 1.9	2.7 ± 6.2	2.5 ± 0.8

III stage in 16.5% and of the II stage in 73.3% and a lymphocytosis B. CIC had high values at the beginning of treatment (77.2 ± 65.1) and became normal (48.7 ± 36.7) ($p < 0.05$) in 2 months from the administration of treatment, but it increased (78 ± 46.0) at the end of treatment.

Conclusions

Citomix treatment in patients with HVC contributed to the:

- improvement of clinical symptoms;
- the size of the liver became normal in 43.4% and in 10.0% of the spleen;
- the improvement of cytotoxicity syndrome indices, which indicates in favour of hepatoprotective features of the drug;
- a moderate decreasing of anti-HVC IgM titres with a bias in 2 was found;
- an improvement of the immune status was seen in 66.6% of patients enrolled in the study, which confirm the immunomodulatory properties of the drug;

-citomix was well tolerated and no side effects were determined.

References

1. Pântea V, Ceboatarescu V, Smeşnoi V. The treatment with Citomix of Patients with Chronic Viral Hepatitis B, C and Mixed C. *Curierul medical*. 2010;6:51-61.
2. Pântea V, Ceboatarescu V, Smeşnoi V. The combined Treatment with Cyto-mix of Patients with Chronic Viral Hepatitis B, C and Mixed B and C with Cytomix+Guna Liver+Interferon Gamma. *Curierul medical*. 2010;5:31-38.
3. Heine H. Homotoxicology and basic regulation: Bystander reaction therapy. *La Medicina Biologica*. 2004;1:3-12.
4. Lozzi A. Dispensa "Tratamento omo tossicologica". Sculo Triennale di Omeopati a clinica Discipline Integrate Anno Accademico 2001-2002.
5. Malzac, S. Homeopathic Immunomodulators: principles and clinical cases. The informative role of cytokines in fractal dynamics. *La Medicina Biologica*. 2004;1:19-24.
6. Pântea V. Acute and chronic viral hepatitis. Up-to datenesves. Chişinău, 2009;224.

Контроль холестерина на поликлиническом уровне в профилактике артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой заболеваемости

М. К. Мустафаев, А. А. Агаев*

Department of Public Health and Public Health Services Organization, Azerbaijan Medical University
 23, Bakixanov Street, Baku, Azerbaijan

*Corresponding author: +994553870107. E-mail: nauchnaya@rambler.ru
 Manuscript received June 07, 2010; revised June 27, 2011

M. K. Mustafayev, A. A. Aghayev*

Cholesterol Control in the Polyclinics in the Prophylaxis of Arterial Hypertension and Cardiovascular Morbidity

Cholesterol levels provide one of the few tools in assessing the degree of Arterial Hypertension and Cardiovascular Diseases, and control of cholesterol is an important preventative measure that can be taken at the polyclinic level though necessary measurements are not performed on a regular basis for each patient. Results of the study show that a high cholesterol level is not only a risk factor for the development of AH and CVD, but also decreases the effectiveness of medical treatment of these diseases. Strict adherence to recommended low-cholesterol diet normalizes the cholesterol level within a fixed time period of two years and increases the likelihood of successful treatment.

Key words: arterial hypertension, cholesterol, cardiovascular diseases, risk factors.

Реферат

Результаты проведенного исследования показывают, что повышенное содержание общего холестерина в крови является не только фактором риска развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой заболеваемости, но и снижает эффективность медикаментозной терапии этих заболеваний. Максимальная выполняемость рекомендованной упрощенной холестеринснижающей диеты позволяет в определенный период времени (2 года) нормализовать содержание общего холестерина в крови. Изыскание подходов по повышению приверженности пациентов к холестеринснижающей диете повышает эффективность медикаментозной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, холестерин, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Введение

Адекватный контроль артериального давления (АД) у населения с целью предупреждения развития артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и их осложнений остается одной из важных задач органов здравоохранения [2, 7].

В массовом порядке эта работа осуществляется на поликлиническом уровне. Ее слагающими являются: регулярная обращаемость к врачам; назначение соответствующей терапии; измерение артериального давления (АД); определение общего холестерина (ОХ) и модификация доминантных поведенческих факторов риска формирования АГ и ССЗ; отказ от курения; чрезмерного употребления алкоголя и поваренной соли; снижение избыточной массы тела (ИМТ); интенсификация физической активности (ФА); упрощенное холестериноснижающее питание. В свою очередь, АГ является основным фактором риска (ФР) формирования ССЗ, в связи с чем эффективная профилактика АГ одновременно во многом снижает вероятность развития ССЗ [1, 3, 4, 8, 9].

Как видно на поликлиническом уровне, контроль ОХ является одним из немногих инструментов, позволяющих достаточно объективно оценить состояние АГ и ССЗ, предпринимать необходимое медикаментозное воздействие и прогнозировать дальнейшее развитие заболеваний [1, 5, 6, 10]. Однако, использование этого инструмента в общей врачебной практике не приобрело статуса обязательности при каждом случае заболеваний.

Цель исследования – оценить эффективность контроля целевого уровня ОХ на поликлиническом уровне в профилактике АГ и ССЗ и их осложнений.

Материал и методы

Исследование проводили в районных поликлиниках г. Баку совместно с местными кардиологами. Слепым методом отобрали результаты определений ОХ в крови 568 пациентов, из них 261 пациент был с различными формами АГ, 84 пациента – с ССЗ, 223 пациента не имели системной патологии (сердечно-сосудистой, эндокрино-

логической и прочей) и служили контролем. Наблюдения за пациентами с АГ и ССЗ осуществляли в течение 2 лет. При каждом их визите фиксировали жалобы, оценивали текущее состояние заболеваний, измеряли АД, определяли уровень ОХ в крови, по показаниям вносили коррективы в медикаментозную терапию. Всем пациентам рекомендовали использовать холестеринобедную пищу, отказаться от курения, уменьшить потребление поваренной соли (одну чайную ложку ежедневно), для снижения массы тела интенсифицировать ФА (эквивалент – ходьба пешком в течение 60 мин. ежедневно). Измерения отмеченных поведенческих факторов фиксировали во время визитов пациентов или посредством телефонных контактов с ними. Массу тела пациентов рассчитывали при помощи индекса Кетле (кг/м²).

При выполнении работы степень достоверности различий средних величин в сопоставляемых группах определялась путем использования критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Гиперхолестеринемия выявлена у 384 из 568 наблюдаемых пациентов (67,6 ± 2,0%). У 249 пациентов она была в мягкой форме – 5,0-6,4 ммоль/л (43,8 ± 2,1%), у 102 пациентов, соответственно, в умеренной форме – 6,5-8,0 ммоль/л (18,0 ± 1,6%; $t = 9,77$; $p < 0,001$), у 33 пациентов в выраженной форме – более 8,0 ммоль/л (5,8 ± 1,0%; $t = 6,46$; $p < 0,001$); у остальных 184 пациентов ОХ в крови был в норме и не превышал 5 ммоль/л (32,4 ± 2,0%; $t = 11,88$; $p < 0,001$). Показатели умеренных и выраженных значений ОХ имеют выраженную возрастную приуроченность (таб. 1).

По мере повышения возраста пациентов умеренные значения ОХ (6,5-8,0 ммоль/л) последовательно возрастают с 8,1 ± 3,2 до 24,4 ± 4,9% ($t = 2,79$; $p < 0,01$), несколько снижаясь в возрастной группе от 70 лет и старше – 21,1 ± 4,9% ($t = 0,48$; $p > 0,05$). С такой же последовательностью возрастают и выраженные значения ОХ (> 8,0 ммоль/л) – с 2,7 ± 1,9 до 7,7 ± 3,0% ($t = 1,41$; $p > 0,05$) с небольшим снижением в возрастной группе от 70 лет и старше – 7,0 ± 3,0% ($t = 0,17$; $p > 0,05$). Скорее всего, это связано с тем,

Таблица 1

Показатели общего холестерина в разных возрастных группах пациентов

Возрастные группы, лет	Частота значений общего холестерина, %			
	< 5,0 ммоль/л n = 184	5,0-6,4 ммоль/л n = 249	6,5-8,0 ммоль/л n = 102	> 8,0 ммоль/л n = 33
< 20	50,0 ± 5,9	39,2 ± 5,7	8,1 ± 3,2	2,7 ± 1,9
20-29	40,5 ± 5,5	44,3 ± 5,6	11,4 ± 3,6	3,8 ± 2,2
30-39	32,9 ± 5,1	47,1 ± 5,4	15,3 ± 3,9	4,7 ± 2,3
40-49	26,4 ± 4,6	42,9 ± 5,2	24,2 ± 4,5	6,6 ± 2,6
50-59	31,1 ± 4,9	41,1 ± 5,2	20,0 ± 4,2	7,8 ± 2,8
60-69	20,5 ± 4,6	47,4 ± 5,7	24,4 ± 4,9	7,7 ± 3,0
≥ 70	26,8 ± 5,3	45,1 ± 5,9	21,1 ± 4,9	7,0 ± 3,0
Всего	32,4 ± 2,0	43,8 ± 2,1	18,0 ± 1,6	5,8 ± 1,0

Таблица 2

Средние значения общего холестерина, массы тела и артериального давления среди пациентов с разными формами артериальной гипертензии и сердечно-сосудистыми заболеваниями на старте исследований (n = 568)

Группы пациентов	Число пациентов		Средние значения показателей			
	Абс.	%	ОХ, ммоль/л	Масса тела, кг/м ²	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
АГ:						
- мягкая	103	18,1 ± 1,6	5,83 ± 0,3	25,8 ± 0,6	148,3 ± 3,3	83,3 ± 1,2
- умеренная	93	16,4 ± 1,6	7,14 ± 0,5	28,6 ± 0,7	160,4 ± 3,6	90,4 ± 1,4
- выраженная	65	11,4 ± 1,3	9,26 ± 0,6	32,3 ± 0,8	176,0 ± 3,5	96,5 ± 1,5
- Всего	261	46,0 ± 2,1	7,15 ± 0,3	28,4 ± 0,5	159,5 ± 3,1	89,1 ± 1,2
ССЗ	84	14,8 ± 1,5	9,73 ± 0,4	32,8 ± 0,9	171,3 ± 4,1	97,3 ± 1,9
Контроль	223	39,3 ± 2,1	4,13 ± 0,2	23,7 ± 0,5	127,2 ± 3,1	74,1 ± 1,1

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

что с возрастом питание людей приобретает обильный и высококалорийный характер, что и приводит к увеличению уровня ОХ в крови. В старческих возрастных группах, в связи с угасанием физиологических функций питания приобретает, наоборот, умеренный характер.

Сказанное подтверждается и тем, что между значениями ОХ и массой тела пациентов выявлена прямая положительная коррелятивная связь ($r = 0,92 \pm 0,06$), а это, в свою очередь, отражается на частоте их заболеваемости разными формами АГ и ССЗ и показателях АД (таб. 2).

Приведенные данные показывают, насколько важен ОХ в формировании АГ и ССЗ. Если в контрольной группе показатель ОХ составляет в среднем $4,53 \pm 0,2$ ммоль/л (норма), то в общей группе пациентов с АГ он возрастает до $7,15 \pm 0,3$ ммоль/л ($t = 8,39$; $p < 0,001$), достигая $9,26 \pm 0,6$ ммоль/л среди пациентов с выраженной формой АГ ($t = 3,15$; $p < 0,01$). Высок показатель ОХ и среди пациентов с ССЗ – $9,73 \pm 0,4$ ммоль/л ($t = 11,67$; $p < 0,001$). Масса тела в контрольной группе была равна в среднем $23,7 \pm 0,5$ кг/м², в группе АГ соответственно $28,4 \pm 0,5$ кг/м² ($t = 6,62$; $p < 0,001$), в группе ССЗ – $35,8 \pm 0,9$ кг/м² ($t = 4,27$; $p < 0,001$).

Весьма показательны и результаты измерений АГ. Так, на старте настоящих исследований средние значения

соотношения САД и ДАД в контрольной группе составили $127,2 \pm 3,1$ и $74,1 \pm 1,1$ мм рт.ст., в группе пациентов с АГ значение САД возросло до $159,5 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($t = 7,34$; $p < 0,001$), значение ДАД – до $89,1 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($t = 9,20$; $p < 0,001$), еще выше были эти значения в группе пациентов с ССЗ – соответственно $171,3 \pm 4,1$ мм рт.ст. ($t = 2,30$; $p < 0,05$) и $97,3 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($t = 3,64$; $p < 0,001$).

Всем пациентам было рекомендовано следующее холестеринснижающее питание: отказ от животного масла, снижение углеводных, кондитерских и мясных изделий, увеличение куриных, рыбных и молочных изделий, фруктов, овощей и зелени. Пациентам была роздана памятка, содержащая сведения об энергоценности отдельных продуктов питания и разъяснена методика их набора – до 2200-2500 ккал/сутки. Также было рекомендовано уменьшение употребления поваренной соли (не более одной чайной ложки в день). На финише исследований (примерно через 2 года) среди пациентов с АГ и ССЗ было сформировано по 2 группы. Все пациенты получали примерно идентичную медикаментозную терапию. Однако, одна группа пациентов полностью придерживалась рекомендаций по холестеринснижающей диете, а другая часто нарушала ее. В результате учитываемые показатели ОХ в крови оказались неодинаковыми (таб. 3).

Сочетание адекватной медикаментозной терапии с холестеринснижающим питанием позволяет в течение 2 лет нормализовать содержание ОХ в крови. Так, среди пациентов АГ показатель ОХ снизился с $7,15 \pm 0,3$ до $4,62 \pm 0,4$ ммоль/л ($t = 5,06$; $p < 0,001$), среди пациентов с ССЗ соответственно с $9,73 \pm 0,4$ до $5,73 \pm 0,8$ ммоль/л ($t = 4,49$; $p < 0,001$).

Произошло и довольно ощутимое снижение и массы тела: среди пациентов с АГ – с $28,4 \pm 0,5$ до $26,1 \pm 0,7$ кг/м² ($t = 2,67$; $p < 0,01$), среди пациентов с ССЗ – с $32,8 \pm 0,9$ до $27,5 \pm 1,1$ кг/м² ($t = 3,73$; $p < 0,001$). В результате удалось достигнуть стабильных, практически целевых уровней АД. В частности, в течение 2 лет среди пациентов с АГ САД снизился с $159,5 \pm 3,1$ до $136,7 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($t = 5,03$; $p < 0,001$), ДАД – с $89,1 \pm 1,2$ до $73,3 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($t = 8,59$; $p < 0,001$), среди пациентов с ССЗ: САД – с $171,3 \pm 4,1$ до $143,5$

Таблица 3

Средние значения общего холестерина, массы тела и артериального давления среди пациентов с артериальной гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от выполняемости холестеринснижающей диеты на финише исследований (через 2 года)

Учитываемые показатели	Выполняемость холестеринснижающей диеты			
	Максимальная		Частичная	
	АГ	ССЗ	АГ	ССЗ
	n = 114	n = 36	n = 147	n = 48
ОХ, ммоль/л	4,62 ± 0,4	5,73 ± 0,8	6,44 ± 0,3	7,86 ± 0,6
Масса тела, кг/м ²	26,1 ± 0,7	27,5 ± 1,1	27,5 ± 0,6	31,6 ± 1,0
САД, мм рт.ст.	136,7 ± 3,3	143,5 ± 4,1	148,4 ± 3,2	78,6 ± 1,3
ДАД, мм рт.ст.	73,3 ± 1,4	74,8 ± 2,1	156,2 ± 3,8	83,6 ± 2,0

$\pm 4,1$ мм рт.ст. ($t = 4,79$; $p < 0,001$), ДАД – с $97,3 \pm 1,9$ до $74,8 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($t = 7,95$; $p < 0,001$). Необходимо отметить, что пациенты оказались восприимчивыми к рекомендованной нами упрощенной холестеринснижающей диете и самостоятельно контролировали энергоценность ежедневно употребляемых продуктов питания. В то же время, в силу устоявшихся пищевых привычек, не всем пациентам удалось строго придерживаться рекомендуемой диеты. Хотя в течение 2 лет и произошло снижение показателей ОХ, массы тела, САД и ДАД, однако, при сравнении данных на старте и финише исследований разница в показателях оказалась статистически не достоверной.

Выводы

Повышенное содержание общего холестерина в крови является не только фактором риска формирования артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой заболеваемости, но и снижает эффективность медикаментозной терапии этих заболеваний. Максимальная выполнимость рекомендованной упрощенной холестеринснижающей диеты позволяет в фиксированный период времени (2 года) нормализовать содержание общего холестерина в крови. В результате сочетания лечения и диеты достигается стабильный целевой уровень артериального давления. Изыскание подходов по повышению приверженности пациентов к холестеринснижающей диете повышает эффективность медикаментозной терапии.

Литература

1. Акимова ЕВ, Кузнецов ВА, Гафаров ВВ, и др. Некоторые поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин средних возрастных групп. *Тер. Архив.* 2009;1:56-60.
2. Бубнова МГ. Современные рекомендации по профилактике и лечению артериальной гипертензии. *Проф. забот. и укрепл. здоровья.* 2006;2:1-11.
3. Колбасникова СВ, Воробьева НО, Кононова ЕС, и др. Факторы риска артериальной гипертензии и психологическая готовность больных на проведение профилактики. *Здравоохр. Рос. Фед.* 2009;2:21-23.
4. Мартынова АГ, Кодочигова АИ, Киричук ВФ, и др. Артериальная гипертензия и масса тела, решенные и нерешенные проблемы. *Клин. мед.* 2005;8:32-36.
5. Оганов РГ, Галкин ВА, Масленникова ГЯ. Артериальная гипертензия – проблема поликлиническая. *Тер. Архив.* 2006;1:6-9.
6. Фролова ЕВ, Плавинский СЛ, Моисеева ИЕ, и др. Эффективность немедикаментозной коррекции артериальной гипертензии в общей врачебной практике. *Кардиология.* 2004;2:35-39.
7. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The National High Blood Pressure Education Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. ОНК 7 Complete version. *J. Hypertens.* 2003;42:1206-1252.
8. Graham IM, D'Agostino R. Managing cardiovascular risk. *Oxford Clinical Publishing.* 2007;3:11.
9. Lloyd-Jones DM. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation,* 2006;113:791-798.
10. Sever P, Dahlof B, Poulter, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. *Lancet,* 2003;361:1149-1158.

Neiromidina în afecțiunile sistemului nervos periferic și în parezele, cauzate de accidentele vasculare cerebrale ischemice

M. Gavriiliuc, A. Grumeza*, O. Șchiopu

Institute of Neurology and Neurosurgery
2, Korolenko Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37379450924. E-mail: alexgrumeza@yahoo.com

Manuscript received February 03, 2011; revised May 27, 2011

Neiromidin in the Treatment of Ischemic Stroke Patients and Patients with Pathology of Peripheral Nervous System

The purpose of this study was to evaluate the efficiency of Neiromidin (Ipidacrine) in the treatment of ischemic stroke patients and patients with pathology of peripheral nervous system (polyneuropathies, mononeuropathies, radiculopathies) by clinical and electrophysiological examinations. In order to enhance the accuracy of the study patients were randomized in 4 groups. All patients were examined clinically using special scales (Barthel index of daily living, polyneuropathic scale), as well they underwent electrophysiological exams (neurography, needle EMG, Somatosensorial Evoked Potentials). All patients were examined twice: one time at the beginning of the treatment and a second time three months later. Results of repeated clinical examination revealed a significant increase in the functional independency in patients treated with Neiromidin. Electrophysiological exam showed faster improvements of electrophysiological parameters in Neiromidin treated patients.

Key words: Ipidacrine, electrophysiology, stroke, peripheral paresis.

Нейромидин в лечении поражений периферической нервной системы и при постинсультных парезах

Целью данного исследования является клиническая и нейрофизиологическая оценка эффективности Нейромидина в реабилитации пациентов с поражением центральной нервной системы (при ишемическом инсульте) и периферической нервной системы (полиневриты, мононевриты, радикулиты). Для объективизации результатов исследования, пациенты, включенные в данное исследование, были распределены на четыре группы. Клинические шкалы обследования (Barthel index, полиневропатическая шкала), были дополнены комплексным электрофизиологическим исследованием посредством нейрографии, игольчатой электромиографии, Н волны (N wave), вызванные соматосенсорные потенциалы (PESS). Мониторинг данных клинического и электрофизиологического обследования был осуществлен до начала исследования и через 3 месяца после первого исследования. Результаты данного динамического исследования продемонстрировали значительное увеличение функциональной независимости пациентов, в схеме лечения которых был использован Нейромидин. Также и результаты электрофизиологического обследования зарегистрировали положительные изменения после лечения Нейромидином.

Ключевые слова: Ипидакрин, электрофизиология, ишемический инсульт, периферический парез.

Actualitatea

Orientarea studiului în direcția evaluării afecțiunilor sistemului nervos periferic și accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic este determinată de impactul socio-economic foarte înalt al acestor nosologii și frecvența înaltă a acestora în rândul populației apte de muncă.

Frecvența AVC ischemic. În SUA, în fiecare an, se înregistrează peste 700000 de cazuri de accident vascular cerebral, dintre care 165000 de cazuri se soldează cu deces. Pe plan mondial AVC este a doua ca frecvență cauză de deces. În acest context, AVC reprezintă o problemă majoră în sistemul sănătății și, pe măsură ce populația avansează în vârstă, importanța acestui eveniment se majorează. Conform estimărilor OMS, anual pe glob 15 mln. de persoane suportă AVC, care se soldează cu 5 mln. de decese și supraviețuirea altor 5 mln. de persoane cu un grad de dezabilitate permanentă. În SUA costurile directe și indirecte ale AVC în sistemul de sănătate se estimează la aproximativ 70 mldr \$ în anul 2009 [1, 2].

Republica Moldova se află printre primele țări ale Europei la capitolul mortalității prin boli cerebro-vasculare. Numai în anul 2006 au fost înregistrate 6962 (193,7 cazuri la 100 de mii locuitori) decese prin maladii cerebro-vasculare. Indicii statistici ai Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (în baza rapoartelor generate de către Sistemul Informațional Medical "Hospital Manager") referitor la această entitate nosologică în cifre constituie în anul 2008: 2299 spitalizări (din totalul de 6510); din ele, în fază acută - 842 de cazuri. La nivel consultativ: 4460 de pacienți consultați și investigați [3, 4].

Determinanta dezvoltării deficitului neurologic rezidual în cadrul AVC, a gradului de adaptare și a compensării funcționale este etapa recuperării precoce. Etapa de recuperare după accidentul vascular cerebral începe la cea de a 21-a zi și este divizată în precoce (până la 6 luni) și tardivă (începând cu luna a 6 și până la 2 ani). La etapa de recuperare precoce decurg procesele reparative intense, determinate de regresul edemului cerebral, absorbția țesuturilor necrotizate, dezvoltarea circulației colaterale intense în regiunea afectată. O mare importanță pentru procesul de recuperare a funcțiilor pierdute are plasticitatea țesutului cerebral sănătos (perifocal). Plasticitatea țesutului cerebral poate fi influențată de preparate medicamentoase care posedă următoarele proprietăți:

1. Acțiune multimodală asupra proceselor metabolice cerebrale (nootrope).

2. Acțiune colinergică și anticolinesterazică (rivastigmin, ipidacrină).

3. Acțiune antioxidantă (mexidol, emoxipin).

4. Acțiune neurotrofică (neuroprotectoare).

Administrarea preparatelor anticolinesterazice în perioada de recuperare precoce a ictusului ischemic cerebral este argumentată de influența asupra metabolismului acetilcolinei, care reprezintă unul din mediatorii de bază ai SNC și SNP, inclusiv cel vegetativ. Administrarea preparatelor anticolinesterazice în ictus cerebral poate accelera procesele de recuperare a funcțiilor motorii prin optimizarea transmisiunii impulsurilor prin fibrele conductoare centrale și periferice, ameliorarea funcțiilor cognitive ca rezultat al majorării concentrației acetilcolinei în regiunile strategice ale creierului, diminuarea expresiei tulburărilor vegetativ-trofice.

Afecțiunile sistemului nervos periferic reprezintă aproximativ 8-10% din morbiditatea generală și până la 50% din afecțiunile sistemului nervos. Susceptibilitatea relativ înaltă a sistemului nervos periferic la acțiunea factorilor nocivi se explică prin dimensiunile mari ale acestor structuri și lipsa învelișurilor protectoare dure pe majoritatea traiectului. Sistemul nervos periferic de asemenea prezintă susceptibilitatea înaltă la acțiunea factorilor toxici. Dat fiind faptul că cea mai înaltă morbiditate prin aceste patologii se înregistrează la vârsta adultului apt de muncă, recuperarea rapidă a funcțiilor deteriorate reprezintă o problemă atât medicală cât și socială.

Dintre afecțiunile sistemului nervos periferic pot fi enumerate: neuropatiile, radiculopatiile, plexopatiile, poliradiculoneuropatiile. Etiologia este variabilă: traumatică, toxică, infecțioasă, autoimună, dismetabolică. Unul dintre obiectivele de bază în tratamentul afecțiunilor sistemului nervos periferic este activarea proceselor de regenerare și reinervare. Grupul de preparate tradițional administrat pentru activarea proceselor de reinervare sunt medicamentele anticolinesterazice, care ameliorează transmisia neuromusculară și facilitează dezvoltarea colateralelor fibrelor nervoase [5, 6].

Ipidacrina reprezintă un inhibitor al colinesterazei, un stimulator de transmitere neuro-musculară. Proprietățile farmacologice ale Neiomidin® constau în rolul de inhibitor reversibil al colinesterazei. Preparatul stimulează prin acțiune directă transmiterea impulsului în sinapsa neuro-musculară

și în sistemul nervos central ca urmare a blocării membranei canalelor de potasiu. Neiromidin® potențează acțiunea asupra musculaturii netede nu numai a acetilcolinei, dar și a adrenalinei, serotoninei, histaminei și oxitocinei. Neiromidin® posedă următoarele efecte farmacologice:

- Restabilește și stimulează transmiterea neuro-musculară.
- Restabilește transmiterea impulsurilor în sistemul nervos periferic, dereglată ca rezultat al acțiunii diferitor factori (traumă, inflamație, acțiunea anesteziei locale, a unor antibiotice, a clorurii de potasiu, etc).
- Intensifică contractibilitatea organelor cu musculatură netedă sub acțiunea tuturor agoniștilor, cu excepția clorurii de potasiu.
- Posedă acțiune stimulatorie moderată asupra sistemului nervos central.
- Ameliorează memoria.

Material și metode

Scopul studiului: evaluarea eficacității preparatului Neiromidin (ipidacrină) în afecțiunile sistemului nervos periferic (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii) și la etapa recuperării precoce (până la 6 luni) în cadrul BCV, AVC ischemic în teritoriul carotidian.

Obiectivul studiului

- A determina eficacitatea preparatului Neiromidin (ipidacrină) în tratamentul afecțiunilor SNP (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii).
- A determina eficacitatea preparatului Neiromidin (ipidacrină) la etapa recuperării precoce (până la 6 luni) în cadrul BCV, AVC ischemic în regiunea carotidiană.

Obiectul studiului

Pacienții au fost randomizați în 4 loturi (tab. 1):

- Lotul I – pacienții cu afecțiuni ale SNP (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii) tratați conservator clasic (standard) cu administrarea suplimentară a preparatului Neiromidin (ipidacrină).
- Lotul II – pacienții cu BCV, AVC ischemic în regiunea carotidiană în faza de recuperare precoce (până la 6 luni) tratați conservator clasic, cu administrarea suplimentară a preparatului Neiromidin (ipidacrină).
- Lotul III – pacienții cu afecțiuni ale SNP (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii) tratați conservator clasic.
- Lotul IV – pacienți cu BCV, AVC ischemic în teritoriul carotidian în faza de recuperare precoce (până la 6 luni) tratați conservator.

Criterii de includere a pacienților în studiu

1. Afecțiuni ale SNP (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii) confirmate prin metode electrofiziologice:
 - Polineuropatii – viteze de conducere motorii și senzitive, unda F.
 - Mononeuropatii - viteze de conducere motorii și senzitive, unda F.
 - Radiculopatii – viteze de conducere motorii și senzitive, unda F; EMG cu ac electrod.

Tabelul 1

Loturi de studiu

Nr. lotului	Contingent	Nr. de pacienți
1	Pacienți cu afecțiuni ale SNP (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii) tratați conservator clasic cu administrarea suplimentară a preparatului Neiromidin (ipidacrină)	41
2	Pacienți cu AVC ischemic în regiunea carotidiană în faza de recuperare precoce (până la 6 luni) tratați conservator clasic cu administrarea suplimentară a preparatului Neiromidin (ipidacrină)	18
3	Pacienți cu afecțiuni ale SNP (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii) tratați conservator clasic	24
4	Pacienți cu BCV, AVC ischemic în regiunea carotidiană în faza de recuperare precoce (până la 6 luni) tratați conservator	15
Total		98

2. AVC ischemic în regiunea carotidiană cu durata mai mare de 21 de zile, dar până la 6 luni, confirmat imagistic + examen PESS obținute prin stimularea nervului median și/ sau tibial bilateral.

Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la preparat (ipidacrină).
2. Epilepsie.
3. Dereglări extrapiramidale cu hiperchinezie.
4. Dereglări vestibulare.
5. Angor pectoral, bradicardie (frecvența contracțiilor cardiace < 55 b/min).
6. Astm bronșic.
7. Ulcer gastroduodenal în fază de acutizare.
8. Sarcină și lactație.

Metode de investigație

- Examenul clinic al pacienților cu afecțiuni ale SNC și SNP (utilizarea scârilor de evaluare clinică a pacienților: Barthel index, scara polineuropatică).
- Confirmarea imagistică a accidentului ischemic cerebral prin rezonanță magnetică nucleară sau tomografia computerizată.
- Examenul electrofiziologic al pacienților cu afecțiuni ale SNP (polineuropatii, mononeuropatii, radiculopatii) prin neuromiografie, EMG cu ac electrod, unda H, Potențiale Evocate Somato-Senzoriale (PESS).
- Examenul electrofiziologic al pacienților cu AVC ischemic în regiunea carotidiană prin Potențiale Evocate Somato-Senzoriale (PESS).

Monitorizarea datelor

1. Obiectivizarea rezultatelor studiului s-a efectuat prin evaluarea clinică (neurologică) a pacienților până la inițierea tratamentului cu Neiromidin și până la finisarea acestuia.
2. Cuantificarea rezultatelor s-a efectuat în baza examenului electrofiziologic:
 - a. În afecțiunile SNP primul examen electrofiziologic s-a efectuat până la inițierea tratamentului cu Neiromidin (ipidacrină) 20mg, 3 comprimate în zi, timp de 14-21 de zile; al doilea examen electrofiziologic - la un interval de 3 luni după prima examinare.

b. În faza recuperării precoce post-AVC ischemic în regiunea carotidiană, primul examen electrofiziologic efectuat până a fi inițiat tratamentul cu Neiromidin (ipidacrină) 20mg, 3 comprimate în zi, timp de 30 de zile; al doilea examen electrofiziologic - la un interval de 3 luni după prima examinare.

Rezultate și discuții

Din totalul de 98 de pacienți, incluși în studiu, distribuția pe nosologii a fost următoarea:

- AVC ischemic - 32 de cazuri.
- AVC hemoragic - 1 caz.
- Mononeuropatii compresive sau traumatice (ulnare, mediane, peroniene, radiale) - 17 cazuri.
- Radiculopatii lombare inferioare - 27 de cazuri.
- Polineuropatii acute și cronice (polineuropatii demielinizante sau axonopatii) - 5 cazuri.
- Traumatism vertebromedular la nivel toracal cu parapareză inferioară - 6 cazuri.
- Mielopatie cervicală cu tetrapareză - 3 cazuri.
- Plexopatie brahială - 7 cazuri.

Rezultatele examenului clinic (aprecierea gradului de dezabilitate la pacienții cu ictus cerebral, utilizând indicele Barthel) au demonstrat majorarea semnificativă a independenței funcționale la pacienții tratați cu Neiromidin. Pentru comparație sunt prezentate următoarele date: în grupul tratat cu Neiromidin, indicele Barthel s-a majorat timp de 3 luni în medie cu 20 de puncte (de la ≥ 50 până la ≥ 70 de puncte), în grupul tratat conservator clasic indicele Barthel s-a majorat maximum cu 10 puncte (de la ≥ 50 până la ≥ 60 de puncte).

În cazul pacienților cu accident vascular cerebral ischemic a fost înregistrată următoarea evoluție a indicilor electrofiziologici (examen prin Potențiale Evocate Somato - Sensoriale): reducerea în dinamică a latențelor răspunsului cortical în medie cu 30,6 % (unda P40 la stimularea nervului tibial pe partea paretică și unda N20 la stimularea nervului median

Tabelul 2

Examen electrofiziologic (PESS) al Pacienților cu AVC la inițierea tratamentului și la un interval de 3 luni de la inițierea studiului (valori medii)

	Pacienți grup studiu		Pacienți grup control	
	La debut	La interval de 3 luni	La debut	La interval de 3 luni
Latență P40 (ms)	62	44	61	55
Amplitudine P40 (μ V)	0,5	0,8	0,27	0,5

Legenda: P 40 - unda P corespunde răspunsului cortical înregistrat la stimularea nervului tibial la nivelul maleolei mediale, latența normală fiind considerată valoarea de 40 msec. În tabel este prezentată valoarea medie P40 înregistrată la stimularea membrului paretice.

pe partea paretică). Reducerea latenței răspunsului cortical indică procesele reparative care au loc în căile ascendente ale sistemului nervos central și anume restabilirea fibrelor conductoare funcționale. Un alt parametru, care a înregistrat modificări esențiale, este amplitudinea răspunsului cortical. A fost identificată creșterea în timp a amplitudinii răspunsului cortical la stimularea pe partea paretică în medie cu 26% ceea ce indică majorarea numărului de fibre funcționale în căile ascendente ale sistemului nervos central. Ameliorarea parametrilor determinați prin metoda Potențialelor Evocate Somato-senzoriale la pacienții, care au suportat accident vascular cerebral, a corelat practic liniar cu evoluția clinică a lor: gradul de ameliorare a deficitului motor a corelat cu ameliorarea parametrilor electrofiziologici (tab. 2).

Apreciind starea clinică a pacienților cu afectarea sistemului nervos periferic și anume în polineuropatii s-a utilizat Scorul Polineuropatic General. Au fost constatate următoarele rezultate: în grupul care a administrat Neiromidin, scorul total a regresat de la 22 de puncte (± 7 puncte) până la 15 puncte (± 3 puncte); în grupul de control scorul total nu s-a modificat.

Tabelul 3

Examen electrofiziologic (neurografie) al pacienților cu polineuropatii metabolice la inițierea studiului (valori medii)

	Pacienți grup studiu				Pacienți grup control			
	Median	Ulnar	Tibial	Peroneal	Median	Ulnar	Tibial	Peroneal
CMAP (mV)	6,1	5,3	4,1	3,7	5,2	6,9	4,5	4,3
F latency (ms)	26,1	26,2	54,5	51,8	26,3	25,9	53,7	49,9
F amplitudine (μ V)	212	132	276	128	202	148	231	145

Tabelul 4

Examen electrofiziologic (neurografie) al pacienților cu polineuropatii metabolice la interval de 3 luni de la inițierea studiului (valori medii)

	Pacienți grup studiu				Pacienți grup control			
	Median	Ulnar	Tibial	Peroneal	Median	Ulnar	Tibial	Peroneal
CMAP (mV)	6,7	6,6	7,2	5,4	5,2	6,9	4,5	4,3
F latency (ms)	25,1	25,9	51,3	49,7	26,8	26,1	53,9	49,2
F amplitudine (μ V)	229	145	297	132	200	150	245	141

Legenda: CMAP - Potențial motor compus, F latency - latența undei F, F amplitudine - amplituda F a răspunsului.

În cazul pacienților cu afecțiuni ale sistemului nervos periferic (radiculopatii, mononeuropatii, polineuropatii, plexopatii), examinați prin stimulodectție (potențiale motorii compuse, potențiale senzitive compuse, viteze de conducere pe fibrele motorii și senzitive, unde F) s-a înregistrat de asemenea o dinamică pozitivă a indicilor electrofiziologici după administrarea preparatului Neiromidin. Potențialele motorii compuse, înregistrate prin stimularea nervilor motori periferici, afectați în cazul mononeuropatiilor traumatiche, compresive, radiculopatiilor și plexopatiilor, s-au majorat la interval de 3 luni, după inițierea tratamentului cu ipidacrină în medie cu 42%, cu excepția cazurilor de neuroliză (întreruperea completă a trunchiului nervos) (tab.3). Potențialele compuse senzitive înregistrate prin stimularea nervilor senzitivi periferici în cadrul mononeuropatiilor și plexopatiilor au semnalat o creștere în medie cu 34%, cu excepția cazurilor de neuroliză. Majorarea în dinamică a acestor parametri indică procesele reparatorii care au loc la nivelul fibrelor nervoase, și anume, procesele de remielinizare și creștere axonală. Latența undeii F care indică integritatea învelișului mielinic al fibrelor mielinizate medii și mari, la administrarea ipidacrinei s-a micșorat. Modificarea acestui indicator vorbește de restabilirea tecii de mielină a fibrelor nervoase (tab. 4).

În cazul pacienților cu traumatisme ale coloanei vertebrale, soldate cu leziuni ale măduvei spinării, atât la nivel toracal cât și cervical, au fost efectuate examinările prin înregistrarea Potențialelor Evocate Somato - senzoriale la stimularea nervilor tibial și median bilateral. La pacienții cu întreruperea completă a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării, o dinamică pozitivă în rezultatul tratamentului nu a fost înregistrată. În cazul altor tipuri de suferință a cordonului medular după tratament cu ipidacrină s-a înregistrat reducerea în dinamică a latențelor răspunsului cortical în medie cu 33,4 % (a undeii P40 la stimularea nervului tibial pe partea paretică și a undeii N20 la stimularea nervului median pe partea paretică).

Concluzii

1. Prin studiul realizat, a fost demonstrată eficiența clinică a Neiromidinei (Ipidacrinei) în tratamentul complicațiilor

neurologice, apărute în cadrul patologiilor sistemului nervos periferic și al complicațiilor Accidentului Vascular Cerebral Ischemic.

2. Rezultatele clinice au fost confirmate prin examenul complex electrofiziologic, înregistrându-se indici cu valori evidente pozitive la pacienții din loturile de studiu, comparativ cu pacienții din loturile de control.

3. Sporirea eficienței administrării Neiromidinei este obținută la inițierea tratamentului în fazele de recuperare precoce a maladiilor SNP și AVC ischemic. Pentru obținerea rezultatelor scontate este necesară administrarea adecvată cantitativă a preparatului (40–60 mg/zi, administrare enterală). Pentru obținerea efectului terapeutic este necesară administrarea preparatului pe un termen de 3–4 săptămâni și pentru consolidarea rezultatelor obținute, tratamentul poate fi prelungit pentru o durată de până la 2 luni.

4. Neiromidina este un preparat anticolinesterazic optimal pentru scheme de tratament medicamentos complex (efectul clinic este potențat, de regulă, la administrarea combinată cu vasculare, nootrope, neuroprotectoare și antioxidanți).

Bibliografie

1. Acute Stroke Management. Edward C Jauch, MD, MS, FAHA, FACEP, Associate Professor, Division of Emergency Medicine and Department of Neurosciences, Medical University of South Carolina, e-medicine, June 8, 2009.
2. Бойко АН, Батышева ТТ, Матвиевская ОВ, и др. Применение препарата аксамон в комплексной реабилитации больных с двигательными нарушениями при патологии поясничного отдела позвоночника. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108:(9):45-47.
3. Гехт ВМ. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата. doctor.ru. *Журн. совр. мед.* 2003;3-5.
4. Катунина ЕА. Холинергическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2008;3:2-8.
5. Козелкин АА, Сикорская МВ, Козелкина СА. Опыт применения препарата нейромидин у больных с ишемическими инсультами в остром и раннем восстановительном периоде. *Укр. вест. психоневр.* 2004;12(2):12-14.
6. Ogura, H, Kosasa, T, Kuriya, Y, et al. Comparison of inhibitory activities of donepezil and other cholinesterase inhibitors on acetylcholinesterase and butylcholinesterase in vitro. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2000;22(8):609.

Progresul în clasificarea limfoamelor non-Hodgkin

S. Buruiană, M. Robu*, I. Iacovlev, I. Corcimaru, L. Musteață

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

*Corresponding author: +37322205573. E-mail: maria.robu@mail.md

Manuscript received February 18, 2011; revised June 04, 2011

The Progress in Classification of non-Hodgkin's Lymphomas

We present the review of literature related to the classification of non-Hodgkin's lymphomas, which form the group of morphologically and biologically heterogeneous malignant disorders of lymphoid tissue. The conceptions about these lymphomas have repeatedly undergone changes depending on interpretation of the origin of cells, which constitute the morphological substrate of the tumor. As far as the new data about morphological, immunological and cytogenetic features of lymphoid cells has been accumulated, the classifications of non-Hodgkin's lymphomas have been elaborated with respect to histological types and subtypes, which are of clinical significance. The evolution and progress of classification of these tumors are analyzed in this article. The clearly outlined histological types of non-Hodgkin's lymphomas were stipulated on the basis of morphological, immunophenotyping, cytogenetic and clinical patterns in the last classification, adopted by World Health Organization in 2001. Those changed the approaches to the examination and differentiated treatment of patients with such pathology.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, classification, progress.

Прогресс в классификации неходжкинских лимфом

Приведен литературный обзор по классификациям неходжкинских лимфом, представляющих собой группу злокачественных процессов лимфатической ткани неоднородных с точки зрения морфологии и биологии. Концепции об этих лимфомах неоднократно менялись в зависимости от интерпретации происхождения клеток, образующих морфологический субстрат опухоли. По мере накопления новых данных о морфологии лимфоидных клеток, об их иммунологических и цитогенетических особенностях, были разработаны классификации с отражением вариантов и подвариантов неходжкинских лимфом, имеющих клиническую значимость. В этой работе проанализирована эволюция и прогресс классификаций этих опухолей. В самой последней классификации неходжкинских лимфом, принятой ВОЗ в 2001 году, сформулированы хорошо очерченные варианты на основании характеристики морфологии, иммунофенотипирования, цитогенетики и клиники, изменивших подход к исследованию и дифференцированному лечению больных, страдающих этой патологией.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, классификация, прогресс.

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) includ un grup de procese maligne ale țesutului limfatic neomogene din punct de vedere morfologic și biologic. Ele prezintă una din cele mai răspândite malignități ale sistemului hematopoietic, ocupând un loc semnificativ și în structura tuturor tumorilor maligne. Din toate tumorile primar înregistrate anual, LNH constituie la bărbați 5%, iar la femei 4% [6]. Din numărul total de decese, cauzate de tumorile maligne, 5% îi revin LNH [6]. În anul 2001 în SUA, LNH a fost a patra cauză de deces în rândul tumorilor maligne la bărbați în vârstă aptă de muncă (20-39 de ani) [7]. Incidența LNH a crescut semnificativ în ultimii 40 de ani, îndeosebi în SUA, Europa și Australia. În SUA frecvența LNH a fost de 10,2 cazuri la 100000 populație în anul 1970 și a crescut până la 18,5 cazuri în anul 1990. Ea prelungește să crească și se presupune că spre anul 2025 LNH vor avea incidența similară cu cea a cancerului mamar, a colonului, plămânilor și pielii. Cauzele principale de creștere accelerată a morbidității LNH rămân necunoscute. Se presupune că mulți factori (schimbarea clasificărilor LNH, creșterea preciziei diagnosticului morfologic, utilizarea mai pe larg a metodelor imunohistochimice, modificarea principiilor de înregistrare a morbidității) au putut influența datele statistice, însă acești factori nu sunt suficienți pentru explicarea situației în întregime.

Mortalitatea LNH, de asemenea, a crescut la persoanele de vârstă avansată. Publicațiile recente denotă o supraviețuire de 5 ani numai la 55% dintre pacienți în SUA, la bolnavii depistați în anii 1992-1998. Acest indice în Europa, de asemenea, este jos și constituie numai 49%.

Din cele expuse rezultă că LNH prezintă o patologie frecventă, cu tendință sporită a morbidității. În același timp indicii de supraviețuire a bolnavilor de LNH sunt nesatisfăcători.

Concepțiile despre LNH s-au schimbat de multe ori, în funcție de interpretarea originii celulelor care formează substratul morfologic al tumorii, ceea ce a avut, ca urmare, și modificări în terminologia variantelor LNH.

Printre primele denumiri ale acestei patologii persistă termenul „limfosarcom”, propus de Virchow în anul 1863 [14] în descrierea maladiilor maligne ale ganglionilor limfatici. În anul 1928 Oberling [12] a folosit termenul „reticulosarcom” pentru denumirea uneia din tumorile oaselor care, după părerea lui, nu se deosebește de aceleași tumori ale ganglionilor limfatici. Ulterior au apărut multe publicații despre tumorile ganglionilor limfatici sub denumirea de reticulosarcom. Acest termen a început să fie folosit mult mai frecvent decât cel de limfosarcom. P. Ф. Штерн [17] a propus să nu se mai folosească denumirea de limfosarcom, deoarece ea și-a pierdut sensul histogenetic. Н. А. Краевский și coaut. [15] au ajuns

la concluzia că aceștia sunt termeni identici și au propus ca reticulosarcomul și limfosarcomul să fie incluse în grupul reticulozelor. Propunerile menționate au fost bazate pe concepția despre celula reticulară ca celulă de tulpină pentru celulele hematopoietice.

În același timp observările clinice au demonstrat că această patologie este foarte diversă și că utilizarea noțiunilor de „reticulosarcom” și „reticuloză” limitează posibilitățile de efectuare a corelărilor clinico-morfologice.

Printre primele clasificări care au permis explicarea particularităților evoluției clinice a LNH poate fi menționată cea elaborată în anul 1966 de Rappaport [13]. El a numit tumorile țesutului limfatic „limfoame maligne”, termen propus în anul 1883 de Billroth [2], recunoscut și utilizat în prezent de toți hematologii. Limfoamele maligne includ boala Hodgkin (în prezent limfomul Hodgkin) și limfoamele non-Hodgkin (LNH). Clasificarea propusă de Rappaport [13] s-a bazat pe principiile morfologice. Variantele LNH au fost elaborate în funcție de substratul celular al tumorii, gradul de diferențiere a celulelor tumorale și forma de creștere (nodulară sau difuză). Semnificația clinică a clasificării Rappaport [13], care include variantele limfocitară înalt diferențiată, limfocitară puțin diferențiată, histiocitară, mixtă limfocitară - histiocitară, nediferențiată pleomorfă și limfomul Burkitt, a fost confirmată prin examinări comparative clinico-morfologice. S-a constatat că prognosticul LNH depinde de componența celulară și caracterul de creștere a celulelor – difuz sau nodular. La bolnavii cu același substrat celular supraviețuirea este mai înaltă în caz de creștere nodulară.

Însă clasificarea Rappaport [13] conține unele noțiuni controversate. De exemplu, se identifică noțiunile „reticulosarcom” și „sarcom histiocitar”, pe când conform teoriei moderne a hemopoiezei [18], celulele reticulare sunt stromale, iar histiocitele aparțin rândului monocitar al hemopoiezei. Din această cauză nu este rațional de a include în această clasificare varianta mixtă limfocitară – histiocitară.

O mare importanță în perfecționarea clasificărilor LNH au avut datele despre corelațiile dintre schimbările morfologice în ganglionul limfatic și funcția imunologică a elementelor lui celulare. O însemnătate deosebită în acest aspect au avut investigațiile lui Lukes și Collins [9], care au demonstrat că multe semne morfologice ale celulelor limfatice reflectă diferite etape ale fenomenului de blasttransformare a limfocitelor. Lukes și Collins [9] au constatat că blasttransformarea B-limfocitelor are loc în centrele germinative ale foliculilor ganglionilor limfatici. Conform datelor acestor autori, B-limfocitele mici, provenite din măduva oaselor și situate lângă foliculi, sub influența celulelor perifoliculare dendritice, purtătoare de antigene, se mișcă spre centrul foliculului. Concomitent cu aceasta, nucleul limfocitului mic se clivează și se formează așa-numitele celule mici clivate (small cleaved cells) care, mărindu-se în dimensiuni, se transformă în celule mari cu nucleu clivat (large cleaved cells). Citoplasma acestor celule este îngustă. În stadiul următor nucleul capătă o formă rotundă sau puțin ovală, apar nucleoli, citoplasma devine mai pronunțată și pironinofilă (celule mici neclivate). Aceste ce-

lule continuă să se mărească și ating dimensiunea de 4 și mai mult, comparativ cu limfocitul mic primar și se numesc celule mari cu nucleu neclivat, în care nucleolii se văd clar. Celulele mari neclivate din nou nimeresc în zona interfoliculară sub formă de imunoblast de origine B-celulară. Aici ele pot să prolifereze ca imunoblaști din B-celule sau să se transforme în B-limfocit mic, celule plasmocitare. T-limfocitele mici, de asemenea, sunt supuse blasttransformării, dar ultima are loc în țesutul interfolicular și fără stadiul de clivare a nucleului.

