



## 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

**Gheorghe Ghidirim** Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova  
Dr. h., profesor, academician

**Anatol Calistru** Secretar responsabil, dr., conferențiar

## Editorial Council

- Ahtemiiciuc Iurie**, dr. h., profesor (Cernauiți, Ucraina)  
**Anestiadi Zinaida**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Bahnarel Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Bour Alin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Butorov Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Cernețchi Olga**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Chicu Valeriu**, dr., conferențiar (Chișinău, RM)  
**Ciobanu Gheorghe**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Corcimaru Ion**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)  
**Ețco Constantin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Friptu Valentin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Galandiuk Susan**, dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)  
**Ghicavâi Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Gladun Nicolae**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Goncear Veaceslav**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Gornea Filip**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Groppa Stanislav**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)  
**Grosu Aurel**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Gudumac Eva**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)  
**Gudumac Valentin**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Hisashi Iwata**, dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)  
**Horch Raymund E.**, dr. h., profesor (Munchen, Germania)  
**Hotineanu Vladimir**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Lisnic Vitalie**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Lupan Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Lutan Vasile**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Matcovschi Sergiu**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Moldovanu Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Moroz Petru**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Nikolaev Anatol V.**, dr. h., profesor (Moscova, Rusia)  
**Opopol Nicolae**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)  
**Pântea Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Polk Hiram**, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)  
**Popescu Irinel**, dr., profesor (București, România)  
**Popovici Mihai**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)  
**Prisacari Viorel**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Revenco Mircea**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Rhoten William**, dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)  
**Rudic Valeriu**, dr. h., profesor, academician (Chișinău, RM)  
**Serano Sergio**, dr. h., profesor (Milan, Italia)  
**Spinei Larisa**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Tănase Adrian**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)  
**Tărcoveanu 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.: 244751  
**Ludmila Covalschi** Romanian copy editor  
**Steve Worful** English consultant  
**Natalie Schwab** English copy editor  
**Anton Breunig** English copy editor  
**Adam Snyder** English copy editor

## The Journal Medical Courier

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

## Revista Curierul medical

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

## Журнал Медицинский курьер

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

## Address of Editorial Office

192, Avenue Stefan cel Mare  
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova  
Phone: (+37322) 244751, 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



9 771 857 066 600

**CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ**

**RESEARCH STUDIES • STUDII ȘTIINȚIFICE • НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b>N. Mătrăgună, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, L. Suveică, T. Guțul, O. Culicova</b> .....	<b>3</b>
Representative risk factors, metabolic and hormonal disorders at children with arterial hypertension, overweight and obesity Factori de risc reprezentativi, dereglări metabolice și hormonale la copiii supraponderali, obezi și hipertensivi	
<b>C. Rimiș, L. Spinei</b> .....	<b>9</b>
Some of the epidemiological aspects of the acute viral hepatitis B, C and D in the Chisinau municipium Unele aspecte epidemiologice ale hepatitelor virale B, C și D acute în municipiul Chișinău	
<b>T. A. Askerova, V. I. Yaqubova, F. D. Huseynova, Sh. I. Hasanova, G. A. Veliyeva</b> .....	<b>13</b>
Genetically study of pheniketonuria in Khachmaz district of Azerbaijan Republic Генетическое исследование фенилкетонурии в Хачмазском районе Азербайджанской Республики	
<b>I. Corețchi</b> .....	<b>16</b>
Safety of isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu	
<b>R. Targon, A. Bour, Gh. Lisnic</b> .....	<b>20</b>
The use of physical and sonographic examination in the preoperative distinction of inguinal hernias Rolul examenului fizic și ecografic în evaluarea preoperatorie a pacienților cu hernii inghinale	
<b>Iu. Dondiu, O. Cernețchi, T. Eșanu, V. Voloceai</b> .....	<b>25</b>
The impact of treatment with Distreptaze in patients with inflammatory pelvic disease Impactul tratamentului cu distreptază la pacientele cu boală inflamatorie pelvină	
<b>O. Ya. Zhurakivska</b> .....	<b>27</b>
Age peculiarities of morphofunctional changes in median eminence of neurohypophysis at late stages of experimental diabetes mellitus Возрастные особенности морфофункциональных изменений срединного возвышения нейрогипофиза на поздних стадиях развития экспериментального сахарного диабета	
<b>A. Sandul, S. Vetricean, E. Sencu, E. Tivirencu</b> .....	<b>31</b>
The effectiveness and advantages of hypertonic saline irrigation therapy in the treatment of rhino-pathology Eficacitatea și avantajele terapiei prin irigare cu soluții hipertonicice în tratamentul patologiei rinologice	
<b>R. Targon</b> .....	<b>35</b>
Moran's preperitoneal mesh repair – an alternative technique for inguinal hernia surgery Hernioplastia aloplastică preperitoneală Moran – variantă alternativă pentru cura chirurgicală a herniei inghinale	
<b>A. R. Yaveri, Sh. I. Hasanova, S. Hosseinnejad</b> .....	<b>40</b>
Lipid peroxidation and antioxidant system parameters in diabetes mellitus type 2 Перекисное окисление липидов и показатели антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2	
<b>I. Iliciuc, Gh. Railean, A. Guscova, A. Railean, U. Mammadova, A. Guțu</b> .....	<b>42</b>
Therapeutic view of Ronocit (CDP-choline) in children with migraine headache Aspectul terapeutic al Ronocitului (CDP-cholina) la copiii cu cefalee migrenoasă	

**REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

<b>L. Ciobanu</b> .....	<b>47</b>
Cardiovascular markers: predictive values and pathophysiological approaches Markerii cardiovasculari: valori predictive și semnificații fiziopatologice	
<b>L. David</b> .....	<b>53</b>
Diabetic cardiomyopathy Cardiomiopatia diabetică	
<b>P. Bujor, Gh. Cazacu, Gh. Anghelici, Gh. Străjescu, L. Andon, V. Moraru, A. Bujor</b> .....	<b>62</b>
Multiple organ insufficiency in surgery Insuficiența polioragnică în chirurgie	
<b>E. Ceban</b> .....	<b>64</b>
Contemporary aspects of modern treatment of complicated urolithiasis Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate	

**BRIEF REPORTS • RELATĂRI SCURTE • КОРОТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

<b>M. A. Hayriyants</b> .....	<b>75</b>
Clinical and social hygienic methods of investigation of the population of Armenia for early diagnosis, treatment and dispensary supervision of patients with glaucoma Клинические и социально-гигиенические методы обследования населения Армении по ранней диагностике, лечению и диспансерному наблюдению больных глаукомой	

**PAGES OF HISTORY • FILE DE ISTORIE • СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ**

<b>A. Nemerenco</b> .....	<b>77</b>
From history of medicine: issues of adult male mortality in XIX <sup>th</sup> century in Basarabia Din istoria medicinei autohtone: aspecte ale mortalității populației adulte de sex masculin în Basarabia sec. XIX	

**ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ**

<b>Ion Țibirna la 70 de ani</b> .....	<b>81</b>
<b>Larisa Spinei la 60 de ani</b> .....	<b>82</b>
<b>Ion Bahnarel la 60 de ani</b> .....	<b>83</b>

**GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ**

## Factori de risc reprezentativi, dereglări metabolice și hormonale la copiii supraponderali, obezi și hipertensivi

\*N. Mătrăgună, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, L. Suveică, T. Guțul, O. Culicova

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology, 20/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: naleamatragun@rambler.ru. Manuscript received October 16, 2012; revised December 15, 2012

### Representative risk factors, metabolic and hormonal disorders at children with arterial hypertension, overweight and obesity

An investigation was held among 117 children and teenagers (average age – 13.5), divided into 4 groups according to the level of the arterial tension and weight. In this investigation the role of the modified risk factors (sedentary life, nourishment culture, influence of the chronic stress, smoking and alcohol consuming) and non-modified risk factors (genetic burden in cardio-vascular diseases) in the realization of primary arterial hypertension at children were investigated. It was also estimated the role of leptin, catecholamines and insulin resistance (HOMA) in early diagnostic of metabolic and hormonal disorders at children with arterial hypertension, overweight and obesity.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, risk factors, metabolic syndrome, insulin resistance.

### Наиболее значимые факторы риска, метаболические и гормональные нарушения у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением

Было проведено исследование среди 117 детей и подростков (средний возраст 13,5 лет) разделенных на 4 группы в зависимости от уровня артериального давления и массы тела. В данном исследовании была изучена роль модифицированных факторов риска (малоподвижный образ жизни, культура питания, влияние хронического стресса, курение и употребление алкоголя), а также немодифицированных факторов риска (отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям) в реализации первичной артериальной гипертензии у детей. Также была оценена роль лептина, катехоламинов, и индекса инсулинорезистентности (НОМА) в ранней диагностике метаболических и гормональных нарушений у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, факторы риска, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

### Introducere

În pofida progreselor ultimilor ani în ceea ce privește prevenția, detectarea și posibilitățile terapeutice, hipertensiunea arterială esențială (HTAE) rămâne una dintre cele mai mari provocări la adresa sănătății publice [3, 15].

Valoarea tensiunii arteriale în copilărie constituie un factor predictiv al tensiunii arteriale la adult și, deși valorile acesteia cresc odată cu înaintarea în vârstă și se corelează cu sexul, talia, ele tind să se mențină pe aceeași percentilă de-a lungul vieții, existând adesea un continuum între HTAE, cu debut precoce în copilărie și boala adultului [5, 8, 10].

Factorii de risc, care contribuie la realizarea HTAE, sunt grupați în două categorii: factori de risc nemedificabili cum ar fi ereditatea, vârsta, sexul, rasa, prezența altor afecțiuni, care practic nu pot fi influențați și factorii modificabili, care cuprind factorii de mediu și socio-economici, obiceiurile alimentare, consumul de alcool, fumatul, stresul, regimul de activitate fizică, factori care constituie ținta metodelor de prevenire și tratament [2, 4, 9, 14].

Printre factorii de risc ai hipertensiunii arteriale, un rol deosebit se acordă obezității. Diverse studii, bazate pe analize variate, au confirmat corelarea obezității cu creșterea riscului de dezvoltare și agravare a afecțiunilor cardiovasculare, care dețin primul loc în topul maladiilor umane în toate zonele geografice ale lumii, printre acestea numărându-se și hipertensiunea arterială [11, 12, 13].

În ultimul timp, s-a constatat o scădere a pragului vârstei de debut al hipertensiunii arteriale esențiale la copii, de la

vârsta de 14-15 ani până la vârsta de 10-12 ani. Prin urmare, depistarea factorilor de risc, a dereglărilor hormonal-metabolice la etape precoce, precum și măsurile profilactice adecvate, orientate spre excluderea acestora în perioada copilăriei au un efect medical, social și economic mai înalt decât tratamentul hipertensiunii arteriale la o vârstă adultă. Astfel, a fost realizat un studiu având ca **scop:** explorarea factorilor de risc, a dereglărilor metabolice și hormonale la copiii hipertensivi supraponderali și obezi.

### Material și metode

Studiul a fost realizat în cadrul laboratorului de cardiologie pediatrică al IMSP „Institutul de Cardiologie cu baza clinică în IMSP SCMC „V. Ignatenco”, pentru perioada anilor 2008-2010.

Studiul a inclus 117 copii cu vârsta medie de 13,5 ani, repartizați în 4 loturi de studiu:

- I lot – 24 de pacienți obezi și hipertensivi;
- II lot – 24 de copii obezi și normotensivi;
- III lot – 24 de copii supraponderali și hipertensivi;
- IV lot – 25 de copii supraponderali și normotensivi;
- V lot – lotul de control, care a inclus 20 de copii normotensivi și normoponderali.

### Criterii de excludere

Hipertensiunea arterială și obezitatea secundară, obezitatea de gradul III. Tensiunea arterială a fost măsurată, utilizând un sfigmomanometru standardizat și metrologat, într-o cameră liniștită, confortabilă din punct de vedere ter-

mic, după 15 minute de repaus. S-a preferat determinarea TA în poziție șezândă, la nivelul brațului drept, ridicat la nivelul inimii. S-au efectuat 3 măsurări la un interval de 2-3 minute și s-a aplicat media aritmetică. Valorile obținute ale TA au fost comparate cu tabelele percentilice cuprinse în „Diagnosis, evaluation and treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, revised May, 2005”.

În confirmarea diagnosticului de hipertensiune arterială, prin excluderea formelor de HTA labilă și de “halat alb”, s-a utilizat metoda Monitorizării Ambulatorii Automate a Tensiunii Arteriale pe o durată de 24 de ore.

Gradul de obezitate a fost apreciat prin **indicele Kettle (IMC)** adaptat vârstei [1].

S-au analizat următorii parametri biochimici: colesterolul total, HDL, trigliceridele.

Nivelul de colesterol, concentrația de HDL-colesterol și trigliceridele serice s-au determinat în serul sanguin prin metoda enzimofotometrică (colesterol-oxidază/peroxidază) cu setul de reactivi Eli Tech (Franța), la aparatul Star Dust MC-15. Concentrațiile de LDL colesterol s-au calculat după formula **Friedewald** [ $LDL = TC - HDL - TG/2,18$  (mmol/l)] [6].

Glicemia în serul sanguin à jeun și după 2 ore de la proba perorală cu 1,7 g/kg de glucoză (maximal 75 g) s-a determinat prin metoda de calorimetrie enzimatică (glucoză-oxidază/PAP) cu seturi de reactivi ale firmei SPINREACT.

S-a calculat:

- ♦ coeficientul hiperglicemic: glucoza la 60 min/glucoza à jeun;
- ♦ coeficientul hipoglicemic: glucoza la 2 ore/glucoza à jeun.