Conform datelor lui Lukes și Collins, LNH se dezvoltă din celule limfatice de diferite etape de blasttransformare a B- și T-limfocitelor în urma blocului transformărilor, la nivelul uneia dintre celule (limfocitul mic, celulele mici și mari clivate, celulele mici și mari neclivate, imunoblastul, celula limfoplasmocitară). Oricare din celulele enumerate poate deveni substratul morfologic al tumorii, din care se formează una din variantele LNH. Ținând cont de principiul morfofuncțional și de particularitățile imunologice ale limfocitelor, Lukes și Collins au propus o clasificare proprie a LNH. Conform acestei clasificări LNH pot fi B-limfocitare, T-limfocitare și histiocitare. Este separat și grupul de limfoame neclasificabile, care include procesele tumorale asemănătoare cu limfomul, însă din cauze tehnice semnele lor citologice sunt discutabile și ele nu pot fi cu exactitate incluse în grupul celorlalte tipuri de limfoame. Majoritatea LNH, conform datelor acestor autori, sunt de origine B-celulară. Ulterior autorii au ajuns la concluzia că limfoamele numite inițial histiocitare sunt tot de origine limfatică [3].

Concepția lui Lukes și Collins despre patogenia LNH este apropiată principiilor prezentate în lucrările lui Lennert, care a ajuns la concluzia că centrele foliculare constau din două tipuri de celule – herminoblaști și herminocite, care se deosebesc prin structura nucleului și caracterul citoplasmei. Autorul menționează că herminoblaștii și herminocitele sunt celule limfoide care prezintă limfocite transformate. Celulele tumorale în limfoamele foliculare se dezvoltă din herminoblaști și herminocite, numite de Lennert ulterior centroblaști și centrocite.

Prin efectuarea cercetărilor citologice, histologice, citochimice, imunologice Lennert și coaut. [8], ca și Lukes și Collins au dovedit originea B-celulară a LNH în majoritatea cazurilor. Recunoașterea faptului că majoritatea LNH se dezvoltă din celulele centrelor foliculare și că aceste tumori pot fi foliculare și difuze, a contribuit la elaborarea clasificărilor LNH și, de asemenea, a permis conștientizarea mai profundă a variantelor morfologice ale LNH.

Toate clasificările LNH, elaborate după cea a lui Rappaport [13] reies din datele expuse mai sus și sunt create conform unui principiu comun. Denumirea diferită a celulelor limfoide la diferite stadii de blasttransformare a dus la numirea diferită a variantelor LNH și, de fapt, la o deosebire terminologică formală a variantelor în clasificările LNH.

Clasificarea lui Lennert [8] este foarte convingătoare în acest sens. Conform acestei clasificări LNH, pe baza evoluției clinice și a prognosticului, sunt divizate în limfoame cu grad jos și grad înalt de malignitate. Pri-

mele includ variantele limfocitară (leucemie limfocitară cronică), limfoplasmocitară (imunocitară), centrocitară și centroblastică – centrocitară, grupul al doilea include variantele centroblastică, limfoblastică (tip Burkitt și nucleu convolut), imunoblastică și neclasificabilă. Celulele mici și mari clivate ale centrelor foliculilor în clasificarea lui Lennert sunt numite centrocite, iar cele mici și mari neclivate – centroblaști. Dacă vom compara, luând în considerație aceste sinonime, clasificarea lui Lennert cu cea a lui Lukes și Collins, devine clar că variantele principale ale LNH sunt similare. Corespunderea acestor două clasificări ale LNH confirmă faptul că deosebirile dintre ele sunt minime.

În Clasificarea Britanică [1] și Clasificarea lui Dorfman [5] variantele morfologice de bază corespund cu variantele autorilor precedenți. Denumirea limfoamelor în aceste două clasificări nu este așa de reușită. De exemplu, ele conțin varianta de celule limfoide mari care poate include limfoame din celule mari clivate și mari neclivate, precum și din imunoblaști. În Clasificarea Britanică [1] limfomul din celule cu nucleu convolut este numit limfom mediastinal, deși această variantă nu întotdeauna este asociată cu afectarea ganglionilor limfatici mediastinali [10]. Tot în această Clasificare nu sunt incluse sindromul Sezary și *mycosis fungoides*, deși ele provin din T-limfocite. Sindromul Sezary și limfomul imunoblastic nu sunt separate nici în Clasificarea lui Dorfman [5].

Organizația Mondială a Sănătății în anul 1976 a publicat „Clasificarea internațională histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesuturilor hematopoietic și limfatic”, în care LNH sunt incluse în compartimentul „Tumori”. Este utilizat termenul limfosarcom care include procesele maligne dezvoltate din celule limfoide.

LNH în această clasificare includ:

A. Limfosarcoame:

1. Limfosarcom nodular. 2. Limfosarcom difuz: a) limfocitar; b) limfoplasmocitar; c) prolimfocitar; d) limfoblastic; e) imunoblastic, f) tumora Burkitt.

B. *Mycosis fungoides*.

C. Plasmocitom.

D. Reticulosarcom.

E. Limfoame maligne neclasificabile.

Pentru denumirea variantelor limfosarcomului în această Clasificare este utilizată terminologia hematologică - limfoblast, prolimfocit, limfocit. De menționat, că noțiunea de limfoblast, prolimfocit etc. în Clasificarea OMS (1976) nu corespunde stadiilor de maturizare a celulelor limfoide, dar se au în vedere etapele de blasttransformare a celulelor limfoide. Vorbind de prolimfocite și limfoblaști în cazul de LNH, trebuie să constatăm că acești termeni definesc celulele care se deosebesc de prolimfocitele și limfoblaștii, reflectați în schema hemopoiezei morfologice. Drept confirmare a celor expuse mai sus, poate servi termenul de prolimfocit care include nu numai prolimfocitele cu nucleu rotund, dar și celulele mici și mari cu nucleu clivat din centrele foliculilor, care după structura lor nu se includ în noțiunea hematologică de prolimfocit. Reieșind din cele expuse, trebuie de conștientizat faptul că, deși în Clasificarea OMS (1976) este folosită nomenclatura

hematologică a celulelor, ea prevede morfologia celulelor în corespundere cu etapele de blasttransformare.

În Clasificarea OMS (1976) *mycosis fungoides*, plasmocitomul și limfoamele neclasificabile formează grupuri separate, deși ele se dezvoltă din celule limfoide și, prin urmare, trebuie incluse în componența limfosarcoamelor. Este păstrată denumirea de „reticulosarcom” pentru tumorile dezvoltate din histiocite și celule reticulare ceea ce histogenetic nu este argumentat.

Clasificarea OMS (1976), care reflectă concepțiile despre calitățile funcționale ale limfocitelor și blasttransformarea lor în organe limfatice, nu trebuie contrapusă celorlalte clasificări, nici celei a lui Lennert, tot așa cum Clasificarea lui Lennert nu poate fi considerată principial diferită de Clasificarea OMS. În ambele clasificări deosebim limfoame limfocitare, limfoblastice, limfoplasmocitare și neclasificabile. Analogul limfomului centrocitar în Clasificarea OMS este limfosarcomul prolimfocitar din celule clivate mici și mari, iar analogul centroblaștilor – varianta limfoblastică.

Clasificarea OMS (1976) a fost acceptată în multe țări și a fost aplicată până nu demult.

Analiza clasificărilor menționate ne convinge de faptul că clasificările LNH, apărute după cea a lui Rappaport [13], se bazează pe o concepție unică despre patogenia acestor tumori, care apar ca rezultat al blocadei unei etape de blasttransformare a limfocitelor. Dar aceasta nu înseamnă că problema clasificării LNH a fost hotărâtă definitiv. Apar până în prezent întrebări discutabile.

După propunerea de către OMS a clasificării LNH (1976), timp de mai mult de 10 ani, în diferite țări au fost utilizate alte clasificări ceea ce crează dificultăți în efectuarea analizei comparative a clasificărilor existente.

Institutul Național al Cancerului (SUA, 1982) [11] a efectuat cercetări multiple care au dus la depășirea contrazicerilor referitoare la clasificările LNH. Pe baza analizei morfologice a preparatelor histologice de la 1153 de bolnavi primari de LNH de către grupul specialiștilor experți (Dorfman, Henry, Lennert, Lukes, O’Conor, Rappaport) a fost stabilită comparabilitatea variantelor LNH cu cele șase clasificări ale LNH mai frecvent utilizate. Tot pe baza acestor cercetări a fost propusă „Formula de lucru a limfoamelor non-Hodgkin pentru utilizare în clinică”, care în literatura de specialitate se numește prescurtat „Working Formulation” (WF). Importanță în această clasificare a fost propunerea de a deosebi trei grupuri de LNH cu menționarea gradului de malignitate – jos, intermediar, înalt.

LNH cu grad jos de malignitate includ variantele: din limfocite mici, foliculară din celule mici clivate, mixtă din celule mici și mari clivate. Grupul LNH cu grad intermediar de malignitate include limfoamele: folicular din celule mari, difuz din celule mari clivate și neclivate. Variantele imunoblastică, limfoblastică și limfomul Burkitt sunt incluse în LNH cu grad înalt de malignitate.

Deoarece WF se bazează mai mult pe morfologie, această formulare nu a cuprins spectrul complex al LNH, excluzând importante subtipuri, cum ar fi limfomul din celulele din zona mantalei, din zona marginală, limfoamele T/NK.

Datorită cunoașterii tot mai profunde a proceselor de diferențiere a limfocitelor au fost obținute mari succese în studierea aspectelor biologice ale LNH. Aceste date au contribuit la perfecționarea clasificării LNH și la ameliorarea calității tratamentului LNH. De menționat, că diferite tipuri de limfoame sunt de diferită origine și se deosebesc considerabil prin evoluția clinică și prognostic.

În anul 1994 Grupul Internațional pentru Studiarea Limfoamelor a publicat o clasificare nouă a LNH, cunoscută sub numele de clasificarea REAL (A Revise European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms – REAL). După publicarea în anul 1982 a WF s-a acumulat multă informație nouă, au fost propuse noi variante ale LNH, noi corective ale variantelor deja descrise. În afară de aceasta în clasificările recunoscute în Europa și SUA, de asemenea și în WF, unele și aceleași variante ale LNH aveau diferite denumiri, iar uneori și diferite criterii de diagnostic.

Autorii Clasificării REAL au considerat că este rațional de formulat variantele bine conturate pe baza caracteristicilor morfologice, de imunofenotipare, citogenetice și clinice.

Conform Clasificării REAL toate limfoamele au fost stratificate în două categorii principale: B- și T-celulare, fiecare dintre ele, la rândul lor, fiind din celule predecesoare și tumori din celule periferice. Pentru definirea lor sunt utilizați termeni, care reflectă localizarea în țesutul limfatic, proprietățile citologice și funcția în răspunsul imun.

În clasificarea REAL, de rând cu limfoamele, sunt incluse și leucemiile din celulele limfatice. Aceasta se explică prin aceea că nu întotdeauna aceste tumori pot fi diferențiate între ele, reieșind din afectarea măduvei oaselor cu leucemizare în limfoame și posibilitatea locală tumorală în leucemii.

Un progres semnificativ care ține de clasificarea REAL constă în posibilitățile imunologice de a deosebi tumorile din celulele B-mature. Aceste procese limfoproliferative sunt: leucemia limfocitară cronică, limfomul limfocitar, prolimfocitar, limfoamele din celulele zonei mantalei și zonei marginale.

După publicare, clasificarea REAL a trecut o aprobare serioasă. Rezultatele au fost destul de accesibile și după recunoașterea oficială de către OMS în anul 2001, a fost acceptată pentru utilizare clinică [4].

Clasificarea tumorilor țesutului limfoid (OMS, 2001)

Tumori ale precursorului limfocitului B:

Leucemie acută limfoblastică cu precursor B.
Limfom limfoblastic cu precursor B.

Tumori ale limfocitului B matur (periferic):

Leucemie limfocitară cronică.
Limfom limfocitic cu celulă mică.
Leucemie prolimfocitară cu celula B.
Limfom limfoplasmocitic.
Limfom splenic cu celula B din zona marginală (\pm limfocite vilozose).
Leucemie cu celulă păroasă.
Mielom/plasmocitom.
Limfom extraganglionar cu celula B, din zona marginală tip MALT.

Limfom ganglionar cu celula B din zona marginală (\pm celula B monocitoidă).

Limfom folicular.

Limfom al celulelor mantalei.

Limfom difuz cu celula mare B.

Limfom mediastinal cu celula mare B.

Limfom primar al seroaselor.

Limfom Burkitt/leucemie cu celule Burkitt.

Proliferarea celulelor B cu posibilitate de transformare tumorală:

Granulematoză limfomatoidă.

Deregări limfoproliferative polimorfe post-transplant.

Tumori ale celulelor T și NK cu precursor T:

Leucemie acută limfoblastică cu precursor T.

Limfom limfoblastic cu precursor T.

Tumori ale celulei T și NK mature (periferice):

Leucemie prolimfocitară T.

Limfom limfocitar cu celulă T mare granulară.

Leucemie/limfom cu celula T a adultului ATLL.

Leucemie agresivă cu celula NK.

Limfom extraganglionar, tip nazal, cu celulă T/NK.

Limfom tip enteropatie cu celula T.

Limfom hepatosplenic cu celula T gamma delta.

Limfom tip paniculită subcutanată cu celula T.

Mycosis fungoides/Sindrom Sezary.

Limfom primar cutanat anaplazic cu celula mare T sau celula nulă.

Limfom cu celula T periferică.

Limfom anaplazic cu celulă mare T/nulă cu determinare primar sistemică.

Limfom angioimunoblastic cu celula T.

Pentru clasificarea exactă a LNH și stabilirea diagnosticului este necesară utilizarea unui algoritm complex de investigații, care ar include examinare morfologică, imunologică, citogenetică.

Clasificarea OMS din anul 2001 [4] nu conține forme noi nosologice, comparativ cu Clasificarea REAL. Lista tumorilor limfoide în ambele clasificări practic coincide. În același timp câteva unități nosologice rar întâlnite, care în Clasificarea REAL se considerau ca forme temporare (provizorii), în Clasificarea OMS sunt înscrise în cele permanente. Ele sunt următoarele: din rândul tumorilor T-celulare – limfomul T-celular al ficatului și splinei și limfomul T-celular de tip paniculită subcutanată, din grupul limfoamelor B-celulare – limfomul din celule ale zonei marginale a ganglionilor limfatici. În afară de aceasta câteva boli, considerate în Clasificarea REAL ca forme nosologice comune, în Clasificarea OMS sunt separate. De exemplu, în Clasificarea OMS, leucemia prolimfocitară și tumorile din limfocite mici, plasmocitomul și mielomul multiplu, sindromul Sezary și *mycosis fungoides* se consideră separate. În prezent variantele LNH se stabilesc în corespundere cu Clasificarea OMS din anul 2001. La formularea ei pe baza Clasificării REAL s-a ținut cont de toate datele cunoscute până în prezent despre biologia tumorilor limfoide.

În Clasificarea OMS [4], în compartimentul limfoamelor au fost utilizate principiile de bază de clasificare, cu mici modificări, și sistematizarea tumorilor acceptate în clasificarea REAL [16]. La elaborarea variantelor LNH s-au luat în considerație nu numai particularitățile morfologice, dar și manifestările clinice, imunofenotipul celulelor tumorale, anomaliile genetice. Fără exagerare putem afirma că principalul în clasificarea contemporană a LNH constă în aplicarea principiului compartiiilor morfoimunologice. În baza acestui principiu, LNH sunt divizate în tumori din celulele predecesoare și tumori din celulele cu fenotipul elementelor limfoide din organele periferice ale sistemului imun (celule mature). Ultimele constituie majoritatea limfoamelor. Fiecare limfom din aceste două categorii sunt B- și T-celulare.

În Clasificările amintite au suferit modificări esențiale, îndeosebi, LNH indolente. Acest grup de limfoame a fost completat cu limfoame din celulele zonei mantalei, limfoame din zona marginală, limfoame foliculare gradul I și gradul II, limfoame din limfocite mici și prolimfocite. Până la evidențierea acestor forme morfologice ele toate erau interpretate ca limfoame prolimfocitare, deoarece celulele care formează substratul morfologic al acestor variante, la studierea lor microscopică nu diferă esențial. Probabil prin aceasta se poate explica diversitatea clinică și hematologică a așa numitelor limfoame prolimfocitare. De menționat că atât variantele prolimfocitare în sensul adevărat al denumirii, cât și subtipurile descrise mai sus, sunt puțin studiate. Din această cauză LNH indolente nu sunt studiate pe deplin nici din punct de vedere clinic, nici hematologic.

Bibliografie

1. Bennet MH, Furrer-Brown C, Henry K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*. 1974;2:405-406.
2. Billroth Th. *Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie*. Berlin, 1883;643-647.
3. Braylan RC, Jaffe ES, Berard CW. Malignant lymphomas: current classification and new observation. *Pathol. Ann*. 1975;10:213-270.
4. Diebold J. The WHO classification of malignant lymphomas. *Exp. Oncol*. 2001;23:101.
5. Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*. 1974;1:1295-1296.
6. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. *C.A. Cancer j. Clin*. 2000;50:7-33.
7. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. *C.A. Cancer j. Clin*. 2004;54:8-29.
8. Lennert K, Mohry M, Stein H, et al. The histopathology of malignant lymphomas. *Brit. J. Haematology*. 1975;31(suppl.):193-203.
9. Lukes RJ, Collins RD. New observations of follicular lymphoma. *Gann. Monograph of Cancer Research*. 1973;15:209-215.
10. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H. Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer*. 1976;38:964-983.
11. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation of clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma National classification project. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.
12. Oberling Ch. Des reticulosarcomes et les reticuloendotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). *Bull. Acc. Franc. Cancer*. 1928;17:258-297.
13. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology sect.3. Fascicle S. Washington: DC Armed Forces Institute of Pathology. 1966;97-161.
14. Virchow R. *Die krankheiten Geschwiilte*. Berlin, 1864-1865;21:728-738.
15. Краевский НА, Неменова НМ, Хохлова МП. Ретикулосаркома (ретикулосаркоматоз). *Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов*. М.: Медицина, 1965;239-245.
16. Пробатова НА, Тупицин НН, Флейшман ЕВ. Основные принципы и диагностические критерии пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей (Т-клеточные лимфомы, болезнь Ходжкина). *Арх. патол.* 1998;4:61-70.
17. Штерн РД. О ретикулосаркоме. *Арх. патол.* 1970;6:9-24.
18. Чертков ИЛ, Воробьев АИ. Современная схема кроветворения. *Пробл. гематол. и перелив. крови*. 1973;10:3-14.



Rezultatele clinice precoce ale hemoroidectomiei urgente cu plastia mucoasei anale în tromboza hemoroizilor prolabați

Gh. Cristalov, V. Culiuc*, E. Guțu

Department of General Surgery-Semiology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
20, Melestiu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322275455. E-mail: vasculsurg@yahoo.com
Manuscript received March 23, 2011; revised June 04, 2011

Early Clinical Results of the Emergent Hemorrhoidectomy with Anoplasty for Prolapsed Thrombosed Hemorrhoids

The aim of the current study was to analyze the clinical efficacy and safety of emergent closed hemorrhoidectomy with implantation of vascular pedicles and primary plasty of anal mucosa and anoderm in patients with prolapsed thrombosed hemorrhoids. Seventy-one patients who underwent surgical intervention within 24 hours of admission were enrolled in the study. Clinical evolution and postoperative complications were assessed during one month after hemorrhoidectomy. Mean age of the patients was 42.48 ± 0.89 years. The mean time between onset of thrombosis and hospital admission was 85.48 ± 5.18 hours. Duration of hospitalization was 5.21 ± 0.18 days. Urinary retention (11.26%) was the most common postoperative complication. Primary bleeding after surgery occurred in 2 (2.81%) cases, both of which were controlled conservatively. Two patients experienced non-specific transient complications. Symptomatic anal stenosis developed in 5 (7.04%) patients, but no one needed further surgical intervention. We conclude that emergent closed hemorrhoidectomy is efficient and safe, and in absence of contraindications can be widely used in the treatment of patients with an acute thrombosis of hemorrhoids. Implantation of vascular pedicles after hemorrhoidectomy allows for decreasing of mucosal injury and bleeding rates in early postoperative period.

Key words: acute hemorrhoidal thrombosis, emergent closed hemorrhoidectomy.

Ранние результаты срочной геморроидэктомии с анопластикой при остром тромбозе геморроидальных узлов

Целью настоящего исследования являлся анализ клинической эффективности и безопасности закрытой геморроидэктомии с первичной пластикой анальной слизистой и имплантацией сосудистых ножек у больных с острым тромбозом выпавших геморроидальных узлов. В исследование было включено 71 пациент, перенесшие хирургическое вмешательство в первые 24 часа после госпитализации. Динамика клинических проявлений и послеоперационные осложнения были оценены в течение одного месяца после геморроидэктомии. Средний возраст пациентов был $42,48 \pm 0,89$ года. Продолжительность периода между появлением первых симптомов тромбоза и госпитализацией составила в среднем $85,48 \pm 5,18$ часа, а длительность госпитализации – $21 \pm 0,18$ дней. Наиболее частым послеоперационным осложнением являлась острая задержка мочи – 11,26%. Первичное кровотечение после операции зарегистрировали в 2 (2,81%) случаях, в обоих гемостаз был достигнут консервативными средствами. У двух пациентов наблюдались неспецифические осложнения временного характера. Симптоматическая анальная стриктура развилась у 5 (7,04%) пациентов, ни в одном случае не потребовавшая хирургической коррекции. Таким образом, срочная закрытая геморроидэктомия является эффективной и безопасной, и в отсутствие противопоказаний к оперативному лечению может широко использоваться в лечении больных с острым тромбозом геморроидальных узлов. Имплантация сосудистых ножек после геморроидэктомии способствует снижению частоты микротравматизаций слизистой и кровотечений в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: острый тромбоз геморроидальных узлов, срочная закрытая геморроидэктомия.

Introducere

Prolabarea hemoroizilor interni cu evoluție consecutivă spre tromboză reprezintă o complicație recunoscută a bolii hemoroidale, asociată cu un sindrom algic de intensitate sporită, deseori extrem de chinuitor pentru pacienți. Mai mult ca atât, gangrena sau ulcerarea mucoasei anale, deși nu sunt obișnuite, reprezintă condițiile clinice ce pot surveni oricând în decursul procesului patologic [1]. Din aceste considerente, tromboza hemoroidală acută (THA) necesită tratament de urgență [1, 2]. Diverse metode de tratament au fost descrise până acum: de la cel medicamentos până la excizia limitată sau chiar una radicală a întregului țesut hemoroidal prolabat. Managementul optimal rămâne însă controversat. Tratamentul conservator tradițional, care include repausul la pat, dieta orientată spre lichifierea scaunului, analgezia, antibioticoterapia, utilizarea remediilor sedative și aplicarea locală a unguentelor antiseptice, a reprezentat timp îndelungat prima și, deseori, unica opțiune terapeutică indicată în

episodul de THA [1, 3, 4]. Deși managementul non-operator conduce spre diminuarea simptomatologiei în majoritatea cazurilor, regresia semnelor locale se produce într-o perioadă îndelungată, care se poate extinde de la câteva zile la câteva săptămâni. Totodată, tratamentul conservator nu poate preveni în totalitate progresia modificărilor ischemice la nivelul mucoasei anale cu evoluție spre gangrenă [3, 5]. În asemenea situații tentativa de a rezolva conservator THA doar va extinde perioada de suferință, intervenția chirurgicală până la urmă, impunându-se [1, 3]. Chiar și în lipsa complicațiilor precoce ulterioare managementul non-operator este urmat uzual de o reabilitare prolongată, persistența simptomatologiei și a riscului de recurență a THA [5]. Persistența manifestărilor clinice reprezintă motivul pentru care mulți pacienți solicită spitalizarea repetată peste un anumit interval de timp pentru tratament chirurgical programat al bolii hemoroidale [2, 3, 5]. Totuși, managementul conservator al THA continuă a fi prioritar în multiple clinici chirurgicale, întru evitarea unor

eventuale dificultăți tehnice ale operației urgente, efectuate în condiții de inflamație, tromboză și ischemie locală, și presupusa rată înaltă a complicațiilor postoperatorii [4].

Numeroase publicații recente, preponderent din ultima decadă, reflectă inofensivitatea tratamentului chirurgical urgent al THA [4]. Unii specialiști consideră hemoroidectomia urgentă drept tratament de elecție, în majoritatea cazurilor fiind practică hemoroidectomia *deschisă* de tip Milligan-Morgan sau modificările acesteia [1, 6]. Tehnica chirurgicală *închisă*, deși este acceptată ca metodă standard în tratamentul bolii hemoroidale, se practică mai des ca operație elective, în lipsa complicațiilor acute.

Scopul studiului curent a constat în analiza eficacității clinice precoce și a siguranței hemoroidectomiei închise urgente, cu implantarea pediculului vascular și plastia mucoasei anale la bolnavii cu THA.

Material și metode

Grupul cercetat a cuprins 71 de pacienți cu THA, rezolvată prin tratament chirurgical de urgență în Clinica Chirurgie Generală, în perioada 2008/februarie – 2010/iunie. Criteriile pentru includerea în studiu au fost: (1) lipsa contraindicațiilor pentru intervenție chirurgicală și anestezie, (2) absența patologieilor anorectale asociate (fistulă, fisură, abces, cancer rectal), (3) implantarea pediculului vascular după excizia nodulilor hemoroidali cu plastia primară a mucoasei. Cazurile de tromboză simplă a hemoroizilor externi nu au fost luate în considerație. La fel, din lotul de studiu au fost excluși și pacienții care nu s-au prezentat la examenul de control, efectuat pe parcursul primei luni după operație.

Bărbații au reprezentat 53,52% (n = 38) din lotul examinat, femeile – 46,47% (n = 33). Vârsta bolnavilor a variat de la 27 de ani până la 62 de ani, constituind în medie – $42,48 \pm 0,89$ ani. Durata anamnezei hemoroidale (prezența simptomatologiei asociate cu boala hemoroidală) până la debutul THA a fost următoarea: > 10 ani – 28 (39,43%) cazuri; 1-10 ani – 21 (29,57%); 1-12 luni – 9 (12,67%); < 1 lună – 13 (18,3%) pacienți. Manifestările clinice predominante ale bolii hemoroidale până la dezvoltarea trombozei au fost: hemoragia – 18 (25,35%), prolapsul – 25 (35,21%), hemoragia și prolapsul – 14 (19,71%) cazuri. Ceilalți 14 (19,71%) pacienți au prezentat o clinică minimală sau chiar absentă anterior. De remarcat, că 9 (12,67%) bolnavi au suportat anterior cel puțin un episod de THA, 21 (29,57%) au fost consultați de diverși specialiști pentru alte patologii ale regiunii anorectale, iar 2 (2,81%) au suportat hemoroidectomie în trecut. Epiziotomie în timpul nașterii *per vias naturalis* au suportat în anamneză 4/33 (12,12%) paciente, adică 5,63% bolnavi din întregul lot aflat în studiu, însă fără o simptomatologie ulterioară sugestivă pentru incontinența anală.

Durata de la debutul THA până la spitalizare a variat de la 18 ore până la 172 de ore, constituind în medie $85,48 \pm 5,18$ ore. Menționăm că 63 (88,73%) pacienți au urmat un tratament conservator până la adresare și, respectiv, internare în staționar, însă fără un efect clinic notabil. Necroza mucoasei de acoperire a nodulilor hemoroidali trombozați a fost ob-

servată în 30 (42,25%) cazuri. Drept patologii concomitente au fost diagnosticate: hipertensiunea arterială esențială (n = 17), diabetul zaharat (n = 6), cardiopatia ischemică (n = 19). Anemia la internare a fost identificată la 11 (15,49%) bolnavi.

După spitalizare, în toate cazurile a fost indicată terapia simptomatică (analgetice, AINS) cu testare paraclinică concomitentă (examinări de laborator de rutină, electrocardiografie), urmate de consultația internistului. Profilaxia antitrombotică perioperatorie cu heparine fracționate, precum și antibioticoterapia nu au fost indicate în mod uzual.

Toți bolnavii din studiul curent au fost supuși tratamentului chirurgical de urgență, efectuat în primele 24 de ore de la internare. Metoda de anestezie a fost selectată în raport cu preferința echipei medicale și doleanța bolnavului, după cum urmează: anestezie generală intravenoasă – 52 (73,23%) cazuri, anestezie locală infiltrativă – 15 (21,12%) și anestezie spinală – 4 (5,63%) cazuri, respectiv.

Intervenția chirurgicală, anticipată în toate cazurile de anuscopie, a inclus hemoroidectomia cu implantarea pediculului vascular și anoplastia primară a mucoasei. Tehnica operației și metoda prin care era restabilită continuitatea mucoasei anale după hemoroidectomie (brevet de invenție Nr. 3164 G2, 2006.10.31, autori: GhC, EG) sunt descrise în continuare.

După divulsia orificiului anal cu ajutorul clemelor Allis, se fixau succesiv nodulii hemoroidali trombozați, aplicându-se consecutiv pensele Luer. În cazurile când se puteau distinge cei trei noduli hemoroidali trombozați cu poziționare clasică, se efectua excizia acestora, prezervând punțile muco-cutanate intermediare. La baza fiecărui nodul se aplica pensa Billroth, îndreptată radial spre baza pediculului vascular. Pe pensă se exciza nodulul hemoroidal până la bază, în planul imediat superficial de sfincterul anal. Baza pediculului se sutura, utilizând un ac atraumatic cu fir sintetic resorbabil (Vicryl 4-0, polyglactin 910, Ethicon Inc.) și apoi era ligaturată, capetele firelor fiind lăsate libere. La vârful pensei se aplica o a doua sutură, iar după ligaturarea firului, capătul primului fir ligaturat se tăia. Pensa Billroth era scoasă și la fundul plăgii, pe tot traiectul acesteia, se implanta capătul pediculului vascular, ieșind cu acul spre marginea plăgii cutanate (sătură continuă). Intervenția se finisa prin meșajul lejer al canalului anal, după aplicarea unui unguent hidrosolubil.

Regimul de analgezie postoperatorie a fost selectat în raport cu solicitarea bolnavului, administrându-se analgezice injectabile (opioizi sau metamizol) în asociere, după caz, cu remedii AINS (diclofenac). Regimul activ a fost recomandat din prima zi, postoperatoriu, cu restricția alimentară pentru 48 de ore. Pacienții au fost instruiți să efectueze băițe pe șezute, după scaun în prima săptămână după operație. Laxativele au fost prescrise pe durata primelor 2 săptămâni după operație.

Evaluarea rezultatelor clinice precoce a fost efectuată pe durata perioadei de spitalizare, iar apoi, în mod ambulator, pe parcursul primelor 2 săptămâni și, ulterior, la o lună după intervenție.

Rezultate

Toate intervențiile au fost efectuate într-o singură ședință, numărul mediu de hemoroizi excizați constituind $2,83 \pm 0,04$ /pacient. Nu au fost semnalate complicații intraoperatorii semnificative. Durata medie a operației a constituit 20 de min (interval de variație: 15–35 min). Primul scaun postoperator a avut loc la 3–5 zile după intervenție (în medie – 3,77 zile). Febra în perioada postoperatorie a fost înregistrată la 23 (32,39%) pacienți, cu valoarea maximă de $38,5^{\circ}\text{C}$ și persistență până la trei zile.

O hemoragie postoperatorie primară (dezvoltată în primele 24 de ore după operație), care ar necesita reintervenție, nu a fost observată. În două (2,81%) cazuri a fost semnalată o hemoragie din locurile de puncție ale pielii din regiunea perianală, în timpul anesteziei locale, survenită peste 2 ore și, respectiv, 3 ore după operație. În ambele cazuri hemostaza a fost obținută prin pansament compresiv. La 8 (11,26%) pacienți, predominant la femei – 6/8, în perioada postoperatorie precoce a fost observată retenția acută de urină, cu caracter pasager. Administrarea opioidelor a fost necesară în 43 (60,56%) cazuri. Durata administrării ultimelor a constituit 1 zi (62,79%), 2 zile (23,25%) sau 3 zile (13,95%). În celelalte 28 (39,43%) cazuri sindromul algic a fost jugulat cu analgezice minore. Durerea postoperatorie marcată, persistentă timp de 2 zile pe fundalul administrării analgezicelor majore, a fost semnalată în 4 (5,63%) cazuri.

Complicații postoperatorii nespecifice au fost apreciate în 2 (2,81%) cazuri – criză hipertensivă (1) și *delirium tremens* (1). Perioada de spitalizare a durat în medie $5,21 \pm 0,18$ zile, variind de la 3 zile până la 11 zile.

Examenul histopatologic al pieselor operatorii a confirmat prezența trombozei intravasculare, procesul malign fiind exclus în toate cazurile.

În perioada de evaluare nu au fost înregistrate cazuri de deces și nici un pacient nu a necesitat reinternare. Dehiscenta plăgii (> 1 mm) a fost observată doar la 6 (8,45%) bolnavi, survenind la a 2-a săptămână postoperatorie, însă în toate cazurile s-a vindecat spre a 4-a săptămână, fără granulație sau stenoză. Strictura anală simptomatică a fost observată la 5 (7,04%) pacienți, manifestată preponderent prin persistența durerii la defecație. În toate cazurile simptomatologia a cedat după tratament prin dilatare. Nu au fost remarcate cazuri de incontinență anală sau recurență hemoroidală.

Discuții

Boala hemoroidală continuă a fi o patologie frecventă în practica proctologică, afectând deseori persoanele tinere. Prolabarea hemoroizilor cu THA consecutivă reprezintă o complicație frecventă care poate surveni oricând în evoluția patologiei, drept urmare a spasmului sfincterian, cu blocarea reîntoarcerii venoase de la nivelul plexurilor hemoroidale [2]. Evoluția naturală a THA este orientată spre resorbția lentă, pe parcursul a câtorva săptămâni, sau erodarea cu drenarea spontană externă, asociată sau nu cu hemoragie [7]. Fibroza dezvoltată după episodul de THA poate duce la vindecarea bolii hemoroidale propriu-zise, însă decursul clinic este

anevoios și asociat, de regulă, cu un sindrom algic extrem de pronunțat [6]. În același timp, progresarea procesului ischemic spre gangrena și ulcerarea mucoasei anale nu poate fi prognozată și prevenită cu certitudine, astfel că THA necesită tratament de urgență. Managementul actual al THA rămâne controversat, fiind propuse tactici variate – de la tratament conservator până la excizia simplă sau cea radicală a tuturor hemoroizilor prolabați trombozați [2].

Managementul conservator este considerat unul sigur, cu principalul avantaj demonstrat – morbiditatea redusă. Însă, selectarea opțiunii conservatoare în tratamentul THA este asociată, de regulă, cu o durată prelungită de spitalizare. Se estimează că diminuarea intensității tabloului clinic al THA și, în special, cedarea sindromului algic, survine timp de circa o săptămână atât după tratamentul conservator cât și după cel operator [6]. Deși în majoritatea cazurilor, măsurile conservatoare duc la ameliorarea clinică, deseori rezoluția procesului nu este completă, iar simptomatologia fie că persistă, fie că reapare în scurt timp. Din acest motiv mulți pacienți solicită reinternare pentru tratament chirurgical electiv [3, 8]. Mai mult ca atât, evoluția spre ulcerarea gangrenoasă, care poate avea loc chiar și sub acoperirea tratamentului conservator, va impune până la urmă apelarea la tratamentul operator de urgență. În această situație medicația doar va extinde inutil suferința bolnavului, cauzată de THA pentru câteva zile, privându-l de beneficiul unei recuperări mai rapide după o intervenție chirurgicală precoce [2, 3].

Tratamentul conservator a fost mult timp prescris tradițional pacienților cu THA din frica eventualelor complicații postoperatorii care ar fi putut surveni după intervenția chirurgicală, precum supurația, formarea abceselor, septicemia, embolia septică sau pileflebita [3]. Totuși, rezistența sporită față de infecție a țesuturilor din zona anorectală este binecunoscută și probată clinic prin rata relativ scăzută a complicațiilor cu caracter septic după hemoroidectomie. Din alt punct de vedere, așa complicații evolutive precum necroza și sepsisul au fost observate uneori și în loturile de bolnavi tratați conservator [5]. Astfel, deși adepții tratamentului conservator invocă o rată mai mică a complicațiilor, tratamentul chirurgical a câștigat tot mai mult teren în ultimul timp, grație rezultatelor clinice satisfăcătoare, asociate cu un procentaj acceptabil de complicații postoperatorii precoce și tardive [8].

Persistă în continuare controversele în ce privește raționalitatea efectuării hemoroidectomiei în condiții de urgență sau pledarea pentru o intervenție la rece, efectuată în mod electiv [8]. O perioadă îndelungată operația urgentă nu a fost acceptată pe larg în multiple clinici, în fond, din cauza presupusei asocieri frecvente cu așa complicații precum hemoragia secundară, strictura excesivă sau incontinența anală și recurența hemoroizilor [2, 3, 4]. La fel, hemoroidectomia urgentă este considerată, cel puțin teoretic, mai dificilă de efectuat din cauza nodulilor hemoroidali largi, edemului local sau gangrenei. În cele din urmă, în condițiile chirurgiei de urgență operația urmează a fi efectuată deseori de un specialist mai puțin experimentat în domeniul respectiv [3]. Toate

acestea au condus spre luarea unei poziții mai rezervate în ce privește efectuarea hemoroidectomiei în mod urgent.

Rezultatele recente, însă, relevă siguranța înaltă și morbiditatea postoperatorie în general redusă ale hemoroidectomiei urgente [6, 8]. Astfel, în cadrul unui studiu retrospectiv comparativ, pe un lot de peste 700 de bolnavi, Eu și coaut. remarcă o siguranță a hemoroidectomiei urgente similară cu cea înregistrată în condițiile operațiilor programate, nedepășind vreo diferență în ceea ce privește rata complicațiilor postoperatorii [3]. Ceulemans și coaut. la fel au raportat rezultate la distanță, similare între lotul urgent și cel programat de bolnavi [4]. Necesită a fi menționat faptul că la momentul actual așa complicații cu caracter septic precum pileflebita sau sepsisul după hemoroidectomia urgentă, efectuată în condițiile THA, sunt destul de rare [2, 4]. Efectuând intervenția, aplicând o tehnică meticuloasă poate fi minimalizată și incidența hemoragiei secundare sau a stricturii [2]. În acest mod hemoroidectomia urgentă a devenit o opțiune tot mai larg acceptată în tratamentul pacienților cu THA [1, 3]. Mai mult ca atât, operația urgentă oferă și avantajul unui tratament definitiv al patologiei ca atare – al bolii hemoroidale, cu evitarea necesității reinternărilor repetate ulterioare [3]. Se speculează că THA ar trebui tratată chirurgical pe parcursul primelor 72 de ore de la debut. Totuși, conform rezultatelor cercetărilor în domeniul respectiv, disconfortul după hemoroidectomia urgentă pare a nu-l depăși semnificativ pe cel asociat cu managementul conservator [3].

Hemoroidectomia deschisă, propusă de Milligan și Morgan în 1937, rămâne o tehnică practică încă pe larg în clinicile europene. Actualmente, mai frecvent sunt utilizate multiple modificări ale intervenției clasice, precum metodele elaborate în Institutul de cercetări științifice în proctologie din Moscova, practicarea diatermiei fără ligaturarea pediculului, asocierea sfincterotomiei laterale interne sau, mai recent, utilizarea laser-ului ori a stapler-ului mecanic circular [9]. Istoric, aplicarea suturilor în regiunea anală a fost un timp îndelungat evitată din teama unor posibile complicații septice locale. Printre alte argumente, evocate de către susținătorii tehnicii deschise de hemoroidectomie în caz de THA, sunt relatate: dificultatea aplicării suturilor în regiunea anală, condiționată de un câmp operator îngust, precum și faptul că suturile nu ajustează perfect și nu țin prea bine în stratul subiacent anodermului; tehnica deschisă fiind în același timp și mai rapidă [7]. Totuși, în ultimul timp tot mai mulți specialiști acordă prioritate metodei închise, propusă inițial de către Ferguson în 1952, care se bucură de o popularitate mai mare în centrele medicale din SUA [9]. Hemoroidectomia închisă este creditată cu o serie de avantaje: (i) rata mai redusă a hemoragiei postoperatorii secundare (dezvoltată peste 24 de ore de la operație); (ii) durere mai puțin exprimată în perioada postoperatorie precoce și, respectiv, necesitatea mai mică de analgezie; (iii) vindecarea mai rapidă a plăgilor. Prezența unei rețele vasculare bine dezvoltate în regiunea țesutului anal favorizează vindecarea rapidă a plăgilor, cu o rată în general scăzută a infecției postoperatorii. Siguranța metodei închise în caz de THA este reflectată în numeroase

serii clinice, fiind evidențiate și unele particularități ce țin de tehnica chirurgicală. Astfel, pentru o ajustare mai bună a marginilor plăgii și reducerea durerii postoperatorii, mulți experți recomandă aplicarea subcuticulară a suturilor, fără a patrunde cu acul prin anoderm [7]. Barrios și coaut. concluzionează că hemoroidectomia urgentă nu este mai dureroasă decât cea efectuată în mod programat, iar tehnica închisă se asociază cu un sindrom algic mai puțin exprimat [5]. Rezultate asemănătoare au fost obținute și în studiul efectuat de către Pattana-Arun și coaut., remarcându-se rata similară a complicațiilor postoperatorii însă cu necesitatea mai mică în analgezie după hemoroidectomia închisă urgentă versus cea programată [1]. Dezavantajul hemoroidectomiei închise, legat de durata mai lungă a operației, comportă un caracter relativ, diferența față de tehnica deschisă fiind de cca 10 min. Conform studiului lui Pokharel și coaut. această diferență de timp, deși s-a dovedit a fi semnificativă statistic, poate fi neglijată în practică deoarece nu influențează rezultatele postoperatorii [9].

Heald și coaut. au propus efectuarea “hemoroidectomiei limitate” în THA, intervenția fiind redusă la excizia celui mai larg și mai “afectat” nodul hemoroidal [4]. Tehnica respectivă induce puține complicații postoperatorii și necesită o spitalizare redusă. Totuși, mulți pacienți solicită un tratament operator repetat peste câteva săptămâni, deaceia metoda nu pare a fi o alternativă bună hemoroidectomiei clasice [3, 4]. Simpla incizie de-asupra nodulului hemoroidal trombozat sau trombectomia cu anestezie locală poate fi efectuată în cazuri particulare de THA, dar procedura este asociată cu o rată semnificativă de retromboză [7].

Publicațiile recente relevă o implementare activă a tehnicilor minim-invazive în tratamentul hemoroizilor. Mai acceptată în practica proctologică a devenit mucosectomia cu stapler, implementată recent și în chirurgia de urgență. Brown și coaut. remarcă beneficiile metodei – ratele reduse ale complicațiilor (îndeosebi ale stricturii anale) și a necesității de internare repetată, în asociere cu recuperarea postoperatorie rapidă. Însă experiența utilizării acestei tehnici în THA este încă modestă, limitată la serii de cazuri tratate în clinici specializate [8]. În același timp, multe dintre metodele moderne, acceptate în tratamentul bolii hemoroidale precum crioterapia sau ligaturarea elastică, nu sunt suficient de eficiente și în THA, mai ales în prezența unor noduli hemoroidali prolabați largi [3, 9].

Astfel, hemoroidectomia închisă urgentă pretinde a fi în continuare o tehnică larg utilizată în tratamentul THA. Metoda aplicată la bolnavii, incluși în studiul nostru, este remarcată prin implantarea fiecărui capăt al pediculului vascular la fundul plăgii cu fixarea acestuia și restabilirea mucoasei anusului și a anodermului prin sutură continuă cu material sintetic resorbabil. În cazul când pediculul vascular după ligaturare la bază este lăsat liber în canalul anal acesta este supus traumatizărilor repetate în timpul pansamentelor și a pasajului maselor fecale, existând și riscul derapării ligaturii cu producerea hemoragiei. Prin implantarea pediculului este minimalizată rata hemoragiei postoperatorii precoce și redus

timpul de vindecare a plăgii. La fel, este exclus edemul perianal datorită ermetismului plăgii, reducându-se sindromul algic postoperator, perioada de spitalizare și cea de recuperare postoperatorie. Ultima pare a fi un veritabil beneficiu, mai ales luând în considerație vârsta tânără (media – $42,48 \pm 0,89$ ani) a pacienților din lotul studiat.

Un moment discutabil este raționalitatea efectuării sfincterotomiei interne laterale în caz de THA. Sfincterotomia se asociază cu reducerea hiperemiei venoase, durerii și a tonusului sfincterian cu reducerea consecutivă a presiunii anale, ultima reprezentând o verigă importantă în patogeneza THA. Acest timp operator este însă deseori omis din frica dezvoltării ulterioare a incontinenței anale. Totodată, Lewis și coaut. consideră că hemoroidectomia, urmată de dilatarea anală maximală, este la fel de efectivă ca și sfincterotomia în ceea ce privește reducerea inițială a intensității simptomatologiei. Totuși, după simpla divulsie unele semne clinice mai persistă [3]. Unii cercetători recomandă efectuarea ultrasonografiei endo-anale la 6 săptămâni după hemoroidectomie, cu scop de evaluare a structurii sfincterului anal. Ecografia oferă posibilitatea examinării sfincterului extern și intern cu excluderea lezării intraoperatorii a acestora. În același timp, deoarece examinarea preoperatorie este dificilă, și deseori nu se efectuează în volum deplin, prezența dereglărilor funcțiilor sfincterului înainte de hemoroidectomie nu poate fi exclusă [8]. Totodată, nu a fost constatată o corelație directă dintre rata depistării leziunilor sfincteriene și numărul de noduli hemoroidali excizați [6].

Printre complicațiile constatate mai des după hemoroidectomie în caz de THA sunt relatate retenția acută de urină, urmată de durerea postoperatorie severă și hemoragii.

Retenția urinară este considerată cea mai frecventă complicație postoperatorie precoce după hemoroidectomie și a fost înregistrată în 0,5% până la 34% cazuri [1]. Totuși, în publicațiile mai recente, rata acesteia variază între 6,6% și 10,6% [4]. Complicația este constatată cu o frecvență asemănătoare, atât după operațiile urgente cât și după cele programate și are, de regulă, caracter temporar. Frecvența relativ înaltă a retenției de urină în studiul nostru (11,26%) poate fi explicată prin faptul că s-au utilizat diferite tehnici de anestezie și nu s-a pledat pentru o restricție a aportului de fluide în perioada perioperatorie.

Tegumentul perianal este bogat inervat de fibre somatice doare, deaceia lezarea vaselor hemoroidale externe poate fi asociată cu dureri pronunțate [7]. Durerea postoperatorie severă este raportată în 2,9–3,3% cazuri. Frica de durerea postoperatorie este una dintre cauzele adresării tardive după tratament chirurgical al bolnavilor cu hemoroizi și, respectiv, dezvoltarea în cele din urmă a THA. Durerea postoperatorie poate fi destul de elevată chiar și pe fundal de analgezie, însă nu se observă un coraport între intensitatea durerii în primele zile și rata complicațiilor postoperatorii. Totuși, se consideră că durerea postoperatorie din prima zi poate corela cu rata dezvoltării retenției de urină [2].

Plexurile hemoroidale includ vase atât venoase cât și arteriale. Fiind secționare, arteriolele se spasmează, înde-

sebi dacă este folosită epinefrina în timpul anesteziei. Inșă postoperator poate surveni o hemoragie tardivă (0,6–5,4%), mai ales dacă plaga este lăsată deschisă [1, 7]. Drept factori etiologici importanți sunt considerați tehnica operatorie inadecvată și dehiscența plăgii [1]. Uneori hemoragia provine din locurile punției cutanate în timpul anesteziei locale, incident ce a fost observat și la bolnavii din studiul nostru. Pentru evitarea acestei hemoragii postoperatorii se recomandă limitarea numărului de punții [7]. În cazuri unice poate fi necesară hemostaza prin pansament compresiv cu meșă îmbibată cu epinefrină sau plasarea intrarectală a cateterului Foley [3]. Reintervenție a necesitat un număr foarte mic de bolnavi – cca 0,25% [1].