Adrenalina și noradrenalina în ser și urină s-au determinat prin metoda fluorimetrică (fluorimetrul NPF-4 Hitachi).

Insulina serică – efectuată utilizând metoda chemiluminiscentă.

Indexul HOMA s-a calculat prin formula:  $HOMA = \text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glicemia (mmol/l)} / 22,5$  [7].

Leptina serică a fost apreciată prin metoda ELISA, utilizând reactivul „monobind” (SUA), la aparatul „Rayto” (Italia).

#### Metoda de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metoda de analiză variațională, descriptivă și dispersională. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-au prezen-

tat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „THI” ( $X^2$ ). Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile mediilor a câteva loturi, a fost utilizată procedura de analiză dispersională Anova.

#### Rezultate ale studiului

Apreciativele emise în urma studierii climatului psihologic în familie au operat în principal cu trei definiții indicative: necunoscut, satisfăcător, conflicte în familie. Datele au fost acumulate prin interogarea părinților și copiilor.

O atmosferă de bună înțelegere între membrii familiei s-a constatat la ~ 1/2 de copii din loturile II (copii obezi și normotensivi) și IV (supraponderali și normotensivi). Aproximativ o jumătate din copiii referiți în loturile de studiu au invocat tensiuni familiale, fără diferențe statistic concludente între loturile de copii cu obezitate asociată cu hipertensiunea arterială și loturile de obezi normotensivi ( $p > 0,05$ ). Un număr important de copii din toate loturile (I – 41,67%; II – 29,17%; III – 33,3%; IV – 20,0%) se expun diferitor situații de stres cronic și la școală. Fără diferențe de valoare statistică acest factor a fost mai frecvent constatat la copiii din lotul I – 41,6% și III – 33,3%. Mai scăzut acest indice s-a apreciat la copiii din lotul IV – 20% (tab. 1).

Fumatul este un factor extrem de nociv prin nicotina, care afectează reactivitatea receptorilor adrenergici vasculari. În studiul realizat, mai mult de 60% copii din toate loturile se expun cronic la acțiunea acestui factor nociv în familie ( $p > 0,05$ ), unii copii fumează ei înșiși (~ 8%).

Nu putem să ne expunem categoric asupra veridicității indicelui de consum alcoolic, care s-a dedus din cele relatate de intervievați. Astfel, nu s-a stabilit abuz de alcool la cca 80 % din familiile copiilor luați în studiu, și nici copiii, cu mici excepții, nu consumă alcool (1-2 copii în lotul I și II). Din cele atestate în cazul copiilor, consumul de alcool nu se poate considera ca având valoare etiopatogenică în hipertensiunea arterială, doar factorul nicotinic se poate lua în calcul ca efect defavorabil (tab. 2).

Analiza anamnezei culturii alimentare în familiile copiilor luați în cercetare a relevat următoarele: în toate loturile se încalcă regimul alimentar (alimentația 1-2 ori pe zi), se consumă alimente picante, hipercalorice, cum ar fi *fast-food*

Tabelul 1

#### Impactul stresului cronic

	Lotul I	Lotul II	Lotul III	Lotul IV	$\chi^2$	P
<b>Climatul psihologic în familie:</b>						
Necunoscut	6(25%)	1(4,17%)	6(25%)	5(20%)	5,865	> 0,05
Satisfăcător	8(33,33%)	12(50,01%)	8(33,3%)	12(48,01%)		
Conflicte familiale	10(41,67%)	11(45,83%)	10(41,67%)	8(32%)		
<b>Climatul psihologic la școală:</b>						
Nefavorabil (conflicte cu profesorii, colegii)	10(41,67%)	7(29,17%)	8(33,3%)	5(20%)	11,00	> 0,05
Favorabil	10(41,67%)	13(54,17%)	5(20,83%)	13(52,00%)		
Necunoscut	4(16,67%)	4(16,67%)	11(45,83%)	7(28,0%)		

Tabelul 2

Comportamente nocive în familie

	Lotul I	Lotul II	Lotul III	Lotul IV	$\chi^2$	p
<b>Consum tabagic:</b>						
Nimeni	8(33,33%)	7(29,17%)	7(29,17%)	11(44,%)	4,797	> 0,05
Părinții	10(41,67%)	13(54,17%)	13(54,17%)	11(44,%)		
Un alt membru al familiei, care locuiește cu copilul	4(16,67%)	2(8,33%)	2(8,33%)	3(12,0)		
Fumează copilul	2(8,33%)	2(8,33%)	2(8,33%)	0(0%)		
<b>Abuz de alcool:</b>						
Nimeni	18(72,%)	19(79,17%)	19(79,17%)	20(83,33%)	4,679	> 0,05
Părinții	7(28,%)	5(5,15%)	5(20,83%)	3(12,50%)		
Copilul	0(0%)	2(8,33%)	0	1(4,17%)		

uri (lotul I – 58,33%, lotul II – 62,5%, lotul III – 62,5%, lotul IV – 40%;  $p > 0,05$ ), se folosesc bucate sărate, predominând, totuși, săratul moderat (I – 66,67%, II – 54,1%, III – 58,3%, IV – 76%;  $p > 0,05$ ), se consumă preponderent grăsimi animale (I – 79,17%; II – 75%; III – 72%, IV – 66,67%), dar foarte puțini sunt copiii care primesc alimentare fără grăsimi – 4% (lotul III). Majoritatea copiilor, fără diferențe de semnificație statistică între loturi, consumă glucide ușor asimilabile (tab. 3).

Spre regret, aproape toți copiii cu semne de obezitate și exces de greutate, cu sau fără hipertensiune arterială, preferă ocupațiile sedentare: șederea la televizor, calculator și alte

ocupații ce nu implică efort fizic (I – 95,83%; IV – 79,17%; II – 91,6%; III – 88,0%;  $p > 0,05$ ). Numai 1/3 dintre copiii studiați de noi recunosc că practică gimnastica matinală ( $p > 0,05$ ).

Cei mai mulți copii sunt încadrați în diferite sporturi sau diferite activități dinamice în lotul IV (supraponderali și normotensivi) – 20,83% (tab. 4).

Anchetarea anamnezică a părinților copiilor studiați a demonstrat că există o corelație fidelă între starea de hipertensiv a părinților și hipertensiunea apreciată la copiii acestora (în I lot – o rată de 66,67%; în lotul III – 66,67%). Este destul de înalt procentajul de predispunere la HTA și la copiii din lotul

Tabelul 3

Cultura alimentației în familie

	Lotul I HTA obezitate	Lotul II obezitate	Lotul III HTA supraponderal	Lotul IV supraponderal	$\chi^2$	p
<b>Încălcarea regimului alimentar</b>						
1-2 ori pe zi cips-uri, fast-food	4 (16,67%) 6 (25,00%)	4 (16,67%) 5 (20,83%)	4 (16,67%) 5 (20,83%)	6 (24,00%) 9 (36,00%)	3,548	> 0,05
Încălcarea regimului alimentar și cips-uri, fast-food	14 (58,33%)	15 (62,50%)	15 (62,50%)	10 (40,00%)		
<b>Consumul de sare</b>						
Nesărat	0	0	0	0	5,316	> 0,05
Puțin sărat	3(12,50%)	2(8,33%)	2(8,33%)	3(12,00%)		
Moderat sărat	16(66,67%)	13(54,17%)	14(58,33%)	19(76,00%)		
Sărat	5(20,83%)	9(37,50%)	8(33,33%)	3(12,00%)		
<b>Consumul de grăsimi:</b>						
Fără grăsimi	0	0	1(4,00%)	0	3,948	> 0,05
Preferă grăsimi vegetale	5(20,83%)	6(25,00%)	6(24,00%)	8(33,33%)		
Preferă grăsimi animale	19(79,17%)	18(75,00%)	18(72,00%)	16 (66,67%)		
<b>Consum de glucide:</b>						
Nu preferă dulce	2(8,33%)	0	0	1(4,00%)	9,888	> 0,05
Consum de dulciuri 1-2 ori p/săpt.	10(41,67%)	17(70,83%)	19(79,17%)	16(64,00%)		
Consum de dulciuri în fiecare zi	12(50,00%)	7(29,17%)	5(20,83%)	8(32,00%)		

Tabelul 4

Nivelul de activitate fizică

	Lotul I HTA obezitate	Lotul II obezitate	Lotul III HTA supraponderal	Lotul IV supraponderal	X <sup>2</sup>	p
<b>Gimnastica matinală:</b>						
<b>Da</b>	4(16,67%)	7(29,17%)	9(37,50%)	8(32,0%)	2,731	> 0,05
<b>Nu</b>	20(83,33%)	178(70,83%)	15(62,50%)	17(68,0%)		
<b>Utilizarea timpului liber:</b>						
<b>Activ (secții sportive sau alte activități dinamice)</b>	1(4,17%)	2(8,33%)	3(12,0%)	5(20,83%)	6,760	> 0,05
<b>Pasiv (televizor, calculator m. mult de 2 ore)</b>	23(95,83%)	22(91,67%)	22(88,0%)	19(79,17%)		

II (52%), care sunt obezi și normotensivi. S-a determinat o relație de corelație concludentă statistic între obezitatea prezentă la părinți (generația I) și rude de generația II și copiii cu obezitate. S-a observat că copiii normotensivi cu obezitate și supraponderali au prezentat un risc de transmisie genetică mai înalt decât cel apreciat la copiii din lotul I și III – obezi și supraponderali cu hipertensiune, însă această diferență nu s-a dovedit și validă statistic (tab. 5).

O componentă în cadrul studiului a fost axată pe examenul unor indici de laborator, care ar caracteriza modificările metabolismului lipidic, glucidic și ale statutului hormonal ce survin prin impactul factorilor de risc, la care se expun adolescenții obezi, supraponderali și hipertensivi. În pofida faptului că loturile studiate au încadrat pacienții obezi sau supraponderali, nivelul colesterolului seric s-a constatat în limite normale. În lotul I, care a încadrat copiii obezi și hipertensivi, concentrația trigliceridelor s-a constatat de 1,80

mmol/l, în majorare cu 0,54 mmol/l vizavi de lotul martor (1,26 mmol/l), în lotul II concentrația acestuia a fost de 1,5 mmol/l, lotul III – 1,47 mmol/l și, respectiv, lotul IV – 1,34.

Astfel, deși valorile colesterolului seric au fost *per ansamblu* normale, este prezentă majorarea moderată a conținutului de trigliceride, caracteristică mai mult pentru pacienții obezi și hipertensivi.

Analizând valorile obținute pentru HDL și LDL, se deduce un pronostic nefavorabil pentru loturile I, II și III, unde se înregistrează o clară tendință de micșorare a concentrației de lipoproteine de densitate înaltă HDL, de la 1,96 mmol/l lotul martor până la 1,38 mmol/l – în lotul I, 1,34 mmol/l – în lotul III și 1,44 – lotul II. Rezultatele obținute pentru LDL în cadrul studiului relevă majorarea conținutului de LDL în toate loturile experimentale, în special semnificativ avansate, comparativ cu lotul martor sunt cele atestate la copiii obezi și hipertensivi: în lotul I – de la 1,71 până la 2,35 mmol/l; la

Tabelul 5

Anamneza eredocolaterală

Antecedente morbide	Lotul I	Lotul II	Lotul III	Lotul IV	X <sup>2</sup>	p
Angină pectorală	<b>Gener. II</b> 2(8,33%)	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>Gener. II</b> 2(8,33%)	4,259	> 0,05
Infarct miocardic	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>Gener. I</b> 1(4,17%) <b>Gener. II</b> 7(29,17%)	<b>0</b> <b>Gener. II</b> 3(12,50%)	12,374	> 0,05
HTA	<b>Gener. I</b> 16(66,67%) <b>Gener. II</b> 0	<b>Gener. I</b> 13(52,00%) <b>Gener. II</b> 0	<b>Gener. I</b> 16(66,67%) <b>Gener. II</b> 0	<b>Gener. I</b> 5(20,83%) <b>Gener. II</b> 0	13,460	< 0,001
Boală cerebrovasculară	<b>Gener. II</b> 3(12,50%)	<b>0</b>	<b>Gener. II</b> 1(4,87%)	<b>Gener. II</b> 2(8,33)	3,657	> 0,05
Diabet zaharat	<b>Gener. I</b> 8(33,33%)	<b>Gener. I</b> 7(28,0%)	<b>Gener. I</b> 4(16,67%)	<b>Gener. I</b> 10(41,67%)	3,769	> 0,05
Obezitate	<b>Gener. I</b> 6(25%) <b>Gener. II</b> 3(12,5%) <b>Gener. I+II</b> 7(29,17%)	<b>Gener. I</b> 4 (16%) <b>Gener. II</b> 10 (40%) <b>Gener. I+II</b> 6 (24%)	<b>Gener. I</b> 4(16,67%) <b>Gener. II</b> 10(41,67%) <b>Gener. I+II</b> 1(4,17%)	<b>Gener. I</b> 5(20,83%) <b>Gener. II</b> 14(58,33%) <b>Gener. I+II</b> 0	19,901	< 0,05

Tabelul 6

Parametrii metabolismului lipidic

Profilul lipidic	I			II			III			IV			V			F	P
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Colesterolul total	24	4,69	0,16	24	4,36	0,22	24	4,68	0,15	25	4,33	0,16	20	4,09	0,15	2,03	> 0,05
HDL colesterol	24	1,38	0,08	24	1,43	0,12	24	1,34	0,11	25	1,72	0,67	20	1,95	0,52	0,44	> 0,05
LDL colesterol	24	2,35	0,69	24	2,24	0,14	24	2,15	0,20	25	1,92	0,13	20	1,71	0,12	0,53	> 0,05
Trigliceride	24	1,80	0,29	24	1,51	0,09	24	1,47	0,17	25	1,34	0,10	20	1,26	0,08	1,17	> 0,05

copiii obezi și normotensivi (lotul II) – de la 1,71 până la 2,24 mmol/l și în lotul III de copii supraponderali și hipertensivi – de la 1,71 până la 2,16 mmol/l (tab. 6).

Analiza profilului glucidic a constatat următoarele: glicemia à jeun în toate loturile s-a apreciat ca fiind în limitele normei și putând fi încadrată în limitele de referință (3,3 – 5,5 mmol/l).

După intervalul de 1 oră de la încărcarea glucidică, s-a urmărit creșterea adecvată a conținutului de glucoză serică cu valori maxime de până la 6,0 mmol/l în lotul I, însă în ansam-

blu nu s-au constatat modificări esențiale cu pronostic clinic, fapt confirmat prin estimarea indicelui glicemic (coeficient hiperglicemic în normă – < 1,7). Examenul glicemiei după 2 ore a urmărit diminuarea conținutului de glucoză serică cu revenirea ulterioară a acesteia la valorile inițiale în toate loturile, indicele glicemic atestă valori de 1,0 – 1,08, ceea ce nu devansează limitele admise de 1,3 (tab. 7).

Indicele HOMA s-a înregistrat mai majorat în lotul I – 4,86 și lotul III – 3,84, comparativ cu controlul – 2,28.

Analiza valorilor obținute la testarea adrenalinei serice

Tabelul 7

Parametrii metabolismului glucidic

Profilul glucidic	Lotul I HTA obezitate			Lotul II obezitate			Lotul III HTA suprapond.			Lotul IV supra-pond.			Lotul V control			F	P
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Glicemia à jeun	24	4,64	0,13	24	5,08	0,20	24	5,01	0,14	24	4,70	0,19	20	4,48	0,13	1,15	> 0,05
Glicemia postprandială peste 1 oră	24	6,00	0,12	24	4,68	0,15	24	5,85	0,15	24	5,68	0,28	20	5,64	0,20	0,49	> 0,05
Glicemia postprandială peste 2 ore	24	4,93	0,08	24	5,08	0,11	24	5,04	0,15	24	5,10	0,22	20	4,87	0,14	0,34	> 0,05
Indicele hiperglicemic	24	1,29		24	0,92		24	1,16		24	1,20		20	1,25			
Indicele hipoglicemic	24	1,06		24	1,0		24	1,0		24	1,08		20	1,07			
HOMA	24	4,86	1,4	24	3,47	0,541	24	3,84	7,02	24	2,96	0,28	20	2,28	0,28	1,05	> 0,05

Tabelul 8

Explorări hormonale

Profilul hormonal	I			II			III			IV			V			F	P
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Insulină serică	24	23,36	6,72	24	17,22	3,02	24	16,77	6,95	24	14,27	1,12	20	11,44	1,39	1,04	> 0,05
Adrenalină serică	24	4,78	2,30	24	2,49	0,18	24	3,17	0,22	24	2,08	0,04	20	2,53	0,10	1,01	> 0,05
Noradrenalină serică	24	46,40	21,77	24	7,97	1,38	24	18,75	5,62	24	8,11	0,53	20	6,03	0,41	2,67	< 0,05
Leptină	24	16,29	6,75	24	10,91	2,75	24	9,26	1,57	24	7,10	1,02	20	3,92	0,31	1,72	> 0,05
Adrenalină în urină	24	108,15	11,96	24	84,93	8,04	24	88,94	6,72	24	68,14	4,57	20	33,68	4,73	12,26	< 0,01
Noradrenalină în urină	24	268,70	22,52	24	267,62	30,76	24	242,46	21,15	24	172,31	12,30	20	130,10	10,60	9,31	< 0,01

atestă majorări semnificative în special în loturile I, III, unde se înregistrează sporirea, în medie de 1,5 – 2 ori, a concentrației de adrenalină: de la 2,53 nmol/l în lotul martor până la 4,77 nmol/l – în lotul I și 3,17nmol/l- lotul III, care se caracterizează prin prezența valorilor majorate ale tensiunii arteriale. De asemenea, s-au înregistrat valori elevate ale adrenalinei urinare de la 33,68 nmol/l în lotul martor până la 108,2 nmol/l în lotul I de pacienți obezi și hipertensivi și 88,9 nmol/l în lotul III de copii supraponderali și hipertensivi.

Rezultatele obținute pentru concentrația noradrenalinei serice constată o majorare evidentă la pacienții din lotul I, care sunt obezi și hipertensivi: de la 6,03 nmol/l lotul martor până la 46,4 nmol/l în lotul experimental. Diferențele și semnificația statistică a acestor constatări este concludentă, același lucru se poate afirma și despre datele ce reflectă adrenalina și noradrenalina în urină.

Valorile obținute pentru nivelul de leptină în ser atestă o majorare, comparativ cu lotul martor, însă sporirea este mai semnificativă în lotul I, unde valoarea leptinei este de 16,29 ng/ml, lotul II (10,91 ng/ml) și lotul III (9,26 ng/ml) (în lotul martor 3,92 ng/ml) (tab. 8).

### Concluzii

1. La circa 80% dintre copiii incluși în cercetare s-a constatat o anamneză eredocolaterală agravată prin patologii cardiovasculare și la ~ 40% din ei prin obezitate, în asocieri cu factorii de risc modificabili (sedentarism, alimentație hipercalorică și neechilibrată, stres cronic familial și social, prezența deprinderilor dăunătoare cum ar fi tabagismul și consumul de alcool în familie).

2. Indiferent de circumstanțele cărora se expun, copiii examinați nu au prezentat schimbări semnificative ale metabolismului glucidic și lipidic ceea ce nu exclude inițierea dismetaboliilor în etapele imediat următoare vârstei de copil și adolescent.

3. Indicele de insulinorezistență – HOMA-IR s-a constatat ușor majorat în lotul I (4,86) și III (3,84) de studiu, comparativ cu lotul de control.

4. Leptina serică s-a constatat elevată în lotul I (16,29) și III (9,26) de studiu, în comparație cu lotul de referință (3,92), ceea ce nu exclude implicarea leptinei în verigile patogenetice ale HTA și obezității.

5. Catecolaminele serice și urinare s-au determinat semnificativ elevate în lotul I și III, ceea ce confirmă implicarea sistemului nervos simpatic în realizarea HTA.

### Bibliografie

1. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. *BMJ*. 2000;320:1-6.
2. Donohoue PA. *Energy Metabolism and Obesity. Research and Clinical Applications*. New Jersey Totowa: Humana Press Inc, 2008.
3. Gonçalves Campana Erika Maria, Brandão Andréa Araújo, Pozzan Roberto. Blood Pressure in Young Individuals as a Cardiovascular Risk Marker. *The Rio de Janeiro study Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):608-615.
4. Falaschetti Emanuela, Hingorani Aroon D, Alexander Jones, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. *European Heart Journal*. 2010;23.
5. Yoon Esther Y, Davis Matthew M, Rocchini Albert, et al. Medical management of children with primary hypertension by pediatric subspecialist. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:147-153.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation on the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative Itracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
7. Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):144-7.
8. Li R, Alpert BS, Walker SS, et al. Longitudinal relationship of parental hypertension with body mass index, blood pressure and cardiovascular reactivity in children. *J Pediatr*. 2007;150:498-502.
9. Messiah SE, Arheart KL, Lipshultz SE, et al. Body mass index, waist circumference, and cardiovascular risk factors in adolescents. *J Pediatr*. 2008;153(6):845-50.
10. McCrindle BW. Will childhood obesity lead to an epidemic of premature cardiovascular disease? *Evid Based Cardiovasc Med*. 2006;10(2):71-4.
11. Pastucha D, Talafa V, Jana Malincikova, et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood- a pilot study, biomed pap med fac univ palacky olomouc czech repub. *Journal of human hypertension*. 2010;24:652-658.
12. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119:628-47.
13. Skelton JA, Cook SR, Auinger P, et al. Prevalence and Trends of Severe Obesity Among US Children and Adolescents. Academic Pediatric Association Published by Elsevier Inc. 2009.
14. Skelton JA, Cook SR, Auinger P, et al. Prevalence and Trends of Severe Obesity Among US Children and Adolescents. Academic Pediatric Association Published by Elsevier Inc. 2009.
15. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Всероссийское научное общество кардиологов Ассоциация детских кардиологов России, 2008.



## Unele aspecte epidemiologice ale hepatitelor virale B, C și D acute în municipiul Chișinău

\*C. Rimiș, L. Spinei

School of Public Health in Management, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
194B, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: costel\_r@yahoo.com. Manuscript received October 31, 2012; revised December 15, 2012

### Some of the epidemiological aspects of the acute viral hepatitis B, C and D in the Chisinau municipium

This article presents the results of the retrospective study on the epidemiology of parenteral viral hepatitis B, C and D in Chisinau municipium, in the period of 1992-2011 years. The dynamic of the epidemic process of the acute parenteral viral hepatitis in the mentioned period has a continuous reduction trend. The incidence rate of viral hepatitis B decreased from 88.9 cases to 100.000 pop. in 1992 to 3.2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> in 2011, viral hepatitis C – from 8<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> to 2.4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> and viral hepatitis D – from 2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> to 0.1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, respectively. The detailed analysis has been done on 511 cases of acute viral hepatitis recorded in the period of 2006-2011 years. The most affected age group was the 18-29 years old (128<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>). The highest intensity of the epidemic process of the parenteral viral hepatitis was determined in the suburban area (towns and rural places), where the incidence rate constitutes 78<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. The immunization program of the newborns and risk groups has to continue and the nonspecific activities (blood safety, injection safety, qualitative health services) has to be ensured, also the information of the population regarding the epidemiological situation and prophylactic measures has to be provided.

**Key words:** epidemiology, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, incidence rate, risk factors.

### Некоторые эпидемиологические аспекты острых вирусных гепатитов В, С и D в муниципии Кишинэу

В статье представлены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости острыми вирусными гепатитами в Кишинэу в период 1992-2011 гг. В ходе исследования был проведен детальный анализ 511 случаев заболевания острыми вирусными гепатитами, выявленных в период 2006 – 2011 гг. В результате анализа было выявлено, что динамика заболеваемости острыми парентеральными вирусными гепатитами у населения муниципии в указанный период имеет непрерывную тенденцию к снижению. Таким образом, уровень заболеваемости вирусным гепатитом В снизился от 88,9 случаев на 100 тыс. населения, зарегистрированных в 1992 году, до 3,2 случая на 100 тыс. населения к 2011 году, заболеваемость вирусным гепатитом С в 1992 году составила 8,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, а к 2011 её уровень снизился до 2,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Та же тенденция коснулась и вирусного гепатита D, уровень заболеваемости которого, в том же периоде, изменился от 2,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> до 0,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, соответственно. Наивысшие показатели заболеваемости острыми вирусными гепатитами были выявлены в возрастной группе 18-29 лет (128<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) среди сельских жителей и населения пригородов муниципии (78<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>). В указанной эпидемиологической обстановке существует необходимость в продолжение проведения программ по иммунизации новорожденных детей и лиц с высокой степенью риска инфицирования, мероприятий неспецифического характера по обеспечению безопасности медицинских манипуляций, в том числе при гемотрансфузиях, а также оказания квалифицированной медицинской помощи и информирование населения относительно эпидемиологической ситуации.

**Ключевые слова:** эпидемиология, гепатит В, гепатит С, гепатит D, заболеваемость, факторы риска.

### Actualitate

Hepatitele virale B și C reprezintă una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la nivel global, cauzând circa un milion de decese în fiecare an. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează numărul persoanelor infectate cu virusurile B și C în prezent la circa 500 de milioane, afirmând că una din trei persoane au fost vreodată supuse riscului de infectare cu acestea.

Peste 2 miliarde de persoane din populația globului au contractat infecția cu virusul hepatitei B (VHB), dintre care 350-400 de milioane au rămas cu infecție cronică. Rata de cronicizare a infecțiilor virale hepatice, provocate de virusul B, se estimează la 15-25% [1]. Infecțiozitatea VHB este de 100 de ori mai mare față de virusul hepatitei C (VHC) și virusul imunodeficienței umane (HIV), însă evoluția infecției cu VHB depinde în mare măsură de vârstă. Astfel, cea mai mare probabilitate de a dezvolta o hepatită cronică cu VHB o au copiii infectați în primul an de viață, riscul constituind circa 90%, copiii infectați la vârsta de până la cinci ani au un risc de cronicizare între 30-50%, iar adulții de circa 25,0%. Un fapt favorabil ar fi că la circa 90,0% dintre persoanele adulte, care au contractat infecția cu VHB, poate avea loc seroconversia

AgHBs în anti-HBs cu eliminarea de virus și obținerea imunității post – infecție [1].

Actualmente, se estimează că în lume circa 3,0% din populație este afectată de VHC. Anual, la nivel mondial, circa 4 milioane de persoane se infectează cu VHC, iar circa 150 de milioane de persoane sunt purtători cronici de acest virus. La rândul său, hepatita virală C (HVC) în 80-90% cazuri evoluează spre cronicizare. Totodată, prezintă o evoluție mai severă (comparativ cu hepatita virală B (HVB), manifestată prin riscul mai înalt de dezvoltare a cirozei hepatice (CH) și a carcinomului hepatocelular (CHC) (risc de trei ori mai mare de dezvoltare a acestor complicații versus VHB) în lipsa unui remediu eficient de profilaxie [2].