Unii pacienți fac febră în perioada postoperatorie în lipsa complicațiilor, care poate fi explicată prin bacteriemia tranzitorie relativ constantă după hemoroidectomie. O rată de 8,5% a bacteriemiei a fost evidențiată de către LeFrock și coaut. chiar și după proctoscopie la pacienții fără patologie a etajului inferior al tractului intestinal [2]. Cu atât mai mult, prezența trombozei și a ulcerății sau necrozei mucoasei poate explica rata înaltă a febrei tranzitorii.

Strictura anală simptomatică după hemoroidectomie poate fi observată în 3–10% cazuri [3,5]. Complicația poate fi redusă prin evitarea exciziei circumferențiale, preferându-se cea eliptică, cu orientare radială. Stenozarea extinsă poate fi indusă de utilizarea abuzivă a cauterizării cu scop de hemostază [7]. Un procentaj mai redus al stenozei (ce se observă mai des consecutiv rezecției mai radicale) pare a fi asociat cu o rată mai mare a recurenței (constatată mai frecvent după rezecția insuficientă) și vice-versa. În majoritatea cazurilor strictura anală este rezolvată prin dilatare, rareori fiind necesară anoplastia [4].

Incontinența anală poate fi evidențiată la 4,4–5,2% bolnavi, iar recurența postoperatorie a hemoroizilor după operația urgentă pentru THA este raportată în 6,9–7,6% cazuri [3]. În general, a fost observată o corelație directă dintre rata complicațiilor postoperatorii după operația urgentă pentru THA și vârsta bolnavilor. Din aceste considerente pacienții vârstnici care au suportat hemoroidectomie necesită o supraveghere postoperatorie minuțioasă. Anemia, de asemenea, poate reduce aflusul sangvin spre anoderm ce rezultă cu dezvoltarea schimbărilor locale de caracter ischemic. Lai și coaut. au depistat că rata complicațiilor este de două ori mai mare la cei cu anemie, depistată la internare, față de bolnavii cu indicii hemogramei în limitele normei [2].

Majoritatea specialiștilor consideră inutilă examinarea histologică a piesei operatorii (plexul venos trombozat), deoarece analiza de regulă nu aduce informație suplimentară. Totuși, evaluarea histologică poate fi utilă pentru depistarea microscopică a tumorilor solide sau a caracteristicilor neobișnuite ale țesuturilor excizate [7].

Concluzii

În baza experienței noastre considerăm că tratamentul chirurgical de urgență al THA nu prezintă dificultăți intraoperatorii deosebite. Tehnica închisă de hemoroidectomie

este eficientă și sigură, iar în lipsa contraindicațiilor pentru tratament chirurgical poate fi utilizată pe larg în managementul THA. Prin implantarea pediculilor vasculari poate fi diminuat microtraumatismul mucoasei și redusă la minim incidența hemoragiei postoperatorii. Durata spitalizării este scurtă, iar frecvența cumulativă a complicațiilor ce pot surveni după hemoroidectomia închisă este în general mică și clinic acceptabilă.

Bibliografie

1. Pattana-Arun J, Wesarachawit W, Tantiphlachiva K, et al. A comparison of early postoperative results between urgent closed hemorrhoidectomy for prolapsed thrombosed hemorrhoids and elective closed hemorrhoidectomy. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(12):1610-5.
2. Lai HJ, Hsiao CW, Kang JC, et al. Emergency hemorrhoidectomy for treating acute hemorrhoidal crisis: A single institute experience. *J Soc Colon Rectal Surgeon.* 2006;17:87-94.
3. Eu KW, Seow-Choen F, Goh HS. Comparison of emergency and elective haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 1994;81:308-10.
4. Ceulemans R, Creve U, Van Hee R, et al. Benefit of emergency haemorrhoidectomy: A comparison with results after elective operations. *Eur J Surg.* 2000;166:808-12.
5. Barrios G, Khubchandani M. Urgent hemorrhoidectomy for hemorrhoidal thrombosis. *Dis Col Rect.* 1979;22(3):159-61.
6. Allan A, Samad AJ, Mellon A, et al. Prospective randomised study of urgent haemorrhoidectomy compared with non-operative treatment in the management of prolapsed thrombosed internal haemorrhoids. *Colorect Dis.* 2006;8:41-5.
7. Zuber TJ. Hemorrhoidectomy for thrombosed external hemorrhoids. *Am Fam Physician.* 2002;8(65):1629-32.
8. Brown SR, Ballan K, Ho E, et al. Stapled mucosectomy for acute thrombosed circumferentially prolapsed piles: a prospective randomized comparison with conventional haemorrhoidectomy. *Colorect Dis.* 2001;3:175-8.
9. Pokharel N, Chhetri RK, Malla B, et al. Haemorrhoidectomy: Ferguson's (closed) vs Milligan Morgan's technique (open). *Nepal Med Coll J.* 2009;11(2):136-7.

Tratamentul leziunilor hipoxico-ischemice perinatale cu preparatul factor neurotrofic derivat din creier

S. Hadjiu

Department of Neuropediatricx, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322572019. E-mail: _h_a_g_i@rambler.ru
Manuscript received May 28, 2011; revised June 20, 2011

Articol înaintat spre publicare de către compania farmaceutică GUNA, Milan, Italia

Treatment of Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury with Brain-Derived Neurotrophic Factor

In this study, we analyzed the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of children with diverse grades of perinatal hypoxic-ischemic injuries (PHIE) during treatment with BDNF (GUNA product). Higher levels of BDNF are associated with better protection against the degeneration of the brain, a greater degree of neuronal survival and differentiation. Low BDNF levels in serum of newborns with PHIE constitute an objective criterion in the prognosis of neuropsychical and motor disabilities. In severe PHIE the processes of neurogenesis are impeded and the cortical neurons are left unprotected. In this case, a low BDNF level is not sufficient to maintain the processes of neurotrophicity and neuroregeneration. Treatment with large numbers of exogenous neurotrophic factors protects sensitive cerebral tissues against hypoxic-ischemic injuries.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, disorders of muscle tonus, children.

Лечение перинатальных гипоксико-ишемических энцефалопатий препаратом нейротропного фактора

В работе был определен уровень нейротропного фактора (BDNF) в плазме крови у детей с перинатальными гипоксико-ишемическими энцефалопатиями (ППИЭ) разной степени тяжести на фоне лечения препаратом фирмы GUNA – BDNF. Подтвердилось, что высокий уровень BDNF защищает нервные ткани от деструкции, поддерживает их жизнедеятельность и дифференциацию нейронов. Низкий уровень BDNF в плазме крови у новорожденных с ППИЭ является объективным критерием для прогноза задержки психомоторного развития. В ППИЭ тяжелой степени процессы нейрогенеза декомпенсируются и нервные клетки не защищены от деструкции. Низкого уровня BDNF, в этом случае, не хватает для поддержания на нормальном уровне нейротрофических и нейрогенераторных функций. Назначение экзогенных нейротрофических факторов защитит чувствительные нервные клетки от гипоксико-ишемических повреждений.

Ключевые слова: перинатальная гипоксико-ишемическая энцефалопатия, нейротропный фактор, мышечного тонуса нарушения.

Introducere

În structura invalidizării copiilor din Republica Moldova, patologia neuro-psihică (nrps) ocupă valorile de vârf. Ence-

falopatia hipoxico-ischemică perinatală (EHIP) constituie cea mai importantă cauză de invaliditate și mortalitate infantilă prin consecințele sale asupra sistemului nervos central (SNC)

[4, 6, 13, 23]. Se estimează că 2 - 4% dintre nou-născuții (n.n.) la termen prezintă hipoxie în cursul nașterii sau cu puțin timp înainte de naștere [3].

După mulți ani de cercetări experimentale pe animale, cu o serie de agenți farmacologici (inhibitori de sinteze de radicali liberi și „măturători” de radicali liberi, antagoniști ai aminoacizilor excitatori tip glutamat, blocați ai canalelor de calciu, inhibitori ai sintezei oxidului nitric, glucocorticoizi, fenobarbital, s-a constatat ineficiența acestora în prevenirea și tratamentul leziunilor cerebrale secundare EHIP. Astfel, cea mai importantă problemă a neonatologiei și neuropediatriei contemporane, rămâne nerezolvată [8].

În prezent, multiple cercetări confirmă rolul factorilor neurotrofici în menținerea troficității neuronale în hipoxischemiile cerebrale [3, 21, 26]. Însă, până în prezent nu s-au efectuat studii clinice estimative privind dereglările neurotroficiții corelate cu EHIP.

Studiile experimentale asupra factorilor neurotrofici se află în avangarda cercetărilor științifice fundamentale în domeniul neurobiologiei. Rezultatele experimentelor pe animale și culturi de celule au demonstrat că acești factori au efecte miraculoase, cu perspective de aplicare terapeutică în viitorul apropiat [20].

Acest studiu va prezenta o importantă valoare științifică prin actualitatea direcției abordate, cât și perspective terapeutice și profilactice pentru patologia neurologică la copil. Medicii practicieni vor pune în aplicare rezultatele obținute, vizualizând mai clar mecanismele lezionale ale EHIP.

Obiectivele lucrării: aprecierea eficienței preparatului BDNF (factor neurotrofic derivat din creier), la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice perinatale de diferit grad prin aprecierea neurodezvoltării și nivelului plasmatic al BDNF până și după tratament. Studiul va aprecia rolul neuroprotector, neurotrofic, neuroregenerator, neurometabolic, cât și perspectivele profilactice și terapeutice ale BDNF.

Material și metode

Au fost investigați 182 de copii, cu vârsta între 7 zile și 12 luni (lot de studiu – lt. st.), care au suportat leziuni hipoxico-ischemice perinatale (EHIP) ale SNC de diferit grad (gr.). Repartiția în subloturi (sbl.) a fost efectuată relațional cu vârsta, diagnosticul clinic și tratamentul administrat: 2 săptămâni - 1 lună (nr. 46) copii cu EHIP perioada acută (EHIP gr. I/sbl. I - nr. 16, EHIP gr. II/sbl. II - nr. 15, EHIP gr. III/sbl. III - nr. 15); 1 - 3 luni (nr. 46) cu dereglări de tonus muscular (DTM) și nrps (gr. I/sbl. I - nr. 16, gr. II/sbl. II - nr. 15, gr. III/sbl. III - nr. 15); 3 - 6 luni (nr. 45) cu DTM și nrps (gr. I/sbl. I - nr. 15, gr. II/sbl. II - nr. 15, gr. III/sbl. III - nr. 15); 6 - 12 luni (nr. 45) cu DTM și nrps (gr. I/sbl. I - nr. 15, gr. II/sbl. II - nr. 15, gr. III/sbl. III - nr. 15). Copiii între 1 - 12 luni (perioada de recuperare) au prezentat DTM și nrps, consecință a EHIP. La fel copiii au fost repartizați în sbl. în dependență de tratamentul administrat: sbl. Ia (copiii, care au administrat preparatul BDNF), sbl. Ib (copiii, care au primit preparatul pantogam), sbl. Iic (copiii, care au primit „placebo”). A fost administrat tratamentul cu preparatul BDNF la 46 de copii,

45 - Pantogam, 45 - „placebo”). Preparatul BDNF a fost administrat după vârsta de 1 lună (la copiii din sbl. Ia cura de tratament de 1-3 luni, sbl. IIa - 3-6 luni, sbl. IIIa - 6 luni și mai mult). Cealaltă copii au primit tratament de lungă durată cu Pantogam și „placebo”. Nivelul plasmatic al BDNF a fost apreciat la toți copiii până și după tratamentul a 60 de copii sănătoși au constituit lotul martor (lt. mt.).

Din studiu au fost excluși copiii cu infecții intrauterine, encefalopatii metabolice și toxice, malformații congenitale ale creierului.

Examenle clinice, funcționale și de laborator au fost efectuate la toți copiii, în conformitate cu scopul și sarcinile propuse. A fost evaluat statutul neurologic cu periodicitatea de 3 luni. Pentru stabilirea dinamicii achizițiilor neuropsihice (nrps) și motorii (mt.) a fost colectată anamneza. Au fost apreciate domeniile: cognitiv, limbajul expresiv, receptiv, motricitatea fină, motricitatea grosieră etc. A fost elaborată o Scală de evaluare a gradului de dezvoltare nrps și mt. relațional cu vârsta - teste, apreciate cu 1, 2, 3 și 4 puncte. Neurodezvoltarea normală a fost apreciată cu 4 puncte (pt.); deficit nrps de gr. I - 3 pt., gr. II - 2 pt., gr. III - 1 pt. Scopul examenului neurologic a fost evidențierea simptomelor neurologice de alertă, aprecierea nivelului de maturare al SNC și riscul de dezvoltare al sechelelor neurologice la copiii care au suportat EHIP, cât și aprecierea eficienței tratamentului administrat.

La toți pacienții s-a efectuat NSG transfontanelară, EEG și TC a creierului în dinamica primului an de viață.

A fost studiat nivelul plasmatic al BDNF la copiii din toate loturile. Examenul de laborator s-a efectuat la analizatorul imunologic STAT FAX-303 prin metoda de analiză imunoenzimatică (ELIZA).

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat la computerul personal IBM PC cu utilizarea programului STATISTICA 6.0. S-a apreciat nivelul deosebirilor semnificative dintre mărimile medii (p) conform criteriului t Student.

Rezultate obținute

Documentarea antecedentelor s-a efectuat pentru o încadrare diagnostică corectă. 87% din lt. st. au provenit din sarcini cu anamneză obstetricală nefavorabilă, 28% au suferit intranatal. Cele mai frecvente afecțiuni ale mamei din cursul sarcinii au fost: toxemia gestațională (59%), anemia (62%), hipertensiunea arterială (38%). S-a constatat că cea mai frecventă patologie a travaliului și expulziei, cum ar fi: insuficiența forțelor de contracție, procidența de cordon, extracția dificilă, s-au întâlnit la 37% din cazuri. În lt. mt. frecvența precedentelor peri- și intrapartum s-au întâlnit doar la 2% din cazuri ($p < 0,01$).

Patologia fetală poate fi un factor provocator de suferință lezională hipoxico-ischemică. La copiii din lt. st. s-a constatat: naștere prematură (23%), maladii congenitale de cord (4%), anemii hemolitice (8%), hiperbilirubinemie (12%). Scorul Apgar scăzut a permis aprecierea stării n. n. și suspectarea unei suferințe fetale în lt. st. (67%) comparativ cu lt. mt. (4%). Simptomele neurologice în perioada de n. n. la copiii din lt. st. s-au menținut pe parcursul primelor 2-4 săptămâni de viață (tab. 1).

Tabelul 1

Simptomele EHIP în perioada acută la copiii din lotul de studiu

Simptome	EHIP (lt. st. – 46 copii)					
	Sbl. I, nr. 16	%	Sbl. II, nr. 15	%	Sbl. III, nr. 15	%
Hiperexcitabilitate neuroreflectoră	+	98	-	-	-	-
Reflexe tranzitorii	Prezente	96	Deprimate	97	Inhibate	100
ROT	Exagerate	96	Deprimate	94	Inhibate	100
Hipotonie	Ușoară	87	Exprimată	100	Difuză	100
Hiperactivitate simpatică	+	89	-	-	-	-
Letargie/stupoare	-	-	+	73/37	+	31
Convulsii	-	-	+	34	+	58
Comă	-	-	-	-	+	69
Tulburări neurovegetative	-	-	Mediu exprimate	43	Exprimate	100
Semne de afectare ale trunchiului cerebral	-	-	Ușor și mediu exprimate	45	Exprimate	92
Durata manifestărilor clinice	Sub 2-4 ore	86	Sub 1 săptămână	79	Peste 1 săptămână	96

Copiii cu EHIP au administrat tratament neurologic pe parcursul primei luni de viață. Manifestările clinice se ameliorau către vârsta de 2 săptămâni - 1 lună, în dependență de gravitatea lezională a hipoxi-ischemiei cerebrale. În formele grave ale EHIP funcțiile cerebrale rămăneau sever afectate. În perioada de recuperare copiii din sbl. II și III prezentau sindroame neurologice grave. Pentru monitorizarea dezvoltării nrps și mt. au fost evaluate reflexele (rf) de dezvoltare morfofuncțională a SNC: rf de extensie a membrilor superioare, rf călcâiului, rf de susținere vertical, rf extensor suprapubian, rf de extensie încrucișat, rf Galant, rf Moro, rf tonic cervical, rf de prehensiune a mâinii, rf grasping plantar. Este cunoscut faptul că rf de dezvoltare au o semnificație clinică majoră în aprecierea nivelului de maturare al SNC, în multe cazuri prezentând o valoare localizatoare a leziunii. Neurodezvoltarea normală, în acest caz, va fi confirmată prin prezența rf arhaice la vârsta când acestea ar trebui să fie prezente în mod normal – această situație se va nota cu 4 pt., rf prezent la termenul la care acesta ar trebui să dispară – 3 pt., rf prezent timp de 3 luni după termenul la care ar trebui să dispară – 2 pt., rf prezent peste 6 luni – 1 pt. Răspunsul patologic al celor trei rf primitive reprezintă o semnificație de mare valoare pentru prognosticul unui deficit nrps și mt. important. La fel, au fost evaluate achizițiile mt.: menținerea capului, rotirea de pe burtă pe spate, rotirea de pe spate pe burtă, șezutul cu suport, șezutul fără suport, târâitul în toate sensurile, mersul. Dezvoltarea performanțelor mt. conform vârstei se va nota cu 4 pt., întârzierea dezvoltării mt. cu 2 luni – 3 pt., cu 4 luni – 2 pt., cu 6 luni și mai mult – 1 pt. Neachiziționarea performanțelor mt. la vârsta fiziologică va sugera ideea despre o suferință neurologică severă, respectiv, despre reținerea procesului de maturare al SNC. Copiii care au suportat EHIP gr. II au prezentat simptome de afectare a SNC în 4% din cazuri și gr. III – în 38% cum ar fi: DTM, anomalii ale reflexelor de dezvoltare, neachiziționarea performanțelor nrps și mt. la vârsta fiziologică. Copiii din sbl. I, care au administrat tratament cu BDNF (după vârsta de 1 lună), către vârsta de 6 luni au prezentat indici mai buni, com-

parativ cu cei din sbl. II și III. S-a constatat că indicii privind neurodezvoltarea în sbl. I la sfârșitul perioadei de recuperare erau scăzuți nesemnificativ, comparativ cu lt. mt. ($p < 0,01$). Indicii cei mai scăzuți se apreciau în sbl. III ($p < 0,05$) și – II ($p < 0,1$), comparativ cu lt. mt.

Studiile contemporane confirmă rolul neuroprotector al factorilor neurotrofici asupra celulelor SNC și periferic. În studiul prezent am apreciat nivelurile BDNF în ser la copiii cu diverse grade de afectare a creierului în EHIP, până și după tratamentul cu BDNF și alte remedii. Rezultatele obținute sunt expuse în tab. 2.

A fost apreciat nivelul BDNF în lt. st. și lt. mt până la tratament. S-a stabilit o variație statistic semnificativă a BDNF în lt. mt.: 1001,8 pg/ml (la n.n) și 1011,9 pg/ml (între 6-12 luni), valoarea minimă – 989 pg/ml (la n.n), iar cea maximă – 1021,7 pg/ml (între 6-12 luni). Pragul de semnificație în acest sbl. avea valori stabile care au crescut nesemnificativ cu 0,99%. Astfel, s-a confirmat că în perioada de creștere a copilului sănătos, BDNF este neurotrofina responsabilă de dezvoltarea normală a sistemului nervos (tab. 2).

S-a stabilit că în sbl. I, nivelul mediu al BDNF era mai scăzut, comparativ cu lt. mt. și varia între 945,6 pg/ml (la n.n) și 973,4 pg/ml (între 6-12 luni), nivelul minim constituind 919,2 pg/ml (n.n), iar cel maxim 991,2 pg/ml (6-12 luni). Pragul de semnificație în acest sbl. de pacienți constituie $p < 0,05$, $p < 0,1$. Nivelul BDNF în sbl. I (6-12 luni) a crescut cu 2,7% în general (sbl. Ia – cu 5%, sbl. Ib – 2,6%, sbl. Ic – 2%) către vârsta de 1 an, comparativ cu sbl. I (n.n) și era cu 38,5 pg/ml (3,8%) mai scăzut, comparativ cu lt. mt. Variația statistic semnificativă dintre nivelul minim și maxim la vârsta de n. n. constituia $\pm 26,4$ pg/ml, iar la vârsta între 6-12 luni $\pm 18,7$ pg/ml. Valorile BDNF la copiii din sbl. Ia s-au apropiat de indicii copiilor sănătoși mult mai mult decât la cei din sbl. Ib și c. Nivelul BDNF din serul sbl. I era mai mic în comparație cu cel din lt. mt. cu 3,8% în general (tab. 2).

Nivelul de dezvoltare nrps și mt. în sbl. I s-a apreciat conform scalei: cu 3 (6% din cazuri) și 4 (94%) pt. cu un procent mai mare (78%) la copiii din sbl. Ia, comparativ cu cei din

Nivelul BDNF în ser la copiii cu EHIP de diferit grad, la diferite vârste, M ± m

Vârsta copilului	Loturile incluse în studiu			
	Lot control, nr. 12	Lot studiu - sbl. I, nr. 14	Lot studiu - sbl. II, nr. 13	Lot studiu - sbl. III, nr. 14
	Nivelul seric al BDNF, pg/ml			
7 zile - 1 lună	1001,8 ± 12,8*	945,6 ± 26,4***	863,1 ± 41,8***	724,7 ± 63,5***
1 - 3 luni (după tratament)	1005,9 ± 9,8*	972,5 ± 17,2**	882,9 ± 48,7***	764,5 ± 46,6***
3 - 6 luni (după tratament)	1007,2 ± 7,3*	972,5 ± 18,4**	886,5 ± 51,6***	785,4 ± 49,9***
6 - 12 luni (după tratament)	1011,9 ± 9,8*	973,4 ± 18,7**	879,8 ± 52,8***	788,9 ± 54,7***

Notă: * - p < 0,01, ** - p < 0,05, *** - p < 0,1

sbl. Ib (52%) și c (37%). Abilitățile neuropsihomotorii au fost afectate ușor la 4% dintre copii. Nivelul BDNF la copiii sub 12 luni a crescut (sbl. Ia - cu 82%, sbl. Ib - 56%, sbl. Ic - 38%), apropiindu-se de indicii copiilor din lt. mt. S-a constatat o ameliorare rapidă a traseelor EEG și interpretărilor imagistice. Dereglările neurologice la copiii cu niveluri de BDNF scăzute nesemnificativ au fost de tip funcțional. La copiii din sbl. I, care au prezentat în dinamică dereglări neurologice și lt. mt, s-a stabilit o variație statistic semnificativă dintre nivelurile medii ale BDNF (p < 0,01). În sbl. I, către vârsta de 1 an, sechelele neurologice au fost minore. La copiii din sbl. Ia sindromul neurologic s-a ameliorat rapid după administrarea neuroprotectorilor (în special BDNF) la etape precoce.

Astfel, s-a confirmat că factorul neurotrofic BDNF protejează neuronii corticali de distrucție și ameliorează neuroplasticitatea.

S-a stabilit că în sbl. II nivelul mediu al BDNF era mai jos, comparativ cu lt. mt. și varia între 863,1 pg/ml (la n.n) și 879,8 pg/ml (între 6-12 luni), nivelul minim fiind de 821,3 pg/ml (n.n), iar cel maxim - 932,6 pg/ml (6-12 luni). În sbl. II pragul de semnificație al nivelurilor de BDNF a constituit p < 0,1. BDNF în sbl. II a crescut cu 1,89% către vârsta de 1 an, comparativ cu sbl. II (n.n), fiind cu 132,1 pg/ml (13,05%) mai jos decât nivelul apreciat în lt. mt. Variația statistic semnificativă dintre nivelul minim și maxim la vârsta de n. n în sbl. II a constituit ± 41,8 pg/ml, iar la 6-12 luni ± 52,8 pg/ml. BDNF avea valori maxime la 72,2% dintre copiii sbl. II către vârsta de 12 luni, în 24,8% - niveluri medii și 4% - niveluri minime (tab. 2). Nivelul BDNF a crescut mult mai mult la copiii din sbl. IIa (cu 69%), comparativ cu sbl. IIB (32%) și sbl. IIC (21%). Astfel, la 24,8% dintre copii (sbl. II) apărea un risc crescut de reținere în dezvoltarea nrps și mt., în 4% acesta fiind important. La copiii din acest sbl. s-a apreciat o reținere în dezvoltarea nrps și mt. de grad mediu și grav. Nivelul de dezvoltare nrps și mt. în sbl. II s-a apreciat conform Scalei cu: 4 pt. (54%), 3 pt. (42%) și 2 (4%). Gradul de afectate a abilităților nrps și mt. în sbl. II a fost : ușor (27%), mediu (15%) și grav (4%). În urma analizei comparative s-a stabilit o variație statistic semnificativă dintre nivelele medii ale BDNF (p < 0,05) la copiii din sbl. II care ulterior au prezentat dereglări neurologice și lt. mt. Dereglările nrps și mt. au fost minore la copiii din sbl. II cu niveluri maxime de BDNF în ser (în special la copiii care au primit tratament cu BDNF). La fel,

la acești copii s-a constatat o rapidă rezoluție a anomaliilor NSG și EEG, ceea ce se traduce printr-o evoluție favorabilă a neurodezvoltării. Sindroame neurologice de grad mediu și grav s-au dezvoltat la copiii cu niveluri minime de BDNF, către vârsta de 1 an. În evoluție anomaliile NSG și EEG la acești copii persistau.

Astfel, s-a stabilit că nivelul BDNF va avea o tendință de creștere mai mare către vârsta de 12 luni la copiii din sbl. I și II (în special sbl. Ia și II a), comparativ cu lt. mt. Această constatare explică, că BDNF are rol de neuroprotecție, prin efectul său de accelerare a proceselor de mielinizare, reorganizare și structurare a neuronilor țesutului cerebral, în leziunile induse hipoxico-ischemice. Deci, s-ar presupune că procesele de neuroregenerare sunt mai puternic dezvoltate la copiii cu probleme neurologice și BDNF stimulează aceste procese.

Nivelul mediu al BDNF era mult mai scăzut în sbl. III, comparativ cu lt. mt., variațiile constituiau între 724,7 pg/ml (la n.n) și 788,9 pg/ml (între 6-12 luni); cu nivel minim 661,2 pg/ml (la n. n) și maxim 743,6 pg/ml (între 6-12 luni). Pragul de semnificație în sbl. III a constituit p < 0,1 (tab. 2). BDNF a crescut cu 8,1% către vârsta de 1 an în acest sbl. comparativ cu n. n, fiind cu 223 pg/ml (22,03%) mai scăzut decât nivelul apreciat în lt. mt. Variația statistic semnificativă dintre nivelul minim și maxim la n. n din acest sbl. constituia ± 63,5 pg/ml, la vârsta de 6-12 luni - ± 54,7 pg/ml. Nivelul BDNF, către vârsta de 12 luni, prezenta valori maxime la 40% dintre copiii sbl. III. Nivelul BDNF a crescut mult mai mult la copiii din sbl. IIIa (cu 58%), comparativ cu sbl. IIIb (28%) și sbl. IIC (18%). 60% dintre copiii acestui sbl. aveau un risc crescut de dezvoltare a retardului nrps și mt. Dezabilitățile nrps și mt. în sbl. III s-au diagnosticat la 78% din cazuri, 48% dintre acestea fiind grave. Nivelul de dezvoltare nrps și mt. în acest sbl. a fost apreciat conform Scalei de pt. cu: 3 pt. (24%), 2 pt. (52%) și 1 pt. (24%). Majoritatea copiilor din sbl. III au prezentat sechele neurologice importante către vârsta de 12 luni. Niveluri foarte scăzute de BDNF au fost depistate la copiii cu retard mt. sever și crize epileptice. La vârsta de n. n, BDNF (nivel mai jos de 790 pg/ml) poate fi un marker important de apreciere al retardului nrps și mt. sever la copil. S-a stabilit o variație statistic semnificativă dintre nivelurile medii de BDNF la copiii din sbl. III cu sechele neurologice grave și lt. mt. (p < 0,1). Dezabilitățile nrps și mt. au fost severe la copiii cu vârsta de 1 an cu niveluri minime de BDNF. Administrarea

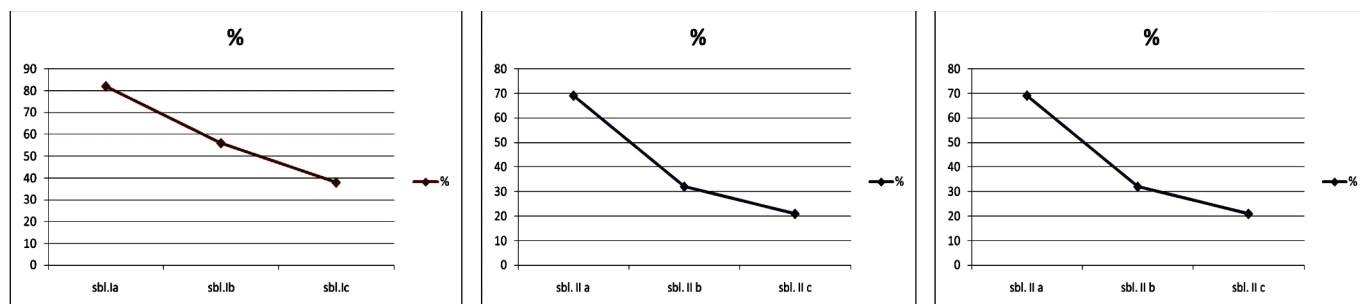


Fig. 1. Variațiile nivelurilor BDNF la copiii din diferite sbl. relațional cu tratamentul administrat.

Notă: sbl. Ia, IIa, IIIa (copii cu tratament BDNF), sbl. IIa, IIb, IIc (copii cu tratament Pantogam), sbl. IIIa, IIIb, IIIc (copii cu tratament „placebo”).

preparatului BDNF ameliora substanțial simptomatologia neurologică la copiii cu dezabilități neuropsihice și motorii, dar nu le trata complet.

Anterior, s-a confirmat că BDNF protejează țesutul cerebral de distrucție. În unul din studii se spune: „Una din premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare evocat de leziune constă în faptul că celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza. Nucleotidele purinice extracelulare exercită acțiuni neurotrofice multiple în SNC fiind mediate prin activarea receptorilor purinergici și mediază eliberarea factorilor neurotrofici pentru încurajarea regenerării epiteliului olfactiv traumat” [20]. Dar, probabil, atunci când nivelurile de BDNF sunt foarte scăzute, procesele neurotrofice se decompensează și neuronii corticali nu mai sunt protejați. Nivelul scăzut de factor neurotrofic, în acest caz, nu este suficient pentru a menține la nivel neurotroficitatea și neuroregenerarea. Adaptabilitatea creierului este scăzută. În acest caz, probabil, BDNF se concentrează maximal în ariile corticale lezate, unde are loc reorganizarea structurală și funcțională în substanța albă și cenușie. Astfel, la copiii cu grad avansat de hipoxi-ischemie, procesele de distrucție predomină asupra proceselor de neuroregenerare. Preparatul BDNF ameliorează procesele de neuroregenerare lezate și protejează țesutul adiacent de distrucție și pierdere neuronală. Este evident faptul că modificările țesutului cerebral în EHIP gr. I și II (parțial) sunt funcționale și de scurtă durată. Dar, în EHIP gr. II (4%) și III modificările sunt structurale și de lungă durată.

Niveluri joase de BDNF s-au apreciat frecvent (date statistic veridice) la copiii cu forme severe de EHIP, care deseori se asociază cu dereglări de conștiință, manifestări convulsive, tulburări ale tonusului muscular și reflexelor. De asemenea, niveluri scăzute de BDNF, s-au stabilit și la n.n cu trasee EEG patologice (o diminuare semnificativă a amplitudinii și frecvenței undelor) și cu date neuroimagistice atribuite hipoxi-ischemiilor cerebrale (creștere a ecogenității țesutului cerebral, stază, edem, ischemii în țesutul nervos). Valorile joase ale BDNF confirmă prezența leziunilor severe ale țesutului cerebral către vârsta de 12 luni. Se știe că BDNF dirijează procesele de neurogeneză, când BDNF scade, acestea se decompensează. Studiul prezent confirmă că BDNF este un marker important de suferință distructiv-lezională al țesutului cerebral. Astfel, în dependență de gradul de afectare a țesu-

tului cerebral în leziunile hipoxico-ischemice, nivelul BDNF va fi diferit. Administrarea precoce a preparatului BDNF va permite ameliorarea neuroregenerării cerebrale. Acesta crește semnificativ, dar în proporție diferită, în raport cu ameliorarea neurodezvoltării, către finele primului an de viață. Oricum, la copiii din lt. st. nivelul BDNF rămâne scăzut, comparativ cu lt.mt. Niveluri foarte joase se mențin la copiii cu deficit mt. sever și la cei cu crize epileptice repetate. Posibil, că reținerea sintezei factorilor neurotrofici ar fi unul din motivele cele mai importante care stopează procesele de maturare ale celulelor nervoase la copiii cu precedente hipoxico-ischemice perinatale. De asemenea, nivelul BDNF scăzut (mai jos de 790 pg/ml), are valoare prognostică pentru retardul nrps și mt. important la copiii cu leziuni hipoxic-ischemice cerebrale grave. Nivelul scăzut al BDNF asociat cu un aspect de anomalii și voltaj diminuat al undelor EEG este un indicator de prognostic nefavorabil.

A fost efectuată analiza comparativă a nivelurilor joase de BDNF în sbl. I, II și III. S-a stabilit, că probabilitatea nivelului scăzut al BDNF este de 23,34% la copiii din sbl. II și de 85,4% la copiii din sbl. III, în comparație cu sbl. I (3,42%). Probabilitatea nivelului scăzut al BDNF este mare în sbl. III, în special la copiii cu tulburări neurologice severe. Sinteza și secreția BDNF se micșorează semnificativ la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice grave. Datorită nivelului scăzut de BDNF, procesele de neuroprotecție și neuroregenerare se inhibă. O varietate de anomalii a factorilor neurotrofici pot însoți agresiunea hipoxico-ischemică. Aceasta contribuie la stoparea maturizării fibrelor nervoase și realizarea sechelelor neurologice grave. Probabilitatea dezvoltării sechelelor neurologice în EHIP-II este mai mică. Probabil, procesele de neuroprotecție la acești copii sunt compensate pe contul accelerării sintezei factorilor neurotrofici. BDNF, în acest caz, se concentrează maximal în ariile cerebrale afectate, unde participă intens la procesele de neuroregenerare și remodelare. În multiple studii se confirmă că la 2 ore după ischemie se constată o creștere de mai multe ori a numărului celulelor imunoreactive la BDNF în girusul cingular și cortexul frontal în afara ariei lezate. Posibil, că există o limită de jos a nivelului BDNF, după care procesele de neuroregenerare și neuroreglare sunt ireversibile. Deci, nivelul înalt de BDNF protejează creierul de distrucție, susține supraviețuirea și diferențierea neuronilor, mărește rezistența celulelor nervoase la leziunile induse de ischemie. Astfel, s-a

stabilit o corelație bună între sechelele neurologice ale EHIP și concentrația în sânge a BDNF. De aceea, este cazul de a administra factorii neurotrofici (BDNF) exogeni până la apariția modificărilor lezionale cerebrale, adică în primele minute sau ore de apariție a leziunilor hipoxico-ischemice cerebrale.

Discuții

Factorii etiologici care duc la afectarea sistemului nervos al fătului și n. n pot acționa în perioada intrauterină, intranatală și neonatală [20]. Structura lezională a creierului n. n. se schimbă considerabil în dependență de vârsta de gestație. Consecințele patologiei perinatale determină dereglările neurologice de bază la copiii de vârstă fragedă, ocupând primul loc în patologia cerebrală [4].

Encefalopatia neonatală este un sindrom eterogen caracterizat prin simptome de disfuncție ale SNC la n. n la termen sau până la termen (≥ 36 săptămâni de gestație). Copiii cu encefalopatie neonatală se pot expune la anormalități ale nivelului de cunoștință, convulsii, anormalități de reflexe, apnee, dificultăți în alimentare [3]. Encefalopatia neonatală poate să rezulte dintr-o largă varietate de condiții și, de obicei, rămâne neexplicată. Asfizia natală și EHIP sunt responsabile de acestea. Astfel, natura de bază a injuriei cerebrale cauzează deteriorarea neurologică la n. n. Patogeneza encefalopatiei neonatale este discutabilă oriunde [3, 5]. Encefalopatia neonatală cauzează deteriorarea neurologică a n. n, care deseori duce la paralizie cerebrală (PC), ceea ce constituie o povară grea pentru familie și societate [3, 4, 5].

N. n. encefalopatic poate avea o stare de conștiință anormală (ex: hiperalert, iritabil, letargic, obtuz), cu dificultăți respiratorii și de alimentare, tonus scăzut sau activitate convulsivă. În camera de naștere n. n, de obicei, manifestă un *Apgar score* scăzut și un plâns slab sau absent [13]. Multe din aceste simptome au fost observate la copiii din subploturile de studiu.

Atingerea sistemului nervos central (SNC) al copilului va marca retardul în dezvoltarea nrps și mt. [3, 4]. Leziunile în perioada imatură a creierului dau semne diferite față de adult (fiind imatură, zona afectată va fi simptomatic nefuncțională), în special la copiii cu patologie neurologică [4]. De aceea, este foarte important de a cunoaște principalele reflexe ce țin de dezvoltarea nrps a copilului la diferite vârste. A fost elaborată o Scală de puncte pentru aprecierea nivelului de dezvoltare nrps și mt. a copiilor din lotul de studiu.

Diagnoza de encefalopatie neonatală impune cercetări pentru a stabili potențiale etiologii. O examinare evidentă și histologică a placentei și a cordului poate să furnizeze dovezi de posibile cazuri, cum ar fi leziunea vasculară sau infecțioasă a placentei sau tromboza cordului [3]. Un istoric minuțios, matern și familial este recomandat, inclusiv istoricul dereglărilor tromboembolitice, anterior pierderi de sarcină, infecții materne sau folosirea drogurilor de către mamă. Sunt luate probe pentru a determina pH-ul arterial și deficitul de bază al cordului. Prezența de oligurie, cardiomiopatie sau funcția anormală a plămânului pot să sugereze un eveniment hipoxico-ischemic global [4, 5].

Neuroimagingistica a devenit mult mai importantă în evaluarea encefalopatiei neonatale și poate furniza informații privitor la tipul și sincronizarea leziunii cerebrale [4]. De exemplu, câteva pattern-uri de leziune cerebrală au fost observate la n. n la termen și prematuri, care sunt considerați a fi cu leziune hipoxico-ischemică cerebrală tipică, dar nu în toate cazurile de afectare hipoxico-ischemică. TC este responsabilă de un diagnostic cert în termeni precoce [3].

Creierul copilului mic este un obiect de studiu. Afectarea SNC al copilului va marca retardul în dezvoltarea nrps. Condiția cea mai favorabilă în cadrul patologiei neurologice este aceea de a grăbi maturizarea fibrelor nervoase la copiii cu patologii neurologice, pentru a preveni PC, în cadrul căreia toate deficiențele posibile sunt evidente la maturizarea deplină a structurilor SNC. Aprecierea particularităților de neuroontogeneză la copiii care au suportat o leziune perinatală hipoxico-ischemică cerebrală este determinată de realizările contemporane din domeniul neurochimiei, legate de studiul factorilor neurotrofici (BDNF, FCNT etc.) [8, 14, 17, 18, 20].

Consecințele afectării perinatale ale creierului, în majoritatea cazurilor, vor fi determinate de un diagnostic precoce al leziunilor cerebrale și eficiența tratamentului în perioada de maturizare intensivă și dezvoltare [20].

Factorii neurotrofici ai creierului pot juca un rol important în patogeneza leziunilor hipoxic-ischemice perinatale. Studii experimentale asupra factorilor neurotrofici au demonstrat că ei au un rol primordial în cursul dezvoltării ontogenetice în susținerea supraviețuirii și diferențierea neuronilor [1, 7, 8, 9, 10, 16, 20]. Deosebit de importante sunt rezultatele experimentelor pe animale, care au demonstrat că factorii neurotrofici au efecte terapeutice neuroprotectoare în numeroase condiții patologice ale creierului [20].

BDNF a fost descris inițial ca factor neurotrofic, cu efecte de promovare a supraviețuirii asupra neuronilor senzitivi din ganglionii spinali. S-a constatat că BDNF acționează asupra tuturor claselor de neuroni senzitivi, promovează diferențierea motoneuronilor *in vitro* și salvează aceste celule de la moartea naturală programată și de la moartea indusă prin axotomie la animalele n.n [20].

BDNF este neurotrofina cu cea mai largă răspândire în creier. ARN-ul mesager pentru BDNF a fost identificat în numeroase structuri ale creierului șobolanilor [3]. Astfel, tratamentul cu kainat (un aminoacid excitator, analog aromatic al acidului glutamic) a determinat o exprimare intensă a BDNF în celulele piramidale din multe regiuni cerebrale, constituind un argument puternic pentru rolul neurotrofic al BDNF în menținerea neuronilor și sinapselor la animalele adulte [3, 20]. A fost investigat rolul BDNF în susținerea supraviețuirii și diferențierea neuronilor colinergici din regiunea bazală și anterioară a creierului anterior [7, 20].

Mai multe grupuri de cercetări au demonstrat că infuzia intraventriculo-cerebrală de BDNF la șobolani și maimuțe poate preveni atrofia și pierderea markerilor fenotipici ai neuronilor colinergici septali, care rezultă după axotomie [20].

Multiple studii au demonstrat rolul neuroprotector al BDNF în ischemiile cerebrale. Astfel, Arai și col. [1] au con-

firmat că, intensificarea exprimării BDNF și al receptorului acestuia se produce în arii situate în afara infarctului. Un alt studiu constată că una dintre premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare, evocat de leziune, constă în faptul că celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza [20]. Alt studiu, apărut mai târziu, a relatat că nivelurile proteinei BDNF constatate se corelează, cel puțin parțial, cu rezistența celulelor la leziunile provocate de ischemie și sunt în concordanță cu existența rolului neurotrofic al BDNF [5]. La fel, același autor confirmă că la 2 ore după ischemie s-a constatat o creștere de mai multe ori a numărului celulelor imunoreactive la BDNF în girusul cingular și cortexul frontal în afara ariei lezate. La animalele cu leziuni corticale s-a constatat o dispariție a fibrelor imunoreactive la BDNF în striat la 2-24 de ore, în timp ce animalele cu leziuni în striat nu au prezentat această modificare. După 2-24 de ore s-au observat fibre puternice imunoreactive de-a lungul fasciculelor mielinizate, situate medial de striat, în comisura anterioară și în corpul calos ipsilateral cu OACM. Nivelurile proteinei BDNF au crescut la 133-213% după 2 ore în girusul cingular și cortexul frontal și au scăzut la 40%, după 24 de ore în striat. Astfel, s-a constatat o creștere a proteinei BDNF la 2 ore după ischemie. Reducerea BDNF după 24 de ore sugerează o eliberare pronunțată sau transport axonal anterograd în faza postischemică. Modificarea proteinei BDNF după ischemia focală are rol în supraviețuirea neuronilor corticali și striati [5].

A fost efectuată infuzia de BDNF, la scurt timp după ocluzia arterei cerebrale mijlocii (la șobolan) și a fost continuată 24 de ore, după care s-a determinat volumul infarctului, în comparație cu martorii la care s-a infuzat numai vehicul. S-a constatat o reducere cu 33% a suprafeței infarctului [20].

Alte studii pe animale au constatat că BDNF are un efect de contracarare a leziunilor neuronale, determinate de asfixie [17]. În leziunile hipoxico-ischemice BDNF are efecte diferite asupra creierului în dezvoltare (n. n), în comparație cu creierul la adult. O singură injecție intraventriculară de BDNF determină o fosforilare viguroasă a receptorilor Trk (responsabili de BDNF) în multiple regiuni ale creierului la șobolan din ziua postnatală 7. Astfel, BDNF protejează semnificativ creierul șobolanului împotriva leziunilor hipoxico-ischemice din ziua postnatală 7. BDNF protejează 90% din țesutul nervos împotriva pierderilor de neuroni datorită hipoxiei ischemice, dacă este administrat înainte de hipoxi-ischemie și protejează 50% din țesutul nervos, când este administrat după insult. BDNF reprezintă un tratament potențial în asfixie și alte leziuni acute perinatale [8].

La fel, studii experimentale recente confirmă că ischemia tranzitorie a intensificat exprimarea genei BDNF atât în hipocamp, cât și în cortexul cerebral, fapt care a fost mediat prin intermediul receptorilor pentru glutamat de tip NMDA și non-NMDA [30]. Alt studiu experimental confirmă că prevenirea morții neuronale cu BDNF după ischemia creierului, anterior se asociază cu creșterea exprimării receptorului său specific Trk-B [9]. BDNF este larg distribuit în sistemul nervos central și prezintă efecte trofice *in vitro* asupra numeroase tipuri de celule, inclusiv neuronii corticali, hipocampali,

cerebeloși etc. *In vivo* BDNF salvează motoneuronii, neuronii hipocampali și celulele dopaminergice din substanța *nigra* împotriva leziunilor traumatiche și toxice. Pretratamentul cu BDNF intraventricular a redus dimensiunea infarctului după ischemia cerebrală focală. BDNF are un rol neuroprotector în accidentele vasculare cerebrale ischemice [20]. În studiul nostru s-a confirmat că copiii care au suportat leziuni hipoxico-ischemice perinatale ale creierului de gradul II și III prezentau niveluri scăzute ale BDNF din ser. Aceste date sunt de mare valoare pentru prognosticul la timp al sechelelor neurologice la distanță.

În unul din studii se scrie, „Găsirea unei terapii efective de tratare a bolilor neurodegenerative cronice mai reprezintă încă un scop neatins, în mare parte din cauza multitudinii de variabile, caracteristice acestor boli. Recent, atenția a căzut asupra rolului factorilor neurotrofici în etiologia acestor boli din cauza rolului lor de supraviețuire a diferitor fenotipuri celulare sub diverse condiții adverse, incluzând neurodegenerarea. Acest articol sumează statutul curent și eforturile de tratare a bolilor neurodegenerative prin intermediul administrării exogene a factorilor neurotrofici cu scop de încercare de a reaproviziona stocul trofic, insuficiența căruia poate contribui la dezvoltarea maladiei. Deși s-au observat rezultate promițătoare la modelele animale, această cale mai întâlnește probleme de discordanță și, adesea, de neînving atunci când se ajunge la aplicarea clinică, probabil din cauza naturii unice a ființei umane” [10].

Dezvoltarea sistemului nervos este însoțită de un proces complicat de mutare consecutivă a sensibilității către neurotrofine în populații determinate de neuroni. Posibil că acest sistem complicat necesită să fie reglat nu numai, și nu atât la nivel de inducție a semnalului (adică la nivel de producție a neurotrofinelor), cât și la nivel de percepție a acestui semnal de către neuroni (adică la nivel de producție a receptorilor pentru neurotrofine). Insuficiența de asigurare a troficității are rol important în dezvoltarea proceselor ischemice cerebrale. Nivelul neurotroficității determină selecția alternativă dintre programele genetice de apoptoză și protecția anti-apoptozică, care acționează asupra mecanismelor necrotice și ale proceselor reparative. În primele minute de ischemie, sinteza factorilor trofici și ai receptorilor lor constituie reacția de protecție naturală a creierului. Cu expresia rapidă și activă a genelor, prin codarea neurotrofinelor (factorii de creștere), ischemia cerebrală poate timp îndelungat să nu producă schimbări infarctice. În caz de formare a leziunii ischemice, nivelul înalt de factori trofici va asigura regresul dereglărilor neuropsihomotorii până și cu conservarea defectului morfolologic, care l-a provocat.

Mai multe studii experimentale constată că administrarea unui exces de factori neurotrofici protejează țesuturile cerebrale sensibile contra leziunilor. Tratamentul animalelor cu factori neurotrofici înainte sau la 90 de minute după o ischemie tranzitorie, a redus efectiv volumul și aria de infarct fără a afecta fluxul sanguin cerebral regional, în comparație cu grupul de control sau cel al animalelor netratate. Astfel, se sugerează că factorii neurotrofici exercită un puternic efect

neuroprotector contra leziunilor cerebrale ischemice [2, 10, 12, 20].

O explicație alternativă a efectelor benefice ale BDNF în ischemie este ameliorarea exitotoxicității [20]. Antagoniștii receptorilor pentru glutamat reduc volumul infarctului [19, 20].

BDNF poate să-și exercite efectul neuroprotector în ischemie și prin alte mecanisme, de exemplu: toxicitatea oxidului nitric. Există dovezi solide că inhibiția enzimei sintetaza oxidului nitric neuronală reduce volumul infarctului [20]. Astfel, BDNF inhibă exprimarea enzimei sintetaza oxidului nitric neuronală și susține supraviețuirea neuronilor după avulsia rădăcinii ventrale [20]. Există și posibilitatea că BDNF să crească debutul sangvin local, deși efectele hemodinamice ale BDNF nu au fost investigate [19, 20]. Însă, este clar că BDNF are efecte terapeutice marcate în infarctul cerebral [11].