În pofida faptului că virusul hepatitei virale D (VHD) este unul „defect” și poate produce un proces infecțios doar în prezența antigenului de suprafață a VHB-AgHBs, această patologie, de asemenea, are o importanță semnificativă pentru sănătatea publică la nivel mondial. OMS estimează anual în lume circa 10 milioane de persoane infectate cu VHD. Studiile epidemiologice contemporane, întreprinse în diverse zone geografice, au demonstrat că asocierea între VHB și VHD este variabilă și constituie în medie 30,0% [3, 4]. În Republica

Moldova, anti-HD sumar se înregistrează la circa 20,0% din donatorii de sânge – purtători de AgHBs [7].

Anual, în diferite zone geografice, virusurile hepatice produc peste 100 de mii cazuri de hepatite fulminante, circa 400 de mii cazuri de hepatită cronică (HC), 700 de mii cazuri cu CH și circa 300 de mii cazuri de CHC, cauzând peste 600 de mii cazuri de deces [1, 2].

Conform studiului efectuat de Euro CDC în anul 2010, rata mortalității prin CHC, înregistrată în Europa, variază la populația de gen feminin de la 0,3 cazuri la 100 de mii populație ( $^{\circ}/_{0000}$ ) în Suedia la  $5,3^{\circ}/_{0000}$ , în Bulgaria, iar în populația de gen masculin de la  $0,7^{\circ}/_{0000}$  în Suedia la  $8,0^{\circ}/_{0000}$  în Bulgaria. Rata mortalității ca urmare a CH, înregistrată în Europa, de asemenea, variază la populația de gen feminin de la  $1,0^{\circ}/_{0000}$  în Malta la  $20,9^{\circ}/_{0000}$  în Ungaria, iar în populația de gen masculin de la  $4,4^{\circ}/_{0000}$  în Olanda la  $68,3^{\circ}/_{0000}$  în Ungaria. Cauzele principale de deces prin CHC sunt VHB, VHC și consumul abuziv de alcool [5].

### Material și metode

Studiul realizat este descriptiv, după volumul eșantionului integral, în care au fost analizate unele aspecte epidemiologice ale hepatitelor virale B, C și D, înregistrate în mun. Chișinău în perioada anilor 1992-2011. Ca material de studiu au fost folosite anchetele epidemiologice și datele statistice selectate din Buletinele epidemiologice anuale. Pentru analiza materialului au fost utilizate: metoda epidemiologică descriptivă, statistică și analitică.

### Rezultate și discuții

În pofida faptului, că în Republica Moldova acoperirea cu vaccin anti-HVB a nou născuților este mai mare de 95,0% și în nivelul morbidității prin HVB sunt înregistrate careva progrese, problema HVB mai rămâne a fi o prioritate de sănătate publică. Actualmente, Republica Moldova poate fi calificată ca o zonă cu endemicitate medie (frecvența decelării AgHBs variază între de 2-7%, riscul de infectare pe parcursul vieții este de 20-60% pentru toate grupurile de populație) [6].

Analiza epidemiologică a procesului epidemic al HVB acută în mun. Chișinău în perioada anilor 1992-2011 a demonstrat, că dinamica incidenței are o tendință de scădere continuă. Se constată faptul că, în anul 1992, rata incidenței prin HVB acută a constituit  $88,9^{\circ}/_{0000}$ , ceea ce depășește aproximativ de două ori incidența înregistrată la nivel de republică, de  $47,8^{\circ}/_{0000}$ . În anii următori indicele incidenței prin HVB acute în municipiul Chișinău s-a redus treptat, atingând valoarea de  $3,2^{\circ}/_{0000}$  în anul 2011, înregistrându-se o scădere de 96,4% și fiind, practic, egală cu indicele la nivel republican – de  $2,6^{\circ}/_{0000}$  (fig. 1).

Deși incidența HVD a avut valori mult mai mici în comparație cu rata incidenței prin HVB, dinamica procesului epidemic prin HVD acută în municipiul Chișinău în perioada anilor 1992-2011 a evoluat cu oscilații nesemnificative. Astfel, de la începutul înregistrării a HVD, incidența a sporit de la  $2,0^{\circ}/_{0000}$  în anul 1992 până la 7,0 la 100 de mii populație în

anul 1996, după care aceasta s-a redus până la  $0,1^{\circ}/_{0000}$  către anul 2011 (fig. 2).

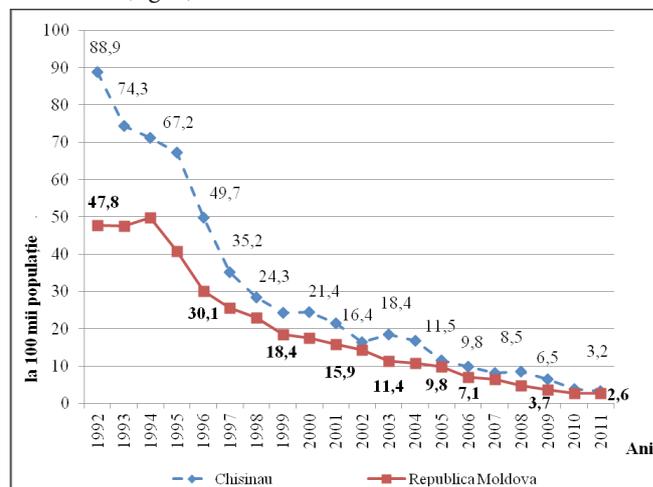


Fig. 1. Dinamica morbidității prin hepatita virală B acută în Republica Moldova și mun. Chișinău, aa. 1992-2011.

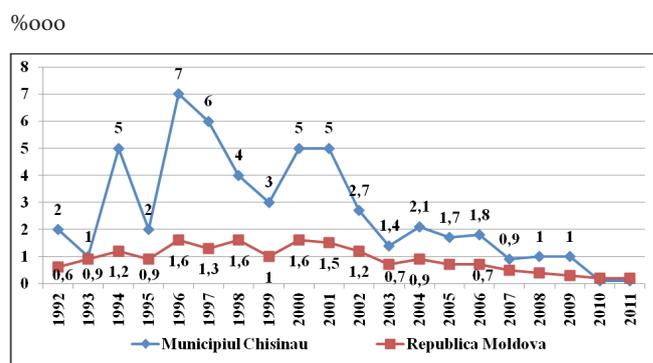


Fig. 2. Dinamica morbidității prin hepatita virală D acută în Republica Moldova și mun. Chișinău, aa. 1992-2011.

Datorită implementării Programelor Naționale de imunizare și de combatere și profilaxie a hepatitelor virale B, C și D, în ultimii ani și, în special, a vaccinării contra VHB în Republica Moldova, indicele morbidității prin hepatita virală B acută s-a redus de la  $49,9^{\circ}/_{0000}$ , înregistrate în anul 1994, până la  $2,6^{\circ}/_{0000}$  în anul 2011, iar în mun. Chișinău de la  $74,3^{\circ}/_{0000}$  la  $3,2^{\circ}/_{0000}$  respectiv (fig. 1). O reducere semnificativă a nivelului de morbiditate s-a constatat și în populația copiilor, numărul cazurilor înregistrate, reducându-se la cazuri unice în ultimii cinci ani. Astfel, dacă în anul 1992 rata incidenței prin HVB acută la copii, în Republica Moldova a fost de  $63,2^{\circ}/_{0000}$ , atunci în anul 2011 acest indice a constituit doar  $0,8^{\circ}/_{0000}$ . Dinamica procesului epidemic prin HVB acută la copii în mun. Chișinău a înregistrat aceeași tendință de scădere, de la  $37,2^{\circ}/_{0000}$  în anul 1992 la  $0,07^{\circ}/_{0000}$  în anul 2011 (fig. 3).

Lipsa vaccinului contra HVC la nivel mondial face situația epidemiologică prin această patologie în țară mai gravă, ponderea populației infectate cu VHC în populația generală constituind circa 5,0%, iar la 4,3% din donatorii voluntari de sânge se detectează anticorpi anti – HCV [3]. Evidența statistică a HVC acută în Republica Moldova a început în

anul 1992, când au fost înregistrate 1,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. În mun. Chișinău procesul epidemic al acestei infecții a început destul de intens, înregistrându-se 8,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, în anul 1992 și dublându-se în următorii cinci ani, în anul 1997 în municipiu au fost declarate deja 16<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Începând cu anul 1997, în dinamica morbidității a fost înregistrată o reducere continuă, ajungând la valoarea de 2,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> în anul 2011, ceea ce depășește puțin indicele pe republică (1,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>). De menționat, că pe parcursul anilor 1992 – 2002, morbiditatea prin HVC acută în mun. Chișinău a fost dublu – triplu mai mare comparativ cu cea la nivel de țară, iar începând cu anul 2003, valorile incidenței au fost relativ fără diferențe semnificative, încadrându-se între 2 – 5 cazuri la 100 de mii populație (fig. 4).

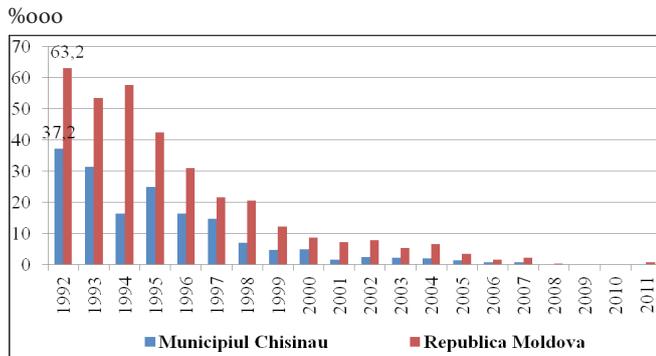


Fig. 3. Dinamica morbidității prin hepatita virală B acută la copiii (0-17 ani) în Republica Moldova și mun. Chișinău, aa. 1992-2011.

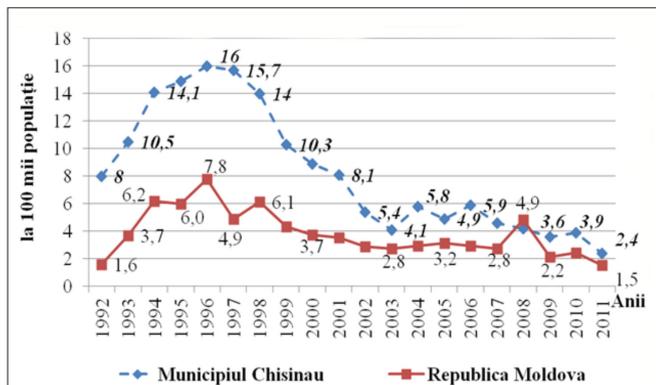


Fig. 4. Dinamica morbidității prin hepatită virală C acută în Republica Moldova și mun. Chișinău, aa. 1992-2011.

La analiza detaliată a situației epidemiologice prin hepatitele virale parenterale acute în mun. Chișinău, pe parcursul anilor 2006-2011, constatăm că în această perioadă au fost înregistrate 511 cazuri de hepatită virală acută B, C și D, ceea ce constituie o incidență de 65,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. În structura cazurilor cumulative de hepatită virală acută, înregistrate în perioada de referință în municipiu, HVB acută a constituit 54,0% (277 de cazuri), HVC – 37,0% (190 de cazuri) și HVD – 4,0% (44 de cazuri) (fig. 5). Analiza morbidității prin aceste maladii, în funcție de genul pacienților, a demonstrat faptul reparti-zării, practic, uniforme a cazurilor de hepatite în populația de gen feminin și în cea de gen masculin, constituind 48,0% și 52,0%, respectiv.

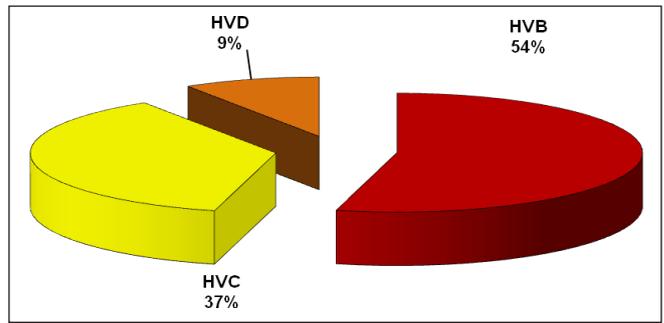


Fig. 5. Structura cazurilor cumulative de hepatite virale parenterale acute în mun. Chișinău, aa. 2006-2011.

Evaluând morbiditatea prin hepatitele virale acute parenterale în mun. Chișinău, în diferite segmente de vârstă, putem afirma că, în perioada anilor 2006-2011, cel mai afectat grup de vârstă a fost 18-29 de ani, rata incidenței cumulative fiind de 128,3<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Ponderea HVB acute în acest segment de vârstă a constituit 72,0%, iar cota parte a HVC acute a fost de 18,0%. Odată cu înaintarea în vârstă a pacienților, nivelul incidenței scade ușor, astfel, în grupul de vârstă de 30-39 de ani, nivelul morbidității constituie 64,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. De menționat faptul, că în acest grup ponderea HVB și HVC este practic egală și constituie circa 40,0%. În celelalte grupuri de vârstă, începând cu 40-49 de ani, în segmentul 50-59 de ani și în populația mai mare de 60 de ani prevalează HVC cu 67,0%, 69,0% și 79,0% respectiv. La pacienții cu vârsta între 40-49 de ani intensitatea procesului epidemic constituie 45,8<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> și precedează grupul de vârstă de 50-59 de ani, unde indicele intensiv este de 51,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. În grupul persoanelor cu vârsta mai mare de 60 de ani a fost înregistrată o incidență a hepatitelor virale acute parenterale de 34,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Cel mai redus indice al morbidității prin hepatite parenterale a fost înregistrat la copiii (grupul de vârstă de 0-17 ani), unde indicele intensiv a constituit circa 13,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, iar ponderea HVB și HVC a fost practic egală, constituind circa 45,0% fiecare (fig. 6).

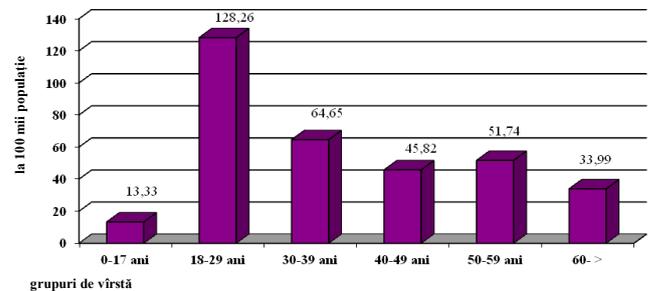


Fig. 6. Distribuția morbidității prin hepatite virale parenterale în diferite grupuri de vârstă în mun. Chișinău, aa. 2006-2011.

Analizând factorii și căile probabile de transmitere a hepatitelor virale B, C și D în mun. Chișinău, în perioada anilor 2006-2011, am remarcat calea artificială de transmitere, care prevalează nesemnificativ și a fost înregistrată la 48,0% din pacienți. Calea naturală a fost înregistrată la 45,0% din pacienți, iar în 7,0% cazuri calea de transmitere a infecției nu a fost stabilită (fig. 7).

Evaluarea factorilor de transmitere a demonstrat că, în structura cazurilor cu calea probabilă de transmitere artificială, manipulațiile medicale dețin o pondere de 85,0%, inclusiv o pondere mai mare având manipulațiile stomatologice – 32,0% din cazuri, intervențiile chirurgicale – 22,0%, manipulațiile ginecologice – 16,0%, injecțiile – 11,0%, intervențiile endoscopice – 8,0%, colectarea sângelui și transfuzia de sânge și alte componente – circa 8,0% și profesională – 3,0%.

În aproximativ 15,0% din totalul formelor acute de HV, infectarea a avut loc ca urmare a manipulațiilor paramedicale, cum ar fi: manipulații în saloanele de frumusețe (manichiură, pedichiură) – 48,0%, utilizarea drogurilor cu administrare parenterală (UDI), căreia îi revine cota de 38,0% și cca 14,0% sunt pe contul altor manipulații, cum ar fi autotrătatamentul la domiciliu.

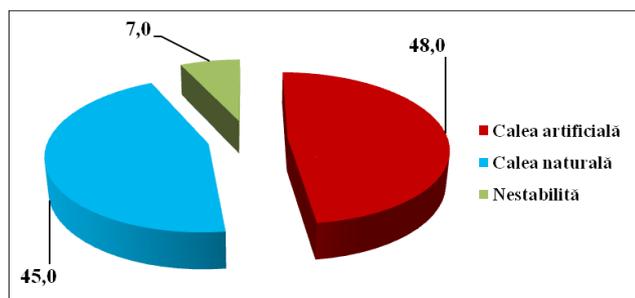


Fig. 7. Structura cazurilor de hepatite virale B, C și D în mun. Chișinău, aa. 2006-2011, în funcție de calea probabilă de transmitere.

Din numărul total de cazuri de hepatite virale cu transmitere pe cale naturală, cea mai mare cotă parte le revine persoanelor infectate ca urmare a practicării raporturilor sexuale neprotejate. Ponderele acestei căi (sexuală neprotejată) este de circa 70,0%. Transmiterea infecției pe cale habituală în cadrul focarelor cu purtători cronici sau bolnavi de hepatită cronică a avut loc în circa 29,0% cazuri cu transmitere naturală. Transmiterea hepatitelor virale pe cale verticală, de la mame purtătoare sau bolnave cronic la descendenți a fost înregistrată doar într-un singur caz (în anul 2006), cota parte a acestuia constituind mai puțin de 1%. În ultimii patru ani, cazuri cu transmitere materno-fetală a virusurilor nu au fost înregistrate. Ca urmare a analizei situației epidemiologice pe sectoarele mun. Chișinău, s-a constatat că în perioada anilor 2006-2011 cea mai mare intensitate a procesului epidemic prin hepatitele virale B, C și D a fost înregistrată în suburbiile municipiului (orașele și zona rurală), unde indicele intensiv a înregistrat nivelul de circa 78,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> (fig. 8).

De menționat faptul, că între sectoarele orașului Chișinău nu există diferențe semnificative în incidența prin hepatitele virale parenterale, totodată, indicatori mai mari sunt înregistrați în sectoarele Buiucani și Ciocana și constituie a câte 64,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> în fiecare sector. În sectorul Râșcani morbiditatea a înregistrat 59,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, iar în sectorul Botanica – 56,8<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Cea mai mică incidență prin hepatite virale parenterale se înregistrează în sectorul Centru al capitalei – 44,1 cazuri la 100 de mii populație.

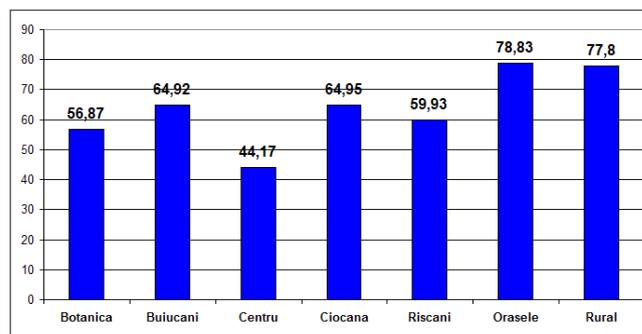


Fig. 8. Distribuția cazurilor de hepatite virale parenterale B, C și D pe sectoare, mun. Chișinău, aa. 2006-2011.

Reieșind din cele expuse anterior, pentru combaterea hepatitelor virale B, C și D în mun. Chișinău este necesară continuarea imunizării nou-născuților și a persoanelor cu comportament cu risc înalt de infectare (lucrătorii medicali de profil chirurgical, obstetrico-ginecologic, stomatologic; persoanele care au contact cu purtători cronici ai AgHBs sau bolnavi de hepatită virală cronică B) contra hepatitei virale B.

Pentru prevenirea hepatitelor virale parenterale, în special a HVC, este important de a promova respectarea și implementarea măsurilor de profilaxie nespecifică (securitatea sângelui donat, securitatea manipulațiilor medicale, siguranța serviciilor de deservire socială) și, nu în ultimul rând, familiarizarea populației cu situația epidemiologică și măsurile de profilaxie a maladiilor menționate.

## Concluzii

1. Dinamica procesului epidemic prin hepatitele virale B, C și D acute în municipiul Chișinău, în perioada anilor 1992-2011, are o tendință de scădere continuă. Rata incidenței prin HVB în anul 2011 a constituit 3,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> față de 88,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, înregistrate în anul 1992, prin HVC – 2,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> față de 8,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, iar prin HVD – 0,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> față de 7,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> respectiv.

2. În structura hepatitelor virale parenterale acute, înregistrate în municipiul Chișinău, predomină HVB cu 54,0% din numărul total de hepatite parenterale.

3. Cel mai afectat de hepatitele virale parenterale acute a fost grupul de vârstă de 18 – 29 de ani, cu o rată a incidenței de 128,3 cazuri la 100 de mii populație.

4. Cea mai mare intensitate a procesului epidemic la hepatitele virale parenterale acute a fost determinată în suburbiile municipiului (orașele și zona rurală), unde indicele intensiv a înregistrat nivelul de circa 78<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Cele mai afectate zone ale orașului Chișinău sunt sectoarele Buiucani și Ciocana a câte 64,9 cazuri la 100 de mii populație.

5. În perioada de studiu, în transmiterea hepatitelor virale B, C și D acute a predominat calea artificială de transmitere cu 48,0% din numărul total de cazuri.

## Bibliografie

- Hepatitis B guide. WHO/CDS/CSR/LYO. 2002;2.
- Hepatitis C guide. WHO/CDS/CSR/LYO. 2003.

3. Dumbrava V-T, Tofan-Scutaru L, Holban T. Protocol clinic național. Hepatita cronică virală C la adult. Chișinău, 2012.
4. Hepatitis Delta guide. WHO/CDS/CSR/LYO. 2001;1.
5. ECDC-European Centre for Disease Prevention and Control report. Hepatitis B and C in the EU neighborhoods: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm, 2010.
6. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012 – 2016, aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova, nr.90 din 13.02.2012. Monitorul Oficial; 34-37 din 17.02.2012.
7. Pântea V, Maximenco E. Protocol clinic național. Hepatita virală D acută la adult. Chișinău, 2009.



## Генетическое исследование фенилкетонурии в Хачмазском районе Азербайджанской Республики

\*Т. А. Аскерова, В. И. Ягубова, Ф. Д. Гусейнова, Ш. И. Гасанова, Г. А. Велиева

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

\*Corresponding author: hajhafiz@mail.ru. Manuscript received November 22, 2012; revised December 15, 2012

### \*T. A. Askerova, V. I. Yaqubova, F. D. Huseynova, Sh. I. Hasanova, G. A. Veliyeva Genetically study of phenilketonuria in Khachmaz district of Azerbaijan Republic

Phenilketonuria (PKU) – is hereditary disease, with autosome-recessive type of inheritance associated with deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PheH) necessary for the conversion of phenylalanine to tyrosine. Phenilketonuria is one of the metabolic disorders, usually leading to hardy oligofreniya. Phenilketonuria is observed in European countries, mainly in Russia, Turkey with high pregnancy in prevalence. Since Turkey is close to us on the social-cultural, medical aspects, on structure and pregnancy of some disease, it is assumed that the spread of this disease in Azerbaijan can be high. The aim of our study is the diagnose phenilketonuria in the population of Khachmaz region of Azerbaijan. For determination of level of phenilalanine among in habitants of Khachmaz district was held immunenzyme analysis of blood in 93 persons. In 10 children was determined higher amount of phenilalanine in blood. From 10 determined patients in 6 was found heterozygote carriage of phenilketonuria. Investigation of families of the patients confirmed hereditary character of this illness. Phenotypical and genetic frequency of spread of phenyl in this district of Azerbaijan Republic was determined.

**Key words:** genetically study, phenilketonuria.

### Реферат

Фенилкетонурия (ФКУ) это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), необходимого для перехода фенилаланина в тирозин. Фенилкетонурия из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний обмена веществ, как правило ведущее к тяжелой олигофрении. Фенилкетонурия наблюдается в Европейских случаях, в основном в России, в Турции с большей частотой распространенности. Так как Турция близка нам по социально-культурным, медицинским аспектам, структуре и частоте многих заболеваний, предполагаем, что распространение данной патологии в Азербайджане также может быть высоким. Целью нашего исследования является диагностика фенилкетонурии среди населения Хачмазского района Азербайджанской Республики. Для определения уровня фенилаланина среди жителей Хачмазского района был проведен иммуноферментный анализ крови у 93 лиц. У 10 (10,8%) детей выявлено повышенное количество фенилаланина в крови. Из 10 выявленных больных у 6 было определено гетерозиготное носительство фенилаланина. Обследование семей выявленных больных подтвердил наследственный характер заболевания. Были установлены фенотипические и генные частоты распространения фенилкетонурии в этом районе Азербайджанской Республики.

**Ключевые слова:** генетическое исследование, фенилкетонурия.

### Введение

Наследственная патология аминокислотного обмена является одним из этиологических факторов возникновения умственной отсталости. Так, из 36 известных наследственных дефектов аминокислотного обмена, характеризующихся гиперсекрецией аминокислот, 24 сопровождаются развитием умственной отсталости. В ходе проведения массовых биохимических обследований, имеющих целью выявление наследственных дефектов обмена среди умственно отсталых больных, была обнаружена высокая отягощенность этого контингента генерализованными аминоацидуриями [2, 6].

Фенилкетонурия (ФКУ) это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), необходимого для перехода фенилаланина в тирозин. В результате, в организме накапливается фенилаланин и недоокисленные продукты его обмена, с мочой выделяется большое количество фенилпировиноградной кислоты (классическая ФКУ) [1, 3, 4, 6]. В литературе описываются случаи стойкого повышения фенилаланина в крови больных при отсутствии фенилпировиноградной кислоты в моче под разными названиями – «атипичная

ФКУ», «мягкая ФКУ», «гиперфенилаланинемия (ГФА)» [13, 14, 15].

ФКУ из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний обмена веществ, как правило, ведущее к тяжелой олигофрении. В европейских странах встречается с частотой в среднем 1:10000, следовательно каждый 50-й носитель гена ФКУ [7]. По данным неонатального скрининга за последние годы, частота ФКУ в России 1:6000 [5]. В разных странах встречаемость ФКУ очень неодинакова – от практически полного отсутствия заболевания в Финляндии (1:100000) до частоты его порядка 1:1400 в некоторых районах Ирландии, поэтому резко отличается и удельный вес ФКУ среди всех олигофрений [12]. Неблагоприятна обстановка и в Турции, где ФКУ распространена с частотой 1:2600 у новорожденных [8]. По данным Азербайджанского исследователя, среди 90 обследованных новорожденных, фенотипическая частота фенилкетонурии составила 1,4% [10]. Так как Турция близка нам по социально-культурным медицинским аспектам, структуре и частоте многих заболеваний, предполагаем, что распространение данной патологии в Азербайджане также может быть высокой. Ранняя диагностика и своевременное лечение облегчают течение и предотвращают тяжелые последствия болезни.