Au fost efectuate studii pe șobolani privind eficiența factorilor de creștere în recuperarea deficitelor neurologice după infarcte cerebrale. În acest caz, factorii de creștere au fost administrați după mai multe zile de la provocarea ischemiei. În aceste studii intenția nu a fost reducerea volumului infarctului, ci intensificarea recuperării neurologice. La șobolani există numeroase dovezi că infarctarea focală cerebrală este urmată de înmugurirea neuronală și formarea de noi sinapse în regiunile din vecinătatea infarctului, în aceeași emisferă și în regiunile omologate din emisfera contralaterală [11, 16, 20].

Această înmugurire și formarea de noi sinapse poate reprezenta un mecanism de recuperare neurologică după infarctarea focală [20].

Aceste observații au dus la ipoteza că administrarea de factori de creștere exogeni, care intensifică înmugurirea axonilor și dendritelor, pot intensifica recuperarea funcțională după ischemiile cerebrale [19, 20].

Plasticitatea neuronală reprezintă o adaptabilitate a sistemului nervos la diverse leziuni prin reorganizarea structurală și funcțională în substanța albă și cenușie. [7, 15, 20].

Potențialul de a facilita refacerea neurologică prin manipularea adaptabilității biologice a creierului și a măduvei spinării a devenit un fapt evident pentru practica clinică. Condiția cea mai favorabilă este: utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilităților integrării optime în societate a persoanelor cu dizabilități [7]. Pentru a optimiza procesul de refacere este important de a aplica tehnici de stimulare a neuroplasticității.

Factorii de creștere reprezintă un tratament citoprotector pentru limitarea creșterii volumului infarctului dacă sunt administrați în primele ore după accident și facilitează recuperarea funcțională dacă sunt administrați în prima lună după accident [20].

Numeroase studii pe modele de animale cu hipoxie și/sau ischemie a creierului confirmă rolul neuroprotector și neuromodulator al Cerebrolysinului în tratamentul ischemiilor cerebrale. Pe mai multe specii de animale, Cerebrolysin are

următoarele efecte: scade mortalitatea după ischemia cerebrală acută la 50% [20]; previne formarea edemului citotoxic [10], protejează celulele piramidale împotriva leziunilor determinate de ischemie [18]; previne formarea radicalilor liberi în timpul reperfuziei după ischemia cerebrală [20]; scade semnificativ concentrația lactatului în creier, sugerând un efect protector în cursul epizodelor ischemice-hipoxice [20]; asigură supraviețuirea și promovează diferențierea neuronilor în culturi, în mod asemănător cu factorii neurotrofici naturali [20]; are un efect dozo-dependent de prevenire a morții neuronilor, indusă de concentrații mari de glutamat [12]; determină o ameliorare statistic semnificativă la itemurile din Scala de Neuroreabilitare Barolin în primele 7 zile. Constatarea este deosebit de importantă, pentru a introduce noțiunea de „fereastră terapeutică” în tratamentul hipoxi-ischemiilor cerebrale [20].

Astfel, remediile neurotrofice administrate (în special preparatul BDNF) vor contribui la ameliorarea achizițiilor nrps și mt. la copiii cu probleme neurologice. Neurotrofinele sunt remediile care ar avea succese în acest domeniu.

Concluzii

În leziunile cerebrale, induse de hipoxi-ischemie, BDNF are rol de neuroprotecție. BDNF este o neurotrofină cu importante proprietăți de încurajare a creșterii neuronale, a proceselor de mielinizare, reorganizare și structurare a neuronilor țesutului cerebral. La copiii cu probleme neurologice mecanismele de neuroregenerare sunt mai puternic dezvoltate. Una din premisele cu privire la mecanismul de neuroregenerare, evocat de leziune, constă în faptul că celulele lezate induc eliberarea factorilor neurotrofici pentru a stimula neurogeneza. Am studiat efectul purtat de BDNF (preparatul BDNF de la firma „GUNA”) asupra neuronilor din SNC. Sugerăm că BDNF incurajează supraviețuirea și regenerarea axonală, maturația și menținerea neuronilor din SNC, când aceștia sunt afectați de hipoxi-ischemie. Nivelul înalt de BDNF protejează creierul de distrucție, susține supraviețuirea și diferențierea neuronilor. Dezabilitățile neuropsihice și motorii de diferit grad vor corela cu niveluri scăzute de BDNF din ser. BDNF, mai jos de 720 pg/ml, reprezintă un marker de reținere în dezvoltarea nrps și mt. la copiii cu leziuni hipoxico-ischemice ale SNC. Când nivelurile BDNF sunt foarte joase, procesele neurotrofice se decompensează și neuronii corticali nu sunt protejați de distrucție. Nivelul scăzut de factor neurotrofic, în acest caz, nu este suficient pentru a menține la nivel procesele de neurotroficitate și neuroregenerare. Astfel, la copiii cu grad avansat de hipoxi-ischemie, procesele de distrucție predomină asupra proceselor de neuroregenerare. Căutarea unei terapii eficiente de tratare a leziunilor hipoxico-ischemice perinatale ale SNC mai reprezintă încă un scop neatins, în mare parte din cauză variabilității simptomelor clinice ale EHIP. Administrarea factorilor neurotrofici exogeni (BDNF), până la apariția modificărilor lezionale cerebrale, în primele minute sau ore de apariție a injuriei hipoxico-ischemice cerebrale, poate contribui la ameliorarea sechelelor neurologice și la scăderea handicapului neuropsihic și motor.

Bibliografie

1. Arai S, Kinouchi H, Akabane A, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the receptor t.r.k.B.m.R.N.A. following middle cerebral artery occlusion in rat. *Neuroscience Letters*. 1996;211(1):57-60.
2. Arien-Zakay H, Lecht S, Bercu MM, et al. Neuroprotection by cord blood neural progenitors involves antioxidants, neurotrophic and angiogenic factors. *Exp Neurol*. 2008;25.
3. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr. Res*. 2004;56:960.
4. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keagh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy the Western Australian Case Control Study. *BMJ*. 1998;317:1554-1558.
5. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361:736.
6. Chu TH, Li SY, Guo A, et al. Implantation of Neurotrophic Factor-Treated Sensory Nerve Graft Enhances Survival and Axonal Regeneration of Motoneurons After Spinal Root Avulsion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;19.
7. Cheng Y, Gidday JM, Yan O, et al. Marked age dependent neuroprotection by brain derived neurotrophic factor against neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Annals of Neurology*. 1997;41(4):521-9.
8. Ferrer I, Ballabriga I, Marti E, et al. BDNF up-regulates Trk-B protein and prevent the death of CA1 neurones following transient forebrain ischemia. *Brain Pathology*. 1998;8(2):253-61.
9. Fumagalli F, Franchi C, Caffino L, et al. Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy. *CNS Drugs*. 2008;22(12):1005-19.
10. Hossmann A.K, Mies G, Yamashita K, et al. Effect of BDNF and CNTF treatment on infarct volume after middle cerebral artery occlusion of rat: relationship to apoptotic cell injury. *J. Kriegstein (Ed) Pharmacology of Cerebral Ischemia*. 1998;361-370.
11. Hutter-Paier B, Grygar E, Windisch M. Death of cultured telencephalon neurones induced by glutamate is reduced by the peptide derivative cerebrolysin. *J. Neural Transm*. 1996[Supl.]47:267-273.
12. Iliciuc I, Gherman D, Gavriluc M. Encefalopatia toxi-infecțioasă la copii. Chișinău, 1996;183.
13. Jungbluth S, Koentges G, Lumsden A. Coordination of early neural tube development by BDNF /Trk-B Development. 1997;124(10):1877-85.
14. Kidane AH, Heinrich G, Dirks RP, et al. Differential Neuroendocrine Expression of Multiple Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts. *Endocrinology*. 2008;13.
15. Kokaia Z, Nawa H, Uchino H, et al. Regional brain-derived neurotrophic factor in RNA and protein levels following transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 1996;38(1):139-44.
16. Korhonen L, Riikonen R, Nawa H, et al. Brain derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid of children suffering from asphyxia. *Neuroscience Letters*. 1998;240(3):151-4.
17. Li ZK, Kim YJ, Kim TY, et al. Effects of androgen on the expression of brain aromatase cytopigment and nerve growth factor in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2008;10(4):441-6.
18. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N.Y., Acad Sci*. 2008;1144:97-112.
19. Molteni R, Calabrese F, Chourbaji S, et al. Depression-prone mice with reduced glucocorticoid receptor expression display an altered stress-dependent regulation of brain-derived neurotrophic factor and activity-regulated cytoskeleton-associated protein. *J Psychopharmacol*. 2008;12.
20. Mureșanu DF. Factorii neurotrofici. București: Libripres; 2001;446.

Fixarea cu plăci în fracturile și fracturile-luxații ale metafizei humerale proximale cu 2, 3 și 4 părți

V. Chirilă

Department of Orthopedics and Traumatology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 190, Stefan cel mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322205573. E-mail: chirila.vitalie@gmail.com

Manuscript received June 12; revised July 01, 2011

Plate Fixation in Proximal Humeral Fractures and Fracture-Dislocations in 2, 3 and 4 Parts

Widespread use of plates in orthopedic surgery has significantly improved the internal fixation of proximal humerus fractures, but it must be emphasized that some questions are found in the specialized literature on the basic rules of osteosynthesis in the elderly. The purpose of study was to improve results of surgical treatment in patients with fractures and fracture-dislocations of the proximal humerus in 2, 3 and 4 parts, and to evaluate and perfect the treatment technique. Plate fixation allows anatomical reduction and stable fixation of the fracture fragments of the proximal humerus of structurally solid bone. In bone of questionable strength, however, especially resulting from fractures caused by osteoporosis, the use of plates is not recommended. The development of new fixation methods of proximal humerus fractures in these fractures would be most welcome.

Key words: proximal humerus fractures, plate fixation, osteoporotic bone.

Фиксация пластинами при переломах и переломах-вывихах верхнего конца плечевой кости с 2, 3 и 4 фрагментами

Широкое применение пластин в хирургическом лечении значительно улучшило внутреннюю фиксацию переломов проксимального отдела плечевой кости. Но, несмотря на это, в специализированной литературе рассматриваются основные правила остеосинтеза у пожилых людей с «некачественной» костью. Цель работы заключается в оценке, комплектации и совершенствовании техники лечения для улучшения результатов хирургического лечения больных с переломами и переломами-вывихами проксимального метаэпифиза плечевой кости с 2, 3 и 4 частями. Остеосинтез с использованием пластин позволяет анатомическое восстановление и стабильную фиксацию фрагментов перелома только на плотной кости, но не в случае порозной кости. В хирургическом лечении переломов проксимального отдела плечевой кости некоторые рекомендации использования пластин необоснованны из-за низкой плотности спонгиозной кости. Поэтому, разработка новых методов фиксации проксимального отдела плечевой кости настоятельно необходима.

Ключевые слова: проксимальный отдел плечевой кости, фиксация пластинами, остеопорозная кость.

Introducere

Tratamentul chirurgical, pe larg aplicat în fracturile humerusului proximal, este considerat o metodă contemporană de tratament, iar osteosinteza cu plăci a îmbunătățit semnificativ fixarea internă a fracturilor humerusului proximal. În țara noastră în acest scop cel mai frecvent sunt folosite placa în „T”, placa în „L” și placa „DCP” (Dinamic Compression Plate).

În clinica noastră este preferată și utilizată metoda de tratament chirurgical al fracturilor humerusului proximal, pacientul fiind culcat pe masa ortopedică în decubit dorsal, brațul în poziție de rotație neutră cu o ușoară abducție, anestezia combinată (trunculară și intravenoasă).

Abordul cel mai frecvent utilizat este pe sulcusul deltoideo-pectoral (n = 174) [1, 2], iar abordul antero-lateral transdeltoidian (n = 26), care permite o vizibilitate bună, dar limitată, la nivelul humerusului proximal și evitarea lezării nervului axilar este utilizat în fracturile deplasate ale tuberculului mare sau în fracturile selective de humerus proximal, ceea ce ne permite menținerea vascularizației la acest nivel, aplicând fixatoarele minim invazive.

Fracturile Neer cu 2 părți cu deplasare sunt cele mai frecvente și reprezintă circa 28% din fracturile metafizei proximale humerale [7, 8], fapt confirmat și de rezultatele studiului nostru. Deși în 49% din cazuri fractura este fără deplasare sau cu deplasare minimă [9], traumatismul și acțiunea forțelor musculare de la acest nivel deplasează fragmentele, provocând instabilitatea fracturii cu necesitatea inevitabilă a tratamentului chirurgical.

În cazul fracturilor Neer cu 2 părți cu deplasare și traiect intraarticular, fixarea rigidă în scopul neadmiterii degradării secundare a osteosintezei, este și mai importantă. Instalarea corectă a plăcii este unul dintre factorii cheie pentru obținerea rezultatului funcțional bun la distanță și evitarea complicațiilor postoperatorii [3]. Fixarea calitativă a șuruburilor în țesutul osos este esențială pentru stabilitatea osteosintezei, care, de altfel, destul de frecvent nu se reușește din cauza osteoporozei pronunțate la acest nivel [5, 6].

Fracturile humerusului proximal Neer cu 3 părți sunt fracturi grave și instabile, cu deplasarea a 3 din cele 4 fragmente anatomice importante de la acest nivel și reprezintă 9% din toate fracturile metafizei proximale humerale deplasate [7, 9]. Cel mai frecvent se asociază fractura colului chirurgical humeral cu smulgerea tuberculului mare, deci cu lezarea coafei rotatorilor [5, 6]. În cazul asocierii fracturii humeru-

sului proximal cu 3 părți, cu luxația capului humeral, crește semnificativ riscul necrozei avasculare.

Fracturile humerusului proximal Neer cu 4 părți sunt cele mai complicate leziuni ale acestei regiuni anatomice importante ale corpului omenesc, sunt mai frecvente la pacienții vârstnici cu os osteoporotic, se produc prin traumatisme habituale și predomină la femei în perioada de menopauză [10]. Aceste fracturi sunt destul de rar întâlnite la tineri și sunt cauzate de traumatisme cu energii înalte. Toate cele 4 fragmente anatomice sunt fracturate și deplasate. Tratamentul ortopedic în fracturile humerusului proximal Neer cu 4 părți reușește foarte rar, iar rezultatele tardive sunt nesatisfăcătoare [2, 3]. Din cauza traumatismului grav și a cominuției fracturii, țesuturile moi nu au contact suficient și nu sunt atașate de fragmentele capului humeral, a cărui aport sangvin se întrerupe. În cazul pacienților vârstnici pronosticul este și mai sever din cauza calității osoase precare.

Așa dar, aplicarea largă a plăcilor în tratamentul chirurgical al humerusului superior evidențiază unele întrebări, care se regăsesc și în literatura de specialitate [9, 10], privind regulile de bază ale osteosintezei la persoanele vârstnice cu os „necalitativ”: fixarea stabilă pe os osteoporotic și mobilizarea precoce pentru ameliorarea rezultatelor la distanță.

Scopul lucrării

Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu fractură și fractură-luxație a metafizei proximale a osului humeral Neer cu 2, 3 și 4 părți, prin evaluarea, completarea și perfecționarea tehnicii tratamentului chirurgical și a rezultatelor osteosintezei cu plăci metalice, cu elaborarea conduitei individuale de tratament.

Material și metode

Studiul a fost realizat la baza clinică a Catedrei de Ortopedie și Traumatologie Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic de Ortopedie și Traumatologie, în perioada 2005-2009, pe un lot de 200 de pacienți cu fractura humerusului proximal, care au fost tratați exclusiv chirurgical cu diferite tipuri de plăci metalice.

Cea mai frecventă este fractura humerusului proximal Neer cu 2 părți - 128 (63,5%) de pacienți, inclusiv fracturi pure 113 (56%) cazuri și fracturi-luxații 15 (7,5%) cazuri.

Fracturile Neer cu 3 părți au fost diagnosticate la 56 (28%) de pacienți, inclusiv fracturi pure 41 (20,5%) de cazuri și fracturi-luxații 15 (7,5%) cazuri.

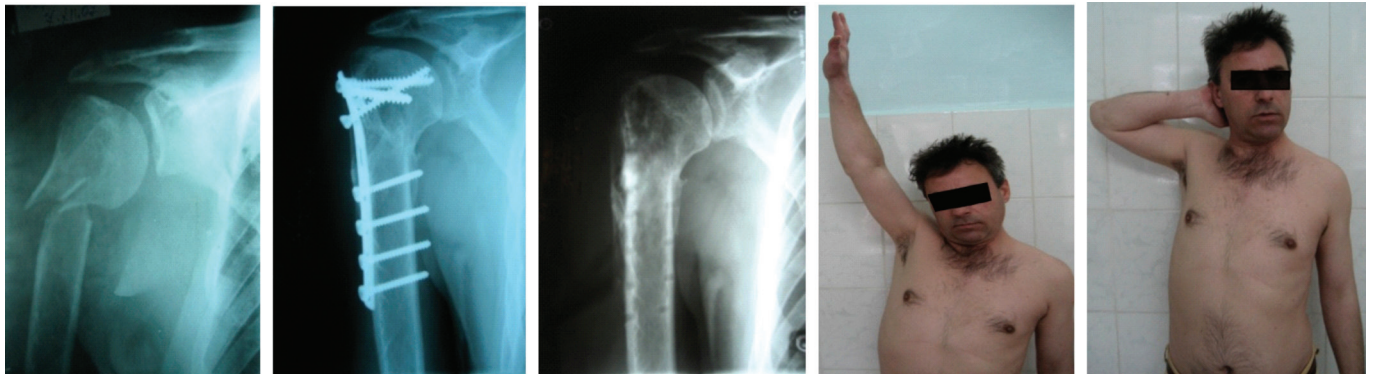


Fig. 1. Pacientul A. cu fractura humerusului proximal Neer cu 2 părți; radiografii preoperatorii, radiografii cu fractura consolidată până și după ablația fixatoarelor metalice și rezultatul funcțional la 1,5 ani.



Fig. 2. Pacienta C. cu fractura humerusului proximal Neer cu 3 părți; radiografii preoperatorii, radiografii cu fractura consolidată până și după ablația fixatoarelor metalice și rezultatul funcțional la 5 ani.

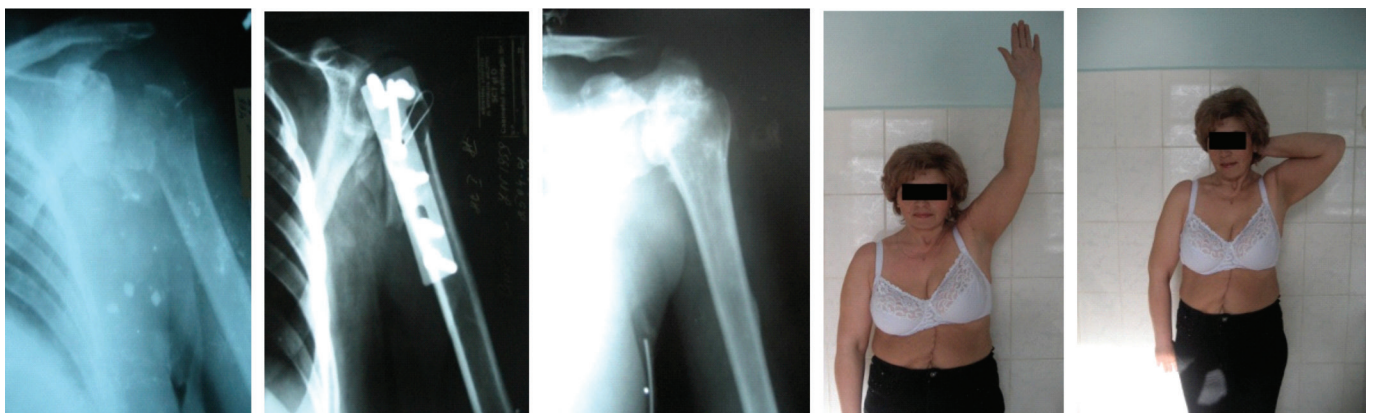


Fig. 3. Pacienta E. cu fractura humerusului proximal Neer cu 4 părți; radiografii preoperatorii, radiografii cu fractură consolidată până și după ablația fixatoarelor metalice și rezultatul funcțional la 7 ani.

Fracturile Neer cu 4 părți au fost depistate la 16 (8%) pacienți, inclusiv fracturi pure 7 (3,5%) cazuri și fracturi-luxații 9 (4,5%) cazuri.

În general, fracturi pure cu deplasarea fragmentelor au prezentat 161 (80,5%) și fracturi-luxații - 39 (19,5%) de pacienți.

Particularitatea osteosintezei în fracturile și fracturile-luxații ale humerusului proximal Neer cu 2 părți este că fixăm primar placa în „T” la nivelul diafizei humerale cu un șurub cortical cât mai aproape de zona fracturii, apoi placa se fixează la nivelul metafizei proximale humerale cu cel puțin 2 șuruburi spongioase cu o lungime optimală pentru a nu ajunge intraarticular, în special în cazul osului osteoporotic.

Șuruburile spongioase se introduc înspre partea medială a capului humeral, unde masa osoasă este mai solidă și osteosinteza este mai stabilă (fig. 1.). Pentru prevenirea sindromului de impingement, placa se aplică la cel puțin 1 cm sub marea tuberozitate și se stabilizează lateral, de-a lungul bicepsului, la aproximativ 0,5-1 cm, în general de-a lungul marginii anterioare de inserție a deltoidului, care este un ghid pentru ajustarea corectă a axei de rotație a diafizei.

Plăcile în „T” și în „L” sunt utilizate pe larg în practica uzuală pentru osteosinteza fracturilor metafizei humerusului proximal Neer cu 3 părți, dar frecvent necesită completare cu

suturi transosoase cu fir neresorbabil pentru fixarea stabilă a marelui tubercul și restabilirea coafei rotatorilor.

Utilizarea plăcilor are și unele inconveniente: necesită abord larg pentru vizualizarea bună a zonei fracturii, scheletarea masivă a țesuturilor moi și deschiderea capsulei articulare, iar fixarea este frecvent instabilă în cazul fracturilor pe os osteoporotic.

După fixarea fracturii colului chirurgical cu placă, o atenție sporită se acordă fracturii tuberculului mare și leziunii coafei rotatorii, care obligatoriu se vor fixa la locul anatomic prin completarea osteosintezei cu placă cu suturi transosoase cu fir neresorbabil, fir metalic, șuruburi extraplacă sau broșe (fig. 2.).

În fracturile Neer cu 4 părți rezultatul intervenției chirurgicale depinde în mare măsură de viabilitatea fragmentului proximal, prezența țesuturilor moi atașate de acesta, calitatea țesutului osos, vârsta și personalitatea pacientului (fig. 3.).

În scopul menținerii alimentării sangvine existente, în timpul intervenției chirurgul trebuie să cruțe maximal țesuturile moi, aderente la fragmentele fracturii. În cazul pacienților vârstnici cu os osteopenic și osteoporotic, cu fractură cominutivă de humerus proximal cu 4 părți, osteosinteza cu plăci nu mai este atât de stabilă ca în celelalte tipuri, crește semnificativ riscul migrării șuruburilor, în special la nivelul fragmentului proximal, iar rezultatele la distanță sunt descurajatoare.

Rezultate și discuții

Evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical cu diferite tipuri de plăci la pacienții cu fractură a humerusului proximal s-a făcut după Scorul C. R. Constant și A. H. Murley, care au propus referințele pentru scor în 1987, îmbunătățit de Fabre T., Piton C., Leclouerec G., Gervais-Delion F., Durandea A. [4], care l-au completat cu gradare în 1999.

Acest scor reprezintă evaluarea clinică a volumului deplin al mișcărilor în articulația umărului, care permite interpretarea rezultatelor la distanță și include: durere – 15 puncte, putere – 25 de puncte, activități cotidiene - 20 de puncte, mobilitate - 40 de puncte.

Lotul de pacienți operați cu plăci, care s-au prezentat la control, a fost evaluat în mediu la 30,1 ± 8,22 luni postoperator, bărbații la 35,47 ± 9,10 luni și femeile la 25,69 ± 7,48 luni.

Tabelul 1

Rezultatele la distanță conform parametrilor Scorului Constant și Murley în osteosinteza fracturilor humerusului proximal cu diferite tipuri de plăci (X ± ES)

Caracteristica	Bărbați	Femei	Total
Durere	10,52 ± 2,40	8,26 ± 1,93	9,28 ± 2,15
Putere	19,73 ± 4,41	17,47 ± 4,02	18,5 ± 4,19
Activități cotidiene	13,78 ± 3,11	11,91 ± 2,88	12,76 ± 2,98
Flexie	7,15 ± 1,64	6,86 ± 1,63	7 ± 1,63
Abducție	6,94 ± 1,60	6,34 ± 1,53	6,61 ± 1,56
Rotație externă	8 ± 1,82	6,26 ± 1,62	7,04 ± 1,71
Rotație internă	7,36 ± 1,66	6,08 ± 1,51	6,66 ± 1,58
Control (luni)	35,47 ± 9,10	25,69 ± 7,48	30,11 ± 8,22
Rezultat final	79,21 ± 17,48	74,39 ± 14,78	76,57 ± 17,07

Rezultatul final, conform scorului Constant și Murley [4], a fost bun în tot lotul martor (76,57 ± 17,07 puncte) și la ambele sexe în parte: 79,21 ± 17,48 puncte pentru bărbați și 74,39 ± 14,78 puncte pentru femei (tab. 1).

Așadar, în studiul nostru se observă o prevalență a rezultatelor pozitive la distanță: 111 (89,51%) cazuri cu rezultate excelente, bune și satisfăcătoare și 13 (10,51%) cazuri cu rezultate nesatisfăcătoare. Complicații am evidențiat la 25 (20,16%) de pacienți, dintre care 18 (14,51%) au fost reoperați cu ameliorare ușoară a rezultatelor anatomo-funcționale în 12 (9,68%) cazuri, iar la 13 (10,51%) pacienți, din cei care s-au prezentat la control, rezultatele au rămas nesatisfăcătoare (tab. 2).

Tabelul 2

Scorul de evaluare a rezultatelor la distanță Constant și Murley

Rezultate	Pacienții operați cu diferite tipuri de plăci					
	Bărbați	%	Femei	%	Total	%
Excelente	5	4,03	8	6,45	13	10,48
Bune	24	19,35	28	22,58	52	41,93
Satisfăcătoare	26	20,96	20	16,12	46	37,08
Slabe	2	1,64	11	8,87	13	10,51
Total	57	45,98	67	54,02	124	100

În studiul nostru am evidențiat complicații la 25 (12,5%) de pacienți, dintre care 13 (6,5%) au fost reoperați, cu ameliorare ușoară a rezultatelor anatomo-funcționale în 10 (5%) cazuri. Doar la 6 (3%) pacienți, din cei care s-au prezentat la control, rezultatele au rămas nesatisfăcătoare.

Rezultatele obținute în studiul nostru sunt similare cu rezultatele publicate în literatura de specialitate contemporană și ne-au permis să constatăm următoarele indicații pentru utilizarea plăcilor în tratamentul chirurgical al humerusului proximal:

- fracturile instabile acute Neer cu 2, 3 sau 4 părți cu dislocarea fragmentelor;
- fracturile-luxații Neer cu 2, 3 sau 4 părți care nu se supun tratamentului ortopedic;
- pseudartrozele, în special ale colului chirurgical, completat obligatoriu cu autoosteoplastie.

Contraindicații pentru utilizarea plăcilor în tratamentul chirurgical al humerusului proximal sunt:

- fracturile cominutive ale humerusului proximal și ale capului humeral, care nu pot fi adaptate adecvat;
- fracturile la copii;
- complicațiile septice după un tratament chirurgical precedent (osteite).

Totuși, o parte din aceste recomandări nu sunt argumentate din cauza calității „dubioase” a țesutului osos, în special al celui spongios de la nivelul fracturii, cauzat de osteoporoză. Din aceste considerente, noi ne-am străduit să elaborăm și metode noi de osteosinteză a humerusului proximal.

Concluzii

1. Introducerea osteosintezei cu plăci a „impulsionat” tratamentul chirurgical al fracturilor humerusului proximal,

a permis reducerea anatomică și fixarea stabilă a fragmentelor fracturii pe os calitativ, dar nu a îmbunătățit spectaculos rezultatele funcționale la distanță.

2. Șuruburile spongioase și corticale masive la nivelul osului spongios „porotic” migrează cu degradarea osteosintezei la pacienții vârstnici și nu asigură condițiile necesare pentru începerea tratamentului fizio-kineto-terapeutic precoce de recuperare.

3. În fracturi cominutive Neer cu 3 și 4 părți, fixatoarele rigide și masive favorizează apariția necrozei avasculare a capului humeral prin traumatizarea suplimentară a țesutului osos, cât și a țesuturilor moi aderente.

4. Planning-ul preoperator cu alegerea corectă a fixatorului metalic în funcție de tipul fracturii și calitatea osului fracturat sunt cheia succesului pentru a obține o funcție satisfăcătoare postoperator la pacienții cu fracturi complicate ale humerusului proximal.

Bibliografie

1. Abbot C, John B, Saunders C, et al. Surgical approaches to the shoulder joint. *J. Bone Joint Surg.* 1949;31:235-255.

- Acklin P, Jenni R, Walliser M, et al. Minimal Invasive PHILOS Plate Osteosynthesis in Proximal Humeral Fractures. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2009;35:35-39.
- Baciu C. Aparatul locomotor. Anatomie funcțională, biomecanică, semiologie clinică, diagnostic diferențial. București: Editura Medicală. 1981;546-559.
- Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin. Orthop.* 1987;214:160-164.
- Fenichel I, Oran A, Burstein G, et al. Percutaneous pinning using threaded pins as a treatment option for unstable two- and three-part fractures of the proximal humerus: a retrospective study. *Int. Orthop.* 2006;30(3):153-157.
- Gallo A, Hughes T, Altmann G. Percutaneous Plate Fixation of Two- and Three-part Proximal Humerus Fractures. *Orthopedics.* 2008;31:237.
- Gillespie J, Ramachandran V, Lea S, et al. Biomechanical Evaluation of 3 Part Proximal Humerus Fractures: A Cadaveric Study. *Orthopedics.* 2009;32:816.
- Mallik A, Hearth M, Singh S, et al. Modified rush pin technique for two- or three part proximal humeral fractures. *J. Orthopaedic Surgery.* 2008;16(3):285-289.
- Neer CS, Brown TH, Mclaughlin HL. Fracture of the neck of the humerus with dislocation of the head fragment. *Am. J. Surg.* 1953;85:252-258.
- Tarek Abu Al Noor. Early Results of Treatment of Proximal Humeral Fractures in The Elderly by Modified Hackenthal Technique. *Pan. Arab. J. Orth. Trauma.* 2007;11(1):90-95.

Mediatorii inflamatori: citokinele, oxidul nitric și endotelina-1 în insuficiența cardiacă la copil secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu hipertensiune pulmonară

I. Palii

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 June 16, 2011; revised July 01, 2011

Inflammatory Mediators: Cytokines, Nitric Oxide and Endothelin-1 in Heart Failure of Children Resulting from Congenital Heart Diseases with Pulmonary Hypertension

The purpose of the study was to examine the pathophysiological particularities of cytokines, nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) in chronic heart failure (CHF) resulting from congenital heart diseases (CHD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH). The study group consisted of 86 children with CHF secondary to CHD, in whom were found serum levels of cytokines in sanguine serum: IL-1 β , IL-6 and TNF-alpha, NO and ET-1. The first, base, group was of 70 children with CHF and PAH of different levels; the second, for comparison consisted of 16 patients with CHF, but without PAH. The results were compared to a group of 15 healthy children of the same age. High serum values of cytokines were identified in patients with CHF secondary to congenital shunts complicated with PAH compared to those found in the witness group, but were even more evident in those with severe PAH, surpassing the level of children with moderate PAH with CHF ($p < 0.05$) and without PAH ($p < 0.05$, $p = 0.01$). In patients with CHF and severe PAH the lesion in the endothelium's causes an imbalance between the production of the mediators with vasodilator effects and those with vasoconstrictor properties. The NO level was found to be significantly higher in patients with moderate PAH compared to those with severe PAH ($p < 0.05$), while the ET-1 values were higher in children with severe PAH compared to those with a moderate NO level and without PAH ($p < 0.001$).

Key words: heart failure, pulmonary hypertension, congenital heart diseases, cytokines, nitric oxide, endothelin-1.

Воспалительные медиаторы: цитокины, оксид азота и эндотелин-1 при сердечной недостаточности у детей на фоне врожденных пороков сердца с легочной гипертензией

Настоящее исследование включало 86 детей с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне врожденных пороков сердца (ВПС), у которых были определены в сыворотке крови цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α), оксид азота и эндотелин-1. Первая, основная группа, составила 70 детей с ХСН и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) различной степени тяжести, вторая группа - 16 детей с ХСН, но без ЛАГ. Уровень цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), оксида азота и эндотелина-1 были повышены в сыворотке крови у пациентов с ХСН, на фоне ВПС с лево-правым сбросом и ЛАГ, по сравнению с группой здоровых детей. Эти параметры были выше в подгруппе детей с высокой ЛАГ ($p < 0,05$, $p < 0,001$), что свидетельствует о более глубоком повреждении эндотелия легочных сосудов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, цитокины, оксид азота, эндотелин-1.

Introducere

În prezent există suficiente dovezi care sugerează că mecanismele imune pot avea un rol central în patogenia insuficienței cardiace cronice (ICC), inflamația de asemenea fiind comună și hipertensiunii pulmonare arteriale (HTPA) [1, 2]. Răspunsul sistemului imun la tulburările hemodinamice, cauzate de malformații cardiace congenitale (MCC), se manifestă prin secreția de diverse citokine, rezultând în afectarea necrotică a cardiomiocitelor și activarea endotelială, producție teribilă *trigger* de mediatori inflamatori [3].

„Ipoteza citokinică” s-a adăugat astfel teoriei activării neurohormonale, ca mecanism patogenic al IC și al progresiei sale. Ipoteza citokinică trebuie înțeleasă în sensul că citokinele *per se* nu produc IC, dar ele contribuie la progresarea bolii prin disfuncția endotelială și remodelare. Inițial s-a considerat că citokinele implicate în patologia cardiacă sunt produse de sistemul imun și au fost denumite citokine proinflamatorii. Ulterior, s-au adunat date care au demonstrat că orice tip de celule nucleate din miocard, inclusiv cardiomiocitele, realizează citokine proinflamatorii ca răspuns la diferite forme de stres, inclusiv la stresul hemodinamic din MCC. Apoi, aceste citokine au fost denumite și „citokine activate de stres” pentru a evidenția faptul că ele pot fi produse și în absența activării sistemului imun.

Cascada inflamatorie odată activată conduce 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-1 β , IL-6 și TNF- α [1, 4, 5].

Alt mediator al reactivității vasculare pulmonare cu rol important în cascada inflamatorie și în patogenia ICC este oxidul nitric (NO) [6]. Evidențe recente sugerează că endotelium 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, sintetizat de către nitric oxid-sintetaza celulelor endoteliale și conduce la vasodilatație.

Scopul studiului nostru a fost determinarea nivelului seric, valoarea fiziopatologică, diagnostică și ulterior pro-

gnostică a markerilor proinflamatori (IL-1 β , IL-6 și TNF- α), oxidului nitric și endotelinei 1.

Material și metode

În studiu au fost incluși 70 de copii cu ICC secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare simple, combinate și complexe asociate cu HTPA (clasificarea anatomo-fiziopatologică a șunturilor, modificată față de Veneția 2003, Ghidul HTPA SEC, 2009) cu vârste cuprinse între 1 lună și 17 ani (lotul I, de bază). În funcție de gradul HTPA pacienții au fost divizați în două subploturi: subplotul IA – 16 copii cu ICC și grad moderat de HTPA (presiunea sistolică în AP 50-70% din cea sistemică) și subplotul IB – 54 de copii cu ICC și HTPA grad sever (PsAP > 70% din cea sistemică). Lotul II – de comparație I-au constituit 16 copii cu ICC secundară cardiopatiilor congenitale, dar fără HTPA. De menționat că la pacienții subplotului IB CF NYHA/Ross a fost mai avansată, preponderent III și IV în comparație cu pacienții cu grad moderat al HTPA ce au avut CF II și III, iar copiii cu cardiopatii congenitale fără HTPA au avut predominant o CF III a ICC. Lotul martor a fost constituit din 15 copii practic sănătoși cu suflu cardiac inocent, după vârstă și sex similar loturilor de cercetare.

La toți pacienții în serul sangvin s-au determinat citokinele proinflamatorii (IL-1 β , IL-6 și TNF- α), NO și endotelina 1 (ET-1).

Citokinele proinflamatorii – TNF- α , IL-1 β , IL-6 au fost determinate prin metoda analizei imunofluorescente (setul de reagenți A-8756, A-8766, A-8768) în laboratorul de microbiologie și imunologie al IMSP ICȘDOSM și C.

NO a fost apreciat prin metoda colorimetrică la spectrofotometrul cu microplăci Power Wave HT, firma BioTek, SUA [7].

ET-1 a fost determinată prin metoda ELISA, folosind seturile de analiză ale firmei DRG International Inc., SUA. Intensitatea de colorare este proporțională cu cantitatea ET-1 [8]. NO și ET-1 au fost efectuate în Laboratorul Central de Cercetări Științifice USMF „Nicolae Testemițanu”, condus de prof. V. Gudumac.

Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu aplicarea diferitor metode de evaluare: criteriul de corespundere χ^2 Pirson, criteriul t-Student de exactitate a valorilor medii ș. a. Statistic semnificativă a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Studiul nostru a evidențiat valori crescute ale citokinelor proinflamatorii, NO și ET-1 în toate loturile de pacienți față de valorile înregistrate la subiecții sănătoși (tab. 1).

Astfel, nivelul seric al IL-1 β a fost semnificativ mai înalt la pacienții cu HTPA severă și a constituit $10,49 \pm 1,56$ pg/ml vs $3,71 \pm 0,37$ pg/ml la cei cu HTPA moderată ($p < 0,05$) și în comparație cu $2,74 \pm 0,53$ pg/ml la copiii sănătoși ($p < 0,001$) (fig. 1). La pacienții lotului II (fără HTPA) valorile IL-1 β la fel au fost crescute față de cei sănătoși, până la $4,28 \pm 0,52$ pg/ml ($p < 0,05$), dar acestea s-au dovedit a fi de 2,5 ori mai reduse comparativ cu lotul ce au avut HTPA severă ($p < 0,05$). Nivelul mult crescut al IL-1 β în sublotul IB poate fi explicat prin predominanța gradului sever al maladii la pacienții cu ICC secundară șunturilor congenitale complicate cu HTPA avansată, fiind deja demonstrată implicarea strânsă a acestui mediator în progresarea proceselor hipertrofice, alterarea homeostazei Ca, precum și efectele sale inotropic negative asupra miocardului prin stimularea sintezei de NO [9].

IL-6 produsă ca răspuns la stimularea de către IL-1 și TNF și recunoscută a fi implicată în procesele maladative, așa ca hipertrofia și remodelarea ventriculară, de asemenea a înregistrat niveluri crescute la toți pacienții studiului, valorile maxime fiind atinse la cei cu HTPA severă față de cei sănătoși ($p < 0,001$). În acest sublot valoarea IL-6 a fost de $8,61 \pm 0,83$ pg/ml față de $5,5 \pm 0,83$ pg/ml în sublotul cu HTPA moderată ($p = 0,05$) și respectiv de $4,64 \pm 0,88$ pg/ml la pacienții fără HTPA ($p = 0,01$). Rezultatele cercetărilor noastre se află în concordanță cu datele obținute de Tsutamoto T. 2008, care a stabilit că nivelul crescut de IL-6 la pacienții cu ICC se asociază cu CF NYHA severă. Astfel, studiul nostru a demonstrat că valorile înalte ale IL-6 corelează nu doar cu CF NYHA/Ross avansată (III și IV), dar și cu gradul sever al HTPA, precum au pacienții sublotului IB.

TNF-alfa, produs de către miocitele cardiace drept răspuns la stresul hemodinamic sau leziune, a fost, de asemenea, crescut în toate loturile de pacienți, dar mai puțin semnificativ în comparație cu IL-1 β și IL-6. La pacienții sublotului cu HTPA severă valoarea acestei interleukine a fost de $6,88 \pm 0,97$ pg/ml față de $3,62 \pm 0,37$ la copiii cu HTPA moderată ($p < 0,05$) și respectiv de $3,63 \pm 0,45$ pg/ml la pacienții fără HTPA ($p < 0,05$). La copiii sănătoși TNF-alfa a fost de $1,82 \pm 0,91$ pg/ml. Nivelul seric crescut al TNF-alfa, la fel, a fost demonstrat la pacienții cu ICC, îndeosebi în corelație cu un grad avansat al

sindromului și în asociere cu cașexia, inițial de către Levine și coaut, 1999; apoi de Erdal Y. 2007. Majoritatea copiilor sublotului cu HTPA severă au avut grad diferit de malnutriție și doar la ei nivelul TNF-alfa a fost statistic semnificativ crescut față de subiecții sănătoși ($p < 0,001$).

Nivelul seric al NO în studiul nostru la pacienții cu ICC secundară șunturilor sistemico-pulmonare și HTPA moderată a fost semnificativ mai înalt, respectiv de $116,45 \pm 6,1$ μ mol/l, față de valorile NO la copiii cu HTPA severă - $93,06 \pm 3,34$ ($p < 0,05$) și față de cei cu ICC, dar fără HTPA ($p < 0,05$), și în comparație cu subiecții sănătoși - $77,32 \pm 5,1$ μ mol/l ($p < 0,001$) (fig. 2). La pacienții lotului II - ICC fără HTPA concentrația serică a markerului a fost de $90,91 \pm 4,07$ μ mol/l. Deci, nivelul NO la pacienții sublotului IB a fost mai puțin crescut față valorile celor sănătoși ($p < 0,05$)

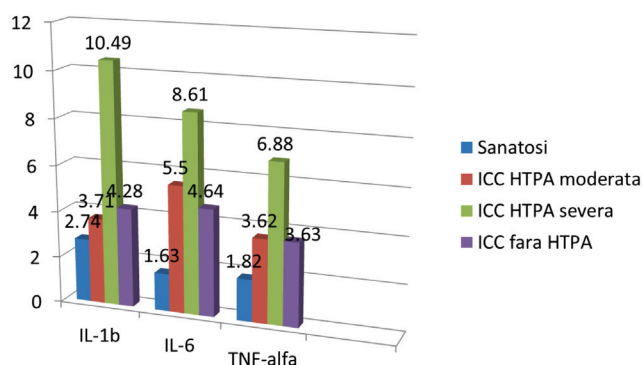


Fig. 1. Citokinele proinflamatorii în ICC secundară MCC cu/fără HTPA, pg/ml.

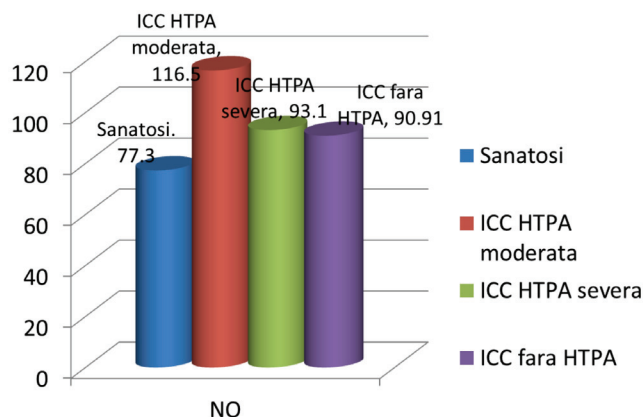


Fig. 2. NO în ICC secundară MCC cu/fără HTPA, μ mol/l.

Tabel 1

Markerii inflamatori în ICC cu/fără HTPA: citokinele, oxidul nitric și ET-1

Markerii	Lot martor (sănătoși) (n = 15)	Sublot IA ICC cu HTPA grad moderat (n = 16)	Sublot IB ICC cu HTPA grad sever (n = 54)	Lot II ICC fără HTPA (n = 16)	P1,2	P1,3	P2,3
Interleukina 1 β (pg/ml)	$2,74 \pm 0,5$	$3,71 \pm 0,37$	$10,49 \pm 1,6^{***}$	$4,28 \pm 0,52^*$	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Interleukina 6 (pg/ml)	$1,63 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,83^{**}$	$8,61 \pm 0,83^{***}$	$4,64 \pm 0,88^{**}$	= 0,05	> 0,05	= 0,01
TNF-alfa (pg/ml)	$1,82 \pm 0,9$	$3,62 \pm 0,37$	$6,88 \pm 0,97^{***}$	$3,63 \pm 0,45$	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Oxidul nitric (μ mol/l)	$77,3 \pm 5,1$	$116,5 \pm 6,1^{***}$	$93,1 \pm 3,34^*$	$90,91 \pm 4,1^*$	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Endotelina 1 (pg/ml)	$2,9 \pm 0,27$	$3,88 \pm 0,21^*$	$7,78 \pm 0,28^{***}$	$3,69 \pm 0,24$	< 0,001	> 0,05	< 0,001

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - față de valorile lotului de copii sănătoși.

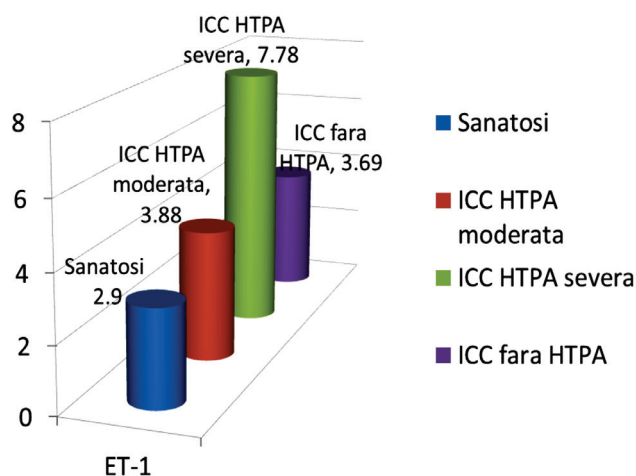


Fig. 3. ET-1 în ICC secundară MCC cu/fără HTPA, pg/ml.

și micșorat în comparație cu nivelul sublotului IA – grad moderat al HTPA.

Aceste evidențe ale studiului nostru pot fi explicate prin următoarele: leziunea endotelială și alterarea rezultativă a funcției endotelului cauzează o disbalanță dintre producerea mediatorilor cu efecte vasodilatatoare și cei cu proprietăți vasoconstrictoare. În HTPA severă are loc înrăutățirea mecanismelor vasodilatatoare pulmonare dependente de endoteliu, astfel este absolut logic că sinteza de NO este crescută în fazele incipiente și în formele moderate ale HTPA și descrește odată cu severitatea disfuncției endoteliale, precum are loc în HTPA avansată. Se știe că 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 [2, 10].

Astfel, ET-1 - neurohormon cu efect vasoconstrictor și proliferativ, a avut valori mai crescute în sublotul de pacienți cu HTPA severă, respectiv de $7,78 \pm 0,28$ pg/ml cu semnificație statistică importantă față de valorile copiilor cu HTPA moderată - $3,88 \pm 0,21$ pg/ml și în comparație cu cei sănătoși - $2,9 \pm 0,27$ pg/ml ($p < 0,001$) (fig. 3).

Concentrația ET-1 la pacienții cu HTPA severă a fost semnificativ mai înaltă și față de nivelurile lotului fără HTPA ($p < 0,001$). La copiii sublotului IA nivelul acestui neurohormon a fost crescut în comparație cu copiii sănătoși, dar mai puțin evident ca valoarea parametrului înregistrată în sublotul IB ($p < 0,05$). Posibil că stresul hemodinamic din șunturile sistemico-pulmonare congenitale asociate cu HTPA conduce la stimularea producției ET-1 de către celulele endoteliale. Nivelul ET-1 la pacienții lotului II, ICC fără HTPA a fost de $3,69 \pm 0,24$ pg/ml fără diferență statistică față de subiecții sănătoși și față de cei cu HTPA moderată ($p > 0,05$).