**Целью** нашего исследования является диагностика ФКУ среди населения Хачмазского района Азербайджанской республики.

#### Материал и методы

Нами было проведено количественное определение фенилаланина в крови у 93 лиц (83 женщин и 10 мужчин) азербайджанской национальности Хачмазского района. Среди обследованных – 85% лиц проживали в этом районе, 15% обследованных были жителями Худатского, Кусарского, Шабранского и Кубинского районов. Возраст обследованных был от 7 до 39 лет. Пробы периферической крови взяты с использованием специальной фильтровальной бумаги (S & S 903). Уровень фенилаланина определяли с помощью набора реактивов «NEO-PKU ELISA» КИТ набор фирмы «Kimia». Проводили количественный иммуноферментный анализ, принцип которого основан на ферментном определении содержания фенилаланина. При этом, используется дегидрогеназа фенилаланина и промежуточная система акцептора электрона, чтобы сделать его приемлемым для колориметрического измерения. Данные измерения осуществляли на иммуноферментном планшетном анализаторе STST FAX (США).

#### Результаты и обсуждение

По результатам биохимического обследования 93 лиц было выявлено, что у 10 (10,8%) был установлен повышенный уровень ГФА. Нормальное содержание фенилаланина в крови до 4 мг%.

71 (76,3%) обследованных лиц с нормальной концентрацией фенилаланина в крови составили контрольную группу. А лица с ГФА, согласно полученным результатам, были распределены нами на 3 группы.

В первой группе показатель фенилаланина составил 8,75 мг% (максимальный 8,6 мг%, минимальный 5,1 мг%). Проведенный опрос обследованных выявил, что большинство использовало в пищу продукты богатые фенилаланином. Эту группу мы отнесли к атипичной форме ГФА. Согласно существующей классификации, ГФА имеет различные формы проявления: от классической ФКУ до персистирующей, бессимптомной ГФА не требующей лечения, и транзиторной наследственной ГФА. Например, у недоношенных обследованных детей с задержкой в созревании печеночной фенилаланин-гидроксилазной системы зафиксированы случаи ГФА, вызванные дефицитом фермента переаминирование фенилаланина [6, 7]. Во второй группе, минимальное содержание фенилаланина в крови было равно 9,7 мг%, максимальное – 11,5 мг%. Большинство исследователей считают, что для типичной, классической ФКУ характерна концентрация фенилаланина в крови выше 20 мг% [2].

Если учесть, что каждая популяция отличается по своим географическим параметрам и наследственным заболеваниям, то данный повышенный уровень фенилаланина характерен для населения этого района. Во второй группе, количество фенилаланина на 4,1 раз было больше по сравнению с контрольной группой. Эти группы мы отнесли к гетерозиготным носителям.

В третьей группе уровень фенилаланина был увеличен по сравнению с контрольной группой на 6,1 раз. Частота выявления ГФА среди мужского и женского пола было практически одинаковы. Семейно-генеалогический анализ подтвердил у выявленных гетерозиготное и гомозиготное носительство фенилкетонурии.

По результатам биохимического и генетического обследования среди 93 лиц было выявлено 4 гомозиготных, 6 гетерозиготных носителей гена фенилкетонурии. Концентрация фенилаланина у выявленных больных показана в таблице 1.

Таблица 1

#### Концентрация фенилаланина в крови обследованных больных

Группа обследованных	Количество лиц	Количество фенилаланина, мг%
Гомозиготные носители	4	15,9 ± 7,5
Гетерозиготные носители	6	10,7 ± 4,1
Контрольная группа	83	7,57 ± 2,5
Итого	93	34,1 ± 14,1

Как видно из таблицы, концентрация фенилаланина у гомозиготных носителей увеличена в 2,1 раза, у гетерозиготных – в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

Нами было исследована фенотипическая и генная частота фенилаланина среди выявленных лиц в Хачмазском районе. В таблице 2 указаны фенотипические и генные частоты различных форм носительства фенилаланина.

Как видно из таблицы, частота гена ФКУ варьировала

Таблица 2

Фенотипическая и генная частота фенилаланина в Хачмазском районе

Генетические формы фенилкетонурии	Количество обследованных	Количество фенилаланина, мг%	Фенотипическая частота, %	Генная частота
Контрольная группа	83	0,9 – 8,1 7,57	89,2	-
Гетерозиготы	6	9,7 – 11,5 10,7	6,45	0,1129
Гомозиготы	4	13,7 – 18,0 15,9	4,3	0,9301
Общая сумма	93	34,2	99,9	1,043

в пределах 0,1129-0,9301 соответственно. Наиболее высокие частоты ФКУ наблюдались среди гомозиготных больных 0,9301. Низкие частоты среди гетерозиготных – 0,1129.

Среди исследованных лиц идентифицировано гомозиготное состояние для ФКУ с фенотипической частотой 4,3%. Фенотипическая частота гетерозиготных носителей была выявлена в 6,45% случаях. Фенотипическая частота различных генетических форм ФКУ представлена на рисунке 1.

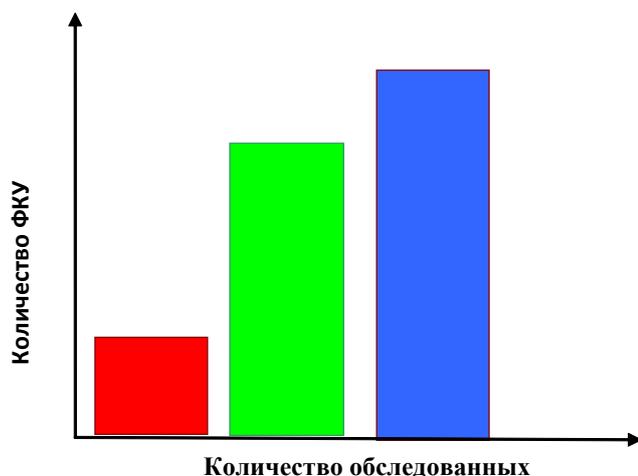


Рис. 1 Фенотипическая частота различных генетических форм ФКУ.

Для генеалогического исследования мутантных фенотипов ФКУ были составлены родословные из пробанда, родителей и сибсов пробанда (рис. 2). Следовательно, среди родителей и сибсов пробанда с аномальными формами ФКУ были проведены дополнительные исследования. Был повторно произведен набор капиллярной крови с последующим проведением анализа ФКУ.

Р. А. с гомозиготной формой ФКУ в Хачмазском районе: III – 1 отец пробанда – гетерозигота по ФКУ; III – 2 мать пробанда – гетерозигота по ФКУ; IV-3, IV-4 – сибсы пробанда – гетерозиготы по ФКУ; IV-2, IV-5 – нормальные сибсы пробанда. I-1, I-2, II-1, II-3,4, II-4 не

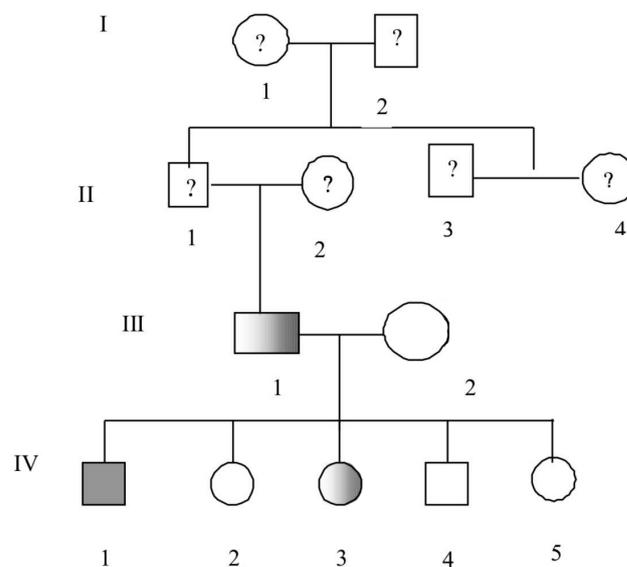


Рис. 2. Родословная семьи пробанда.

обследованные члены семьи пробанда.

Агрегационный анализ патологического гена ФКУ, проведенный на уровне родословной показал аутосомно-рецессивный тип наследования.

При семейно-генеалогическом анализе наблюдали горизонтальное распределение патологического гена, поражающего оба пола, как мужской, так и женский. У пробандов оба родителя генотипически гетерозиготы, фенотипически практически здоровы. Такое наследование характерно для аутосомно-рецессивного типа наследования.

**Выводы**

1. Идентифицированы генетические формы ФКУ среди населения Хачмазского района Азербайджанской Республики.
2. Фенотипическая частота фенилкетонурии среди гомозигот было 4,3%, у гетерозигот 6,45%.
3. Частота мутантного гена варьировала в пределах 0,1129-0,9301 соответственно.
4. Генеалогический анализ подтвердил аутосомно-рецессивный тип наследования ФКУ.

### Литература

1. Анненков ГА. Фенилкетонурия и гиперфенилаланинемия клинико-генетическая классификация 14 форм. *Невропатология и психиатрия*. 1984; 84(3):351-356.
2. Аскерова ТА. Справочник по генетическим болезням обмена. Баку: «Марс Принт», 2006;51-53.
3. Герасимова НС. Методы определения фенилаланина в плазме и в пятнах крови высушенных на бумаге. *Лабораторное дело*. 1986;3:38-45.
4. Гусейнли ЯС Аскерова ТА. Диагностическая значимость определения гиперфенилаланинемии у новорожденных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;7:18-20.
5. Денисова СН, Варамеева СН, Бушуева ТВ. Аллергические реакции и заболевания детей с фенилкетонурией. *Педиатрия*. 1998;4:38-42.
6. Сафронова ЕЕ, Рыбакова НА, Анненков ГА. Применение модифицированного метода Эйлинг для выявления гомо- и гетерозигот по гену фенилкетонурии. *Вопросы медицинской химии*. 1982;3:70-73.
7. Сергеева НА. Фенилкетонурия среди учащихся вспомогательных школ. *Казанский медицинский журнал*. 1983;4:383-384.
8. Коновалова НВ, Бошков АД, Ходунова АА. Из сборника тезисных докладов Российской Научно- практической конференции «Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней». Тула, 1997;57.
9. Цукерман ГЛ. Простой метод массового выявления фенилкетонурии. *Лабораторное дело*. 1985;6:326-327.
10. Штульман ДР, Левин ОС. *Неврология*. М: «Медпрессинформ», 2005;652-653.
11. Guldberg P, Neonrisken K, Sipila L. Phenylketonuria in a low incidence population molecular characterization of mutations in Finland. *Med Genet*. 1995;32(12):976-8.
12. Jervis GA. The clinical picture. In: Lyman F.L. (ed). Phenylketonuria. Springfield-Illinois, 1963;52.
13. Lee PJ, Ridaut D, Walker JH, et al. Maternal phenylketonuria. Report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Archives of disease in childhood*. 2005;90:143-146.
14. Levy HL, Albers S. Genetic screening of newborns. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2000;1:139-177.
15. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and firth defects. *Pediatrics*.2003;112(6 t2):1534-1536.

Благодарим Медицинский Центр Тофигоглу Хачмазского района за оказанную помощь при проведении этих исследований.

## Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuoni

I. Corețchi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" 27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: yanosh.k@mail.ru. Manuscript received November 08, 2012; revised December 15, 2012

### Safety of isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea

The purpose of this study was to determine the safety of a new derivative of alkylisothiourea – isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea, by identifying its systemic toxicity and reproductive toxicity (embryonic and fetotoxic actions recorded in the antenatal and postnatal periods of development). LD<sub>50</sub> of researched substance was 352.3 mg/kg in rats, and 569.24 mg/kg in mice. Intraperitoneal administration of alkylisothiourea derivative to rats at a dose of 20 mg/kg for 30 days did not result in the development of any toxic symptoms. Isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea, when administered to rats at doses of 20 mg/kg and 60 mg/kg from the first to the 19th day of pregnancy, has no negative impact on its course and has no embryotoxic effects.

**Key words:** Isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea, LD<sub>50</sub>, general toxic effect, embryotoxicity.

### Безопасность изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевины

Целью данного исследования явилось определение безопасности нового производного алкилизотиомочевины – изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевины, путём выявления его общетоксического действия и репродуктивной токсичности (изучение эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемых в антенатальном и постнатальном периодах развития). ЛД<sub>50</sub> изученного вещества составила 352,3 мг/кг у крыс и 569,24 мг/кг у мышей. Внутривентральное введение производного алкилизотиомочевины крысам в дозе 20 мг/кг на протяжении 30 дней не привело к развитию каких-либо токсических проявлений. Изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевина, при введении крысам в дозах 20 мг/кг и 60 мг/кг с первого по 19-й день беременности, не оказывает отрицательного влияния на её протекание и не обладает эмбриотоксическим действием.

**Ключевые слова:** изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевина, ЛД<sub>50</sub>, обще-токсическое действие, эмбриотоксичность.

### Introducere

Problema tratamentului hipotensiunilor arteriale acute rămâne a fi una actuală, dată fiind incidența înaltă, pericolul iminent pentru viața pacientului și dificultățile managementului lor [1, 2]. Tratamentul hipotensiunilor arteriale acute prevede, de rând cu alte măsuri, și utilizarea frecventă

a medicamentelor vasoconstrictoare, numărul cărora este limitat la adrenomimetice (epinefrină, fenilefrină, efedrină) și peptide vasoactive (angiotensinamidă). În același timp, dezavantajele pe care le posedă acestea – necesitatea administrării repetate intravenoase sau în perfuzii, acțiunea negativă asupra metabolismului, echilibrului acido-bazic și electrolitic

al organismului, favorizarea dezvoltării aritmiilor cardiace [1], limitează semnificativ utilizarea lor. Elaborarea și implementarea noilor substanțe vasoconstrictoare musculotrope, a derivaților izotioureici și alchilzotioureici (izoturon, difetur, metiferon), care posedă unele avantaje față de adrenomimetice, nu provoacă aritmii, dereglări ale metabolismului, echilibrului acido-bazic, micșorează consumul oxigenului de către organism, au durată lungă de acțiune (1-1,5 ore) și este posibilă administrarea lor pe diverse căi, a constituit un nou pas în tratamentul hipertensiunilor arteriale acute [3]. Izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniu (profetur) reprezintă un nou derivat alchilzotioureic cu proprietăți vasoconstrictoare musculotrope [4, 5]. Această cercetare are ca scop evaluarea inofensivității izopropilfosfit-S-izopropilzotiuronului.