Datele obținute sugerează rolul important al cascadei ET-1 în fiziopatologia HTPA secundară cardiopatiilor congenitale cu ICC. Rezultatele studiului nostru se află în concordanță cu datele obținute de Tutar HE, Imamoglu A, 1999 și de Maurice Beghetti, Stephen M. Black et al, 2005, care, de asemenea, au evidențiat valori crescute ale ET-1 la copiii cu cardiopatii congenitale, ICC

și HTPA [11, 12]. Studiile efectuate *in vitro* raportează că ET-1 poate stimula producerea de TNF-alfa și, deci, poate contribui la activarea citokinelor inflamatorii. Astfel, suplimentar putem argumenta nivelurile crescute de citokine proinflamatorii depistate în studiul nostru. Rezultatele obținute se conformă evidențelor substanțiale din ultimii ani, care sugerează că mecanismele imune și neurohormonale pot juca un rol central în această suferință la copii, având un efect dramatic asupra modului în care ICC poate fi abordată în viitor.

Concluzii

1. La copiii cu ICC secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare asociate cu HTPA stresul hemodinamic conduce la activarea cascadei inflamatorie, care se manifestă prin producția crescută a numeroși mediatori proinflamatori - IL-1 β , IL-6 și TNF-alfa, iar leziunea endotelială conduce la diminuarea 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.

2. Citokinele proinflamatorii: IL-1 β , IL-6 și TNF-alfa au avut valori crescute, îndeosebi în sublotul cu ICC și HTPA severă și posibil sunt responsabile pentru înrăutățirea vasodilatației dependente de endoteliu.

3. La pacienții cu ICC secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare și HTPA severă leziunea endotelială și alterarea funcției endotelului cauzează o disbalanță dintre producerea mediatorilor cu efecte vasodilatatoare și cei cu proprietăți vasoconstrictoare; nivelul NO fiind semnificativ mai crescut la pacienții cu HTPA moderată, față de cei cu grad avansat, în timp ce valorile ET-1 au fost mult mai înalte la copiii cu grad sever al HTPA în comparație cu cel moderat și fără HTPA.

4. Rezultatele obținute în studiul nostru semnifică rolul important al markerilor proinflamatori: IL-1 β , IL-6 și TNF-alfa, oxidului nitric și endotelinei 1 în fiziopatologia, diagnosticul, posibil în evaluarea prognostică și terapeutică a pacienților cu ICC secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu HTPA.

Bibliografie

- 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.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal.* 2009;30:2493-2537.
- Erdal Yilmaz, Bilal Ustundag, Yasar Sen, et al. The Levels of Ghrelin, TNF- α , and IL-6 in Children with Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation.* 2007. Article ID 32403, 5 pages doi:10.1155/2007/32403.
- Buchhorn R, Wessel A, Hulpke-Wette M, et al. Endogenous nitric oxide and soluble tumor necrosis factor receptor levels are enhanced in infants with congenital heart disease. *Crit Care Med.* 2001;29:2208-2210.
- Sharma R, Bolger AP, Li W, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:188-193.
- Patchara Kiattisanpipop. Plasma levels of nitric oxide in children with congenital heart disease and increased pulmonary blood flow. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(10):2053-7.
- Gudumac V, Nastas I, Tagadiuc O. Procedeu de dozare a metaboliților oxidului nitric. Brevet de inovație Nr. 4347.

8. Wakisaka. Endothelin-1 kinetics in plasma urine, and blister fluid in burn patients. *Annals of Plastic Surgery*. 1996;37(3):305-309.
9. Anita Deswal, Nancy J. Petersen. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure : An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055-2059.
10. Galie N, Manes A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61:277-237.
11. Maurice Beghetti, Stephen M. Black. Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. *Pediatr Res*. 2005;57:16R-20R.
12. Tutar HE, Imamoglu A. Plasma endothelin-1 levels in patients with left-to-right shunt with or without pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 1999;70:57-62.

Acțiunea precondiționării hipoxice asupra unor indici ai stresului oxidativ

I. Moraru

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology
 20, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322727566. E-mail: moraruion@mail.ru
 Manuscript received June 22, 2011; revised July 01, 2011

The Hypoxic Precondition Action on Some Indices of the Oxidative Stress

The circulating levels of lipid peroxidation products such as lipid hydroperoxides and malonic dialdehyde as well as of several antioxidants such as catalase, glutathionreductase and ceruloplasmin have been found in the blood of 74 patients with arterial hypertension who underwent antihypertensive treatment and had experienced hypoxic precondition. Likewise the expression and quantity of thioredoxin were found in human umbilical endothelial cells exposed to progressive hypoxia using laser confocal microscopy and the Western Blot exam. Compared to samples obtained from patients who received only antihypertensive treatment the hypoxic precondition led to a greater increase of antioxidants levels and to a deeper decline of products of oxidative stress. Hypoxic precondition increased almost 7-fold the expression and quantity of the endotheliocyte thioredoxin.

Key words: hypoxic precondition, oxidative stress, thioredoxin, laser confocal microscopy.

Воздействие гипоксического прекондиционирования на некоторые показатели оксидативного стресса

Содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекиси липидов и малоновый диальдегид), а также некоторых антиоксидантов (каталаза, глутатионредуктаза и церулоплазмин) было определено у 74 пациентов с артериальной гипертензией, подверженных гипоксическому прекондиционированию на фоне антигипертензивной терапии. Также были исследованы экспрессия и количество тиоредоксина в эндотелиальных клетках пупочной вены человека с помощью лазерной конфокальной микроскопии и экзамена Western Blot. По сравнению с полученными данными у пациентов, получивших только антигипертензивное лечение, гипоксическое прекондиционирование способствовало более выраженному увеличению уровня антиоксидантов и более значительному снижению продуктов гидроперекиси липидов. Гипоксическое прекондиционирование привело к 7-ми кратному повышению экспрессии и количества тиоредоксина в эндотелиальных клетках.

Ключевые слова: гипоксическое прекондиционирование, оксидативный стресс, тиоредоксин, лазерная конфокальная микроскопия.

Introducere

Stresul oxidativ este vizat drept un mecanism patogenic oportun al majorității afecțiunilor somatice, inclusiv al maladiilor cardiovasculare [1]. Este inițiat de oxigen, care la cote de circa 2% nu se utilizează în mitocondriile celulei prin intermediul sistemului de citocromoxidaze până la H₂O și, preluând pe orbita exterioară un electron impar, se transformă în radicali liberi sau specii reactive de oxigen (SRO), compuși chimici instabili, care grație electronului liber interacționează activ cu diferite molecule organice. În condiții fiziologice SRO

îndeplinesc funcția de mediatori în cadrul sistemului de semnalizare intercelulară, care reglează tonusul vascular și procesul de remodelare a peretelui vaselor periferice și coronariene, inerent vârstei. Primul radical în lanțul de sinteză a SRO este anionul superoxid (O₂⁻), considerat unul din cei mai agresivi în ceea ce privește capacitatea de interacțiune cu grupurile de radicali din moleculele lipidice, fosfolipidice și proteice. Acumularea acestuia este limitată prin metabolizarea de către superoxidismutază – enzima ce catalizează dismutația a două molecule de O₂⁻, determinând formarea peroxidului de

hidrogen (H_2O_2). Catalaza, localizată în peroxisomi, asigură detoxifierea peroxidului de hidrogen, format în urma reacției de superoxidismutare. Astfel, superoxidismutaza și catalaza sunt recunoscute drept enzime antioxidante, deci factori care limitează intensitatea stresului oxidativ. În reacția cu fierul bivalent (Fe^{2+}), cunoscută ca reacția Fenton, peroxidul de hidrogen generează un alt radical liber de oxigen, anionul hidroxil (OH^-). Interacțiunea dintre SRO și moleculele de lipide conduce la formarea diferitor compuși ai peroxidării, cum ar hidroperoxizii lipidici (HPL) și dialdehida malonică (DAM). În prezența glutatationului, glutatationperoxidaza și glutatationreductaza catalizează transformarea HPL în hidroxiacizi, contribuind la suprimarea acțiunii lor toxice asupra membranelor.

Unul dintre sistemele celulare oportune de defensivă antioxidantă este reprezentat de tioredoxină, o proteină cu o secvență specifică de aminoacizi (-Trp-Cys³²-Glu-Pro-Cys³⁵-), cantonată predilect în membranele celulare și care se implică în activitatea enzimelor oxidoreductaze în calitate de donator de hidrogen. Tioredoxina, fiind un antioxidant puternic, contracarează o serie de efecte negative, induse de stresul oxidativ: apoptoza și proliferarea celulară, menținerea structurii tridimensionale a proteinelor, modularea expresiei diferitor gene, sinteza peroxinitritului (ONOO), produs citotoxic, generat de reacția dintre oxidul nitric (NO) și anionul superoxid [2].

Atenuarea stresului oxidativ și potențarea sistemului antioxidant reprezintă o țintă terapeutică, care poate fi atinsă prin diferite modalități farmacologice și nonfarmacologice. Angrenarea celor din urmă este unul din obiectivele medicinei adaptive, la care conotație precondiționarea hipoxică (PH) sau adaptarea prin hipoxie se anunță drept o pârghie fiabilă. Una din ipotezele de fond, vehiculate vizavi de acțiunea benefică a PH asupra sistemelor funcționale de autoreglare ale organismului este determinată de capacitatea acesteia de optimizare a consumului intracelular al oxigenului și de atenuare a stresului oxidativ, efect realizat inclusiv prin modularea expresiei diferitor gene responsabile de controlul fenomenelor invocate. De menționat că acest punct de vedere necesită dovezi clinico-experimentale suplimentare.

Scopul lucrării: estimarea acțiunii precondiționării hipoxice asupra unor indici ai stresului oxidativ în condiții clinice și experimentale.

Material și metode

Studiul a fost realizat în Clinica Institutului de Cardiologie, pe un lot de 74 de pacienți cu hipertensiune arterială (HTA), gr. II, aflați în tratament antihipertensiv, care a inclus metoprololul (50-150 mg/zi, în medie 75 mg/zi) și indapamida (2,5 mg/zi). 58 de pacienți (lotul de studiu) au fost expuși la 10 ședințe consecutive de hipoxie normobarică, cu panta de declin a concentrației de O_2 de la 19 până la 13% (nivelul adaptogen optim al PH). Lotul de referință l-au constituit 16 pacienți, care au administrat numai tratament antihipertensiv. Toți pacienții au fost examinați conform unui protocol unic de cercetare: examen clinic general, electrocardiografic și ecocardiografic, analiza generală a sângelui și urinei, retinoscopia, analiza biochimică a sângelui (indicii stresului oxidativ, colesterolul, trigliceridele). Inițial și la sfârșitul perioadei de 10 zile s-au determinat în sânge următorii parametri ai stresului oxidativ: hidroperoxizii lipidici timpurii (HPL), dialdehida malonică (DAM), glutatationreductaza (GR), catalaza și ceruloplasmina [3, 4, 5, 6, 7]. Valorile normale ale acestor indici s-au estimat la 8 subiecți sănătoși (lotul martor).

În condiții experimentale s-a studiat expresia și cantitatea tioredoxinei în celulele endoteliale ombilicale umane în colaborare cu Laboratorul de Biologie Moleculară și Structurală, Institutul Max-Planck de Cercetări a Inimii și Plămânului, Bad-Nauheim, Germania. Cultura de celule a fost expusă PH prin acțiunea repetată a hipoxiei la concentrația de oxigen de 20, 15 și 10%. Endoteliocitele au fost examinate prin microscopie confocală laser, utilizând microscopul cu laser Leica TCS NT, echipat cu lasere argon/crypton și heliu/neon, pentru aprecierea expresiei tioredoxinei [8]. Determinarea cantitativă a tioredoxinei s-a efectuat prin metoda Western-Blot [9].

Rezultate și discuții

Dinamica modificării nivelurilor circulante ale HPL și DAM la pacienții, care administrau terapie antihipertensivă sau asociau la aceasta PH, precum și indicii normali estimați la subiecții sănătoși sunt prezentate în tab. 1.

Nivelurile circulante ale HPL și DAM sunt semnificativ crescute la pacienții cu HTA la momentul inițierii terapiei antihipertensive. Cantitatea serică a hidroperoxizilor lipidici timpurii a devansat cu circa 90% ($p < 0,001$) nivelul martor, iar cea a dialdehidei malonice – cu peste 97% ($p < 0,001$).

Tabelul 1

Nivelurile serice ale HPL și DAM la pacienții cu HTA, gr. II

Indici evaluați	Lot martor (persoane sănătoase) n = 8	Pacienți cu HTA gr. II Inițial, n = 74	Tratament antihipertensiv La a 10-a zi n = 16	Tratament antihipertensiv + PH la a 10-a zi n = 58
Hidroperoxizii lipidici timpurii, ser, u.c.	2,32 ± 0,23	4,41 ± 0,3 + 90% vs martor $p < 0,001$	3,93 ± 0,25 $p < 0,01$ $p1 > 0,05$	2,41 ± 0,14 $p > 0,05$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$
Dialdehida malonică, ser, nmol/l	0,45 ± 0,04	0,89 ± 0,06 + 97,7% vs martor $p < 0,001$	0,78 ± 0,05 $p < 0,01$ $p1 > 0,05$	0,50 ± 0,02 $p > 0,05$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$

Legendă: p – semnificația discrepanței *versus* martor; p1 – semnificația discrepanței *versus* indicele inițial; p2 – semnificația discrepanței *versus* tratament antihipertensiv.

Elevarea aproape dublă a acestor produse mărturisește despre o activare notabilă a stresului oxidativ.

Pe parcursul a 10 zile de tratament nivelul seric al HPL s-a redus în ambele loturi, dar pe fundalul aplicării PH, declinul lor s-a decelat mult mai considerabil. Astfel, HPL în acest lot s-a depreciat cu aproape 68% ($p < 0,001$), iar valoarea cantitativă a acestora nu diferă semnificativ de indicele martor. DAM a fost individualizată la o cotă de reducere de circa 44% ($p < 0,01$), iar comparativ cu nivelul martor s-a decelat un decalaj de +11% ($p > 0,05$). În cadrul terapiei antihipertensive fără condiționare hipoxică hidroperoxidii lipidici timpurii au descrescut în ser cu 11% ($p > 0,05$), iar valoarea lor a rămas semnificativ peste indicele martor cu 69% ($p < 0,01$). În mod similar și dialdehida malonică s-a micșorat cu aproape 12% ($p > 0,05$), menținând o diferență substanțială versus indicele martor (+73%, $p < 0,01$). Această evoluție a determinat după 10 zile valori semnificativ mai joase ale HPL și DAM în lotul aplicării PH comparativ cu cele atestate în lotul cu tratament antihipertensiv, discrepanța constituind 39 și, respectiv, 36%.

Atenuarea stresului oxidativ a fost condiționată de potențarea sistemului antioxidant, apreciată prin dinamica cantitativă a componentelor antioxidante din hematii, glutationreductaza și catalaza, precum și a nivelului seric al ceruloplasminei.

De menționat că valorile aproape duble ale produselor peroxidării lipidelor atestate inițial la pacienții cu HTA gr. II sunt corelativ asociate cu micșorarea semnificativă în eritrocite a activității GR cu 22% și a catalazei - cu 38% (tab. 2). Nivelul circulant al ceruloplasminei s-a decelat redus cu circa 35% ($p < 0,01$) față de valoarea normală.

Prin urmare, activarea stresului oxidativ la pacienții cu hipertensiune arterială este concludentă și se datorează deprecierei defensivei antioxidante vizavi de impactul speciilor reactive de oxigen. Acest fenomen poate fi consemnat drept un mecanism important de afectare a endotelului vascular, asociat de metabolizarea prematură a oxidului nitric, implicând și o acțiune stimulatorie asupra expresiei citochinelor și a moleculelor de adeziune care rezultă în coroborarea procesului inflamator al peretelui vascular, propice remodelării structurale și funcționale a acestuia.

Pe parcursul tratamentului antihipertensiv micșorarea valorilor tensiunii arteriale s-a produs în paralel cu potențarea sistemului antioxidant.

În lotul pacienților expuși la PH funcția catalitică a GR eritrocitare a crescut semnificativ - cu 21% și, practic, a atins nivelul martor. Catalaza s-a elevat în hematii cu 48% ($p < 0,01$) și, de asemenea, diferența față de nivelul martor se află în diapazonul erorii admisibile. Nivelul seric al ceruloplasminei a crescut cu 41,5%, valoarea ei absolută fiind numai cu 8% ($p > 0,05$) mai redusă decât indicele normal. Astfel, condiționarea hipoxică a condus la o majorare cantitativă a celor 3 componente explorate ale sistemului antioxidant - până la valori statistic nesemnificative versus indicii martor.

În cadrul tratamentului antihipertensiv, creșterea acestora a fost mai puțin pronunțată și numai GR eritrocitară a atins un nivel nesemnificativ față de parametrul martor. Catalaza eritrocitară s-a consemnat majorată doar cu 11% ($p < 0,05$), activitatea ei rămânând semnificativ depreciată *versus* martor - cu peste 37%.

Ceruloplasmina serică s-a majorat cu 17% la pacienții care au primit tratament antihipertensiv, dar eroarea nu depășește limitele marjei admisibile ($p > 0,05$). Nivelul ei la ziua a 10-a rămâne statistic inferior - cu circa 24%, ($p < 0,05$) față de valoarea inerentă persoanelor sănătoase.

Pe fundalul condiționării hipoxice, elevarea proteinei hepatice cu acțiune antioxidantă a fost mai evidentă. De menționat în acest context creșterea în medie cu 41% ($p < 0,05$) a ceruloplasminei, comparativ cu nivelul ei inițial. Valoarea atestată la ziua a 10-a, 300 ± 13 mg/L, nu diferă semnificativ de valoarea martor, reculul constituind circa 8%. Mai mult de atât, formula terapeutică combinată s-a impus prin niveluri circulante superioare cu 20% ($p < 0,05$) *versus* cantitatea serică estimată la pacienții care au administrat numai tratament antihipertensiv.

Ceruloplasmina este importantă în cadrul evoluției HTA, asociate cu disfuncție endotelială, nu numai prin proprietățile sale de captare extracelulară a radicalilor liberi de oxigen (*imprimis* anionul superoxid), dar și prin capacitatea de reducere a adeziunii leucocitelor polimorfonucleare activate la celulele endoteliale, care cauzează exacerbarea procesului

Tabelul 2

Valoarea cantitativă a indicilor sistemului antioxidant la pacienții cu HTA gr. II

Indici evaluați	Lot martor (persoane sănătoase) n = 8	74 de pacienți cu HTA gr. II Inițial	Tratament antihipertensiv la a 10-a zi n = 16	Tratament antihipertensiv + PH la a 10-a zi n = 58
Glutationreductaza, eritrocite, nmol/sxgHb	254 ± 22	199 ± 12 -22% vs martor $p < 0,05$	219 ± 20 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	241 ± 15 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Catalaza, eritrocite, nmol/sxgHb	2,66 ± 0,22	1,67 ± 0,008 -38% vs martor $p < 0,001$	1,85 ± 0,10 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,47 ± 0,13 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Ceruloplasmina, ser, mg/l	325 ± 30	212 ± 12 -35% vs martor $p < 0,01$	250 ± 15 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	300 ± 13 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Legendă: p - semnificația discrepanței *versus* martor; p1 - semnificația discrepanței *versus* indicele inițial; p2 - semnificația discrepanței *versus* tratamentul antihipertensiv.

inflamator în peretele vascular. Ceruloplasmina este evaluată drept primul antioxidant, expresia căruia se atestă în cadrul ontogenezei uterine, iar la adulți nivelul ei seric se impune drept predictor al afecțiunilor cardiace, inclusiv grație efectului antiinflamator.

Excesul de H_2O_2 este ulterior metabolizat până la molecule de H_2O prin intermediul catalazei. De menționat la această notație că pe fundalul PH această enzimă eritrocitară, de asemenea, se estimează statistic majorată cu 34% față de valoarea de referință, deci proprie lotului cu tratament antihipertensiv. Prin urmare, catalaza și ceruloplasmina pot fi acceptate drept predictorii veritabili ai evaluării stresului oxidativ, precum și drept markeri ai eficienței diferitor formule terapeutice în acest sens. De remarcat, că ceruloplasmina este considerată unul dintre primii factori antioxidanți ai ontogenezei uterine, sinteza ei fiind depistată de către trofoblaștii placentei, astfel asigurându-se defensivă fătului contra radicalilor liberi de oxigen formați în organismul mamei. Reducerea concentrației oxigenului în sângele placentar stimulează această sinteză, fapt care indică că hipoxia este unul dintre stimulii naturali ai formării *scavenger*-lui extracelular de SRO. Hipoxia intrafetală este vizată drept senzorul oportun de programare a sistemului endogen de apărare și atenuare a acțiunii alterative iminente impactului oxidativ.

Astfel, expunerea organismului matur la hipoxie moderată și dozată activează componentele sistemului de defensivă antioxidantă, determinând revendicări adaptogene complexe de ordin metabolic și funcțional, care se includ în fenomenul de condiționare hipoxică, ceea ce atenuază mecanismele patogenetice ale diferitor afecțiuni somatice, inclusiv cardiovasculară. În cadrul studiului nostru, beneficiile PH sunt interpretate drept ameliorarea funcționalității sistemului endotelial de control al tonusului vascular bazal, precum și a influențelor vegetative asupra *continuum*-lui cardiovascular, fapt care rezultă în diminuarea valorilor tensionale, precum și a indicelui stresului hemodinamic.

Printre factorii celulari care se implică oportun în contracararea acțiunii alterative a stresului oxidativ se notează sistemul tioredoxinelor (TRX), proteine cu masă moleculară mică ce conțin seleniu, cantonate în diferite celule, inclusiv în endoteliocite. Mecanismul-cheie constă în faptul că SRO se asociază cu centrul activ-redox al TRX, care ulterior este redus prin intermediul TRX reductazei în prezența NAD(P)H. Respectiv, este sugerată importanța sistemului TRX în fiziopatologia insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale, aritmiilor cardiace, sindromului de reperfuție, hipertrofiei miocardului.

În acest context am estimat acțiunea condiționării hipoxice asupra expresiei și cantității TRX în cultura de celule endoteliale umane ombilicale, utilizând microscopia confocală laser și examenul Western Blot.

Calcularea TRX a fost standardizată pe actină și s-a calculat în procente față de control (cultura de endoteliocite, care nu a fost expusă la PH).

Rezultatele obținute indică că deja la concentrația oxigenului de 20%, cantitatea de TRX este în creștere față de nivelul control (fig. 1).

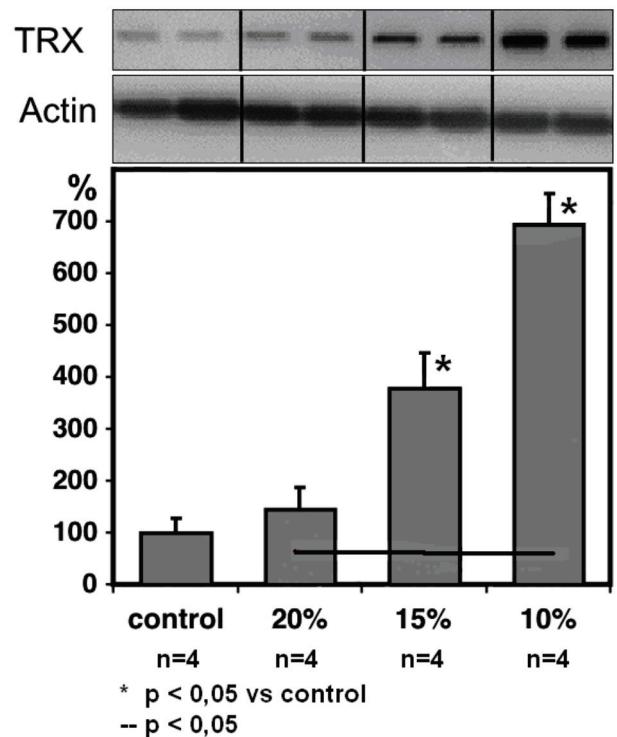


Fig. 1. Estimarea cantității de tioredoxină prin metoda Western Blot la condiționare hipoxică vs control (acceptat drept 100%).

O elevare semnificativă certă se consemnează la PH inerentă concentrației de O_2 de 15 și 10%. La concentrația de 15% a oxigenului cantitatea de TRX în endoteliocite se anunță de 3,5 ori mai mare, iar la concentrația de 10% a oxigenului, majorarea conținutului tioredoxinei depășește aproximativ de 7 ori nivelul control.

Așadar, în condiționarea hipoxică, prin valorile scăzute de oxigen, se produce o sinteză mai evidentă a tioredoxinei.

Această majorare cantitativă este asociată cu creșterea expresiei tioredoxinei, atestată prin intermediul microscopiei confocale laser (fig. 2).

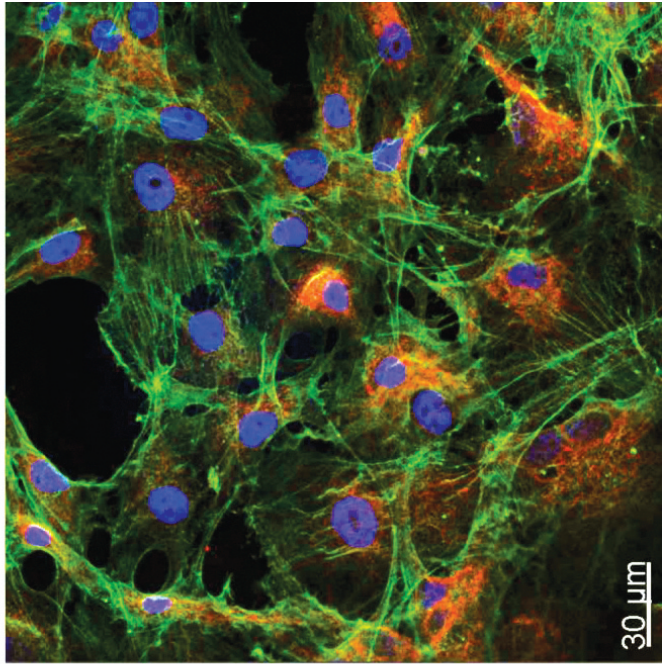
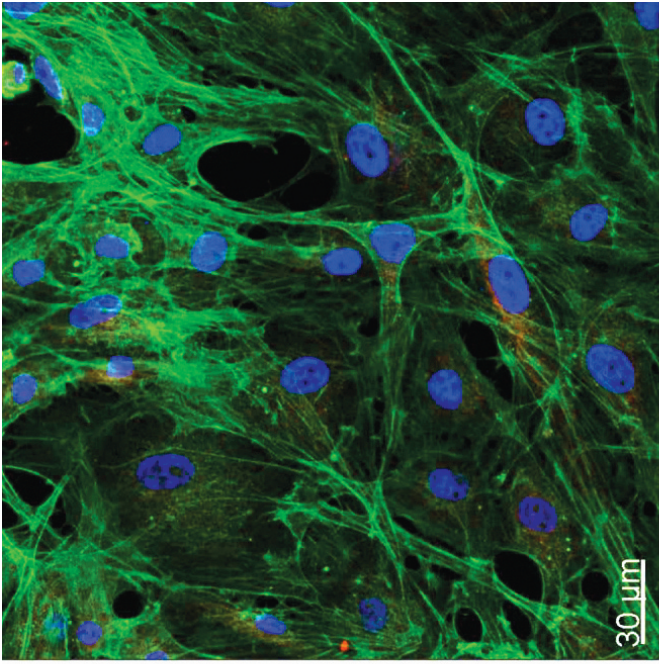
În blocul din mijloc al imaginii se evidențiază expresia crescută a tioredoxinei (pătratul inferior) în cadrul condiționării hipoxice la concentrația de oxigen de 10%, comparativ cu valoarea control (pătratul superior).

Așadar, acest fenomen mărturisește despre capacitatea PH de a potența sistemul antioxidant al endoteliocitului prin creșterea tioredoxinei. Deci, se poate prezuma că pe fundalul PH, atenuarea stresului oxidativ se datorează reducerii stocului de radicali liberi de oxigen și prin aceasta, evident, se ameliorază viabilitatea factorului endotelial de relaxare, NO.

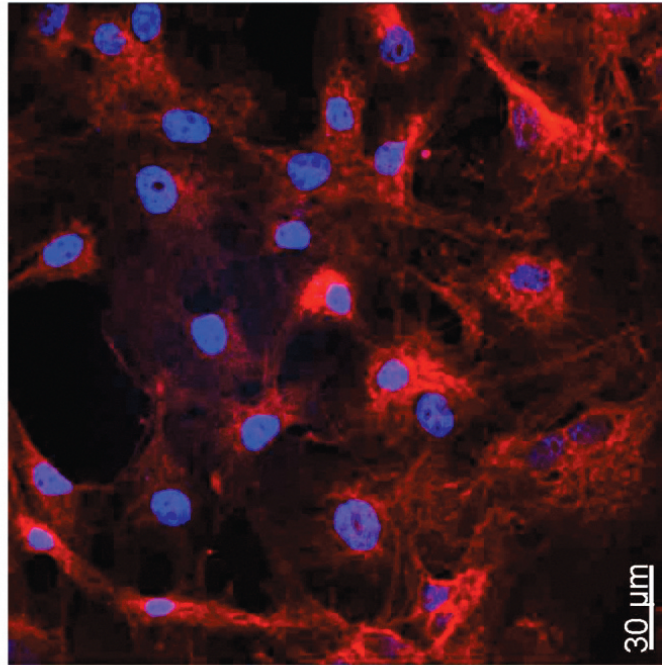
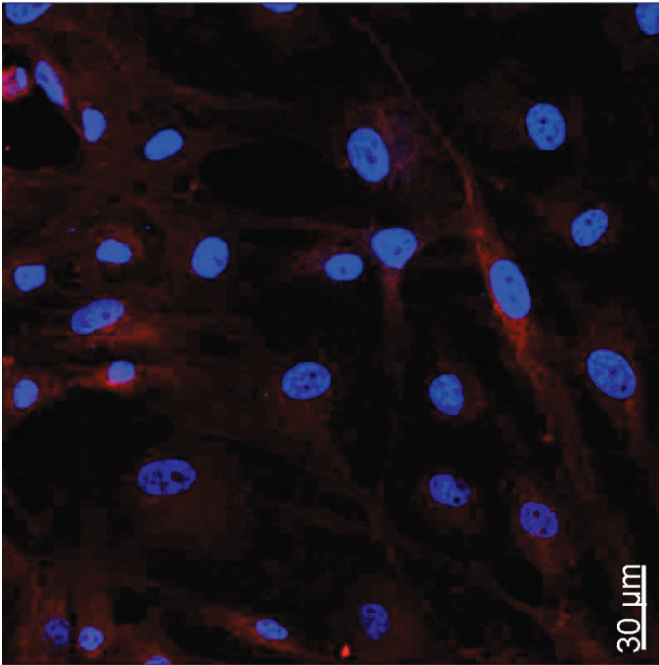
Evidența dată se corelează autentic cu efectul PH de a majora gradul de relaxare colinergică a inelelor de aortă, mediată predilect prin NO. De altfel, creșterea expresiei de TRX în celulele endoteliale se raportează inteligibil și la efectul PH asupra micșorării nivelurilor circulante ale hidroperoxidilor lipidici timpurii și ale dialdehidei malonice, care se estimează în context cu majorarea nivelului sanguin de catalază, GR și de ceruloplasmină.

Control

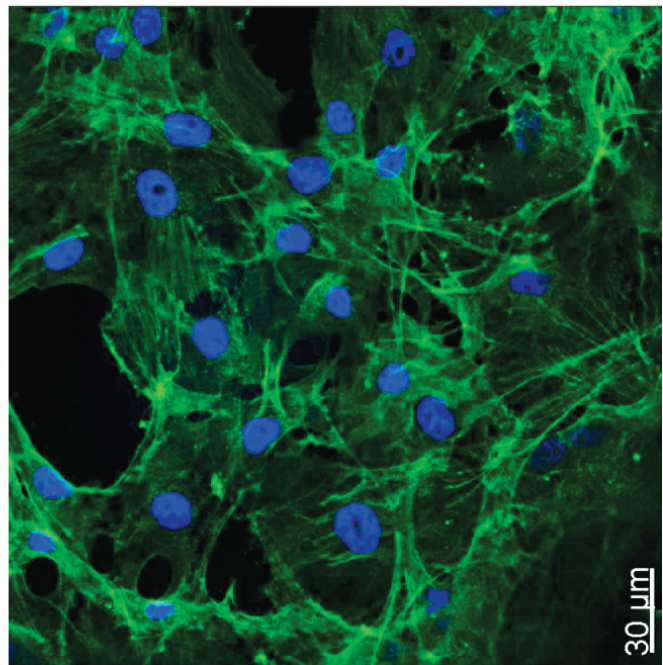
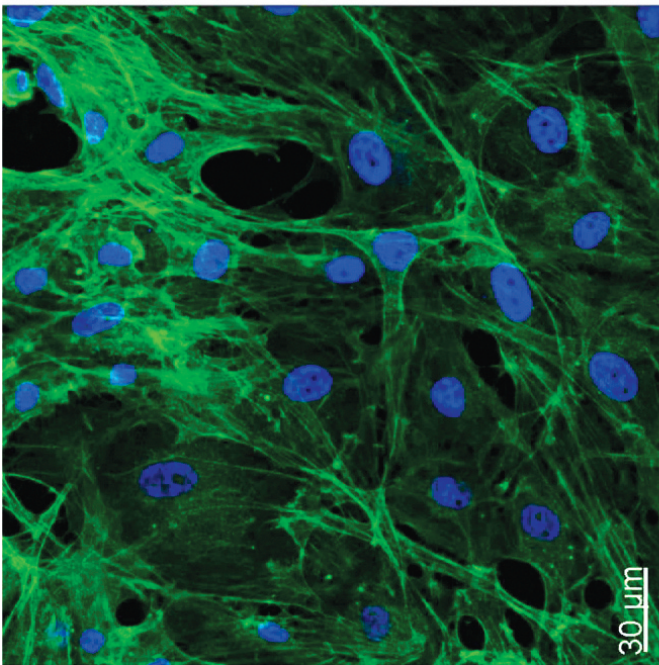
Celule preconditionate



Actina/Thioredoxina/DAPI



Thioredoxina/DAPI



Actina/DAPI

Fig. 2. Microscopie confocală laser. Expresia tioredoxinei în cultura de endoteliocite umane la preconditionare hipoxică prin concentrația de 10% a O₂.

Creșterea expresiei și a cantității tioredoxinei poate fi vizată drept un efect benefic asupra sistemului intrinsec de control al tonusului vascular, fenomen determinat de limitarea ratei de metabolizare a oxidului nitric și de formare a peroxinitritului, ce posedă acțiune vasoconstrictoare marcată. Această ipoteză este în concordanță cu evidența diminuării mai pronunțate a valorilor tensiunii arteriale, cât și a indicilor elasticității arterelor de conduită și rezistive la pacienții cu HTA gr. II, expuși la PH. De menționat în acest context și efectul potențării relaxării vasculare periferice endotelii dependente, atestat *in vitro* într-un studiu anterior [10]. Acțiunea PH asupra șobolanilor albi de laborator s-a impus prin reducerea cu 15-25% mai concludentă a platoului constrictor indus prin fenilefrină la stimularea colinergică cu carbacol în diferite concentrații.

În ansamblu putem admite, că unul din beneficiile precondiționării hipoxice este definit de capacitatea acestei manevre adaptogene naturale de a atenua stresul oxidativ, la care conotație se anunță oportun fenomenul de elevare a expresiei tioredoxinei, antioxidantul principal al diferitor tipuri de celule.

Concluzii

1. Precondiționarea hipoxică a diminuat mai concludent activitatea stresului oxidativ, manifestată prin creșterea semnificativă a valorilor componentelor sistemului antioxidant (GR: 21% vs 10%, catalaza: 48 vs 11% și ceruloplasmina: 41,5 vs 18%) și prin declinul mai considerabil al produselor oxidării peroxidice a lipidelor: HPL: 45 vs 11% și DAM: 34 vs 13%.

2. Expunerea culturii de celule endoteliale umane la precondiționare hipoxică s-a impus prin majorarea expresiei și a cantității tioredoxinei de circa 7 ori, fapt care se interpretează prin creșterea capacității de captare a radicalilor liberi de oxigen și a viabilității moleculei de oxid nitric.

Bibliografie

1. Lakshmi SV, Kuppusamy P, Kutala V. Oxidative stress in cardiovascular disease. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 2009;46:421-440.
2. Berndt C, Liling C, Holmgren A. Thiol-based mechanisms of the thio-redoxin and glutaredoxin systems – implications for diseases in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(3):H1227-H1236.
3. Гаврилов ВБ, Мишкорудная МИ. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лаб. дело*. 1983;3:33-36.
4. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem*. 1979;95:351-358.
5. Власова СН, Шабунина ЕИ, Переслгина ИА. Активность глутатионозависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. *Лаб. дело*. 1990;8:19-22.
6. Королюк МА. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988;1:16-19.
7. Baciu E, Nastas I. Procedeu de determinare a ceruloplasminei. Certificat de inovator nr.3117 din 08.11.1996.
8. Kostin S. Spatio-temporal development and distribution of the intercellular junctions in adult rat cardiomyocytes in culture. *Circ Res*. 1999;85:154-167.
9. Zeevi-Levin N, Kostin S. Gap junction remodeling by hypoxia in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 2005;66:64-73.
10. Moraru I. Efectele precondiționării hipoxice a reactivității vasculare *in vitro*. *Curierul Medical*. 2010;1:11-15.

Studiu anatomic al vaselor perforante ale gambei

L. Feghiu

Department of Orthopedics and Traumatology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
190, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322295447. E-mail: leofeghiu1@yahoo.com

Manuscript received June 13; revised July 01, 2011

Anatomic Study of Perforator Vessels of the Leg

Detailed knowledge regarding the vascular anatomy of the leg is of particular importance in flap surgery used for defect reconstruction. Currently, preoperative Doppler examination is performed in order to elaborate a “map of perforators” at the level of the leg which makes the surgeon’s work easier. However, knowing general rules regarding the predominant sites of perforator locations and more frequent intermuscular septa through which they pass can be of real help as we know that Doppler examination can give “false positive” and “false negative” results. The aim of this anatomical study, performed on 10 cadaveric legs, was to evaluate some anatomical particularities of perforators originate from the three main arteries of the leg in order to find new reconstructive solutions in this anatomic area. The anatomical study emphasized that the biggest and the greatest number of perforators had the origin from the posterior tibial artery, followed by the peroneal artery and finally by the anterior tibial artery. The latter being the most unsuitable for perforator flap surgery as they had the smallest number of perforators per leg as well as the smallest caliber.

Key words: perforator vessels, septocutaneous perforators, musculocutaneous perforators.

Анатомическое исследование перфорирующих сосудов голени

Подробное изучение сосудистой анатомии голени особенно полезно в хирургии перфорантных лоскутов для реконструкции дефектов. В настоящее время дооперационное использование доплерографического исследования для создания «карты перфорантов» на уровне голени облегчает работу реконструктивного хирурга. Знание общих закономерностей о преобладающем месте появления перфорантов межмышечных перегородок и их изучение по Допплеру может помочь в выявлении «ложно-положительных» и «ложно-негативных» результатов. Целью данного анатомического исследования, проведенного на 10 голених трупов, было выделить некоторые особенности анатомии перфорантов, исходящих из трех главных артерий голени для нахождения новых конструктивных решений по пластике дефектов в данной анатомической области. Анатомическое исследование показало, что больше всего перфорантов имеется от задней берцовой артерии, далее следуют перонеальные перфоранты, а также происходящие от передней берцовой артерии. Последние неприемлемы в хирургии перфорантных лоскутов, так как отличаются малым калибром.

Ключевые слова: септокожная прободающая, кожно-мышечная прободающая.

Introducere

Apariția pe scena clinică a lambourilor perforante a generat multiple studii anatomice, care au evaluat perforantele originare din arterele gambei, demonstrând o varietate mare de localizare și de număr (1 – 5). Într-adevăr, chirurgia plastică în ultimele 3 decenii s-a bucurat de o renaștere anatomică, în cadrul căreia tehnicile vechi au fost revitalizate și rafinate, iar procedeele noi au evoluat până la un nivel înalt de sofisticare. În aproape fiecare caz, procedurile chirurgicale au fost precedate de o întoarcere în camera anatomică de disecție pentru a studia în detaliu normalul și variabilitatea lui pentru a compara aceste date noi cu datele obținute de alți cercetători [1].

Vascularizația gambei derivă din artera poplitee care se ramifică în 3 vase principale: artera tibială posterioară, artera tibială anterioară și artera peroneală. Aceste vase posedă ramuri care alimentează pe de o parte mușchii și oasele, iar pe de altă parte - țesutul subcutanat și pielea. Prin urmare, ramurile acestor vase principale pot fi divizate în ramuri care sunt localizate profund și cele care au traiectul spre suprafață. Ramurile profunde alimentează oasele și mușchii în timp ce ramurile superficiale vascularizează straturile superficiale ale mușchilor, țesutul subcutanat și pielea [1, 6].

La fel ca și G. I. Taylor [1], G. G. Hallock [7] definește drept perforantă orice vas care pătrunde în planul superficial printr-o fenestrație bine definită la nivelul fasciei proprii, indiferent de origine. Din punct de vedere chirurgical, P. N. Blondeel et al. [8, 9] propune să se facă deosebirea doar a perforantelor musculare și perforantelor septale.

Perforanta musculară este vasul sangvin care traversează prin mușchi și *fascia cruris* pentru a vasculariza pielea.

Perforanta septală este vasul sangvin care traversează doar septul pentru a ajunge și a vasculariza pielea supra-iacentă.

Examinarea perforantelor la nivelul gambei și al gleznei cu determinarea nivelului acestora este esențială pentru elaborarea noilor tehnici reconstructive.

Scopul acestui studiu anatomo-clinic a constat în determinarea numărului și calibrului vaselor perforante potrivite pentru modelarea lambourilor perforante la nivelul gambei precum și evidențierea relațiilor vasculare spațiale ale perforantelor cu periostul tibiei.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe 10 gambe neconservate ale cadavrelor persoanelor decedate în cadrul Centrului Republican de Medicină Legală, în baza demersului din 11.05.10, Nr. 11-262, a USMF „Nicolae Testițanu”. Au fost excluse gambe cu semne vizibile de patologie vasculară periferică (ulcere trofice, intervenții chirurgicale anterioare, traumatisme ale oaselor gambei etc.). Timpul de la deces până la disecția post-mortem a fost în medie de 24 – 48 ore. După poziționarea cadavrului în decubit ventral, s-au incizat țesuturile moi pe diagonala rombului fosei poplitee. Lungimea inciziei a constituit cca 10 – 12 cm. S-a secționat pielea, țesutul adipos, fascia superficială și proprie, au fost scheletate structurile fasciculului vasculo-nervos popliteu. Vasele au fost eliberate de țesuturile adiacente pe o lungime de aproximativ 7 cm. Ulterior s-au ligaturat și s-au secționat distal de ligatură. În artera poplitee s-a introdus un tub de dren, care s-a ligaturat ferm (ermetic). Pentru eliberarea patului vascular de sânge restant și cheaguri prin tubul de dren a fost introdus soluție salină (NaCl 0,9%), cu temperatura de 37°C. Lavajul s-a efectuat până la obținerea infuzatului limpede prin vena poplitee. Ulterior, prin artera poplitee în sistemul arterial al gambei s-a introdus amestec de colorant, formată din vopsea Canon InkTec Cyan® și vopsea de construcție hidrofilă albastră, în proporție de 1:2 (metoda înaintată la secția știință USMF “Nicolae Testițanu” pentru brevet de inovație). Colorantul s-a introdus cu seringă sub presiune moderată, (neconectat la manometru), controlul căreia a fost exercitat prin rezistența elastică a pistonului asupra degetului, până la obținerea refluxului prin venă. Calitatea colorării s-a apreciat după colorarea părții plantare a labei piciorului.

Pentru vizualizarea perforantelor originare din artera tibială posterioară și peroneală s-a efectuat o incizie de la mijlocul plicii poplitee până la nivelul inserției tendonului lui Ahile, strict pe linia mediană posterioară a gambei. Au fost disecate țesuturile moi în profunzime până la nivelul stratului muscular, cu maximă prudență. Acest abord vast a permis prin metoda explorativă, pe partea medioposterioară, de a determina vasele perforante tibiale posterioare, iar pe partea postero-laterală – vasele perforante peroneale. În cadranul supero-medial al gambei s-au vizualizat arterele perforante surale mediale. Pentru a evidenția perforantele tibiale anterioare precum și relațiile acestora cu periostul tibial și anastomozele

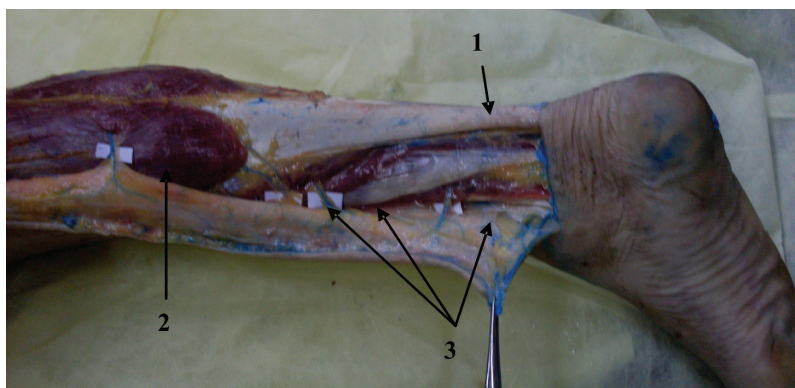


Fig. 1. Perforantele tibiale posterioare și o perforantă surală medială în proximal.

Obiect nr. 2. Cadavrul sex masculin, 51 de ani, gamba dreaptă. Injectare monocromă cu Canon InkTec Cyan® și vopsea de construcție hidrofilă albastră, în proporție de 1:2. 1 – tendonul lui Ahile; 2 – perforantă surală medială; 3 – perforante tibiale posterioare.

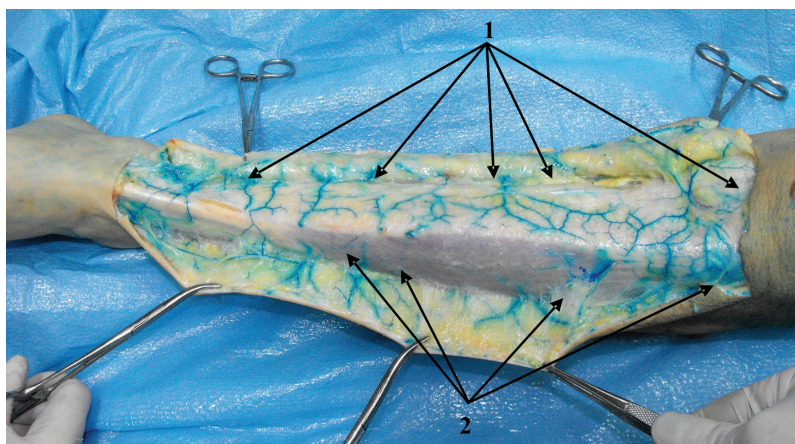


Fig. 2. Relațiile vasculare între perforantele tibiale posterioare și anterioare pe suprafața anterioară a tibiei.

Obiect nr. 6. Cadavrul sex masculin, 59 de ani, gamba stângă. Injectare monocromă cu Canon InkTec Cyan® și vopsea de construcție hidrofilă albastră în proporție de 1:2. 1 – perforante tibiale posterioare; 2 – perforante tibiale anterioare.

cu ramurile perforante tibiale posterioare, cadavrul a fost poziționat în decubit dorsal și s-a abordat printr-o incizie longitudinală de la capul fibular până la gleznă, aproximativ cu 2 cm anterior de osul peroneu. Disecția s-a realizat în profunzime până la secționarea fasciei crurale.

În timpul disecției s-au efectuat următoarele observări:

- Lungimea gambei de la plica politee până la mijlocul liniei intermaleolare.

- Numărul total al perforantelor originare din fiecare din cele trei artere principale ale gambei.

- Numărul perforantelor septocutanate și a celor musculocutanate originare din fiecare din cele trei artere principale ale gambei.

- S-a evidențiat pentru fiecare perforantă septocutanată septul intermuscular, iar pentru cele musculocutanate – mușchiul pe care-l traversează.

- Diametrul fiecărui ram perforant; pentru a calcula diametrul fiecărui vas perforant din acesta s-a recoltat un segment care s-a secționat pe lungime și s-a măsurat lungimea circumferinței sub lupa chirurgicală ($\times 6,0$). Diametrul vasului s-a determinat reieșind din formula $l = 2\pi r$ (unde l – lungimea circumferinței, r – raza circumferinței, $\pi = 3,14$); de unde $r = l/2\pi$; diametrul vasului perforant = l/π .

Rezultate

Studiul a fost realizat pe 10 gambe ale cadavrelor de sex masculin, vârsta cuprinsă între 18 – 59 de ani ($38,4 \pm 12,07$ ani). Lungimea gambelor a variat de la 39 până la 45 cm

($41,7 \pm 2,3$ cm).

În funcție de origine, perforantele au fost divizate în 3 grupuri: un grup medial originar din artera tibială posterioară, un grup anterolateral originar din artera tibială anterioară și un grup posterolateral originar din artera peronee.

Pielea părții anteromedio-posterioară a gambei este alimentată în mare parte prin intermediul perforantelor tibiale posterioare (fig. 1).

În total la 10 gambe au fost depistate 47 perforante tibiale posterioare, de la 4 până la 6 perforante/gambă ($4,7 \pm 0,67$), cu diametrul maximal – de 1,6 mm, iar cel minimal – de 0,6 mm ($1,15 \pm 0,3$ mm). În total la 10 gambe s-au depistat 34 de perforante septocutanate (72,3%) cu o medie de $3,4 \pm 0,84$ perforante/gambă și 13 (27,6%) perforante musculocutanate cu o medie de $1,3 \pm 0,94$ perforante/gambă. Perforantele septocutanate, cel mai frecvent, traversau septul între mușchiul flexor lung al degetului și mușchiul solear, în partea proximală și medie a gambei (16 ori) și între mușchiul flexor lung al degetelor și tendonul lui Ahile în partea distală (de 7 ori). Perforantele septocutanate traversau septul între mușchiul flexor lung al degetelor și tibie de 7 ori și în 4 cazuri perforantele septocutanate treceau între mușchiul solear și mușchiul gastrocnemian. Perforantele musculocutanate cel mai des traversau mușchiul solear.

De remarcat că la toate gambele s-a înregistrat o amplă rețea vasculară pe suprafața anterioară a tibiei, formată din anastomozele perforantelor tibiale posterioare cu cele tibiale anterioare (fig. 2).

Fig. 3. Relațiile vasculare între ramurile perforante tibiale posterioare și peroneale pe suprafața tendonului lui Ahile.

Obiect nr. 7. Cadavrul sex masculin, 32 de ani, gamba stângă. Injectare monocromă cu Canon InkTec Cyan® și vopsea de construcție hidrofiliă albastră în proporție de 1:2. 1 – perforanță peroneală; 2 – tendonul lui Ahile; 3 – perforante tibiale posterioare.

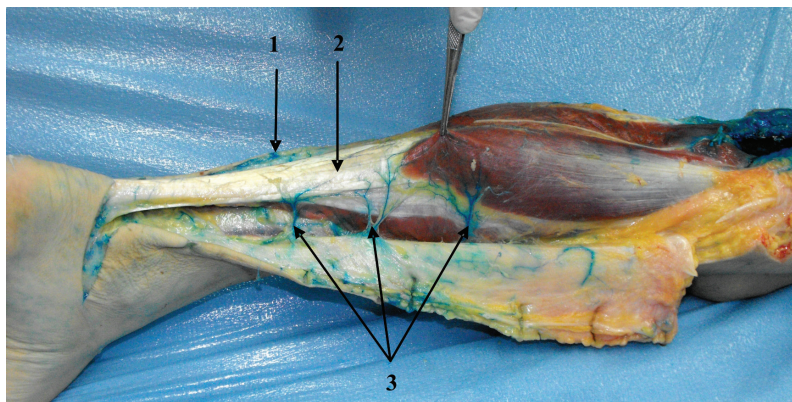
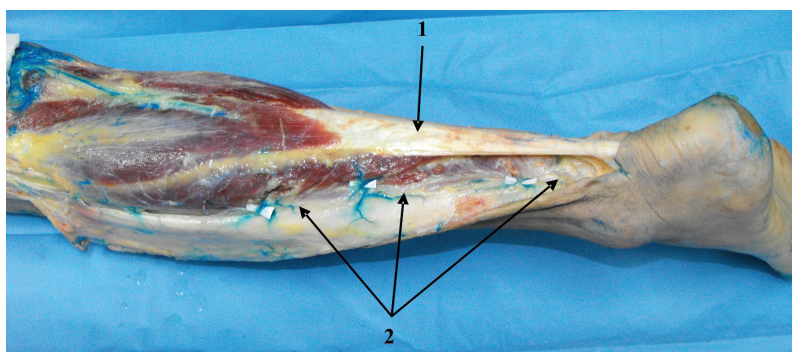


Fig. 4. Perforantele peroneale.

Obiect nr. 9. Cadavrul sex masculin, 39 de ani, gamba stângă. Injectare monocromă cu Canon InkTec Cyan® și vopsea de construcție hidrofiliă albastră în proporție de 1:2. 1 – tendonul lui Ahile; 2 – perforante peroneale. Vasele perforante care alimentează pielea părții anterolaterale a gambei își au originea din artera tibială anterioară.



Deasemenea și pe suprafața tendonului lui Ahile s-a observat o rețea vasculară, formată din anastomozele ramurilor perforantelor tibiale posterioare cu ramurile vasculare originare din perforantele peroneale (fig. 3).

Vasele perforante cu originea din artera peroneală alimentează pielea părții posterolaterale a gambei (fig. 4).

La toate cele 10 gambe examinate s-au depistat 43 de perforante originare din artera peroneală, de la 4 până la 5 perforante, cu o medie de $4,3 \pm 0,48$ perforante/gambă. Diametrul minim a fost de 0,8 mm, iar cel maxim - de 1,8 mm ($1,13 \pm 0,23$ mm). Au fost depistate 23 de perforante septocutanate (53,48%), în medie $2,3 \pm 0,48$ perforante/gambă și 20 de perforante musculocutanate (46,52%) cu o medie de $2 \pm 0,47$ perforante musculocutanate/gambă. Toate perforantele septocutanate aveau traseul între mușchiul flexor lung al halucelui și mușchiul peroneu scurt, care perforau fascia profundă și formau arcade anastomotice orientate longitudinal. Perforantele musculocutanate cel mai des perforau mușchiul solear (16 ori) și peroneu lung (4 ori).

La cele 10 gambe s-au depistat 37 de perforante tibiale anterioare cu o medie de $3,7 \pm 0,67$ perforante/gambă (de la 3 până la 5 perforante). Din acestea 33 (89,1%) au fost septocutanate și doar 4 (10,8%) musculocutanate. Diametrul maxim a fost de 1,2 mm, iar cel minim - de 0,4 mm ($0,78 \pm 0,19$ mm). Perforantele septocutanate cel mai des aveau traseul între mușchii tibial anterior și extensor lung al degetului (11 ori), tibial anterior și tibie (10 ori) și tibial anterior/extensor lung al halucelui (8 ori). De 4 ori perforantele traversau septul între extensorul lung al degetelor și peroneul lung. Perforantele musculocutanate perforau mușchiul tibial anterior în toate

cazurile. Pe fața anterioară a tibiei perforantele tibiale anterioare anastomozau cu cele originare din tibiala posterioară.

Discuții

Există mai multe studii anatomice, în care s-au evaluat perforantele gambei, predominant perforantele originare din artera tibială posterioară și artera peronee [6, 11, 12]. În general însă, există încă dezacorduri cu privire la localizarea perforantelor potrivite pentru modelarea lambourilor. Deasemenea există divergențe în ceea ce privește reperele anatomice pentru identificarea perforantelor respective, ceea ce face dificilă compararea rezultatelor diferitor studii. Dificultatea mai reiese și din faptul că comparația cu unele studii nu este posibilă din cauza că unii autori preferă să descrie topografia perforantelor, divizând gamba în trei zone de la plica poplitee până la gleznă sau chiar în 10 părți [2, 10].

Unul din primele studii importante în domeniu a fost cel al lui I. G. Taylor (1998) [1]. În acest studiu anatomic, realizat pe 12 membre inferioare, autorii au examinat anatomia vascularizației arteriale a pielii, mușchilor și a periostului oaselor membrului inferior și au demonstrat că vasele cutanate apar din arterele-sursă sau din ramurile musculare ale acestora. G. I. Taylor et al. sunt primii autori care au constatat că pe suprafața anterioară a tibiei, unde pielea este fixată, fascia proprie continuă cu periostul osului. Ramurile arterelor tibială anterioară și posterioară anastomozază pe suprafața acestui periost, astfel că la acest nivel vasele care alimentează pielea supraiacentă sunt ușor lezate. La fel, primii au declarat că distal, vasele cutanate furnizează ramuri pentru tendoane, în special tendonul lui Ahile.

În studiul realizat de T. P. Wetzel et al. (1997), autorul a împărțit gamba în zece părți egale. Perforantele peroneale variau de la 1 până la 7 (media 4,8 perforante/gambă). Acestea erau concentrate la majoritatea gambelor, la nivelul 7/10 și 8/10 ale gambei. Diametrul extern a variat de la 0,5 până la 1,0 mm la 95,5 % perforante, restul de 4,5% aveau diametrul de aproximativ 1,5 mm. Din artera tibială posterioară își aveau originea de la 3 până la 8 perforante cu diametrul extern variind de la 0,5 până la 1,0 mm [10].

Alt studiu reprezentativ este cel al lui N. Haddock et al. [3], realizat pe 6 cadavre (12 extremități inferioare), în care artera tibială posterioară furniza o medie de 3,6 perforante (limitele de la 1 până la 6), în timp ce artera peroneală – 4,2 perforante (limitele de la 1 până la 5). Diametrul perforanțelor a variat de la 1,0 până la 2,4 mm, cu cele mai mari perforante la nivelul mușchiului solear în regiunea joncțiunii treimii distale și medii a fibulei [3].

Într-un studiu realizat de către M. Schaverien și M. Saint-Gyr (2008) pe 22 de membre inferioare cadaverice, perforantele gambei au fost depistate ieșind din fascia crurală, în 4 rânduri longitudinale în cadrul septurilor intermusculare, care fac hotarele compartimentelor musculare. Perforantele originare din artera tibială posterioară au fost găsite ca fiind cele mai mari la nivelul gambei, în special la nivelul 1/3 medie și localizate între mușchiul flexor lung al degetelor și mușchiul soleu. La fel ca și G. I. Taylor, M. Schaverien et al. scrie că distal ramuri din perforantele originare din artera peroneală și artera tibială posterioară își aveau traseul pe suprafața tendonului lui Achile [4].

Studiul cadaveric realizat de către C. Heitmann et al. (2003) pe 20 de extremități inferioare a evidențiat faptul că numărul mediu de perforante ale arterei peroneale pentru fiecare gambă a fost de 4,8 (limitele de la 3 până la 7) – în număr de 95 de perforante pentru toate gambetele studiate. 32 dintre acestea au fost musculocutate (34%) și 63 au fost septocutate (66%). Vasele perforante septocutate treceau prin mușchiul soleu (în 22 de cazuri) și prin mușchiul flexor lung al halucelui (10 cazuri). Distribuția supero-inferioară între capul fibular și maleola laterală a dezvăluit faptul că la nivelul 1/3 proximale nu existau perforante septocutate, iar la nivelul 1/3 distale nu existau perforante musculocutate. Diametrul extern al vaselor perforante era în medie de 0,6 mm (limitele de la 0,3 până la 1,5 mm) [11].

Tabelul 2

Analiza comparativă a perforanțelor peroneale

Studiul	Nr. perforante/gambă	Diametrul (mm)	m/c - s/c
Studiul prezent	4,3 ± 0,48 (4 - 5)	1,13 ± 0,23 (0,8-1,8)	46,51%- 53,48%
Haddock N. et al. (3)	4,2 (1 - 5)	1 - 2,4	
Schaverien M. et al. (4)	4,4 ± 2,3	0,5 - 1,5	
Ozalp T. et al. (12)	4-7	0,8 - 1,1	
Heitmann C. et al. (11)	4,8 (3 - 7)	0,6 (0,3 - 1,5)	34% - 66%
Whetzel T.P. et al. (10)	4,8 (1 - 7)	0,5 - 1,5	
Taylor G.I. (1)	4,83	1,03	

În studiul realizat de T. Ozalp et al. (2006), vasele perforante peroneale aveau originea la diferite niveluri. Au fost depistate de la 3 până la 7 vase perforante cu cele mai mari perforante localizate în apropiere de capătul proximal al fibulei cu un diametru mediu de 1,1 mm (limitele între 0,8-1,3 mm). Disecția în acest studiu anatomic a demonstrat faptul că vasele perforante se ramifică într-un plan imediat superficial de fascie și formează o rețea suprafascială bogată [12].

Confruntăm datele studiului prezentat în ceea ce privește perforantele tibiale posterioare și perforantele peroneale cu datele altor studii anatomice reprezentative în tabelele care urmează.

Tabelul 1

Analiza comparativă a perforanțelor tibiale posterioare

Studiul	Nr. perforante/gambă	Diametrul (mm)
Studiul prezent	4,7 ± 0,67 (4 - 6)	1,15 ± 0,3 (0,6 - 1,6)
Haddock N. et al (3)	3,6 (1 - 6)	1 - 2,4
Schaverien M. et.al (4)	4,9 ± 1,7	1,0 - 1,5
Whetzel T.P. et al. (10)	5,4 (3 - 8)	0,5 - 1,0

În studiul realizat perforantele originare din artera tibială posterioară au fost cele mai frecvente (cu o medie de 4,7 ± 0,67 perforante/gambă), fiind totodată și cele mai mari (diametrul mediu de 1,15 ± 0,3 mm). De cele mai multe ori perforantele tibiale posterioare își făceau apariția din septul, localizat între mușchiul flexor lung al degetelor și mușchiul soleu, iau perforantele musculocutate cel mai frecvent traversau mușchiul solear. Analiza comparativă a datelor studiului nostru cu cele din alte studii, descrise în literatura de specialitate, scoate în evidență faptul că datele privitor la numărul de perforante/gambă cât și calibrul acestora variază de la studiu la studiu (de la 1 perforantă/gambă în studiul lui N. Haddock et al., până la 8 perforante/gambă în studiul lui Whetzel et al.; de la un calibru minimal de 0,5 mm în studiul lui T. P. Whetzel et al. până la un calibru maximal de 2,4, descris de Haddock et al.; în studiul nostru calibrul minimal a fost de 0,6 mm, iar cel maximal a fost de 1,6 mm, numărul minim de perforante tibiale posterioare/gambă a fost de 4, iar cel maximal a fost de 6 perforante/gambă).

Perforantele originare din artera peronee au fost cele mai mari după cele tibiale posterioare cu un diametru mediu de 1,13 ± 0,23 mm. Având o medie de 4,3 perforante peroneale/gambă, perforantele septocutate traversau septul, localizat între mușchiul flexor lung al halucelui și mușchiul peroneu scurt, iar cele musculocutate cel mai frecvent traversau muș-

Tabelul 3

Analiza comparativă a perforanțelor tibiale anterioare

Studiul	Nr. perforante	Diametrul (mm)
Prezent	3,7 ± 0,67 (3-5)	0,7 ± 0,1 (0,4 - 1,2)
Schaverien M. et. al. (4)	9,9 ± 4,4	0,5 - 1
Whetzel T. P. et al. (10)	9,8 (6 - 14)	
Taylor G.I. (1)	6,2	0,3 - 0,8
K. Panagiotopoulos (13)	7,7 ± 2,7 (2 - 14)	

chiul solear. Analiza comparativă a numărului de perforante peroneale/gambă obținut în studiul nostru cu alte studii din literatura de specialitate demonstrează o asemănare mare, deși N. Haddock et al. a descris un număr minim de 1 perforantă peroneală/gambă, iar 3 autori (T. Ozalp et al., C. Heitman et al. și T. P. Whetzel et al.) au descris un număr maximal de 7 perforante peroneale/gambă. În studiul nostru numărul perforanțelor peroneale/gambă a fost unul fără deviații semnificative între cadavre – 4 - 5 perforante/gambă. În ceea ce privește calibrul perforanțelor peroneale, C. Heitmann et al. descrie un calibrul minimal de 0,3 mm (în studiul nostru este de 0,8 mm) iar N. Haddock et al. - unul maximal de 2,4 mm (în studiul prezent a fost de 1,8 mm).

În ceea ce privește artera tibială anterioară, studiile care o vizează în literatura de specialitate, sunt mult mai puține comparativ cu artera tibială posterioară și cea anterioară.

În studiul realizat de către M. Schaverien și M. Saint-Gyr (2008) [3], perforantele originare din artera tibială anterioară au fost găsite predominant între tibie și mușchiul tibial anterior precum și în cadrul septului peroneal anterior între mușchiul extensor lung al degetelor și mușchiul peroneu lung. Similar lui G. I. Taylor et al., autorul a declarat că fascia crurală era continuă cu periostul deasupra suprafeței mediale a tibiei, iar perforantele adiacente tibiei erau învelite în stratul periostal, formând o rețea de anastomoze cu perforantele originare din artera tibială posterioară pe suprafața anterioară a tibiei.

În studiul raportat de T. P. Wetzel et al. [10], perforantele septocutate ale arterei tibiale anterioare traversau unul din cele trei septuri intermusculare. Numărul mediu de perforante din sistemul tibial anterior a fost de la 6 până la 14 (media de 9,8 perforante).

În studiul anatomic realizat pe 50 de gambe cadaverice, K. Panagiotopoulos et al. (2009) [13] a demonstrat că perforantele septocutate originare din artera tibială anterioară își au traiectul prin septurile intermusculare în direcție lineară de la capul fibulei spre maleola laterală și alimentează partea anterolaterală a gambei. În disecțiile anatomice, perforantele erau în număr mediu de $7,7 \pm 2,7$ (limitele 2 - 14). De remarcat faptul că cel puțin 3 autori (G. I. Taylor, M. Schaverien și K. Panagiotopoulos) descriu relațiile vasculare dintre tibiala anterioară cu tibiala posterioară pe suprafața anterioară a tibiei. Ceea ce s-a confirmat și în studiul prezentat, observându-se o amplă rețea vasculară pe suprafața anterioară a osului tibial, formată din anastomozele perforanțelor arterei tibiale anterioare cu perforantele tibiale posterioare.

Analiza comparativă a datelor studiului prezent cu datele altor studii publicate în literatura de specialitate demonstrează o diferență semnificativă în ceea ce privește numărul perforanțelor tibiale anterioare/gambă, care în studiul nostru a fost de la un minim de 3 până la un număr maximal de 5 perforante tibiale anterioare/gambă. Alți autori descriu un număr maximal chiar de 14 perforante/gambă (T. P. Whetzel et al. și K. Panagiotopoulos et al.). Ceea ce corespunde cu datele altor studii cadaverice este că perforantele tibiale anterioare au cel mai mic calibrul, de la un minim de 0,3 mm (G. I. Taylor et al.) până la un calibrul maximal de 1,2 mm în studiul prezentat.

Concluzii

1. Caracteristicile perforanțelor tibiale posterioare și perforanțelor peroneale în ceea ce privește diametrul și distribuția pe lungimea gambei le face să fie cele mai utilizate în chirurgia lambourilor așa cum acestea au cel mai mare calibrul și sunt cele mai numeroase per gambă.

2. Perforantele originare din artera tibială anterioară au fost cele mai mici ca diametru și cele mai reduse ca număr (3,7 perforante/gambă cu un diametru mediu de $0,7 \pm 0,1$ mm).

3. La majoritatea cadavrelor s-a observat o rețea vasculară situată pe suprafața anterioară a tibiei, formată din conexiunea perforanțelor tibiale anterioare cu cele posterioare.

4. La majoritatea cadavrelor s-a observat o rețea vasculară pe suprafața tendonului lui Ahile, formată din ramuri ale perforanțelor tibiale posterioare și peroneale.

5. Din cauza variabilității anatomice individuale mari, locul apariției și diametrul arterelor perforante la nivelul gambei nu este constant, deci, preoperator nu se poate de prezis cu exactitate prezența unei perforante potrivite pentru reconstrucția tisulară la un anumit nivel al gambei. Totuși, prezența acestora ar putea fi presupusă, cunoscând traiectul obișnuit al vaselor și spațiile intermusculare constante prin care își au traseul de obicei.

Bibliografie

1. Taylor IG. Angiosomes of the leg: Anatomic study and Clinical Implication. *Plastic Reconstr Surg.* 1998;102(3):599-616.
2. Stadler F, Brenner E, Todoroff B, et al. Anatomical Study of the perforating vessels of the lower leg. *The anatomical record.* 1999;255:374-379.
3. Haddock NE, Garfein S, Reformat D, et al. Perforator vessels recipient options in the lower extremity: an anatomically based approach to safer limb salvage. *J Reconstr Microsurg.* 2010;26:461-469.
4. Schaverien M, Saint Cyr M. Perforators of the lower leg: Analysis of perforator locations and clinical application for pedicled perforator flaps. *Plastic Reconstr Surg.* 2008;122:161-170.
5. Rad AN, Christy MR, Rodriguez ED, et al. The anterior tibialis perforator (ATAP) flap for traumatic knee and patella defects. *Annals of Plastic Surgery.* 2010;64(2):210-216.
6. Ozdemir R, Kocer U, Sahin NB, et al. Examination of the skin perforators of the posterior tibial artery on the leg and the ankle region and their clinical use. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;117(5):1619-1630.
7. Hallock GG. Direct and indirect perforator flaps: The history and controversy. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(2):855-865.
8. Blondeel PN, Koenraad VL, Hamdi M, et al. Perforator flap terminology: Update 2002. *Clinic Plast Surg.* 2003;30:343.
9. Blondeel N, Koen HI, Stan JM, et al. The „Gent” Consensus on perforator flap terminology: preliminary definitions. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5):1378-1382.
10. Whetzel TP, Barnard MA, Stockes RB. Arterial fasciocutaneous vascular territories of the lower leg. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997;100:1172.
11. Heitmann C, Khann F, Levin NS. Vasculature of the peroneal artery: an anatomic study focused on the perforator vessels. *J Reconstr Microsurg.* 2003;19(3):157-162.
12. Ozalp T, Masquelet AC, Begue TC. Septocutaneous perforators of the peroneal artery relative to the fibula: anatomical basis of the use of pedicled fasciocutaneous flap. *Surg Radiol Anat.* 2006;28:54-58.
13. Panagiotopoulos K, Soucacos PN, Korres DS, et al. Anatomical study and colour Doppler assessment of the skin perforators of the anterior tibial artery and possible clinical applications. *J Plastic Reconstr Aesthetic Surg.* 2009;62:1524-1529.

REVIEW ARTICLES

Significance of Brain Natriuretic Peptide among Patients with Cardiac Dysfunction and in Pregnancy

E. Babencu

Laboratory of Obstetrics and Gynecology, Scientific Research Institute of Mother and Child Health Care
 93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: + 37379570591. E-mail: e.babencu@yahoo.com

Manuscript received March 18, 2011; revised June 01, 2011

Abstract

The cardiac natriuretic peptides or the natriuretic hormones produced and secreted by human cardiomyocyte, form a family of bioactive peptides. Different types of natriuretic peptides have been identified, the most important being atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide the (BNP). These are derived from the N-terminal portion of proANP (NT-proANP) and proBNP (NT-proBNP) chains. The study of natriuretic peptide, and other neurohormonal regulators of the cardiovascular system marked the emergence of a new field of integrated basic and clinical research - cardiovascular endocrinology. The most commonly used in clinical practice are the natriuretic peptide BNP and NT-proBNP. Although the precursor is synthesized and released in both the atria and the ventricles, the main source of release is the left ventricle. BNP/NT-proBNP is secreted in response to the increased tension on the heart wall, as occurs in the case of volume overload of any etiology, and secretion is directly proportional to the degree of wall stress. As a result, scholars have suggested that determination of the cardiac peptides may be clinically relevant for making an early and rapid diagnosis of heart failure, evaluating the severity of cardiac insufficiency and wall stress, as well as for monitoring the efficacy of therapeutic measures

Key words: heart failure, natriuretic peptide, pregnancy complications.

Значение мозгового натрийуретического пептида у пациентов с нарушением функции сердца и у беременных

Сердечный натрийуретический пептид или сердечные натрийуретические гормоны, производимые и выделяемые кардиомиоцитами, образуют семейство биологически активных пептидов. До сих пор было определено несколько видов натрийуретических пептидов, наиболее важными из которых являются: предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП), производные от терминальной части цепи проПНП N-(NT-proANP) и проМНП (NT-proBNP). Исследование натрийуретических пептидов и других нейрогормональных систем, участвующих в нейроэндокринной регуляции функции сердечнососудистой системы, привело к появлению нового комплексного поля фундаментальных и клинических исследований – сердечнососудистой эндокринологии. Наиболее распространенные - натрийуретический пептид МНП и его предшественник NT-проМНП, которые синтезируются и секретируются как в предсердиях, так и в желудочках. МНП/NT-проМНП выделяется в ответ на рост давления на сердечную стенку при повышении объема перегрузки любого генеза, при этом секреция прямо пропорциональна степени напряжения миокарда. Чаще всего, объем перегрузки вызван сердечной недостаточностью при пороках сердца. Исходя из вышесказанного, некоторые ученые полагают, что определение сердечного пептида важно в качестве средства ранней и быстрой диагностики сердечной недостаточности, а также для оценки эффективности лечебных мероприятий.

Ключевые слова: пороки сердца, натрийуретические пептиды, беременности осложнения.

Introduction

Despite advances in the treatment of heart failure, there are still problems in correctly identifying, diagnosing, and stratifying patients with this condition. To initiate optimal and timely treatment it is necessary to identify heart failure early in its course, however diagnosis is often difficult because of nonspecific symptoms and the frequent presence of heart failure in other diseases. Determination of cardiac peptides is at present a straightforward and rapid diagnosis of heart failure, and is also useful for assessing its severity and prognosis as well as the effectiveness of therapeutic measures [1, 20].

Types and mechanisms of action of natriuretic peptides

Cardiac natriuretic peptide or natriuretic hormones produced and secreted by human cardiomyocytes, are a family of

bioactive peptides. So far the focus has been on identifying the types of natriuretic peptides, the most important being: atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), other peptides derived from N-terminal portion of proANP chains (NT-proANP) and proBNP (NT-proBNP) and C-type natriuretic peptide (CNP), which is produced and secreted by cardiomyocytes and other tissues as well. The discovery of new forms of the natriuretic peptide family actively continues [16].

Identification of the natriuretic peptides, and other neurohormonal systems involved in regulating the cardiovascular neuroendocrine, marked the emergence of a new field of integrated fundamental and clinical research - cardiovascular endocrinology [16].

The most commonly used in clinical practice are the natriuretic peptides BNP and NT-proBNP precursor. They are synthesized and released in both the atria and the ventricle, however most of the secretion is mainly from the left ventricle. BNP/NT-proBNP is secreted in response to increased tension on the cardiac walls, as occurs in cases of volume overload of various etiologies, and secretion is directly proportional to the degree of the wall tension.

BNP/NT-proBNP is a natural antagonist of the renin-angiotensin-aldosterone system, acting on the balance of sodium and water, having effects on decreasing peripheral vascular resistance, relaxing vascular smooth muscle, and inducing decrease in blood pressure, natriuresis and diuresis. These effects are achieved by binding to natriuretic peptide receptors on cell surfaces. These receptors are widespread in the cardiovascular system, lungs, kidneys, skin and central nervous system.

Diagnostic capacity

Natriuretic peptides are biomarkers and important means of diagnosis. Currently, plasma levels of natriuretic peptides or their precursors, especially BNP and NT-proBNP are useful in diagnosing heart failure and are included in all guidelines for heart failure [1].

The increased level of natriuretic peptides may indicate left ventricular diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, valvular, acute or chronic cardiac ischemia, hypertension and pulmonary embolism.

The best predictive value of BNP/NT-proBNP was obtained for detection of severe left ventricular systolic dysfunction with concomitant ventricular hypertrophy: sensitivity 71% and specificity of 86%. Thus the use of BNP/NT-proBNP for the exclusion of the diagnosis of heart failure is based on very high negative predictive value [1]. Negative predictive value of BNP/NT-proBNP in suspected left ventricular systolic dysfunction with concomitant ventricular hypertrophy was 99%, sensitivity of 71%. Thus, BNP/NT-proBNP is able to detect most subjects with severe left ventricular dysfunction and concomitant ventricular hypertrophy with minimal risk of missing the diagnosis of heart failure.

The diagnostic utility of BNP/NT-proBNP in detecting systolic dysfunction, diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy has recently been confirmed in a clinical study of 94 patients, in addition, a population study suggested that measurement of BNP/NT-proBNP are effective method for screening patients with left ventricular dysfunction.

Left ventricular systolic function is preserved in 20-50% of patients with heart failure. Although these patients have a lower mortality compared with patients with left ventricular systolic dysfunction, morbidity is similar. In patients with preserved left ventricular systolic function there is limited information on severity and prognostic factors. Determination of NT-proBNP is a strong test for the diagnosis of heart failure regardless of left ventricular systolic function.

S. Wright has shown that NT-proBNP is present in high levels in cardiac dysfunction and may improve the diagnostic accuracy of heart failure. Atisha Tschope D. and C. [20] have

found a good diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP for heart failure, especially in cases of systolic dysfunction as compared with diastolic dysfunction [5, 20]. However, BNP/NT-proBNP allows excellent diagnostic accuracy of isolated diastolic heart failure as well. NT-proBNP can reliably detect isolated diastolic dysfunction in symptomatic patients and is a useful tool to identify patients with reduced exercise tolerance of non-cardiac origin [20]. NT-proBNP may be recommended as a test to exclude patients with heart failure. Moreover, in patients with increased risk of heart failure due to coronary disease, presence of Q waves on ECG or left bundle-branch block major, even if asymptomatic, screening by NT-proBNP may provide relevant diagnostic and prognostic information [1].

In general, the predictive values of BNP/NT-proBNP vary depending on the degree of left ventricular dysfunction, increasing with severity of heart damage and modulated by the presence or absence of ventricular hypertrophy.

Elevated levels of ANP, BNP and NT-proANP were found in patients with cardiac dysfunction of different etiologies (tachycardia, valvular stenosis, or ventricular dysfunction). High circulating levels of natriuretic peptides are associated with: 1) elevated atrial and pulmonary pressures; 2) reduction of systolic and diastolic ventricular function; 3) left ventricular hypertrophy and 4) severe myocardial infarction. Although both peptides, ANP and BNP, are elevated in serum in the presence of left ventricular hypertrophy, BNP is a better indicator for left ventricular hypertrophy.

Major value of plasma natriuretic peptides in examining patients with suspected cardiac disease is based on the following assumptions: 1) a normal value is not consistent with cardiac disease; 2) significantly higher levels may be an indication for further assessment of the causes of cardiac dysfunction and 3) significant increase in plasma levels of natriuretic peptides after myocardial infarction can identify patients at high risk of death.

Echocardiography is the "gold standard" test for examining patients with suspected left ventricular failure, but cost and availability limit its use for routine screening.

Natriuretic peptides, especially BNP and NT-proBNP, are good markers for the screening of heart failure in symptomatic patients. NT-proBNP has a high sensitivity, excellent prognostic impact, high stability. It is easy to use and is cost-effective. Natriuretic peptides may be used as pre-echocardiography screening test: to assess the need for echocardiography. If NT-proBNP is negative, heart failure is unlikely and further evaluation of this diagnosis may not be necessary. If elevated levels are detected, it is necessary to evaluate the cardiovascular system with further testing, including echocardiography [1].

It has been shown that BNP/NT-proBNP can identify a low left ventricular ejection fraction amongst a general population of hospitalized patients [8] as well as amongst patients with coronary heart disease [7]. In particular, the determination of BNP/NT-proBNP may be useful for differentiating healthy subjects from patients with different stages of heart failure.

Thus, in contemporary clinical practice, BNP and NT-proBNP determination is usually a test to exclude subclinical cardiac disease that has increased wall tension as an underlying factor. This is important both for primary care and specialized medical care. The most widely accepted is the use of natriuretic peptides for heart failure screening to identify patients for further cardiac testing (echocardiography and other investigations evaluating expensive) and pharmacological treatment.

Prognostic value

The BNP/NT-proBNP may be useful for determining the prognosis of long-term survival in patients with heart failure and/or after myocardial infarction.

Studies have shown that in patients with decompensated heart failure, regardless of left ventricular systolic function status, NT-proBNP identifying the risk of complications [5].

The level of BNP/NT-proBNP is a strong and independent predictor of cardiovascular mortality and sudden death in patients with myocardial infarction, chronic heart failure, and acute coronary syndromes [2] as well as in elderly without any known cardiovascular disorders.

In randomized study looking at patients with ejection fraction below 25% and symptoms of chronic congestive heart failure at rest or with minimal effort, NT-proBNP proved to be a strong predictor for subsequent all-cause mortality or hospitalization for heart failure.

Even a single measurement of BNP/NT-proBNP, obtained in the first days after onset of ischemic symptoms, provides sufficient information for use in risk stratification of patients with acute coronary syndromes. BNP is also a useful marker for monitoring severity of right sided heart failure in pulmonary hypertension [4].

Multiple studies suggest that BNP has a better clinical utility than other cardiac natriuretic hormones. Plasma BNP is more useful than plasma ANP to assess mortality in patients with chronic congestive heart failure, as plasma levels of BNP provide prognostic information independent of hemodynamic parameters.

An increased preoperative plasma BNP level is a strong and independent predictor of postoperative atrial fibrillation, in which case prophylactic antiarrhythmic therapy should be considered.

To define the value suggestive of heart failure, many studies [13, 19] use the level of BNP > 100 pg/ml. In all cases of elevated BNP, serum creatinine should be checked to exclude renal dysfunction [19].

Studies that have assessed the value of NT-proBNP, obtained values of "rule out" between 100-160 ng/ml which have provided a negative predictive value of 92-100% and a positive predictive value between 15 and 76%, a sensitivity of 94-98% and a specificity of 35-68% [10]. Currently, there is general agreement for the cutoff value of 125 ng/l in patients with symptoms suggestive of heart failure [1].

Some studies indicate an increase in natriuretic peptide concentration with age and the female sex hormones in healthy adults, this increase is probably caused by changes in

natriuretic peptide metabolism, as well as age-related changes in cardiac and renal functions [8] and should be taken into account in the calculation of reference values for cardiac natriuretic peptide.

So far, there is no consensus on the best methods of quantitative evaluation of cardiac natriuretic peptides. To facilitate widespread clinical applicability of the determination of these hormones, further research is necessary in order to select the most reliable, sensitive, specific and rapid tests.

Therefore, natriuretic peptides are currently considered the most promising markers of cardiac function and cardiovascular prognosis. BNP and NT-proBNP measurement was introduced in clinical practice for diagnosis and risk stratification of CVD, especially in heart failure [1]. Although natriuretic peptides may predict a beneficial treatment in ischemic left ventricular dysfunction, assessing their role in monitoring the treatment remains to be determined.

Natriuretic peptide in pregnant women with CVD

Although clinical and echocardiographic predictors of cardiac complications during pregnancy have been identified [14], current risk stratification does not include adequate assessment of cardiac adaptation of the mother during pregnancy. In addition, because the symptoms of cardiac decompensation can mimic other pregnancy symptoms, clinical diagnosis of cardiac dysfunction is more difficult in pregnant women. Therefore, there is an important role for the detection of cardiac decompensation using biochemical markers such as serum natriuretic peptides [19].

Serum concentrations of NT-proBNP can be used to monitor heart function during pregnancy, and normal values have been suggested for this purpose [9].

In nonpregnant patients with cardiac disease (congenital or acquired), higher BNP levels at rest are correlated with latent ventricular failure, as evidenced during exercise [12]. In spite of hemodynamic changes in pregnancy, most healthy pregnant women during pregnancy and after birth have elevated levels of BNP that remain stable compared with healthy nonpregnant women [13]. On the other hand, preeclampsia and gestational hypertension are associated with progressively increasing levels of NT-proBNP [9].

NT-proBNP, evaluated and compared with dynamic echocardiographic data, is a better tool for clinical monitoring and management of pregnant women with pre-existing dilated cardiomyopathy [3], severe congenital aortic stenosis, hypertension and preeclampsia [15, 18]. NT-proBNP levels increase in pregnant women with hypertensive disorders, compared with pregnant women with normal blood pressure level (81 pg/ml and 37 pg/ml, respectively, $p < 0.001$) [15], and this increase is progressive. Depending on the severity of the disease, proBNP levels can reach different peaks: gestational hypertension (64 pg/ml), mild preeclampsia (89 pg/ml) and severe preeclampsia (157 pg/ml) [15]. Moreover, the elevated value of NT-proBNP early in the pregnancy course can help predict the occurrence of future complications [3].

Results of the first prospective study to examine the BNP levels in pregnant women with cardiac dysfunction were

published in 2010. The study had two objectives (estimating BNP levels in pregnant women with cardiac dysfunction, and assessing the relationship between BNP levels and cardiac complications of pregnant women) and found higher mean values of BNP levels in women with cardiac dysfunction compared with healthy women. All women with complications during pregnancy had a higher BNP level of 100 pg/ml [19].

There is a subgroup of pregnant women with cardiac disease who have high BNP levels during pregnancy, but no clinical cardiac complications. But the significance of this finding requires further study [13].

In women with a risk score (low risk for cardiac complications), the rate of maternal cardiac complications during pregnancy was 0% in women with BNP levels < 100 pg/ml and 8% in women with BNP levels > 100 pg/ml. Women with a score of 1 (intermediate risk for cardiac complications), the rate of maternal cardiac complications during pregnancy was 0% in women with BNP levels < 100 pg/ml and 60% in women with BNP levels > 100 pg/ml ($p < 0.03$) [19].

There is some evidence that suggests that pregnancy adversely affects the natural course of cardiac function in women with left ventricular systolic dysfunction [12] and could have delayed effects on ventricular function in the future [20]. Therefore, this group of women, especially those with an abnormally high BNP level during pregnancy should continue surveillance after pregnancy.

Thus, normal BNP levels during pregnancy in women with CVD predict a low risk for maternal cardiac complications. No women with BNP levels < 100 pg/ml showed any cardiac complications, with a negative predictive value of 100% for identification of cardiac complications during pregnancy [19].

Heart failure is a particular risk in pregnant women with acquired valvular heart disease. For a sensitive diagnosis, an early and less costly screening method may be proposed - the determination of terminal fragment BNP or NT-proBNP levels, which increases proportionally with the degree of heart failure.

References

1. Babes E, Babes V, Lazarus A, et al. Usefulness of NT-proBNP in primary care. *Medical Practice*. 2009;4(3):143-148.
2. Bjorklund E, Jernberg T, Johanson P, et al. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and interaction with STI Admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2006;92(6):735-740.
3. Blatt A, Svirski R, Morawsky G, et al. Short and long-term outcome of pregnant women with preexisting Dilated cardiomyopathy: an echocardiography-guided and NT-proBNP Study. *ISR. Med. Assoc. J*. 2010;12(10):613-616.
4. Bernus A, Wagner B, Accurso F, et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;135(3):745-751.
5. Bettencourt P, Azevedo A, Fonseca L, et al. Prognosis of decompensated heart failure in patients with preserved systolic function is predicted by NT-proBNP variations during hospitalization. *Int. J. Cardiol*. 2007;117(L):75-79.
6. Christenson RH. Preamble: National Academy of Clinical! Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Utilization of acute coronary syndromes and biomarkers in heart failure. *Clin. Biochem*. 2008;41(4-5):208-209.
7. Corteville D, Bibbins-Domingo K, Wu A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic test for ventricular dysfunction in patients with coronary disease: data from the Heart and Soul Study. *Arch. Intern. Med*. 2007;167(5):483-489.
8. Costello-Boerrigter L, Boerrigter G, Redfield M, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J. Am. Coli. Cardiol*. 2006;47(2):345-353.
9. Franz M, Andreas M, Schiessl B, et al. NT-proBNP is increased in healthy pregnancies compared to non-pregnant controls. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2009;88(2):234-237.
10. Fuat A, Murphy J, Hungin A, et al. The Diagnostic Accuracy and utility of the B-type natriuretic peptide test in a community suspected population of patients with heart failure. *Br. J. Gen. Practicall*. 2006;56(526):327-333.
11. Gabriel R, Kerr A, Sharma V, et al. B-type natriuretic peptide and left ventricular dysfunction on exercise echocardiography in patients with chronic aortic regurgitation. *Heart*. 2008;94(7):897-902.
12. Grewal J, Siu S, Ross H, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coli. Cardiol*. 2010;55(1):45-52.
13. Hameed A, Chan K, Ghamsary M, et al. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide in normal pregnancy and postpartum levels. *Clin. Cardiol*. 2009;32(8):E60-62.
14. Khairy P, Ouyang D, Fernandes S, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006;113(4):517-524.
15. Moghbeli N, Srinivas S, Bastek J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Perinatol*. 2010;27(4):313-319.
16. Pascal A, Sedge L, Idomir M, et al. The discovery of natriuretic peptides. The XXXIX National Meeting of the History of Medicine. Brasov, 2008;63-64.
17. Patel S, Grayburn P, High S, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide measurements show aortic valve stenosis for managing the pregnancy. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent*. 2009;22(3):226-229.
18. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function by echocardiography in pre-eclampsia and cardiovascular biomarkers. *J. Hypertens*. 2009;27(11):2257-2264.
19. Tanous D, Siu S, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J. Am. Coli. Cardiol*. 2010;56(15):1247-1253.
20. Uebing A, Arvanitis P, Li W, et al. Effect of pregnancy on clinical status and ventricular function in women with heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2010;139(L):50-59.



Laparotomia exploratorie în plăgile abdominale penetrante

S. Țințari

Nicolae Anestiadi Department of Surgery No 1, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
1, Toma Giorba Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37379652343. E-mail: dok.stas@gmail.com

Manuscript received January 30, 2011; revised April 04, 2011

Exploratory Laparotomy in Penetrating Abdominal Trauma

In our country, at the moment, exploratory laparotomy for abdominal wounds is regarded as a standard diagnostic and treatment option. This tactic is acceptable because of few reasons: high rate of major injuries in penetrating abdominal wound, blamelessness of non-therapeutic laparotomy etc. In the article was examined the literature data about exploratory laparotomy in penetrating abdominal trauma. According to the published data, the rate of visceral injuries in penetrating abdominal trauma which require surgical treatment varies between 14-70%, determining the high rate of non-therapeutic laparotomies. Though non-therapeutic laparotomy appears to be safe, the rate of complications is 4-20% and reaching 20-43% in cases of coexisting pathology. The majority of these complications is minor, but has additional risks for the patient and healthcare system by increase of hospital stay length and financial costs. Thus optimization of this category of trauma patients's management is mandatory in order to decrease the rate of unnecessary laparotomies.

Key words: penetrating abdominal trauma, exploratory laparotomy, complications.

Эксплоративная лапаротомия при проникающих ранениях брюшной полости

В современной хирургической практике стандартом лечебно-диагностического алгоритма при проникающих ранениях живота является лапаротомия. Эта тактика обусловлена рядом причин: исторической преемственностью, презумпцией высокой частоты тяжелых повреждений при проникающих ранениях брюшной полости, безопасностью „белой” лапаротомии и др. В статье рассмотрен литературный обзор в отношении эксплоративной лапаротомии при открытых травмах живота. Согласно опубликованным данным, частота повреждений внутренних органов, требующих хирургического вмешательства при проникающем ранении брюшной полости, колеблется в пределах 14-70%, что и обуславливает недопустимо высокий уровень „белых” лапаротомий. Несмотря на кажущуюся простоту и безопасность нетерапевтической лапаротомии, осложнения развиваются в 4-20% случаев, а при наличии сопутствующей патологии или травмы – в 20-43%. Хотя большинство осложнений являются незначительными, они служат дополнительным риском для пациента и системы здравоохранения, приводя к существенному увеличению продолжительности госпитализации и росту экономических затрат. Таким образом, оптимизация диагностических и лечебных мероприятий у данной группы больных является необходимой для снижения частоты неаргументированных лапаротомий.

Ключевые слова: проникающие раны брюшной полости, эксплоративная лапаротомия, осложнения.

Introducere

Apariția și dezvoltarea chirurgiei ca ramură a medicinei, în mare parte se datorează evoluției ajutorului medical acordat în traumatisme accidentale, habituale și, în cea mai mare măsură, în traumatismul de război. Progresul tehnico-științific, apariția noilor instrumente și armamente a condus la diversificarea și agravarea paternului leziunilor, însă scopul asistenței medicale a rămas unul – reducerea la minimum a morbidității și mortalității. Ajutorul medical în traumatismul abdominal deschis a evoluat de la simpla îngrijire a plăgii parietale până la explorarea operatorie a cavității peritoneale. În prezent, deși sunt argumente în privința posibilității abordării nonoperatorii a acestui gen de traumatism, laparotomia exploratorie continuă să domine pe plan mondial.

Scopul studiului: examinarea datelor literaturii de specialitate privind argumentarea necesității în explorare laparotomică a plăgilor abdominale penetrante, precum și a riscurilor și beneficiilor comportate în cazul acestei atitudini diagnostic-terapeutice.

Istoricul problemei

Din punct de vedere istoric laparotomia exploratorie în plăgile abdominale este o achiziție relativ recentă în practica

medicală. Din cele mai vechi timpuri până la începutul sec. XX atitudinea față de pacienții cu traumatism abdominal deschis a fost expectativă. Astfel în poemul Iliada, unde se regăesc primele relatări scrise despre traumatismele de război, provocate prin arme albe, la fel se descrie și ajutorul medical acordat. Homer descrie îngrijirile acordate traumatizaților care se limitau la: toaleta plăgii, extragerea corpurilor străine (săgeților), îngrijiri medicale de ordin general [1]. Chiar și marile personalități în chirurgie ale epocii antice (Hipocrate, Celsius, Galen etc), deși relatează sporadic cazuri de sutură a organelor eviscerate, nu practicau uzual laparotomia, acordând doar îngrijiri paliative traumatizaților [1]. Această conduită a dominat în continuare și în evul mediu. Roger de Salerno (începutul sec. XIII), deși a efectuat tentative de sutură a intestinului pe stenturi improvizate, scria: „... dacă o parte a intestinului subțire este lezată, este mai bine de încredințat tratamentul Domnului decât omului, până când moartea va surveni foarte curând...” [2]. În continuare această tactică a dominat până la începutul sec. XX. Dar tentativele de soluționare chirurgicală a traumatismelor abdominale, pe parcursul perioadei de referință, sunt mai frecvente și mai bine argumentate și documentate. Astfel, spre exemplu, la începutul sec. XVII, Fabricius Hildanus (1560-1634) înlătură

o porțiune de ficat ce prolabează din abdomen ca urmare a unei plăgi de cuțit [2]. Marele chirurg, baronul Dominique-Jean Larrey în compania egipteană a lui Napoleon (1800) a efectuat cu succes derivația externă a ileonului transectat [1]. Un alt mare chirurg, Pirogov, pe parcursul războiului din Caucaz (1849) a efectuat cu succes o enterorafie [1]. Apar și alte relatări despre laparotomie pe motiv de traumatisme abdominale, dar toate au un caracter sporadic, deoarece în opinia comunității medicale din acea vreme explorarea operatorie a cavității peritoneale era tratată drept profanare.

Deși prima celiotomie în scopuri medicale, posibil, este efectuată încă de către Heliodoros (98-117) [2], pentru prima dată Lawson Tait a demonstrat practic posibilitatea intervențiilor chirurgicale cu deschiderea premeditată a cavității peritoneale. În 1886 Tait raportează un mare succes – 125 de laparotomii consecutive fără decese, iar 3 ani mai târziu enunță o mortalitate de 5,3% pentru intervențiile chirurgicale abdominale [3]. În a doua jumătate a sec. XIX apare o avalanșă de publicații privind utilizarea laparotomiei în traumatismele abdominale, datorată, pe de o parte, multiplelor războaie purtate în această perioadă, iar pe de altă – dezvoltării științelor medicale. Succesele înregistrate în medicină (anestezia, asepsia etc) au permis diversificarea indicațiilor pentru laparotomie. Totuși, rezultatele primare ale utilizării laparotomiei în traumatismele abdominale au fost decepționante. Letalitatea în grupul pacienților supuși laparotomiei variind de la 62-100%, pe când cei neoperați supraviețuiau 25-35% dintre bolnavi [1]. Aceste rezultate au impus abandonarea laparotomiei ca modalitate de conduită la acești pacienți. În această perioadă societatea medicală acceptă pe larg „*aforismul lui MacCormac*”, numit după chirurgul militar consultant, care a proclamat: „... în acest război răniții în abdomen decedea dacă-i operezi și rămân în viață dacă sunt lăsați în pace...” [2]. Deși, în mod paradoxal, mulți chirurghi pledau pentru laparotomie în cazul traumatismelor abdominale deschise în practica civilă.