### Material și metode

Pentru realizarea scopului propus s-a recurs la cercetarea acțiunii toxice generale și toxicității reproductive a substanței: determinarea dozelor letale (minimă, medie și maximă); determinarea sensibilității organelor și sistemelor funcționale față de profetur; studiul dozodependenței efectelor toxice, cercetarea acțiunii embriotoxice și teratogene a substanței la administrarea în perioada prenatală.

Toxicitatea acută [6] a profeturului s-a cercetat prin administrarea unimomentană intraperitoneală a substanței la 2 specii de animale – șobolani (96 de animale) și șoareci (72 de animale). Vârsta și masa corporală, conform indicațiilor respective [6], a constituit pentru șoareci 2-3 luni și 18-22 de grame, iar pentru șobolani – 2,5-4 luni și 150-240 de grame. Cu 12 ore până la administrarea substanțelor și după administrare hrana a fost suspendată. Substanța cercetată a fost administrată intraperitoneal, dizolvată în prealabil în ser fiziologic în volum ce nu depășea 1 ml pentru șoareci și 3 ml pentru șobolani. Animalelor din loturile de control li s-a administrat același volum de ser fiziologic.

Doza maximă tolerată (DMT) a fost stabilită ca cea mai mare doză de substanță, la care nu a decedat nici un animal din lotul respectiv. Doza letală absolută ( $DL_{100}$ ) a fost stabilită ca cea mai mică doză de substanță, la care au decedat toate animalele din lotul respectiv.

Supravegherea s-a efectuat până la dispariția manifestărilor toxice sau decesul animalelor, cu evidențierea modificărilor în comportament, a caracterului și intensității activității motorii, coordonării mișcărilor, reactivității la stimulii externi (lumină, sunet), a stării tegumentelor și mucoaselor, activității respiratorii. A fost apreciat vizual tabloul clinic al intoxicației.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu utilizarea probit-analizei [7].

În cercetarea inofensivității profeturului la administrarea cronică [6] au fost incluși 20 de șobolani albi, cu vârsta cuprinsă între 3-4 luni și masa corporală 180-260 de grame. În ziua debutului experienței, animalele au fost cântărite și repartizate în 2 loturi – câte 5 femele și 5 masculi în lot. La primul lot li s-a administrat profetur în doză medie terapeutică, recomandată pentru utilizare [6] – 20 mg/kg pe parcursul a 30 de zile, iar lotul 2 a fost de control.

Preparatul evaluat a fost administrat zilnic, la aceeași oră, intraperitoneal, dizolvat în prealabil în 3 ml soluție clorură de sodiu de 0,9%. Animalelor din lotul de control li s-a administrat aceeași cantitate de vehicul. Durata experienței a constituit 30 de zile.

Pe parcursul studiului, animalele au fost supuse observărilor zilnice, evidențiindu-se comportamentul (activitatea motorie, consumul hranei și apei, reactivitatea la stimulii externi), modificările în aspectul exterior (starea învelișului pilos, a tegumentelor, mucoaselor). De asemenea, pe parcursul experienței (săptămânal) animalele au fost cântărite.

La finele experienței, de la 4 șobolani din fiecare lot s-a colectat sânge pentru analiza biochimică (ALAT, AsAT, fosfataza alcalină, ureea, bilirubina totală, glucoza, colesterolul total, proteina totală, albumina). Toate animalele au fost sacrificate și supuse aprecierii macro- și microscopice a stării organelor interne.

Cercetarea toxicității reproductive a substanței, conform recomandărilor respective [6], s-a efectuat prin administrarea zilnică intraperitoneală la șobolani, de la prima la a 19-a zi de sarcină, în două doze – 20 mg/kg (egală cu doza medie terapeutică preconizată pentru utilizare) și 60 mg/kg, dizolvată în 2 ml ser fiziologic. Animalelor din lotul de control li s-a administrat același volum de excipient. Pe parcursul cercetării, starea și comportamentul animalelor au fost supravegheate zilnic, o dată la 7 zile au fost cântărite. La a 20-a zi de sarcină animalele au fost eutanasiate. În calitate de indici ai embriotoxicității au servit: mortalitatea embrionară în perioadele de pre- și postimplantare, malformațiile de dezvoltare, reținerea generală a dezvoltării feților. Mortalitatea în perioada de preimplantare s-a apreciat după diferența dintre numărul de corpuri galbene și locuri de implantare, mortalitatea în perioada de postimplantare – după diferența dintre numărul de corpuri galbene și numărul de feți vii. De asemenea, la o parte din feți s-a studiat scheletul și organele interne pentru depistarea acțiunii teratogene a substanței.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu utilizarea programului „BioStat 2008 Professional”.

### Rezultate

DMT a profeturului pentru șobolani a constituit 275 mg/kg, iar la șoareci – 475 mg/kg.  $DL_{100}$  pentru șobolani a fost de 450 mg/kg, pentru șoareci – 650 mg/kg.

Ulterior, pentru determinarea  $LD_{50}$ , s-au administrat următoarele succesiuni de doze: 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450 mg/kg – la șobolani și 475, 500, 525, 575, 625, 650 mg/kg – la șoricea.

În experimentele de cercetare a toxicității acute a izopropilfosfit-S-izopropilzotiuronului, imediat după administrarea acestuia, animalele deveneau inhibate, apatice, nu reacționau la stimulii sonori și tactili de intensitate inițial moderată, și ulterior, înaltă. Aceste manifestări erau mai puțin exprimate sau lipseau în loturile cu doza de 475, 500 mg/kg la șoareci și 275, 300 mg/kg la șobolani și deveneau mai pronunțate odată cu majorarea dozelor până la 650 și, respectiv, 450 mg/kg. La unii șobolani în grupurile, în care profeturul s-a administrat în

doze de 400, 425 și 450 mg/kg s-au determinat crize convulsive tonice, durata lor fiind de 3-7 sec. Concomitent cu majorarea dozei administrate, convulsiile se instalau mai precoce, durata intervalului dintre crizele convulsive se micșora până la 3 min. Treptat unele animale deveneau ataxice, frecvența respiratorie se micșora, respirația devenea superficială și survenea decesul.

În baza rezultatelor obținute s-a calculat LD<sub>50</sub>. Astfel, LD<sub>50</sub> pentru profetur constituie 569,24 mg/kg la șoareci și 352,3 mg/kg la șobolani (tab. 1).

Administrarea intraperitoneală zilnică a profeturului pe parcursul a 30 de zile nu s-a soldat cu decese în lotul cercetat.

Modificări esențiale ale comportamentului animalelor nu s-au semnalat, poziția animalelor – normală, activitatea motorie – fără modificări, reacționarea la excitanții fiziologici (zgomot și lumină) a animalelor din loturile supuse experimentului nu se deosebea de lotul martor. Modificări

Tabelul 1

Aprecierea statistică a toxicității acute a profeturului

PARAMETRII STATISTICI	DOZA PROFETURULUI	
	Șoareci	Șobolani
LD <sub>50</sub> (mg/kg) M ± m	569,2 ± 11,9	352,3 ± 7,7
Limita inferioară a LD <sub>50</sub>	546,74	337
Limita superioară a LD <sub>50</sub>	591,74	367,5
LD <sub>10</sub> (mg/kg)	499	293
LD <sub>16</sub> (mg/kg)	514,4	306,2
LD <sub>84</sub> (mg/kg)	624	398,2
LD <sub>100</sub> (mg/kg)	651	421,3
p	< 0,05	< 0,05

Tabelul 2

Evoluția masei corporale (grame) a șobolanilor la studiul toxicității cronice

Parametrii statistici	Control (ser fiziologic)			Profetur 20 mg/kg		
	Inițial	14 zile	30 de zile	Inițial	14 zile	30 de zile
M ± m	267 ± 18,4	280 ± 26,2	285 ± 24	242,3 ± 2,1	246,1 ± 7	240,5 ± 6,4

în utilizarea apei și alimentelor nu s-au constatat. Dereglări neurologice de excitație exagerată sau sedare nu s-a depistat. Blana șobolanilor – curată, cu luciu, mucoasele pal – roze.

Efectuând analiza masei corporale la animalele, incluse în experiență, în dinamică nu s-au determinat modificări pronunțate ale ponderii, comparativ cu lotul de control (tab. 2).

Organele supuse analizei macro- și microscopice au fost: plămâni, inima, ficatul, splina, rinichii, tubul digestiv, ovarele și suprarenalele. La explorarea macro- și microscopice a organelor la animalele din lotul cercetat, aspectul lor nu s-a deosebit de cel al lotului martor (fig. 1).

Analiza biochimică a sângelui șobolanilor din lotul supus cercetării nu a prezentat deosebiri statistic semnificative față de lotul de control (tab. 3).

Tabelul 3

Modificările parametrilor biochimici la determinarea toxicității cronice a profeturului

Indici biochimici	Control (ser fiziologic)	Profetur 20 mg/kg
AIAT (UI)	77 ± 3,5	77 ± 8,97
AsAT (UI)	280,75 ± 32,3	257,5 ± 41,24
Fosfataza alcalină (UI/L)	574 ± 84	455,5 ± 49,9
Ureea (mmol/l)	6,7 ± 2,78	13,77 ± 3,07
Bilirubina totală (μmol/L)	10,95 ± 1,35	10,95 ± 0,7
Glucoza (mmol/l)	6,9 ± 0,57	6,1 ± 0,61
Colesterolul total (mmol/l)	1,55 ± 0,1	2 ± 0,16
Proteina totală (g/l)	57,25 ± 3,4	75,5 ± 6,3
Albumina (g/l)	32,5 ± 2,17	32 ± 2,08

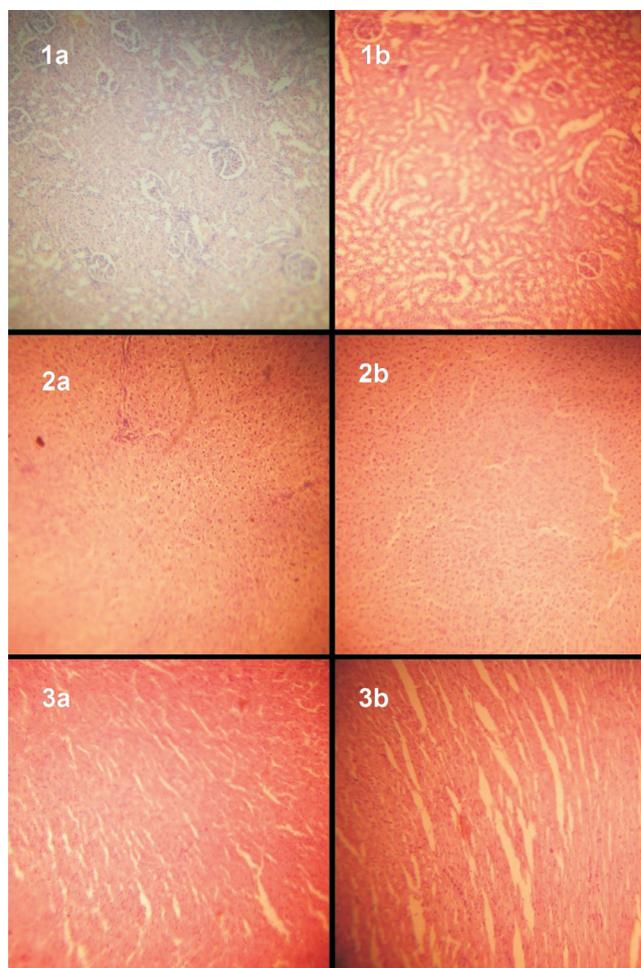


Fig. 1. Aspectul microscopic al rinichilor (1), ficatului (2) și miocardului (3) la administrarea profeturului în doza de 20 mg/kg (a) și în lotul martor (b).

Tabelul 4

## Cercetarea acțiunii embriotoxice a profeturului la administrarea intraperitoneală la șobolani

Indicii cercetați	Profetur		Control (ser fiziologic)
	20 mg/kg	60 mg/kg	
Nr femelelor gravide	10	10	10
Nr corpurilor galbene	14,3 ± 1,9	14 ± 2,1	13,9 ± 2,4
Nr locurilor de implantare	13,2 ± 1,5	13,4 ± 2,2	13,3 ± 2,3
Nr feți vii	12,8 ± 1,5	12,8 ± 1,7	12,7 ± 1,9
Nr resorbții	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5
Nr feți morți	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,7
Mortalitatea la etapa de preimplantare (%)	7,4	4,3	4,1
Mortalitatea la etapa de postimplantare (%)	3,02	4	4,1
Greutatea feților (grame)	3,2 ± 0,29	3,2 ± 0,28	3,3 ± 0,25

Notă: deosebiri statistic nesemnificative.

La cercetarea acțiunii embriotoxice a profeturului, administrat intraperitoneal la șobolani, adausul ponderal la femelele gravide n-a înregistrat careva diferențe semnificative statistic între loturile de cercetate și de control (fig. 2).