Primul raport științific argumentat, pozitiv în favoarea laparotomiei aparține prințesei Vera Gedroitz. În calitate de medic chirurg militar în 1904-1905 pe parcursul războiului ruso-japonez a efectuat 183 de laparotomii la traumatizații riguros selectați, cu plăgi abdominale penetrante de război cu letalitate nulă. Aceste rezultate au determinat includerea tacticii laparotomice ca standard de abordare în armata rusă [1]. Pe plan mondial tactica a fost implementată mai târziu, abia în 1915. Acceptarea conduitei a fost impusă de rezultatele medicale ale I-ului război mondial, în care conduita expectativă s-a soldat cu 118000 decedați din cauza traumatismului abdominal. În cel de-al doilea război mondial tactica a fost preluată fără dezbateri. Acceptarea laparotomiei în traumatismul abdominal deschis pe timp de război a permis diminuarea mortalității de la 60%, înregistrată în I-ul război mondial, la 15-24%, totodată cu creșterea substanțială a morbidității [1]. Astfel, experiența medicală a acestui război a fortificat definitiv laparotomia ca standard diagnostic-curativ. De asemenea, acestei experiențe se datorează implementarea derivației externe obligatorii în traumatismele colonului. Totodată, pe parcursul războiului s-a conturat un aparent „paradox” - amânarea laparotomiei exploratorii în unele circumstanțe (necesitatea evacuării de pe câmpul de luptă,

triajul pacienților, întârzierea acordării ajutorului medical etc.) determină diminuarea numărului de operații, totodată fiind puține ratările diagnostice esențiale și complicațiile condiționate de temporizarea intervenției [4, 5].

În perioada postbelică laparotomia exploratorie în plăgile penetrante a fost preluată fără modificări în practica medicală civilă. Atitudinea față de traumatismul abdominal deschis era definită astfel: „*Plăgile penetrante, situate mai jos de mameloane până la simfiza pubiană și delimitate lateral de liniile axilare posterioare, necesită considerare ca plăgi abdominale și abordare prin laparotomie exploratorie obligatorie*” [4]. Pentru prima dată, abia în 1960, GW Shaftan a modificat imperativul „laparotomiei exploratorii” pentru traumatism abdominal deschis, în conceptul de „conservatism selectiv”, demonstrând că laparotomia deseori este inutilă și poate fi evitată la o selectare riguroasă a traumatizațiilor prin supraveghere clinică în dinamică [6]. Conceptul „conservatismului selectiv” rapid a fost preluat de către alți autori și utilizat pentru plăgile prin armă albă. Pentru traumatismul prin armă de foc această modificare a conduitei a avut loc mai târziu, abia în anii '90 ai sec. XX [4]. Actualmente explorarea laparotomică, deși încă pe larg utilizată, cunoaște restrângeri. Noile algoritme diagnostic-curative au drept scop diminuarea numărului laparotomiilor în traumatismele abdominale prin selectarea pacienților ce necesită soluționare laparotomică.

Frecvența leziunilor intraabdominale în cazul plăgilor penetrante

Experiența acumulată pe parcursul secolului XIX a arătat că circa $\frac{1}{3}$ dintre pacienții cu plăgi penetrante abdominale, nefiind operați, supraviețuiesc [1]. Utilizarea laparotomiei de rutină pe parcursul sec. XX a confirmat că, frecvent, în timpul laparotomiei erau depistate doar leziuni nesemnificative care nu necesitau rezolvare chirurgicală, și deci, retrospectiv, nu argumentau intervenția. Conform datelor Western Trauma Association (2009), din totalitatea plăgilor peretelui abdominal de la 50% la 75% penetrează în cavitatea peritoneală și, la rândul lor, din totalul plăgilor penetrante, doar 50-75% cauzează leziuni care necesită soluționare chirurgicală [7]. Conform datelor literaturii de specialitate incidența leziunilor majore în practica civilă variază în limitele de la 14% la 70% în cazul plăgilor prin armă albă, iar în cazul celor prin armă de foc – 14-67% [1, 4-11, 13-17, 19, 20]. Rezultatele comparative ale ponderii laparotomiilor non-curative în funcție de mecanismul traumatismului, publicate de către DB Feliciano și BM Renz (1995), se prezintă în felul următor: în plăgile contuze – 4%, în plăgile prin armă de foc – 23,4%, în plăgile prin armă albă – 41,9% [8]. În statisticile militare datele se prezintă după cum urmează: războiul din Vietnam – 19,2%, în conflictele mai recente (Liban, Afganistan, Golful Persic) sunt 9,7%, 11,4% și 28,5%, respectiv [5]. Referințe recente demonstrează că pe parcursul războiului din Irak, în cazul leziunilor prin explozie doar $\frac{1}{3}$ dintre pacienți necesită laparotomie [4]. Diferențele de procentaj din sursele relatate se explică prin criteriile utilizate, un contingent divers de pacienți, mecanismul traumatismului examinat, tactici diferite de abordare etc. În pofida modalităților diagnostice și tactice moderne ponderea laparotomiilor nonterapeutice, chiar și în centrele academice de chirurgie a traumei, este mare (26%). Deși, unele centre medicale declară rata intervențiilor noncurative de 0% [9], în

practică se estimează drept acceptabilă rata de 4-16% în cazul traumatismelor abdominale.

Sensibilitatea laparotomiei exploratorii în depistarea leziunilor intraabdominale

Adeptii laparotomiei exploratorii consemnează un avantaj major al metodei – depistarea și soluționarea promptă a tuturor leziunilor intraabdominale. În mare parte aceștia au dreptate, însă în literatura de specialitate și practica chirurgicală, deși rare, există comunicări despre leziuni ce nu au fost depistate la evaluarea laparotomică inițială. DJ Muckart și SR Thomson (1991) într-un studiu prospectiv demarat pe parcursul a 6 luni în 6 centre de chirurgie, menționează 7 cazuri de leziuni omise la laparotomia primară, cu patru cazuri de deces. Printre leziunile nedepistate se citează leziunile de duoden, diafragmă, intestin subțire, pelvis renal, ureter, vase retroperitoneale [10]. Într-un alt studiu, pe un alt lot de 471 de laparotomii non-curative pentru plăgi prin armă albă se menționează un caz de deces (0,2%) datorat complicațiilor septice, ca urmare a omiterii unei leziuni vasculare a omentului [11]. Texeira și coaut. (2009), examinând condițiile potențial evitabile ce au sporit morbiditatea la pacienții chirurgicali pe parcursul a 8 ani consecutivi, prezintă următoarele leziuni omise: câte o leziune de colon, stomac, esofag abdominal, duoden, pancreas, diafragmă, aortă, arteră și venă iliacă, precum și două leziuni de ureter [12].

Complicații ale laparotomiei nonterapeutice

Unul dintre argumentele consemnate de adeptii explorării invazive este „inofensivitatea” laparotomiei în absența leziunilor intraabdominale. Există o opinie ce pare a fi cel puțin dubioasă. Ca orice altă intervenție invazivă, laparotomia comportă în sine o mulțime de riscuri, datorate atât actului operator, cât și implicit suportului anestezic. Cu atât mai mult că în majoritatea cazurilor intervențiile sunt efectuate de urgență, pe un pacient nepregătit. BM Renz și DV Feliciano (1995), examinând morbiditatea laparotomiei nonterapeutice, afirmă că în 41,3% cazuri evoluția postoperatorie a decurs cu complicații. Structura complicațiilor este variată, incluzând: atelectazii (15,7%), colecții pleurale (9,8%), ileus dinamic (4,3%), pneumonii (3,9%), infecții ale plăgii postoperatorii (3,2%), ocluzii aderențiale ale intestinului subțire (2,4%), infecții urinare (1,9%) [8]. Autorii afirmă că în cazul excluderii leziunilor asociate și manipulațiilor medicale ce nu sunt determinate direct de intervenția chirurgicală și, deci, unicul factor de risc rămâne laparotomia, rata complicațiilor este de 20%. Rezultate similare prezintă și SE Ross și coaut. (1995) [13]. D. Demetriades și coaut. (1993) în studiul efectuat prezintă o rată a complicațiilor dependente cert de intervenția chirurgicală și suportul anestezic, aceasta fiind de 4%, iar în 7% cazuri legătura este posibilă [14]. Date analogice se regăsesc și în Western Trauma Association [7]. Hasaniya și coaut. (1994) apreciază incidența complicațiilor determinate de intervenția chirurgicală și/sau anestezie de 8,2% [15]. Majoritatea autorilor pledează pentru faptul că condițiile extraabdominale dețin un rol important în declanșarea complicațiilor postoperatorii. Astfel, complicații precoce se descriu la 43% dintre pacienți cu traumatism asociat extraabdominal și 20% – în traumatism izolat [16]. În ediția a VI-a a cărții „Trauma” autorii prezintă o revistă a literaturii, totalizând 1489 laparotomii non-cura-

tive în traumatisme, cu o rată a complicațiilor de 14,6% [1]. Sumând datele literaturii de specialitate, se poate conchide că în linii generale complicațiile laparotomiei nonterapeutice dețin o cotă de 14,6-43%. Complicațiile precoce, dependente doar de laparotomie ca procedură în cadrul intervenției nonterapeutice, sunt prezente la 9-22% pacienți [1, 5-11, 13-17, 20]. Sirinek și coaut. (1990) raportează rezultate mai bune cu doar 16 complicații la 471 laparotomii, ceea ce constituie 3% [11]. Rezultate similare (4%) prezintă Western Trauma Association (2009) [7]. În ceea ce privește compararea numărului complicațiilor în caz de laparotomii terapeutice *versus* nonterapeutice, van Haarst (1999) arată o pondere de 17% și 26%, respectiv ($p = 0.92$) [9].

Printre cele mai recunoscute complicații directe ale intervenției sunt leziunile iatrogene. Dintre toate organele intraabdominale, în cazul laparotomiei, splina este cea mai expusă riscului de lezare, mai ales în cazul reviziei insistente în tentativa de a infirma leziuni suplimentare. F. Nance și coaut. (1974) raportează 8 leziuni iatrogene severe pe un lot de 250 de laparotomii non-curative, Weigelt și Kingman (1988) raportează trei cazuri (1,2%) de leziuni organice intraoperatorii în cadrul laparotomiilor non-curative: două finalizate cu splenectomie și o leziune de ficat ce a necesitat drenaj. Un alt studiu prezintă un caz (0,6%) de leziune lienală care nu a necesitat splenectomie [10]. Un grup de cercetători (2009), analizând complicațiile intraoperatorii pe un lot de 35311 traumatizați, descriu 8 leziuni iatrogene a splinei ce au necesitat splenectomie, 2 leziuni de pancreas pe parcursul splenectomiei, o leziune a intestinului subțire și alta a ductului biliar comun [12].

În afara leziunilor iatrogene, laparotomia comportă și alte riscuri, comune oricărei intervenții chirurgicale. Printre acestea sunt complicațiile supurative. Astfel, rata infecțiilor de plagă în cazul laparotomiei nonterapeutice în traume se apreciază în 0,2-6% din totalul pacienților [1, 5-11, 16, 17]. Chiar și cu respectarea riguroasă a principiilor aseptiei și antisepsiei la 2-5% dintre pacienții chirurgicali evoluează infecții determinate de accesul operator [18]. În afara de aceasta fiecare laparotomie în sine prezintă o sursă potențială de complicații tardive (ocluzii intestinale, hernii ventrale, abcese), ce se manifestă postoperatoriu. Nu prezintă dubii faptul că numărul mare de intervenții chirurgicale implicite sporește pericolul bolii aderențiale și că în prezent aderențele postoperatorii sunt cea mai frecventă cauză a ocluziei intestinale în țările dezvoltate – „legea lui Ellis”. În linii generale pentru pacienții ce au suportat în anamneză o laparotomie, indiferent de amploare, probabilitatea ocluziilor aderențiale se estimează la 1,5% și sporește la 5% la deschiderea spațiului retroperitoneal. Deoarece aderențele se manifestă tardiv, la diferite termene postoperatorii care variază de la o lună până la 20 de ani, este dificil de a aprecia impactul real al acestora în structura morbidității, cu atât mai mult că pacienții cu traumatisme abdominale, care în mare parte sunt de vârstă tânără, migrează în proporții mari. În grupul complicațiilor postoperatorii tardive se regăsesc evențrățiile postoperatorii. A. Leppaniemi și coaut. (1995) raportează complicații la 5% dintre pacienți, majoritatea fiind hernii incizionale. Autorii nu descriu nici un caz de ocluzie intestinală și doar abces parietal profund depistat tardiv, la 9 ani postoperator [10]. Morrison

și coaut. (1996) nu descriu nici o complicație de genul ocuzie intestinală sau hernie ventrală postoperatorie și doar un caz de abces parietal profund depistat la a 6-ea săptămână [16].

Totuși cea mai gravă complicație, în prisma clasificării Clavien-Dindo, ce poate fi în medicină este decesul pacientului. Conform referințelor din anii 1968 până în 1972 se menționează în literatura de specialitate zece cazuri de deces postlaparotomie nonterapeutică pentru traumatism abdominal: 5 – în rezultatul complicațiilor respiratorii cauzate de aspirație, intoxicație și delir sau hiperhidratare, 3 – asociate cu dehiscența plăgii postlaparotomice, eviscerație și fistulă intestinală și 2 – cauzate de leziunile asociate [6, 10]. N. Hasaniya și coaut. (1994) raportează un caz de deces consecutiv complicației laparotomiei nonterapeutice la un pacient cu traumatism asociat toracic sever [15]. S Ross și coaut. (1995) prezintă un caz de deces pe un lot de 33 de laparotomii non-terapeutice pentru traumatism deschis cu tanatogeneză nespecificată [13]. B Renz, R Feliciano (1995) și J Haan cu coaut. (2003) raportează mortalitatea postlaparotomie non-terapeutică în traumatisme de 0,8% și 4%, respectiv [8, 17], însă ambele grupuri de autori exclud dependența deceselor de actul operator. Sumar, în sursele examinate, letalitatea în laparotomia nonterapeutică în traumatisme abdominale este de 0-6% și este determinată de leziunile asociate fatale.

Încheind revista literaturii de specialitate privind laparotomia exploratorie, nu putem să nu menționăm și despre aspectele financiare ale acestei tactici. Un component substanțial la capitolul dat constituie durata spitalizării. Este evident faptul că pacientul care suportă o laparotomie, postoperatoriu, în mod obligatoriu, necesită tratament și supraveghere în condiții de staționar. Durata spitalizării pacienților ce suportă laparotomii, chiar și nonterapeutice, variază în funcție de evoluția perioadei postoperatorii și durează în cazurile favorabile între 2,8-6 zile, sporind semnificativ în cazul complicațiilor – 5-21,2 zile [1, 6-11, 14-17, 19, 20] sau și mai mult. Este dificil de a cuantifica în echivalent numeric costurile unei intervenții chirurgicale, însă-i evident că acestea sunt substanțiale. Dacă e să comparăm cheltuielile *per pacient*, este evident că bolnavul supravegheat în condiții de staționar și externat la 24-48 de ore fără intervenție chirurgicală, va suporta mult mai puține cheltuieli comparativ cu bolnavul cu un traumatism de același grad, sau chiar mai puțin sever, dar care va fi supus intervenției chirurgicale non-curative. Într-un studiu randomizat Leppaniemi (1996) calculează că fiecare caz rezolvat nonoperator aduce economii de 2800\$ [19], ceea ce corespunde datelor altor publicații. Acestea susțin că cheltuielile *per total* pentru abordare nonoperatorie sunt de 8,792 ± 10,091\$, iar în caz de laparotomie nonterapeutică sporesc la 22,213 ± 24,780\$ [20]. La acestea se adaugă perioada de imobilizare, pierdere temporară a capacității de muncă și de integrare socio-familiară.

Concluzii

Laparotomia exploratorie obligatorie în traumatismele deschise ale abdomenului este un vestigiu al războaielor mondiale, preluată de practica civilă, deși este un procedeu diagnostic-curativ foarte sensibil, care permite depistarea promptă și soluționarea leziunilor intraabdominale. Cu toate acestea, practicat ca o procedură de rutină, laparotomia exploratorie frecvent este abuzivă, deoarece în

1/3-1/2 cazuri la traumatizați nu se confirmă leziuni care ar necesita soluționare chirurgicală, ceea ce determină o rată inacceptabil de mare de intervenții „albe”. Intervențiile nonterapeutice, în pofida aparentei simplități, se soldează cu complicații dependente direct de actul operator în 4-20% din cazuri, rata acestora sporind la 40-43% în prezența condițiilor extraabdominale agravante. Deși aceste complicații, în mare parte, sunt minore, acestea comportă riscuri suplimentare, periclitează calitatea vieții pacientului, determină sporirea duratei de spitalizare și impactului financiar. Este necesară conceperea și implementarea a noi algoritme diagnostic-curative pentru acest gen de traumatism, ceea ce ar permite selectarea pacienților pentru explorare prin laparotomie, deoarece nu în toate cazurile plăgile penetrante abdominale necesită o atare soluționare.

Bibliografie

1. Feliciano D, Moor E, Mattox K. Trauma. 6th eds. New York: McGraw-Hill.
2. Skandalakis J, Colborn G, Weidman T, et al. Surgical Anatomy. New York: McGraw-Hill, 2004.
3. Bulander Robert E Jr. A Sharp Knife and a Clean Pair of Hands: Surgical Debates on the Role of Laparotomy, 1880 to 1900. *J Am Coll Surg*. 2007;204(3):498-504.
4. Beekley A, Blackburne L, Sebesta J, et al. Selective nonoperative management of penetrating torso injury from combat fragmentation wounds. *J Trauma*. 2008;64:108-117.
5. Leppaniemi A. Abdominal War Wounds—Experiences from Red Cross Field Hospitals. *World J Surg*. 2005;29:67-71.
6. Como J, Bokhari F, Chiu W, et al. Practice Management Guidelines for Selective Nonoperative Management of Penetrating Abdominal Trauma. *J Trauma*. 2010;68(3):721-733.
7. Biffl W, Kaups K, Cothren C, et al. Management of Patients With Anterior Abdominal Stab Wounds: Western Trauma Association Multicenter Trial. *J Trauma*. 2009;66(5):1294-1301.
8. Renz B, Feliciano D. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity. *J Trauma*. 1995;38(3):350-356.
9. Haarst E van, Bezooijen P van, Coene P, et al. The efficacy of serial physical examination in penetrating abdominal trauma. *Injury*. 1999;30:599-604.
10. Leppaniemi A, Salo J, Haapiainen R. Complications of Negative Laparotomy for Truncal Stab Wounds. *J Trauma*. 1995;38(4):54-58.
11. Sirinek K, Page C, Root H, et al. Is exploratory celiotomy necessary for all patients with truncal stab wounds. *Arch Surg*. 1990;125(7):844-8.
12. Teixeira P, Inaba K, Salim A, et al. Preventable morbidity at a Mature Trauma Center. *Arch Surg*. 2009;144(6):536-542.
13. Ross S, Dragon G, Rehm C. Morbidity of negative celiotomy in trauma. *Injury*. 1995;26(6):393-394.
14. Demetriades D, Vandenbossche P, Ritz M, et al. Non-therapeutic operations for penetrating trauma: early morbidity and mortality. *Br J Surg*. 1993;80(7):860-61.
15. Hasaniya N, Demetriades D, Stephens A. Early morbidity and mortality of non-therapeutic operations for penetrating trauma. *Am Surg*. 1994;60(10):744-747.
16. Morrison J, Wisner D, Bodai B. Complications after Negative Laparotomy for Trauma: Long-term Follow-up in a Health Maintenance Organization. *J Trauma*. 1996;41(3):509-513.
17. Haan J, Kole K, Brunetti A, et al. Nontherapeutic laparotomies revisited. *Am Surg*. 2003;69:562-565.
18. Institute for Healthcare Improvement Web site. Surgical site infections: case for improvement: www.ihi.org/ihi/Topics/PatientSafety/. Accesat 8 febr., 2009.
19. Leppaniemi A, Haapiainen R. Selective Nonoperative Management of Abdominal Stab Wounds. Prospective, Randomized Study. *World J Surg*. 1996;20:1101-1106.
20. Velmahos G, Demetriades D, Toutouzas K, et al. Selective nonoperative management in 1856 patients with abdominal gunshot wounds: should routine laparotomy still be the standard of care? *Ann Surg*. 2001;234(3):395-403.

Anestezia plexului brahial

S. Cobălețchii¹, *R. Turchin², B. Topor, S. Baltaga¹, V. Gheorghita², G. Guzun², L. Chiroșca², G. Țara²

¹Valeriu Ghereg Department of Anesthesiology and Resuscitation No 1

²Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
192, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322 205209. E-mail: raduturchin@mail.ru

Manuscript received December 27, 2010; revised June 17, 2011

The Anesthesia of the Brachial Plexus

Trauma of the upper limbs is the third most common cause of disability among the general world population and the leading cause among young people between the ages of 20 and 40. This "Silent Epidemic of the Modern World" has resulted in an increase in the number of surgical interventions, many complexes, in trauma and orthopedic clinics. It is important for surgeons to make the best choice of the method of anesthesia, which depends on many factors, the nature of injury, the age of the patient, and the maintenance period after surgery, and the anesthesia must be simple and effective with the minimum of risk for the patient. Though general anesthesia is increasingly common, the local anesthesia has a well-defined place, and can significantly reduce the cost of outpatient surgery.

Key words: local anesthesia, brachial plexus.

Анестезия плечевого сплетения

Травма верхних конечностей часто ведёт к инвалидности, которая находится на третьем месте в общей патологии, а у молодых лиц 20-40 лет на первом месте. Её ещё называют «скрытой эпидемией современного мира». Это привело к увеличению числа хирургических вмешательств в клиниках травматологии и ортопедии. Большинство таких операций характеризуются сложностью выполнения. Здесь особую роль играют методы анестезии, которые зависят от многих факторов: характера травмы, возраста пациента, ведения послеоперационного периода. В то же время анестезия должна быть простой, эффективной и с меньшим риском для пациента. Несмотря на то, что методы общей анестезии продолжают разрабатываться, местная анестезия тоже имеет своё определённое место. Некоторые преимущества локальной анестезии, в сравнении с общей, приводят к существенному снижению стоимости амбулаторной хирургии.

Ключевые слова: местная анестезия, плечевое сплетение.

Introducere

Progresul tehnico-științific, dezvoltarea economiei și circulației au dus la aceea că în ultimii ani traumatismele membrelor superioare ocupă un loc însemnat printre urgențele medico-chirurgicale. Trauma este deseori urmată de un număr mare de mutilări anatomo-funcționale și este situată pe locul trei în patologiile generale, iar la tinerii de 20-40 de ani – pe primul loc. De aceea, despre ea se spune că este „epidemia silențioasă a lumii moderne”. Numărul intervențiilor chirurgicale efectuate este destul de mare, îndeosebi, în clinica de traumatologie și ortopedie. Majoritatea acestor operații se caracterizează prin complexitate, uneori, timp îndelungat sau etape multiple.

Cu certitudine, un rol important se acordă metodei de anestezie, care depinde de mulți factori și anume: de caracterul traumei, vârsta pacientului, condițiile perioadei postoperatorii [12, 14]. În același timp anestezia trebuie să fie simplă și eficientă, cu o incidență redusă a complicațiilor și siguranță sporită pentru pacient [10].

Pentru fiecare pacient trebuie să fie aplicată cea mai sigură și efektivă metodă de anestezie, fie generală sau locală, cu alte cuvinte: „fiecărui pacient – metoda sa de anestezie” [18].

Anestezia generală blochează pulsația dureroasă mai mult prin intermediul centrilor și structurilor cerebrale, paralel acționând și asupra funcțiilor vitale importante și a mecanismelor reflectorii homeostatice. Blocajele regionale, însă, instalează o anestezie chirurgicală deplină, cu întreruperea pulsației dureroase prin acțiunea asupra segmentelor distale

ale sistemului nervos, cu menținerea cunoștinței și a funcțiilor vitale, fără schimbări masive la nivel homeostatic. Anestezia regională poate servi și ca un component important al terapiei antișoc în traumatisme de natură diversă. De perspectivă este folosirea blocajelor de nervi periferici în durerea cronică [18].

Anestezia plexului brahial este o anestezie regională și ocupă un loc de frunte în tratamentul chirurgical din traumatismele membrelor superioare.

Primele încercări de blocaje ale unor nervi datează din timpurile străvechi. În Egiptul antic se practica tratarea pielii cu o piatră imbibată cu acid acetic. După efectuarea acestei proceduri se elimina, probabil, CO₂, răcind astfel țesuturile care trebuiau să fie supuse unei intervenții, cu o anestezie ușoară. Mai târziu, a început să se practice comprimarea trunchiurilor nervoase, însă metoda nu s-a răspândit pentru că apăreau complicații postanestezice: lezări și pareze de nervi. Ulterior această metodă se asocia cu răcirea (aplicarea gheții) zonei supuse intervenției chirurgicale. De ea s-au folosit în secolul XVI Bartollini, iar mai târziu Larei, în secolul XIX, anul 1807 [19].

Istoria dezvoltării anesteziei locoregionale, inclusiv și a plexului brahial, în aspect contemporan este relativ tânără. Acest tip de anestezie a început să se dezvolte după descoperirea de către Carl Koller în 1884 a acțiunii locale a cocainei, fiind medic oftalmolog, înainte de intervenție, utiliza această substanță, pulverizând-o pe suprafața globului ocular. În 1884, chirurgul William Halsted a început să folosească cocaina pentru infiltrații intradermale și blocaje ale nervilor periferici: nervul facial și sciatic [14]. Mai târziu,

Oberst (1888) a folosit această metodă pentru anestezia degetelor de la picioare și mâini. Metodele de anestezie a ramurilor nervului trigemen au fost modificate de către H. Offerhaus în 1910 și H. Braun în 1911 [17].

În anul 1897, G. Crile, pentru prima dată a blocat plexul brahial și alți nervi periferici după denudarea lor [16].

Un eveniment important pentru medicina de atunci a fost descoperirea în 1904 de către A. Einhorn a novocainei, după care s-a deschis o nouă epocă în anesteziile locoregionale, cu folosirea substanțelor cu toxicitate redusă [3]. În 1911 D. Kulenkampff a aplicat pentru prima dată novocaina în anestezia plexului brahial transcutan din abord supraclavicular. Blocajul plexului brahial din abord axilar a început să fie folosit de către P. Burnham, în 1958 și perfecționat de E. Eriksson în 1969 [17].

Pentru localizarea și blocarea nervilor periferici transcutan se utilizau reperele anatomice externe și proiecția trunchiurilor nervoase, care se cunoșteau la acel moment. Însă nervii magistrali, practic tot timpul, sunt acompaniați de vase sanguine importante [6]. Deaceia, localizarea transcutană a nervilor prin metoda paresteziilor, uneori se complică cu hemoragii sau cu lezarea altor formațiuni anatomice din vecinătate. Metoda necesită cooperarea pacientului, prezintă dificultăți de aplicare la copii, vârstnici, și în general, nu este prea plăcută pentru pacient. O altă problemă, nu mai puțin importantă, este și lezarea însuși a nervului căutat, care se instalează de la atingerea directă a ultimului cu acul. Anume pentru profilaxia acestor complicații, savanții au căutat, și mai continuă să cerceteze și alte metode de apreciere a topografiei plexurilor și nervilor periferici, ca de exemplu: tehnica neurostimulatorului sau utilizarea ecografului.

Tehnica blocajului plexului brahial

Localizarea unui nerv periferic cu ajutorul unui ac cu electroimpulsuri a fost elaborată încă în anul 1912 de către G. Pertes. De atunci, tehnica a fost perfecționată. Metoda stimulării electrice permite localizarea nervului chiar și la pacienții necooperanți, rapid și fără lezarea acestuia. Principiul metodei constă în aceea că la acul care puntează, se transmit impulsuri electrice de intensitate redusă (0,1–5 mA), în așa mod se produce stimularea fibrelor motorii cu apariția fasciculației musculare din regiunea nervului cu localizarea ultimului. Anestezicul se introduce atunci când avem cel mai bun răspuns motor la cea mai mică intensitate de stimulare [16].

O metodă mai contemporană de localizare a nervilor periferici este ultrasunetul, care a fost aplicat asupra corpului uman, în scopuri medicale, pentru prima dată de către George Ludwig, la Institutul de Cercetări Medicale Navale, Maryland SUA la sfârșitul anilor 1940 [7].

Ideea utilizării ultrasunetului pentru vizualizarea nervului și realizarea blocajelor de nervi periferici este nouă. În 1989, Ting a utilizat ultrasunetul pentru a studia răspândirea anezicului local, după aplicarea blocajului axilar. În 1994 Reed și Leighton a utilizat *dopplerul* pentru a identifica artera axilară la un pacient obez, după care a marcat artera și a efectuat blocajul nervului axilar. În 1994 Kapral și colab. de la Universitatea din Viena au utilizat ultrasunetul pentru anestezia plexului brahial din abord supraclavicular, iar în 1998 Marhoffer, în cadrul aceleiași grup de lucru vienez, a utilizat ultrasunetul pentru blocajul nervului femural [5].

Efectuarea anesteziei regionale cu ajutorul ultrasunetului se utilizează destul de larg în țările Europei de Vest și Americii

de Nord. În Republica Moldova tehnica de anestezie regională ghidată ultrasonor, pentru prima dată a fost utilizată în ultimii doi ani, la Catedra Anesteziologie Reanimatologie nr. 1 “Valeriu Ghereg”, USMF “Nicolae Testemițanu” în cadrul proiectului Centrul Internațional de Instruire în Anestezie (IATC) cu echipament donat de compania E-Zono.

Medicul, care întru totul depinde de tehnicile moderne, poate întâlni mai multe dificultăți atunci când este nevoie de efectuat blocajul plexului brahial, prin tehnica clasică de localizare a nervului – obținerea paresteziei. Iată în aceste cazuri este nevoie nu numai de cunoașterea anatomiei clinice clasice, dar și a unor aspecte legate de fascia care formează teaca pentru plexul brahial [15].

Plexul brahial este format prin anastomozele ramurilor anterioare ale ultimelor patru perechi de nervi spinali cervicali C5–C8 și ale primei perechi de nervi toracali Th1. După ce rădăcinile nervilor au ieșit din orificiile intervertebrale, ele se unesc, formând fascicule nervoase, apoi se divizează în ramuri terminale. Acest plex se găsește în spațiul interscalen limitat de mușchii scalen anterior și mediu. Traiectul este pe sub claviculă, după care fibrele se recombina și formează cele trei cordoane ale plexului brahial: medial, posterior și lateral. La limita mușchiului pectoral mic, plexul se împarte în cinci nervi periferici, ce inervează membrul superior: musculocutanat, axilar, median, radial și ulnar [4, 13, 20].

Fascia care înconjoară mușchii scaleni – prevertebrală – formează un spațiu închis și pentru plexul brahial. Fasciculele nervoase din interiorul tecii fasciale sunt despărțite de către septuri de țesut conjunctiv, care au fisuri în locurile de anastomoze dintre fibrele nervoase. Anume existența acestui spațiu închis și, totodată, comunicativ face ca anestezia plexului brahial să poată fi folosită la diferite nivele: interscalen, supraclavicular, infraclavicular, și axilar [2, 6, 11].

Blocajul plexului brahial poate fi efectuat prin patru căi de acces: în porțiunea lui proximală (interscalen și supraclavicular), în porțiunea lui distală, (infraclavicular), unde plexul se divizează în fascicule sau în regiunea axilară, unde se formează nervii periferici. Alegerea topolocalizării anesteziei depinde de volumul intervenției, riscul complicațiilor, necesitatea instalării cateterului pentru analgezia îndelungată a pacientului [15].

După cum am menționat, anestezia plexului brahial este posibilă la mai multe niveluri. Se recomandă metoda pe care anestezistul o posedă mai bine, luând în considerație indicațiile chirurgicale.

Metoda interscalenică

La nivelul cartilajului cricoid, prin spațiul interscalen, este ușor de ajuns la teaca fascială în care se află plexul brahial, care se determină prin intermediul paresteziilor, cu ajutorul electrostimulatorului sau ecografului.

Locul de introducere a acului este posterior de mușchiul sternocleidomastoidian, în gropița interscalenică sau punctul, situat la intersecția liniei orizontale ce trece prin cartilajul cricoid și vena jugulară externă. Dacă întâlnim dificultăți în determinarea acestui punct, atunci pacientul ridică capul, și în așa mod gropița interscalenică se determină mai ușor.

Complicații posibile:

1. Introducerea anezicului în artera vertebrală cu dezvoltarea convulsiilor.
2. Apariția blocului spinal la nimerirea în orificiile intervertebrale.

3. Blocajul ganglionului stelat, nervului laringeu recurent sau a nervului diafragmal.

Metoda supraclaviculară

Pentru a determina localizarea plexului brahial putem folosi un reper important ca pulsația arterei subclaviculare. Se determină mijlocul claviculei, apoi, lateral de mușchiul sternocleidomastoidian se palpează artera subclaviculară, unde cel mai bine se simte pulsația. Punctul de introducere a acului este cu 1,5–2 cm mai sus de claviculă, în direcția pulsației maxime a arterei subclaviculare până la apariția paresteziilor. Dacă nu apar parestezii, atunci acul este introdus până la coasta I, după ce se infiltrează soluția de anestezic. În caz de nimerire în artera subclaviculară, se scoate atent acul, apoi se introduce anestezicul fără apariția paresteziilor.

Complicații posibile:

1. Pneumotorax.
2. Hemotorax.
3. Injectarea intraarterială.

Metoda infraclaviculară

În regiunea infraclaviculară, plexul brahial este mai compact. La nivelul mijlocului claviculei plexul se găsește la 4–5 cm de la suprafața pielii, mai lateral de artera subclaviculară.

În primul rând se infiltrează pielea mai jos de claviculă cu 2–3 cm. Acul este introdus sub un unghi de 45° în piele, spre capul osului humeral. Ca punct de reper mai poate servi pulsația arterei subclaviculare. Paresteziile apar când acul ajunge la adâncimea de 5–7 cm.

Complicații posibile:

1. Pneumotorax.
2. Hemotorax.
3. Hilotorax.
4. Injectarea intravasculară.

Metoda axilară

Plexul brahial în cavitatea axilară se împarte în fascicule, care sunt situate în jurul arterei axilare. Proiecția arterei axilare pe piele se poate determina prin mai multe reperi:

- Marginea anterioară a pilozității.
- Marginea internă a mușchiului coracobrahial.
- Paralel cu marginea inferioară a mușchiului pectoral mare, la limita dintre treimea anterioară și medie a fosei axilare.

Anestezia plexului brahial prin acces axilar se poate efectua prin câteva modalități:

A. Transarterială – anestezicul se introduce anterior sau/și posterior de artera axilară. La o presiune a țesuturilor mai distal de injecție, anestezicul se propagă proximal, uneori captând și nervul musculocutanat.

B. Apariția paresteziilor.

C. Perivasculară – acul se introduce perpendicular pielii, deasupra pulsației maxime a arterei axilare, la perforarea fasciei, acul se îndreaptă paralel acesteia, și se mai deplasează cu 2 cm în direcție proximală.

D. Metoda cu neurostimulator.

Complicații posibile:

1. Introducerea anestezicului intraarterial. În scop de profilaxie, permanent, înainte de injecție, se aspiră.

2. Leziunea nervilor.

Numărul complicațiilor anesteziei locoregionale a plexului brahial se poate reduce prin mai multe metode, spre exemplu:

-Elaborarea substanțelor farmacologice noi.

-Studierea mai aprofundată de către medici a anatomiei clinice cu particularitățile existente.

-Instruirea continuă a medicilor în anestezia locoregională.

-Elaborarea noilor metode de localizare a plexurilor și nervilor periferici cu ajutorul tehnicilor avansate.

Concluzii

Încheiind, se poate de menționat că, chiar dacă anestezia generală înaintea pașii mari, anestezia regională are locul ei bine stabilit. În acest context se poate de punctat câteva avantaje, din punctul nostru de vedere, destul de impunătoare, care demonstrează perspectivele acestui tip de anestezie.

Noi considerăm că, în afară de anestezia în sine, destinată intervențiilor chirurgicale, blocajele locoregionale în medicina ambulatorie și durerea cronică sunt binevenite și mai economice decât anestezia generală, atât de pe poziția pacientului, cât și din punct de vedere al sistemului sanitar. Perioadele intra- și postoperatorii sunt mai scurte, efectele secundare sunt minime, iar recuperarea și analgezia după intervențiile chirurgicale - de o calitate înaltă, care exclude folosirea opioizilor cu toate efectele secundare ce țin de ele. Pacienții care au suportat anestezia regională își păstrează cunoștința și nu prezintă grețuri și vomă postoperatorii. După aceste blocaje pacienții sunt gata să primească hrana și nu prezintă dificultăți de urinare sau defecație. La persoanele în vârstă este exclus factorul polipragmaziei și, în așa mod, scade riscul supra-punerii acțiunii preparatelor medicamentoase.

Acțiunile aceste avantaje ale anesteziei locoregionale pot duce la scăderea considerabilă a costurilor chirurgiei ambulatorii cu un impact socio-economic destul de important.

Bibliografie

1. Acalovschi I. Anestezie clinică. Cluj-Napoca: Editor Clusium. 2005;867.
2. Kulcički KI, Bobrik II, Ditkovski AP, ș.a. Chirurgie operatorie și Anatomie topografică. Chișinău: Știința, 1995;463.
3. Mogoșeanu A. Anestezie – terapie intensivă. Timișoara: Mirton, 1997;433.
4. Feneis H, Dauber W. Pocket atlas of Human Anatomy. Georg Thieme Verlag. 2000.
5. Marhofer P, Greher M, Kapral S. Ultrasound guidance in regional anaesthesia. *BJA*; 1994 (1):7-17.
6. Standring S. GRAY'S Anatomy: Elsevier Inc., 2008;2504.
7. The History of Ultrasound: A collection of recollections, articles, interviews and images??. www.obgyn.net.
8. Urmey WE. Interscalene Block. *Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management*. 1999;3(4):207-211.
9. Бунятян АА. Руководство по анестезиологии. Москва: Медицина, 1994;665.
10. Вишнеvский АВ. Местное обезболивание по методу ползучего инфильтрата. Изд. пятое. Москва: Медгиз, 1956;350.
11. Кованов АА. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Москва: Медицина, 1985;368.
12. Колонтай ЮЮ, Панченко МК, Андрусон МВ, и др. Открытые повреждения кисти: Киев: Здоров'я, 1983;160.
13. Лопухин ЮМ. Топографическая анатомия и Оперативная хирургия. Москва: ГЭОТАРМЕД, 2002;1:832.
14. Морган-мл. Дж. Эдвард, Мэгид С. Михаил. Клиническая Анестезиология. Пер. с англ. Под ред. Акад. РАМН А.А. Бунятяна Москва-Санкт-Петербург: Бином, Nevский Диалект, 2001;396.
14. Нельзина ЗФ. Неотложная хирургия открытых повреждений кисти и пальцев. М.: Медицина, 1980;175.
15. Ньюмен М. Основы регионарной анестезии. Пер. с англ. проф. Корячкин ВА. СПб, 2005;70.
16. Пащук АЮ. Регионарное обезболивание. Москва: Медицина, 1987;160.
17. Петрикас АЖ. История развития и перспективы местного инъекционного обезболивания зубов. *Стоматология*. 1987;4:82.
18. Ханый ХХ, Давыдов СБ. Современные методы регионарной анестезии: осложнения, их профилактика и лечение. *Медицина и здравоохранение. Обзорная информация*. 1988;5:57.
19. Харитонов ИФ. Истоки, современное состояние и перспективы развития местной анестезии. Казанский медицинский институт. Казань, 1970.
20. Шевкуненко ВН. Оперативная хирургия и Топографическая анатомия. Москва: МЕДГИЗ, 1947;434.

Experiența mondială în serviciile medicale de urgență

V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin*

Association of Medical Students „AStudMed”
Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
192, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322 205209. E-mail: raduturchin@mail.ru

Manuscript received May 30, 2010; revised July 01, 2011

World Experience in the Medical Emergency Service

In this article the author examines the system of organization of emergency medical care for life-threatening conditions and diseases at the scene and en route to medical facilities. The concept of medical emergency is defined and a brief history of the development of this phenomenon is provided. The author examines six aspects of the ambulance, according to the “Star of Life”. Other aspects under consideration - the training of paramedics, types of urgent actions carried out directly at the scene, the types of paramedics according to the level of medical training and the dominant international types of organization of paramedical services.

Key words: “Star of Life”, emergency, paramedic skills and training.

Мировой опыт срочной медицинской службы

В данной статье автор рассматривает систему организации экстренной медицинской помощи при угрожающих жизни состояниях и заболеваниях на месте происшествия и в пути следования в лечебно-профилактические учреждения. Определяется понятие и приводится краткая история развития «скорой медицинской помощи». Согласно «Звезде Жизни», автор анализирует 6 аспектов системы скорой медицинской помощи. Другие рассматриваемые аспекты – это подготовка персонала станций скорой медицинской помощи, виды неотложных мероприятий, проводимых непосредственно на месте происшествия, категории парамедиков по уровню медицинской подготовки и доминирующие международные виды организации службы парамедиков.

Ключевые слова: “Звезда Жизни”, экстренная медицинская помощь, навыки и подготовка парамедиков.

*“Cunoașterea nu este suficientă.
Noi trebuie să aplicăm.
Noi trebuie să realizăm”*

Goethe

Introducere

Asistența de urgență este îndreptată spre rezolvarea situațiilor apărute brusc: accidente, calamități naturale, războaie ș.a. sau acutizarea unor maladii cronice. Ideea formării unui sistem care ar acorda ajutor medical de urgență vine încă din evul mediu (sec. XIV). Pe drumurile ce duceau spre Ierusalim, erau organizate case speciale, care acordau ajutor medical.

Prima utilizare a ambulanței specializate în acordarea primului ajutor a apărut pe bază de voluntariat în proiectul medicului șef al lui Napoleon Bonaparte, Dominique Jean Larey (1766-1842) [1]. Prima stație de salvare a fost fondată la Viena, în anul 1881.

Asistența medicală de urgență în sistemul de sănătate publică trebuie să fie comunicativă și integrată, în așa mod încât asigurarea asistenței să fie neîntreruptă în timp și corectă din punct de vedere medical, iar etapizarea asistenței să fie sigură și eficientă [2]. Serviciile medicale de urgență sunt îndreptate spre rezolvarea situațiilor, având loc în afara spitalelor, transportarea pacienților cu maladii care necesită intervenții urgente. Termenul „Servicii Medicale de Urgență” semnifică

numai ajutorul medical prespitalicesc sau este utilizat în cadrul unui sistem integrat de îngrijire medicală, altfel decât într-un spital. Serviciul medical de urgență a cunoscut o schimbare de la un sistem simplu de ambulanțe, care avea ca scop numai transportarea pacientului, la un sistem ce are ca obiectiv îngrijirea medicală reală în timpul transportării. Serviciile medicale de urgență există pentru a îndeplini principiile de bază ale primului ajutor, chemate să mențină funcțiile vitale ale organismului. După lansarea studiului National Highway Traffic Safety Administration’s, “Accidental Death and Disability: The Neglected Disease of Modern Society”, (cunoscut în istorie ca “Pagina albă”), un efort concentrat a fost realizat pentru a îmbunătăți serviciile medicale de urgență la nivel prespitalicesc [4].

La sfârșitul anilor ‘60, Dr. R Cowley Adams a jucat un rol esențial în crearea primului program de stat “Statewide EMS”, în Maryland, care era legat de asistența medicală de urgență în tratamentul traumelor, și a contribuit la formarea întregului sistem al medicinei de urgență. Simbolul “steaua vieții” a fost elaborat de Leo R. Schwartz, Șeful Departamentului EMS, Administrația Națională a Traficului în Siguranță pe Autostradă a SUA [5, 16, 17].

Fiecare latură a stelei vieții reprezintă unul dintre cele 6 puncte, descrise mai jos. Aceste 6 puncte sunt utilizate pentru a reprezenta cele șase etape de îngrijire la nivel prespitalicesc (fig. 1).



Fig. 1. „Steaua Vieții”, o stea cu 6 brațe, de culoare albastră, care are în centru toiagul lui Esculap, fiind simbolul internațional al tuturor echipamentelor medicale de urgență.

Fiecare dintre cele 6 puncte ale stelei reprezintă un aspect al sistemului EMS:

- Detectarea – cetățenii depistează urgența, aflându-se la moment în locul incidentului.
- Raportarea – primele persoane de la locul incidentului furnizează detalii care să permită un răspuns pe măsură din partea EMS.
- Reacția - primul specialist (EMS), sosit la locul incidentului va iniția un ajutor cât mai rapid.
- Scena îngrijirii – serviciile medicale de urgență prevăd un tratament adecvat în timp util la locul incidentului.
- Îngrijirea în tranzit – serviciul medical de urgență va transporta pacientul și va acorda o îngrijire medicală adecvată pe tot parcursul transportării.
- Transferul la un punct de îngrijire definitivă – pacientul este predat la o instituție specializată corespunzătoare, cum ar fi departamentul de urgență la un spital și în grija medicului care poate acorda un tratament definitiv.

În unele regiuni în curs de dezvoltare, termenul este utilizat inexact, deoarece serviciul în cauză nu prevede un tratament pentru pacienți, dar numai transportarea până la punctul de îngrijire. În alte țări, serviciile medicale de urgență cuprind de asemenea transportarea pacienților gravi de la o unitate medicală la alta, mai specializată, scopul fiind acordarea de îngrijiri medicale la un nivel superior. Astfel de servicii se prestează de către profesioniști clinicieni (de exemplu, medici, asistente medicale sau paramedici). Mai există regiuni unde unitățile EMS pot fi ocupate de tehnicieni de salvare (paramedici), cum ar fi operațiunile de descarcerare (România). Însă cele mai multe sisteme de sănătate dispun de personal care posedă cel puțin certificate de prim ajutor, cum ar fi Basic Life Support (BLS).

Pentru a fi mai exacti vom face o trecere în revistă a diferezitor servicii EMS ale furnizorilor și prestatorilor de servicii medicale de urgență în lume:

Serviciul guvernamental de ambulanță – sistem de servicii medicale, separat de poliție și serviciul de pompieri, finanțat de către provincii sau administrații publice locale. În unele țări acestea au tendința de a fi situate doar în marile orașe, în timp ce în țări ca Marea Britanie aproape toate ambulanțele

de urgență sunt parte ale sistemului național de sănătate. În Statele Unite ale Americii serviciul de ambulanță, oferit de un guvern local, este adesea denumit în continuare “al treilea serviciu” EMS (Departamentul de Pompieri, Departamentul de Poliție, și EMS formează un trio de servicii de urgență) [6].

Serviciul de poliție sau pompieri – în țări precum Statele Unite ale Americii, Japonia, Franța și în unele regiuni din India, asistența de urgență poate fi operată de pompieri sau poliție.

Serviciul de ambulanță prin voluntariat – companii non-profit operează servicii de ambulanță, atât în funcție de urgență cât și de transportare. Un așa sistem se întâlnește în Australia, Irlanda și cel mai important, în Germania.

Serviciul de ambulanță privată – societăți comerciale normale cu salariați, dar de multe ori pe bază de contract pentru administrații publice locale sau naționale.

Serviciul de urgență combinat - acestea sunt agenții de servicii de urgență, care pot fi găsite în locuri cum ar fi aeroporturile sau colegiile mari și universitățile. Caracteristica lor constă în faptul că toți membrii personalului sunt instruiți nu numai în servicii de ambulanță (EMT – îngrijire), dar și ca pompieri sau poliție municipală.

Serviciul de urgență cu sediu spitalicesc - spitalele pot furniza propriile servicii de ambulanță în dependență de tipul de servicii, oferite de spital.

Ambulanțe de caritate – aceste servicii de ambulanță sunt furnizate de către o organizație caritabilă cu scopul de a duce copii bolnavi sau adulți în excursii sau vacanțe departe de spitale, aziluri sau case de îngrijire, în cazul în care aceștia se află în îngrijire pe termen lung. Exemplele includ Marea Britanie, proiectul: “Jumbulance” [7].

Ambulanțe ce aparțin companiilor – mari fabrici și alte centre industriale, cum ar fi uzinele chimice, rafinăriile de petrol etc. au servicii de ambulanță, furnizate de către angajatori.

Pregătirea unui furnizor al serviciilor medicale de urgență și niveluri de tratament

Serviciul medical de urgență este furnizat de un grup de indivizi, folosind o varietate de metode. Într-o anumită măsură, acestea vor fi determinate în dependență de țară, fiecare țară având propriile sale abordări pentru serviciile medicale de urgență, precum și condiții anumite care stipulează modul de furnizare a acestora și de către cine vor fi prestate. Astfel, în unele părți ale Europei, legislația insistă ca eforturile de a oferi „Suportul Vital Avansat” de către Unitățile de Terapie Intensivă (MICU) pot fi întreprinse numai de echipe, care dispun de un medic calificat, în timp ce alte sisteme permit asistentelor medicale să lucreze în calitate de medici după ce au făcut unele cursuri de specializare, dar nu sunt asistate nici de paramedici. Un alt exemplu este America de Nord, Marea Britanie și Australia, unde serviciile de “Suport Vital Avansat” sunt efectuate de paramedici, aflați sub conducerea directă a unui medic specializat. Tot mai mult, în special în Marea Britanie și în Africa de Sud, rolul de medic specialist de urgență este asigurat de paramedici (special instruiți), care sunt practicieni independenți și sunt responsabili de acțiunile pe care le întreprind.

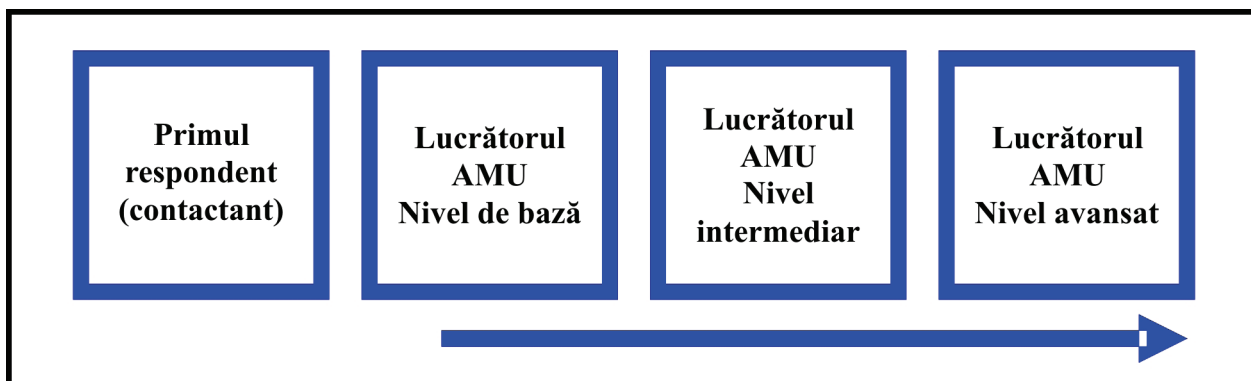


Fig. 2. Asistența medicală urgentă la etapa de prespital. Nivelul de bază.

Modelul serviciilor medicale de urgență poate varia de la cel național, în dependență de legislația locală și autoritățile medicale locale, bazate pe nevoile comunității, precum și de resursele economice ce pot să o susțină, ca exemplu poate fi serviciul SMURD al României care a fost integrat local (Târgu Mureș în 1991, sub conducerea medicului român de origine palestiniană, Raed Arafat).

În general vorbind, nivelul disponibil al serviciilor de urgență va intra în una din cele trei categorii: Basic Life Support (BLS), Advanced Life Support (ALS), și de îngrijire acărdată de cadrele medicale tradiționale, adică asistente medicale și/sau medici [2]. În unele jurisdicții, un al patrulea nivel intermediar Life Support (ILS), este, în esență, un furnizor BLS cu o calificare extins moderată, dar acest nivel rareori funcționează independent (fig. 2). În alte jurisdicții tehnicienii și paramedicii pot fi definiți de mediul în care operează, cum ar fi “Wilderness”, “tactic”, ș. a. m. d. [11].

Niveluri de instruire care nu includ medici și asistente medicale

Prim ajutor prespitalicesc

Un prim respondent este o persoană care ajunge primul la locul unui incident, și a cărui sarcină este de a oferi ajutor medical primar, cum ar fi resuscitarea cardio-pulmonară cu sau fără ajutorul unui defibrilator electric automat. Ajutorul medical primar poate fi acordat de serviciul de ambulanță, voluntari, poliție sau pompieri.

Șoferul ambulanței

Șoferii de ambulanță, care au o calificare la nivel de “Suport Vital Primar”, pot fi instruiți să participe în tratamentul pacientului împreună cu restul echipei, ceea ce ridică eficacitatea tratamentului și ajută echipa la efectuarea unui tratament complex de urgență.

Asistenții ambulanței

Nivelurile de formare ale acestora diferă mult pe mapamond. În multe țări, acest gen de personal este, de obicei, necesar doar pentru a efectua transportarea pacientului (care poate include scaune cu roți etc.) și nu o îngrijire adecvată de urgență.

Tehnician medical de urgență (EMT)

Sunt cunoscuți și sub numele de „tehnicieni de ambulanță” în Marea Britanie și “tehnicieni medicali de urgență” în

Statele Unite [7]. În SUA această specialitate este, de obicei, alcătuită din 3 niveluri: EMT-B, EMT-I și EMT-Paramedic. Tehnicienii, de obicei, au capacitate și cunoștințe pentru a exercita o gamă largă de abilități ale asistenței medicale de urgență, cum ar fi aplicarea defibrilatoarelor manuale, îngrijirea leziunilor coloanei vertebrale și terapia cu oxigen. Cu trecerea anilor, unii tehnicieni medicali au devenit capabili de a îndeplini operațiuni ca canularea intraosoasă, administrarea intravenoasă a unui număr limitat de medicamente, proceduri mai avansate așa ca intubarea căilor respiratorii și reglarea aparatelor pentru respirație mecanică, monitorizarea cardiacă și citirea cardiogramelor. Pentru a efectua aceste manipulații *curriculum*-ul național necesită instruire suplimentară, care va fi reglată de standarde și certificate internaționale, care includ cursurile: “Acute Cardiac Life Support”, “PreHospital Trauma Life Support”, “Pediatric Advanced Life Support”.

Dispeceratul medical de urgență (EMD)

Un plus al sistemului de servicii medicale este utilizarea unui personal foarte bine instruit, care poate oferi soluții pentru probleme critice, cum ar fi obstrucția căilor respiratorii, hemoragiile, nașterea și stopul cardiac, pentru cei ce apelează la dispeceratul medical de urgență. Ei folosesc tehnici și instrucțiuni pentru a permite apelanților să înceapă tratamentul. Un astfel de sistem prevede în esență un “zero timp de răspuns” și poate avea un impact enorm asupra rezultatelor pozitive.

Suportul vital avansat (SVA)

Paramedic (EMT-P)

Un paramedic are un nivel avansat de pregătire medicală la nivel prespitalicesc și, de obicei, implică competențe-cheie, care nu sunt efectuate de tehnicieni, adesea incluzând canularea (și cu ea capacitatea de a folosi o gamă largă de medicamente, cum ar fi morfina), monitorizarea cardiacă, intubația traheală, pericardiocenteza și alte aptitudini, cum ar fi realizarea unei cricotrotomii. În Statele Unite paramedicii licențiați reprezintă cel mai înalt nivel de pregătire pentru efectuarea unui tratament la nivel prespitalicesc. În plus, există certificări de paramedici ca: “Wilderness Advanced Life Support Care”, “Flight Paramedic Certification” și “Critical Care Emergency Medical Transport Program certification”.

Critical care paramedic (CCEMTP)

Un CCEMTP, numit de asemenea paramedic, se practică în unele state din SUA, și reprezintă un nivel licențiat mai ridicat, care se află sub controlul Departamentului de Transport și "Paramedic curriculum NREMT" în SUA. Acești Paramedici urmează un program suplimentar de pregătire, care-i transformă în specialiști capabili să utilizeze așa sisteme și metode de susținere a vieții ca: cateterizarea venei și arterei ombilicale, deschiderea operativă a căilor respiratorii, tehnici de intubare ca "Rapid Sequence Intubation", ceea ce presupune utilizarea miorelaxanțelor, administrarea concentratului eritrocitar și drenarea cavității toracice. Acești specialiști sunt pregătiți în SUA și Canada, antrenarea lor în diferite programe le permit acestor paramedici să posede capacități pentru a efectua toate operațiunile numite mai sus, care sunt supravegheate juridic și sunt permise numai specialiștilor ce dispun de certificate corespunzătoare.

Paramedic practicant

În Marea Britanie, Africa de Sud și Israel unii paramedici urmează învățământul universitar suplimentar pentru a deveni practicieni, ceea ce le conferă responsabilitatea absolută pentru soluționarea clinică a stărilor de urgență și dreptul de a prescrie autonom medicamente, inclusiv medicamente, pe care le pot recomanda numai medicii cum ar fi antibioticele. Un paramedic practicant mai este supranumit "super paramedic" și este menit să stabilească legătura între îngrijirea prespitalicească și îngrijirea spitalicească a unui medic generalist. De obicei, aceștia sunt absolvenți ai facultății de urgență medicală sau paramedici calificați, ce au făcut specializarea în centre naționale, precum ar fi centrul de instruire "Messer" în Israel. În plus, unii specialiști pot prescrie medicamente (dintr-o listă limitată) pentru termen lung de îngrijire precum sunt antibioticele. Referitor la o îngrijire medicală primară, aceștia sunt, de asemenea, instruiți într-o serie de tehnici de diagnostic.

Modele de îngrijire

1. Modelul franco-german este condus de medici, ei răspund direct la toate urgențele majore ce necesită un ajutor mai complicat decât cele mai simple manipulații. De exemplu, în Franța paramedicii nu sunt folosiți așa ca în modelul anglo-american, deși termenul "paramedic" este uneori utilizat generic și se aseamănă cu un EMT-B în SUA. Echipa medicală, care în unele cazuri include asistente medicale, oferă toate intervențiile medicale pentru pacient, iar cei care nu sunt membri ai echipei (șoferul) oferă pur și simplu servicii de conducere și de ridicare a pacientului. În modelul german deasemenea nu există un echivalent al paramedicului din SUA.

2. Modelul anglo-american utilizează specialiști la nivel prespitalicesc, precum tehnicienii de urgență medicală și paramedici în calitate de personal al ambulanței. În acest model, rareori putem găsi un medic. Comenzile pentru anumite tipuri de proceduri medicale sau de îngrijire sunt efectuate prin stabilirea legăturii on-line (telefon sau videochat) cu medicul sau dacă în instituția medicală, la care a ajuns paramedicul cu pacientul nu este specialist pentru a efectua intervenția chirurgicală, paramedicul are dreptul de a efectua procedura

sub supravegherea unui medic, indiferent de domeniul specializării acestuia. În unele cazuri (Marea Britanie, Africa de Sud și Australia) un paramedic poate fi un profesional autonom pentru îngrijirea sănătății și nu are nevoie de permisiunea unui medic de a administra intervenții sau medicamente dintr-o listă limitată și cu acordul pacientului, la fel poate efectua operațiuni chirurgicale ca, de exemplu, suturarea.

Discuții

Paramedicii din țările modelului anglosaxon în mod normal funcționează sub autoritatea (conducerea) medicului responsabil. Paramedicii sunt acreditați și autorizați de către acești medici pentru activitatea clinică și luarea deciziilor proprii în identificarea cazurilor de urgență medicală și administrarea unui tratament adecvat, inclusiv medicamentos, care ar necesita în mod normal o prescriere a medicului și instrumente de diagnosticare pentru a identifica urgențele medicale. Acreditarea sau permisul de a activa poate fi obținut ca urmare a unui examen medical de stat "Board" sau includerea în Registrul Național al Tehnicienilor Medicali de Urgență (SUA). În Anglia și în unele părți din Canada, acreditarea poate fi obținută prin intermediul unui colegiu de medicină sau paramedicină. În aceste cazuri, paramedicii se află sub jurisdicția Ministerului Sănătății. Acreditarea finală este efectuată prin certificarea de către un director medical, care oferă permisiunea de a efectua toate procedurile medicale, prevăzute de acest certificat. Autoritatea de a practica în acest mod semi-autonom se acordă sub formă de ordin de protocoale (off-line-control medical), și, în unele cazuri, consultarea medicului direct prin telefon sau radio (pe linia de control medical). În conformitate cu legislația și protocoalele clinice, paramedicii își asumă în mod eficient rolul de out-of-hospital, cu decizii clinice și paraclinice.

Concluzii

Luând în considerație cele descrise mai sus, putem discuta despre necesitatea în RM a unui model asemănător celui anglosaxon din câteva puncte de vedere:

- Impactul economic în cadrul pregătirii unui paramedic.
- Trecerea la un nou sistem recunoscut va permite o colaborare strânsă între specialiștii RM și cei occidentali.
- Influxul specialiștilor occidentali cu scop de dezvoltare și supraveghere a dezvoltării unui nou sistem de urgențe medicale conform standardelor internaționale.
- Posibilitatea de a activa peste hotare pentru specialiștii pregătiți în RM.
- Integrarea sistemului medicină de urgență într-un sistem internațional ce va permite atragerea resurselor financiare în RM, pentru o dezvoltare propice a medicinei de urgență.

Bibliografie

1. Skandalakis PN, Lainas P, Zoras O, et al. To afford the wounded speedy assistance: Dominique Jean Larrey and Napoleon *World Journal of Surgery*. 2006; 30;8:1392-9.
2. Acebo Jan Mitchell, Barro Jill. Asistența medicală urgentă la etapa de prespital. Nivelul bazal. 2005;5-9.

3. Motorcycle Ambulance Trailer Project Gets Off The Ground With MAN ERF UK. Transport News Network. 2006-07-04. Retrieved 2008-08-07.
4. Gaston SR. Accidental death and disability: the neglected disease of modern society. A progress report. *The Journal of Trauma*. 1971;11;3:195-206.
5. Edlich Richard F. FACEP, FACS, FASPS Recipient of the James D. Mills Award The Evolution of Emergency Medicine 2008;7-9.
6. Design, Origin and Meaning of the Star of Life” NHTSA. Retrieved 2008-08-09.
7. Emergency Medical service at the crossroads, ed. Institute of Medicine (U.S.). Committee on the Future of Emergency care in the United States Health System. National Academies Press. 2007;50-53. www.jumbulance.org.uk.
8. Samuels J. MBA System Director “EMT-BASIC: NATIONAL STANDARD CURRICULUM, Instructor Course Guide”-United States Department of Transportation National Highway Traffic Safety Administration;3-5.
9. Schmidt TA, Federiuk CS, Zechnich A, et al. Advanced life support in the wilderness: 5-year experience of the Reach and Treat team». *Wilderness & Environmental Medicine*. 1996;7;3:208-15.
10. Melby V, Ryan A. Caring for older people in prehospital emergency care: can nurses make a difference?». *Journal of Clinical Nursing*. 2005;14;9:1141-50.
11. Bundesärztekammer - Notfall: Notkompetenz I (German Federal Board of Physicians: Directives regarding emergency powers for Paramedics) (in German). Bundesärztekammer.de. Retrieved. 2010;29-07.
12. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92;7:824-6.
13. Dick WF. Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system». *Prehospital and Disaster Medicine*. 2003;18;1:29-35.
14. British Paramedic Association, College of Paramedicine, official site: www.britishparamedic.org.
15. Cooper S, Barrett B, Black S, et al. The emerging role of the emergency care practitioner. *Emergency Medicine Journal*. 2004;21;5:614-8.
16. Ciobanu Gh. Managementul Serviciilor de Urgență în sistemul sănătății publice al RM. Chișinău, 2007. (i. s. F.E.- P. “Tipogr. Centrala”); 320.
17. http://ro.wikipedia.org/wiki/Steaua_Vie%C8%9Bii

Ateroscleroza preclinică: disfuncția endotelială, intima-media, rigiditatea vasculară

A. Grosu^{1*}, V. Ivanov¹, E. Anton¹, V. Ivanov¹, I. Grosu², V. Răcilă¹

¹Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology

²Republican Clinical Hospital, Department of Cardiosurgery
29/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322256162. E-mail: antonemed@yahoo.com
Manuscript received June 30, 2011; revised July 04, 2011

Articol înaintat spre publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice Grindex în Republica Moldova

Preclinical Atherosclerosis: Endothelial Dysfunction, Intima-Media Thickness, Vascular Stiffness

Preclinical atherosclerosis is an acute problem of contemporary medicine with significant effects on cardiovascular morbidity and mortality. Targeting strategy to tackle atherosclerotic disease at incipient clinical stages is undertaken to achieve a significant reduction in major cardiovascular events and reliance on an early assessment of serum markers of endothelial dysfunction and other noninvasive indicators of asymptomatic atherosclerotic arterial disease, such as the intima-media thickness and arterial stiffness.

Key words: preclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction, intima-media thickness, arterial stiffness.

Преคลินิกеский атеросклероз: эндотелиальная дисфункция, комплекс интима-медиа, сосудистая жесткость

Преคลินิกеский атеросклероз является острой проблемой современной медицины и обладает значительным влиянием на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Ориентация стратегии борьбы с атеросклеротической болезнью на преклинических стадиях нацелена на достижение значительного снижения основных сердечно-сосудистых осложнений и основана на ранней оценке сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции и на других неинвазивных показателях бессимптомного атеросклеротического поражения артерий, таких как толщина комплекса интима-медиа и жесткость сосудистых стенок.

Ключевые слова: преคลินิกеский атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, комплекс интима-медиа, сосудистая жесткость.

Introducere

Boala cardiovasculară aterosclerotică reprezintă una din principalele cauze ale morbidității și mortalității în societatea

modernă. Până nu demult, direcția principală în combaterea acesteia era abordarea bolii aterosclerotice (coronariene, carotidiene, renale, cerebrale, periferice) manifestate clinic. În

ultimele decenii, însă, s-a produs o modificare de o importanță strategică în această abordare: concentrarea interesului pe etapele inițiale, subclinice ale bolii aterosclerotice, inclusiv la identificarea factorilor ce duc la apariția și progresarea afecțiunii. Dacă ne referim la ateroscleroza coronariană, este cunoscut faptul că jumătate din evenimentele coronariene survin în rândul persoanelor asimptomatice [1].

Ateroscleroza este o boală sistemică. Nu se determină o cronologie exactă a dezvoltării aterosclerozei în diferite teritorii vasculare. Etapele subclinice și cele clinic manifeste pot evolua paralel în diferite localizări vasculare. La etapele inițiale, peretele arterial este supus agresiunii factorilor de risc, evoluând progresiv spre alterare funcțională. Urmează etapa modificărilor morfologice, de la dereglări minore până la stenoze severe. Disfuncția vasculară, incluzând disfuncția endotelială, raportul intima-media și rigiditatea arterială, precum și modificările morfologice preclinice în patul vascular arterial, sunt manifestări sistemice ale unui risc sporit pentru evenimente cardiovasculare majore. Astfel, abordarea precoce prin evaluarea peretelui arterial la etapele inițiale ale acestui lanț, chiar și în alte teritorii decât cel coronarian sau cerebral, poate acorda informații importante, care vor fi utilizate la frânarea evoluției spre complicațiile grave ale aterosclerozei. Unele informații predictive pentru evenimentele cardiovasculare se pot obține prin identificarea acestor modificări de structură și funcție vasculară, în stadiile preclinice, prin metode de investigație neinvazive și accesibile ale disfuncției arteriale, de exemplu ultrasonografia vasculară în diferite regiuni, studiul rigidității arteriale etc.

La momentul actual prognozarea apariției cardiopatiei ischemice și a mortalității de etiologie cardiovasculară la pacienții fără istoric de afecțiune cardiacă, se efectuează pe baza factorilor de risc tradiționali și utilizând diferitele scoruri de risc (Framingham, SCORE, PROCAM, Reynolds) care, de obicei, subprognozează incidența evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu ateroscleroză preclinică și risc cardiovascular global scăzut [2]. În acest context, a apărut tendința de abordare a noțiunii de risc cardiovascular dintr-o altă perspectivă – prin evidențierea pe lângă factorii de risc tradiționali a markerilor de ateroscleroză subclinică (de ex. proteina-C reactivă ultrasenzitivă, interleukina-6, TNF- α , selectina etc.) și utilizarea unor metode de evaluare morfologică sau funcțională arterială, pentru includerea lor ulterioară în scorurile de risc.

Evoluția stadială a aterosclerozei

În stadiile inițiale ale bolii, endoteliul arterial este traversat de către celulele proinflamatorii și LDL-colesterol spre al doilea strat al pereților vasculari – intima, unde acesta se acumulează treptat. Ulterior, acumularea de elemente ateromatoase în peretele arterial determină formarea unei plăci de aterom. Placa ateromatoasă se majorează în dimensiuni pe măsură ce procesul patologic continuă, pâna la momentul, când placa se fisurează sau se rupe și se eliberează elementele aterosclerotice, care declanșează agregarea plachetelor sangvine și formarea unui trombus care, la rândul său, obturează parțial sau complet artera implicată.

În aspect clinic, în evoluția bolii aterosclerotice deosebim două stadii: 1) *stadiul preclinic*, în care se apreciază tulburări la nivel umoral și dereglări ale metabolismului lipidic, în absența simptomatologiei de boală vasculară aterosclerotică (coronariană, carotidiană, periferică etc.) și 2) *stadiul clinic manifest*, în care se evidențiază manifestări de organ sau complicații ale procesului aterosclerotic.

Perioada preclinică, deși nu prezintă simptome sau modificări importante la examenul fizic, poate fi suspectată de existența dereglărilor funcționale, nervoase și vasculare, caracterizate prin tendința spre angiospasm și tulburări de metabolism, în special ale metabolismului lipidic, urmate de depunerea lipidelor în pereții vasculari (*athere* – din grec. depozit).

Identificarea la această etapă a *markerilor de ateroscleroză subclinică*, așa ca disfuncția endotelială, grosimea intima-media, rigiditatea arterială, indicele gleznă-braț, va permite stabilirea unui diagnostic precoce și optimizarea managementului bolii.

Disfuncția endotelială

Endoteliul vascular este un organ metabolic activ, care participă la menținerea homeostaziei vasculare. Pe lângă faptul că reprezintă o barieră anatomică dintre elementele sângelui circulant și peretele vascular, endoteliul modulează tonusul vascular, reglează creșterea celulară locală și depozitarea matricei extracelulare, posedă activitate protectoare contra factorilor nocivi, mediază răspunsul hemostatic, inflamator și reparativ în leziunile locale. În stare normală, procesele de inflamație, tromboză și proliferare vasculară la nivel endotelial sunt inhibitate.

Disfuncția endotelială este o stare de activare a endoteliului, definită drept un dezechilibru dintre factorii vasodilatatori și cei vasoconstrictori, produși de celulele endoteliale sau cu efect asupra acestora, care poate declanșa inflamație, oxidarea lipoproteinelor, proliferarea celulelor musculare netede, depozitarea sau liza matricei extracelulare, acumularea de substrat lipidic, activarea plachetară și formare de trombus. Astfel, disfuncția endotelială reprezintă un element-cheie în patogeneza procesului de ateroscleroză și a complicațiilor sale. [3]. Factorii de risc care favorizează procesul de ateroscleroză – fumatul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul zaharat, deficiența estrogenică etc. induc disfuncția endotelială prin micșorarea biodisponibilității oxidului nitric (NO) - principalului mediator al funcțiilor endoteliale protective antiaterosclerotice [4].

Inițial se apreciază o creștere a permeabilității endoteliale cu penetrarea LDL-colesterolului prin endoteliul disfuncțional și acumularea lui la nivelul intimei, unde va fi supus oxidării. Ca rezultat sunt eliberate fosfolipidele, care agravează disfuncția endotelială, urmată de activarea factorilor proinflamatori și a factorilor de creștere. Menționăm, în acest context, că în condiții fiziologice predomină inhibiția proliferării. În disfuncția endotelială, însă, este stimulată îngroșarea și deformarea peretelui arterial prin proliferarea celulelor musculare netede vasculare și producerea de colagen la nivelul matricei celulare [5]. Activarea endotelială și adeziunea leucocitelor

la endoteliu sunt faze obligatorii în inițierea proceselor inflamatorii la nivelul plăcii de aterom. Markerii biologici ai acestor procese sunt diverse tipuri de molecule solubile de adeziune (*sICAM* – soluble intecellular adhesion molecule; *sVCAM* – soluble vascular adhesion molecule; *sE-selectine*) și factorul von Willebrand (*FvW*), care reflectă procesul acut de activare endotelială în SCA.

Un alt marker de disfuncție endotelială este microalbuminuria ca consecință clinică a creșterii permeabilității endoteliului afectat. Un risc sporit de dezvoltare a aterosclerozei este indicat de o microalbuminurie > 10 mg/dl sau un raport albumină/creatinină în urină > 1 mg/mmol [6].

Una dintre cele mai accesibile metode neinvazive de evaluare a disfuncției endoteliale vasomotorii este determinarea disfuncției mediate de flux (FMD – flow mediated dilatation), prin aprecierea ecografică (ultrasonografie de înaltă rezoluție) a modificării diametrului arterei brahiale ca răspuns vasodilatator la ischemie sau a vasodilatației independente de endoteliu (induse de nitrat sublingual) [4]. După oprirea pentru 5 minute a fluxului sangvin pe artera brahială, prin umflarea manșetei sfigmomanometrului, la nivelul antebrațului cu cel puțin 50 mmHg peste tensiunea arterială sistolică, se dezumflă rapid manșeta, inducând astfel un flux crescut pe artera respectivă și, deci, o eliberare de NO, ceea ce provoacă o vasodilatație, care poate fi vizualizată și măsurată ecografic. Importanța clinică a acestei metode este determinată de corelația direct proporțională dintre disfuncția endotelială vasomotorie, la nivelul arterei brahiale, și riscul dezvoltării evenimentelor cardiovasculare. Creșterea procentuală a diametrului arterial $\leq 10\%$ este considerată marker de ateroscleroză subclinică [5].

Grosimea intima-media

Un marker de ateroscleroză subclinică este grosimea complexului intima-media (IMT – intima-media thickness), măsurat neinvaziv la nivelul arterelor, prin ultrasonografie de frecvență înaltă [7]. Îngroșarea difuză a complexului intima-media este favorizată de disfuncția endotelială și este un fenomen de remodelare vasculară, ca răspuns la stimulii hemodinamici și trebuie diferențiat de îngroșările focale de perete, care reprezintă plăcile de aterom. Îngroșarea difuză a peretelui arterial nu este o expresie a aterosclerozei, ci o consecință a disfuncției endoteliale, care stă la baza ambelor fenomene patologice - aterogenezei și remodelării arteriale hipertrofice.

La fel ca și alterarea vasodilatației, mediate de flux la nivelul arterei brahiale, îngroșarea complexului intima-media, la nivelul arterelor carotide sau periferice, este corelată cu prezența și severitatea aterosclerozei coronariene [8]. Valoarea IMT $\geq 0,9$ mm este considerată patologică [9], însă o valoare normală a indicelui IMT carotidian nu exclude ateroscleroza coronariană la pacienții cu factori de risc cardiovascular. Îngroșarea difuză a peretelui carotidian este asociată cu o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare la toate grupurile de vârstă [10, 11, 12]. Creșterea grosimii complexului intima-media carotidian cu 0,2 mm se asociază cu o creștere de 33% a riscului relativ de infarct miocardic

și de 28% - a accidentului vascular cerebral [7]. IMT crește odată cu avansarea bolii coronariene - la un IMT > 1,15 mm există o probabilitate de 94% de boală aterosclerotică coronariană [13] și este un factor independent, asociat cu riscul de accident vascular cerebral [14].

Rigiditatea arterială

Este bine cunoscut faptul că disfuncția endotelială și ateroscleroza incipientă duc la scăderea elasticității peretelui arterial și, prin urmare, la creșterea rigidității arteriale, care reprezintă încă un marker de ateroscleroză subclinică. De asemenea, rigiditatea arterelor mari reprezintă un predictor independent al mortalității de orice cauză și de cauză cardi-ovasculară la pacienții hipertensivi [15].

Dezvoltarea rigidității arterelor mari determină o creștere importantă a vitezei unde pulsului (PWV – pulse wave velocity), spre exemplu, la pacienții cu hipertensiune arterială sau cu diabet zaharat, viteza crește de la 5 m/s, la 20 m/s, ducând în consecință la scurtarea timpului de reflectare a unde arteriale în direcție retrogradă spre cord. Întoarcerea precoce a unde retrograde din periferie către aortă, în timpul sistolei ventriculare, are consecințe negative asupra cordului - prin creșterea postsarcinii (suprasolicitare cu presiune) și intensificarea consumului miocardic de oxigen, cât și asupra circulației coronariene - prin scăderea fluxului sanguin coronarian în diastolă [16, 17].

Viteza unde pulsului se măsoară prin calcularea raportului dintre distanța între două puncte de pe traiectul unde pulsului și timpul de parcurgere a acestei distanțe. Există programe informaționale, capabile de a calcula viteza unde pulsului într-un singur punct - la nivelul arterei carotide.

Măsurarea rigidității arteriale ar putea îmbunătăți aprecierea riscului cardiovascular global și, probabil, ar putea fi utilizată drept țintă terapeutică mai efektivă decât măsurarea tensiunii arteriale [18].

Concluzie

Astfel de markeri cum ar fi disfuncția endotelială, grosimea intima-media și rigiditatea arterială comportă o importanță decisivă în procesul de diagnosticare a aterosclerozei în fazele subclinice și de identificare a riscului de producere a unor evenimente cardiovasculare severe, care reprezintă actualmente o prioritate în efortul de instituire a unor strategii eficiente de profilaxie primară atât pe plan individual, cât și la nivel populațional.

Bibliografie

1. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *AM. J. Crit. Care.* 1998;7:240-244.
2. Buzdugan E, Crișan S, Rădulescu D, ș. a. Aprecierea riscului de evenimente coronariene cu ajutorul scorurilor la pacienți medietici cu ateroscleroză infraclinică. Al 48-lea Congres Național de Cardiologie, 19-22.09, 2007. Sinaia, 2007;A159-160.
3. De Caterina R, Libby P. Endothelial Dysfunctions and Vascular Disease. Malden, MA: Blackwell Futura. 2007;416.
4. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002;39:257-265.

5. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104:191-196.
6. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2004;173(2):381-391.
7. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III33-38.
8. Cerne A, Kranjec I. Atherosclerotic burden in coronary and peripheral arteries in patients with first clinical manifestation of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2002;16:217-226.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2007;25:1105-1187.
10. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial Wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle age adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26:386-391.
11. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, et al. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1787-1792.
12. O'Leary DH, O'Leary JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
13. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-1290.
14. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, et al. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 2005;36:1741-1745.
15. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-1241.
16. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18:3S-10S.
17. Vinereanu D, Nicolaides E, Boden L, et al. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart*. 2003;89(4):449-450.
18. Safar ME, London GM. For the Clinical Committee of Arterial Structure and Function, Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:1527-1535.





Domnul profesor Constantin Ețco, doctor habilitat în medicină, șeful catedrei Economie, management și psihopedagogie în medicină, academician al Academiei Internaționale „Noosfera”, al Academiei Internaționale de Informatizare de pe lângă Organizația Națiunilor Unite și al Academiei Internaționale de Management, rotunjește în mijlocul verii curente, mai exact pe 22 iulie, 70 de veri. Precum e și firesc, momentul solar al biografiei sale nu l-a luat prin surprindere: are cu ce întâmpina evenimentul. Activitatea-i depusă pe altarul medicinei cunoaște o deosebită pondere: și-a făcut cu multă sărguință și devotament datoria de pedagog, cercetător, manager iscusit al medicinei, activist pe tărâmul social.

Domnul profesor Constantin Ețco s-a născut la Horodiște, Călărași, într-o familie de țărani gospodari. Al doilea război mondial i-a furat copilăria – taică-său a luptat în armata română și a căzut în lung prizonierat sovietic, fiind dus la muncă silnică în Siberia. A supraviețuit crâncena și teribila foamete din 1946–1947 datorită acelei durute jertfe a mamei, care a vândut ultima zdreanță din casă pentru a-și salva odraslele de la distrofie și pierzanie. După studiile secundare din satul natal, a urmat școala medie din comuna Pârjolteni, apoi Colegiul de Medicină din Tiraspol. Un an a lucrat felcer la fabrica de încălțăminte „Zorile” din capitală. Așa s-a întâmplat că ajunge la Facultatea de Medicină deja la o vârstă coaptă – avea 24 de ani, vârstă la care alți colegi își finisau studiile. Faptul ca atare nu l-a deranjat, ci din contra – l-a făcut să se consacre totalmente muncii, studiilor.

În 1971 absolvește cu mențiune Institutul de Stat de Medicină din Chișinău și i se propune să rămână să activeze în cadrul catedrei Igienă socială și organizarea ocrotirii sănătății. De aici a început să urce cu multă hărnicie și prudență acea scară a ierarhiei didactico-științifice, să contribuie cu toată energia și capacitățile la propășirea și modernizarea continuă a Alma Mater. Are onoarea, dar și norocul, să fie primul doctorand al profesorului Nicolae Testemițanu, moment propice care i-a determinat zborul de mai departe în marea medicină, mentorul său fiindu-i, precum îi place dlui profesor Constantin Ețco să recunoască, un adevărat părinte, un astru care i-a luminat calea pe tărâmul medicinei. Însușește arta profesiei de la minunații săi colegi, personalități marcante ale medicinei moldave – Ion Prisacaru, Eugen Popușoi; se pregătește minuțios, cercetează și investighează diverse probleme din domeniul medicinei sociale, ca, în consecință, să-și susțină cu brio prima teză științifică (1979), continuând cu aceeași perseverență munca de cercetare, își susține cu succes și teza de doctor habilitat în medicină (1992). În această teză s-a referit la problemele actuale vizând modul de viață și factorii ce influențau sănătatea copiilor din localitățile rurale.

Continuă să aplice în practică acel spirit organizatoric caracteristic firii sale: trei ani activează ca vicedecan al Facultății Medicină generală, apoi șapte ani deține funcția de decan al Facultății Studii postuniversitare, care includea masteratul, doctorantura și postdoctorantura. Felul său sincer de a fi, sociabilitatea și onestitatea i-au permis dlui profesor Constantin Ețco să fie auzit și înțeles de studenți și discipoli,

de colegi – prin muncă fără de preget și-a îmbogățit opera științifică: peste 500 de titluri, inclusiv 20 de monografii, 24 de manuale, compendii, ghiduri și îndrumări metodice; 30 de recomandări practice pentru medici și studenți. O bună parte din lucrări le-a publicat peste hotare. Pe parcursul anilor a participat la circa o sută de reuniuni din diverse țări, unde au fost luate în discuție problemele medicinei sociale.

Chiar dacă era extrem de ocupat cu pregătirea și susținerea tezelor, cu activitatea cotidiană la catedră, cu scrierea articolelor și a cărților menționate mai sus, a putut face față cu brio și activității de lider al sindicatelor colaboratorilor universității, în acel răstimp fiind pusă temelia primelor case de odihnă la baza universitară de pe litoral din Sergheevka, regiunea Odesa. A participat cu mult zel organizatoric și la reconstrucția, amenajarea și darea în exploatare a bazei universitare de odihnă din satul Bursuc, Nisporeni, prin multiple măsuri concrete oprindu-se atunci distrugerea și degradarea complexului monahal Hâncu. Pune umărul la demararea construcțiilor celor două blocuri de locuit pentru colaboratorii universității. În această ordine de idei, Domnia Sa a avut o participare activă la proiectarea și înălțarea blocului de studii nr.1 „Leonid Cobâleanchi” de la Mălina Mică.

Cu mult har pedagogic activează la catedra nominalizată ca asistent, lector superior, conferențiar universitar, apoi, din 1993 și până în 1997 – în calitate de al doilea profesor. În anul 1997, fondează catedra Economie, management și psihopedagogie în medicină, în fruntea căreia se află și în prezent. Activând în condițiile economiei de piață, trebuie să accentuăm, relațiile dintre medic și pacient au devenit relații de vânzare-cumpărare, iar serviciile medicale s-au transformat în marfă. În economia națională, datorită efortului dlui profesor C. Ețco, a apărut o ramură specială – Economia ocrotirii sănătății. În acest context sunt necesare noi forme și metode de organizare, conducere și gestionare a instituțiilor medicale, un rol deosebit revenindu-i managementului. Tendința de a fi în pas cu acea pregătire de cadre medicale din universitățile similare europene a și impus aceste imperative și a făcut ca, începând cu anul 1997, în planul de învățământ al USMF să fie introduse asemenea discipline ca: Management general, Psihologie generală, Psihologie medicală, Psihopedagogie, Comunicarea și comportamentul în medicină ș. a. Domnia Sa, în fruntea unei echipe de specialiști universitari, a alcătuit și a lansat, în 2006, un manual modern la obiect (862 pag.) – Management în sistemul de sănătate, lucrare de pionierat în cadrul învățământului medical superior din RM. Apoi au urmat altele, de aceeași natură, ce poartă semnătura dlui profesor – Economia ocrotirii sănătății, Psihologia managerială, Asigurările medicale etc. toate fiind lucrări de căpătâi pentru conducătorii instituțiilor medicale. La un an după fondarea catedrei, întemeiază Asociația Economie, Management și Psihologie în Medicină, în cadrul căreia lansează revista științifico-practică „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină” (2003), inclusă ulterior în rândul revistelor de profil cu drept de publicare a rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

S-a implicat activ în elaborarea multiplelor acte normative din sistemul de sănătate al RM: hotărârile de Guvern și proiectele de legi referitoare la implementarea asigurărilor medicale obligatorii în RM, Politica națională de sănătate, Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate până în anul 2017, Legea cu privire la serviciul de supraveghere a sănătății publice etc. Lucrul acesta îl face cu acea echipă bine consolidată de la catedră, pe care a știut să o selecteze și promoveze. Discipolii săi – 30 de personalități – sunt specialiști de frunte în medicină, psihologie și drept.

Nimic nu se naște de la sine: dl profesor are permanent grijă să fie în unison cu realizările din domeniu, urmând cu rigurozitate stagiile de perfecționare la diverse reuniuni și seminare în SUA, Federația Rusă,

Ucraina, România etc. Totdeauna l-am văzut revenind acasă de la aceste cursuri plin de entuziasm și idei noi, de proiecte ambițioase, pe care le împărtășea colegilor, deseori rectoratului.

Domnia Sa își onorează, din anul 2000, și funcția de consultant la Consiliul Suprem pentru Acreditare și Atestare, fiind în cadrul instituției șef al secției Științe Medicale și Farmaceutice, și promovând cu mult discernământ sute de dosare la conferirea gradelor și titlurilor științifice și științifico-didactice. Din anul 2006 este specialistul principal în Management al Ministerului Sănătății, fiind pe parcurs membru al Consiliului științific și al Senatului USMF „Nicolae Testemițanu”. Este președinte al Seminarului științific de profil „Medicină Socială și Management,” vicepreședinte al Colegiului Medicilor din RM, membru al Consiliului Științific al Centrului Nați-

onal de Management în Sănătate... Cei 70 de ani împliniți sunt trepte de cunoaștere a lumii și realităților, de dăruire și consacrare științei, pedagogiei, medicinei în genere. Mulți ani și multe alte împliniri, dle profesor! Sănătate și bucurie în familie, să aveți parte de tot mai mulți prieteni și sprijin moral din partea celor din preajmă! Vă mulțumim pentru contribuția la propășirea și modernizarea Universității, pentru stabilitatea și fermitatea de adevărat ostaș al Cetății medicale, de care ați dat dovadă în momentele anevoiase ale tranziției la economia de piață, momente importante pentru destinul medicinei, în general, și al Universității în special!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Un reprezentant ilustru al cohorței de profesori ai USMF, slujitor fidel al lui Hipocrate, profesorul universitar, titularul Catedrei Biochimie și biochimie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, domnul Leonid Lîsîi, fiul lui Terentie și Maria, născut la 27 august 1941, în comuna Balasinești, județul Hotin, România, rotunjește o vârstă frumoasă a împlinirilor, a realizărilor, care-ți dă dreptul să etalezi cu multă demnitate niște succese importante, niște rezultate de totalizare a unei activități științifice și didactice de invidiat. Prin formarea sa ca specialist și prin talentul său managerial, prin înaltul său profesionalism, fără îndoială, se impune în domeniu și devine un exemplu demn de urmat pentru noua generație de medici.

În 1958 a devenit absolvent al școlii medii nr. 2 din orașelul Lipcani, raionul Briceni. Mai târziu, în 1959 este înscris la facultatea de Medicină generală a Institutului de medicină din Chișinău. Și-a realizat marele vis de a deveni medic. Și-a făcut studiile cu multă abnegație și tenacitate. Fiind remarcat pentru talentul și capacitatea sa de a munci cu multă râvnă, în 1965 i se propune să-și facă doctorantura la Catedra Fiziopatologie a Institutului de stat de medicină. Iar din 1966 până în 1975 activează în calitate de asistent la aceeași Catedră. Muncind cu dăruire și acumulând o experiență impunătoare, în 1970 susține teza de doctor în medicină cu tema: „Despre schimbările enzimelor respiratorii și a corticosteronului în țesuturi și în formațiunile lor intracelulare în șoc”. Pentru prestația sa strălucitoare și activitatea prodigioasă în cadrul catedrei, pentru implementarea unor noi procedee didactice, în 1975 i se conferă titlul de lector superior la Catedra Fiziopatologie a Institutului de stat de medicină, în 1978 este investit în funcția de colaborator științific superior al laboratorului Central de cercetări științifice a USMF. În 1982 i se conferă titlul de Colaborator științific superior în fiziopatologie (Moscova). Un produs intelectual de calitate este

obținut grație perseverenței și asiduității dlui Lîsîi - teza de Doctor habilitat în medicină cu tema: „Dinamica schimbărilor metabolice endocrine în reacția generală a organismului la trauma mecanică severă”, pe care o susține cu succes la Moscova, în 1985.

Calitățile de manager, inteligent și responsabil îl situează pe Leonid Lîsîi în postura de șef catedră, iar instruirea studenților este realizată la un nivel contemporan de cunoaștere în biochimia generală și clinică și este orientată spre necesitățile medicinei practice moderne. Studiarea diverselor procese metabolice are scopul de a forma conceptul fundamental și complet al funcționării organismului sănătos și de a aplica cunoștințele teoretice acumulate în ceea ce privește soluționarea problemelor de diagnostic, pronostic și terapie. În 1988 i se conferă titlul de profesor universitar al catedrei biochimie (Moscova). Fiind un spirit academic veridic și având o preocupare permanentă pentru soarta catedrei, pe care o conduce cu pricepere, activitatea sa rodnică și prolifică este remarcată și în 1989 devine laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova în domeniul științei și tehnicii, iar în 1995 i se conferă titlul onorific de Om emerit al Republicii Moldova.

Activitatea didactică a dlui Leonid Lîsîi s-a soldat cu elaborarea unor multiple publicații în domeniul fiziopatologiei și biochimiei, manuale, lucrări practice și diverse teste, care prin valoarea lor constituie un real suport pentru instruirea studenților, doctoranzilor, medicilor în devenire.

A participat la foruri științifice internaționale, conferințe, congrese, simpozioane de fiziologie și fiziopatologie (Bacu, Tbilisi, Moscova, Sankt-Petersburg, Chișinău, Iași, Craiova, Oradea, Timișoara, Tîrgul-Mureș) și în biochimie (Sankt-Petersburg, Barnaul, Chișinău, Moscova, Rimini (Italia), Madrid, Varna).

În calitatea sa de profesor universitar a contribuit mult la formarea tinerilor medici, a transmis cu generozitate cunoștințele și abilitățile, pe care le posedă. În acest context, a fost conducător științific la susținerea unei teze de doctor habilitat în medicină și a 7 teze de doctor în medicină.

La acest răboj important, la această semnificativă aniversare, colegii de lucru, discipolii, exprimându-Vă o înaltă considerație, Vă dorim încă mulți ani de viață, succese notabile în activitatea de zi cu zi, optimism, energie tinerească, sănătate stabilă și liniște sufletească alături de cei dragi.

Vivat! Crescat! Floriat!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Este o vârstă a împlinirilor, o vârstă la care poți să privești în urmă cu demnitate și să faci niște constatări, că ai realizat ceva important în această viață.

Dumitru Șcerbatiuc, șeful catedrei Chirurgie orală și maxilofacială s-a născut în satul Gordinești, raionul Edineț, la 25 septembrie 1941. În 1957 a absolvit școala medie din satul natal. Își prelungește studiile la școala medicală din or. Soroca (1957–1959), absolvind-o cu mențiuni. Pentru rezultate excelente a fost îndreptat la Institutul de medicină din or. Chișinău (1959). Ulterior a fost transferat la Institutul de Medicină „Nicolae Pirogov” din or. Odesa, absolvindu-l în anul 1964. Până în 1966 a activat în calitate de chirurg stomatolog în or. Leova. Pe parcursul anilor 1966–1969 își face studiile în doctorantură, la catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială (OMF) a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. După absolvirea ei, în 1969, devine asistent la catedra respectivă a ISM și șef al secției de știință în rectoratul universității. În 1970 susține teza de doctor în medicină la tema „Funcția suprarenalelor în timpul operațiilor în regiunea maxilofacială”. A activat în calitate de secretar științific al consiliului specializat chirurgical (1970–1975). În 1976 a fost numit în funcție de conferențiar la catedra de chirurgie OMF. În anul 1988 susține teza de doctor habilitat cu tema „Căile de sporire a eficienței tratamentului complex al bolnavilor cu flegmoane ale regiunii maxilo-faciale”. În 1989 a obținut titlul de profesor universitar și este numit în funcție de șef al secției doctorantură și secundariat clinic al USMF. În anul 1990 a fost instituit în funcția de decan al studiilor postuniversitare (rezidențiat, internatură). Din 1992 și până în prezent Dumnealui este președinte al Asociației Chirurgilor OMF și chirurgilor plasticieni din Republica Moldova. Din 1994 până în prezent deține funcția de șef al catedrei Chirurgie orală și maxilofacială, pe care o conduce cu multă perseverență și succes. Din 1995 și până în 2008 a fost specialist principal al Ministerului Sănătății din RM. În anul 1996 a devenit membru de onoare al Academiei de Științe medicale din România. Din 1997 este ales în funcție de vicepreședinte al consiliului științific specializat de susținere a tezelor științifice. Începând cu 1998 și până în prezent este membru al birourilor Consiliului European și mondial al chirurgilor oro-maxilo-faciali.

Fiind un specialist excelent în domeniul chirurgiei OMF nici pe o clipă nu a întrerupt dezvoltarea lui științifico-practică. Dumnealui a făcut stagieri de perfecționare în chirurgie OMF în diferite

țări ale lumii, printre care: Franța (1988), Germania (1997), Elveția (2003) și de mai multe ori în Rusia (St. Petersburg și Moscova). Pe parcursul carierei profesionale a participat cu rapoarte și publicații științifice la Congrese europene și mondiale ale chirurgilor și plasticienilor OMF în Miami (SUA, 1995), Helsinki (Finlanda, 1996), Zurich (Elveția, 1997), Kyoto (Japonia), Budapesta (Ungaria, 1996), Londra (Marea Britanie), Sofia (Bulgaria), Davos (Elveția, 2005), București, Timișoara, Cluj-Napoca, Iași (România), St. Petersburg și Moscova (Rusia), etc.

Pregătirea lui profesională este reflectată în peste 300 de publicații științifice, 7 monografii și compendii, elaborări metodice pentru rezidenți și medici. Dumnealui este autor al 11 invenții și mai mult de 90 de propuneri de raționalizare.

Sub conducerea științifică a prof. univ. Dumitru Șcerbatiuc, 7 colaboratori au susținut teze de doctor în medicină și în timpul de față încă 5 lucrează asupra obținerii acestui grad științific și unul asupra tezei de doctor habilitat. Deseori este invitat ca recenzent oficial la tezele susținute în Republica Moldova și România.

Tot aici este necesar de menționat succesele extraordinare practice, obținute de domnul profesor Dumitru Șcerbatiuc pe parcursul activității profesionale, a efectuat peste 10000 de operații chirurgicale sofisticate în regiunea OMF în toate compartimentele acestei specialități: procese inflamatorii, tumori, traumatisme, intervenții plastice, reconstructive și ortognatice etc. Printre pacienții operați de dl profesor se numără o mulțime de cetățeni străini din SUA, Olanda, Germania, Elveția, Italia, Marea Britanie, Turcia, România, Ucraina etc. Colaborarea strânsă timp de 4 ani cu universitatea din Coustanz, Germania, a dus la un schimb de experiență cu colegii străini. A făcut intervenții chirurgicale împreună cu profesorul Frauc Palm, în urma cărora dl profesor Șcerbatiuc a dovedit că chirurgia OMF în Moldova este la un nivel mondial.

Dlui a participat la mai multe expoziții naționale și internaționale la care au fost cucerite diplome, medalii de aur, argint și bronz.

După 60 de ani a învățat limba engleză, ceea ce i-a permis predarea cursurilor pentru studenții străini într-o limbă de comunicare internațională.

Din inițiativa Dlui profesor Șcerbatiuc au fost organizate 3 tranșe de ajutor umanitar din Olanda și Germania, care constau din diferite instrumente, aparate și materiale.

Astăzi profesorul universitar Dumitru Șcerbatiuc este plin de energie și planuri de viitor, se bucură de mare stimă din partea colegilor și pacienților și, la rândul său, este bucuros să împartă experiența bogată profesională și științifică cu cei care vor să devină specialiști adevărați.

Rectoratul și întreg corpul profesoral Vă felicită cu toată sinceritatea și Vă dorește încă mulți ani de viață cu multă sănătate, noi împliniri și multe realizări întru prosperarea *Alma Mater*. La mulți ani cu noi succese!

Ion Ababi, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

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. Ștefan cel Mare
Chisinau, MD-2004,
Republic of Moldova, Europe
Telephone: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md