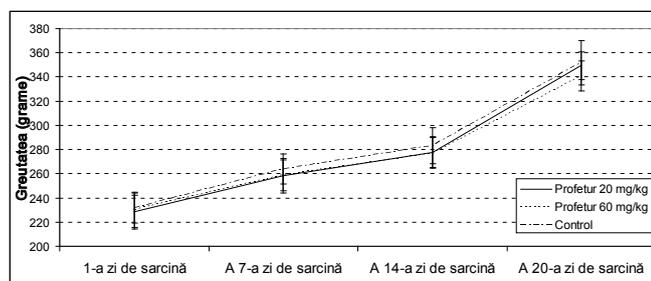


Fig. 2. Evoluția masei corporale a femelelor gravide.

În toate loturile supuse studiului, dereglări în dezvoltarea embrionilor nu s-au determinat – membranele fetale erau dezvoltate normal, lichidul amniotic – transparent, placenta bine vascularizată, fără sclerozări. La deschiderea membranelor fetale și secționarea cordonului ombilical la feți apărea respirația spontană. Tegumentele erau roze, ochii și urechile – acoperite. La cercetarea morfologică a feților nu s-au depistat anomalii externe, ale scheletului și organelor interne. Greutatea feților în loturile cercetate nu se deosebea de control și a constituit în mediu 3,2 ± 0,3 (tab. 4).

De asemenea, nu s-au semnalat deosebiri semnificative ale numărului de feți per femelă, acesta fiind de 12,8 ± 1,5 în lotul, la care profeturul s-a administrat în doza de 20 mg/kg, 12,8 ± 1,7 la administrarea profeturului în doza de 60 mg/kg și 12,7 ± 1,9 în lotul martor. Cazurile de mortalitate a feților au fost unice – 3,02% în lotul, la care profeturul s-a adminis-

trat în doza de 20 mg/kg, 4% la administrarea substanței în doza de 60 mg/kg și 4,1% în lotul de control. Mortalitatea în perioadele de preimplantare și postimplantare nu este semnificativă statistic (tab. 4).

### Concluzii

În baza cercetărilor efectuate s-a constatat:

1. LD<sub>50</sub> a profeturului pentru șoareci este de 569,24 mg/kg, iar pentru șobolani – 352,3 mg/kg;
2. administrarea intraperitoneală a profeturului în doza de 20 mg/kg pe parcursul a 30 de zile nu determină careva manifestări toxice;
3. administrarea sistematică a profeturului nu exercită influență negativă asupra evoluției sarcinii la femelele de șobolani pe întreaga durată a sarcinii;
4. izopropilfosfit-S-izopropilzotiuuroniu, administrat în perioada antenatală, nu posedă acțiune embriotoxică.

### Bibliografie

1. Tintinalli Judith E, Stapczynski J, Stephan, Cline David M, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7e. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.
2. Гельфанд БР, Салтанов АИ. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Том 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Мухин ЕА, Гикавый ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинев: «Штиинца», 1983.
4. Stratu E, Ghicavii V, Todiraș M. Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioureici. Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. 1: Probleme medico-biologice și fundamentale, 2000.
5. Todiraș M. Interrelațiile dintre factorii vasomotorici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular: Teza de dr. hab. în medicină. Chișinău, 2006;224.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Второе изд., перераб. и доп. - М.: ОАО „Медицина”, 2005;832.
7. Stanton Glantz. Primer of Biostatistics: Sixth Edition, 2005.

## Rolul examenului fizic și ecografic în evaluarea preoperatorie a pacienților cu hernii inghinale

\*R. Targon, A. Bour, Gh. Lisnic

Course of Surgery of the Faculty of Dentistry, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
Central Clinical Military Hospital, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: romtargon@yahoo.com. Manuscript received November 12, 2012; revised December 12, 2012

### The use of physical and sonographic examination in the preoperative distinction of inguinal hernias

The aim of the study is to analyse the diagnostic accuracy of physical examination and color Doppler sonographic examination in the preoperative distinction of inguinal hernias. 368 consecutive patients with inguinal hernia received a clinical examination and preoperative diagnosis of the type of hernia. The coughing test was used to distinguish between direct, indirect and femoral hernia. In 277 cases the color Doppler ultrasound had been used to assist with case management. The criteria used for the diagnosis of inguinal hernia by ultrasound consisted of the finding of the hernial sac or a defect of the fascia transversalis on Valsalva maneuver. On color duplex exam the relationship between the inferior epigastric artery and hernial sac were examined. The data obtained were compared to the intra-operative findings. The accuracy of the physical examination for direct inguinal hernia was 88% for patients with palpable groin mass and 81% for non-palpable hernias. The accuracy of sonographic examination for direct inguinal hernia amounted 100% (palpable hernias) and 95% (non-palpable hernias). *Conclusions:* the ultrasound color duplex examination is a valuable tool in the preoperative non-invasive differentiation of inguinal hernias. The combined physical and sonographic exams may help classify groin hernias with great accuracy. The preoperative distinction of the hernia type helps to select the proper surgical procedure.

**Key words:** color duplex sonography, inguinal hernia, ultrasound.

### Возможности использования физикального осмотра и ультразвукового исследования паховой области в предоперационной оценке типа паховой грыжи

Целью данного исследования является анализ диагностических возможностей физикального осмотра и ультразвукового исследования в точной предоперационной диагностике и определении типа паховой грыжи.

В статье были проанализированы результаты физикального осмотра 368 пациентов с паховыми грыжами. Основным критерием в диагностике и определении типа паховой грыжи был симптом кашлевого толчка. У 277 пациентов после физикального осмотра было проведено ультразвуковое исследование паховой области в цветном доплеровском режиме. Основными критериями обнаружения грыжи при УЗИ были: обнаружение грыжевого мешка или дефекта поперечной фасции при осуществлении пробы Вальсальвы. Диагностическим критерием при определении типа паховой грыжи было отношение грыжевого мешка к нижней подвздошной артерии в режиме цветного доплеровского сканирования. Полученные данные сравнивали с интраоперационными результатами. Точность физикального осмотра при определении прямой паховой грыжи составила 88% у больных с грыжевыми опухолевидными выпячиваниями и 81% у больных с непальпируемой грыжей. Точность ультразвукового сканирования составила соответственно 100% для пальпируемых и 95% для непальпируемых грыж. Выводы: ультразвуковое исследование паховой области в цветном доплеровском режиме является весьма эффективным и весомым методом предоперационной неинвазивной дифференциальной диагностики паховых грыж. Предоперационная диагностика типа паховой грыжи может быть успешно использована в процессе выбора оптимального способа ее хирургической коррекции.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, сетчатый протез, ультразвуковое исследование.

### Introducere

Conceptul contemporan al tratamentului herniei inghinale la maturi prevede utilizarea în exclusivitate a procedurilor de refacere a peretelui posterior al canalului inghinal. În același timp, alegând procedeul de cură chirurgicală a herniei inghinale, chirurgul trebuie să selecteze unul dintre procedeele tisulare, dintre cele aloplastice care pot fi realizate într-o manieră deschisă sau laparoscopică. Selectarea tehnicii optime de hernioplastie presupune alegerea metodei de cură chirurgicală a herniei în funcție de varianta anatomică a defectului herniar. Desigur, starea definitivă a fasciei transversale, structurilor tendinoase ale peretelui posterior și dimensiunile triunghiului Hesselbach pot fi estimate doar intraoperator. În același timp, o atenție deosebită se acordă metodelor de explorare paraclinică la etapa preoperatorie. Evaluarea preoperatorie a pacienților este orientată spre identificarea particularităților anatomice ale herniei, ceea ce permite chirurgului să

obțină datele prezumtive despre gradul de afectare a peretelui posterior inghinal. Astfel, chirurgul va selecta procedeul de reconstrucție a canalului inghinal înainte de intervenția chirurgicală. Una din cele mai des utilizate metode de explorare paraclinică a regiunii inghinale la etapa preoperatorie este examenul ecografic [1, 2, 3, 4, 5].

**Scopul studiului:** evaluarea acurateții diagnostice a examenului clinic și celui ecografic în identificarea formelor anatomice ale herniilor inghinale.

### Material și metode

#### Caracteristica materialului clinic

În studiu au fost incluși 368 de pacienți cu diagnosticul hernie inghinală. Din cei 368 de bolnavi incluși în studiu, au fost 343 (93,21%) bărbați și 25 (6,79%) femei. Vârsta pacienților a variat de la 18 până la 72 de ani, constituind în medie  $31,78 \pm 12,13$  ani. La 308 din 368 de pacienți incluși

în studiu a fost prezentă o deformare pseudotumorală parietală cu caracteristici patognomonice ale acesteia. La 60 de pacienți cu hernii inghinale primare în stadii incipiente a fost prezent tabloul clinic cu predominarea durerilor în regiunea inghinală la efort, fără prezența tumefierilor herniare. Varietatea anatomică a herniei (directă sau indirectă) a fost apreciată în rezultatul inspecției și aprecierii poziției sacului herniar în funcție de raportul cu vasele epigastrice inferioare. Examenul fizic al regiunii inghinale a fost urmat de ecografia regiunii inghinale, cu identificarea reperelor anatomice importante: vaselor iliace, vaselor epigastrice inferioare, cordonului spermatic și ligamentului inghinal. Au fost identificate defectele în fascia transversă sau protruzii herniare. De asemenea, au fost înregistrate dimensiunile defectului peretelui posterior al canalului inghinal, forma și traiectul sacului herniar, poziția lui în funcție de raportul cu vasele epigastrice inferioare. Examenului ecografic pentru confirmarea diagnosticului herniei inghinale și determinarea variantei anatomice a herniei inghinale au fost supuși 277 de pacienți. Din 308 pacienți cu deformarea parietală pseudotumorală herniară au fost examinați ecografic 217 pacienți. Ecografia regiunii inghinale la pacienții cu hernii inghinale primare în stadii incipiente ( $n = 60$ ). Ulterior, pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical, cu identificarea intraoperatorie a tipului de hernie inghinală conform clasificării L. M. Nyhus. Datele examenului fizic și cel ecografic au fost comparate cu rezultatele obținute intraoperator.

#### Tehnica examenului fizic al regiunii inghinale

Examenul local al regiunii inghinale a fost efectuat obligatoriu atât în ortostatism, cât și în clinostatism. În timpul consultului, s-a depistat o deformare parietală în regiunea inghinală. Orientarea clinică cu privire la varietatea de hernii (directă sau indirectă) se poate realiza prin aprecierea deformării pseudotumorale parietale, în funcție de stadiul evolutiv, între orificiul inghinal superficial și hemiscrotul corespunzător. Deformarea pseudotumorală, produsă de hernia inghinală, este plasată clasic superior de linia lui Malgaigne, în timp ce deformarea produsă de hernia femurală, este situată sub această linie. După reducerea herniei, prezența pulsațiilor arterei epigastrice inferioare în interiorul canalului herniar (palparea lor pe partea medială a canalului) orientează spre o hernie oblică, în timp ce palparea pe partea laterală, orientează spre o hernie directă.

La pacienții cu hernii inghinale primare în stadii incipiente au predominat durerile în regiunea inghinală la efort, fără prezența tumefierilor herniare. Examenul fizic al canalului inghinal la acești pacienți a inclus proba de „impulsivitate la tuse”. Bolnavului în ortostatism i se cere să tușească în prezența vârfului indexului introdus în canalul herniar – se percepe „lovitura” viscerului în degetul explorator. Lovitura viscerului în vârful degetului arătător orientează spre o hernie oblică, în timp ce lovitura de-a lungul falangei distale a indexului examinatorului, orientează spre o hernie directă.

#### Examenul ecografic al regiunii inghinale

Examenul ecografic s-a efectuat cu utilizarea sonografului SONOLINE G40 (Siemens AG, Germania). A fost utilizat transductorul liniar VF10-5, cu o frecvență de 5-10 Mhz, examinarea efectuându-se în următoarele module: 2D (Brightness mode) și Doppler color (CD).

#### Tehnici de investigație ecografică

Investigația se desfășoară în poziție de decubit dorsal. Cu scopul identificării herniilor reductibile se recomandă efectuarea manevrei Valsalva. Aceasta reprezintă o probă respiratorie ce constă în efectuarea unei expirații forțate cu glota închisă, ceea ce asigură creșterea presiunii intraabdominale în timpul examenului ecografic. Reexaminarea în poziție ortostatică se recomandă atunci, când formațiunea herniară nu s-a vizualizat prin manevra Valsalva. Transductorul este poziționat de-a lungul axului ligamentului inghinal ortogonal punctului de origine a arterei epigastrice inferioare vaselor iliace (fig. 1, 2).

La bărbați, cordonul spermatic este vizualizat în plan longitudinal de la inelul intern al canalului inghinal. El este caracterizat ca o structură heterogenă hiperecogenă cu incluziuni hipoecogene, bine vascularizată. Ligamentul inghinal este vizualizat mai inferior de la inelul intern al canalului inghinal, se extinde de la osul iliac spre osul pubian, este o structură mai fibrilară și avasculară. Hernia indirectă se înregistrează ca o protruzie originară lateral de la a. epigastrică inferioară, cu extindere în planul inferior și medial spre tuberculul pubian (fig. 3). Pentru vizualizarea herniei directe transductorul este reamplasat medial de la artera epigastrică inferioară. Hernia directă este înregistrată în proiecția triunghiului Hesselbach și este rotundă (fig. 4). După evaluarea minuțioasă a regiunii inghinale, transductorul este amplasat inferior de linia Malgaigne, medial de vena femurală. Diagnosticarea ultrasonografică a herniei femurale este mai dificilă datorită dimensiunilor mici ale tumefierii herniare. De menționat că, în momentul efectuării manevrei Valsalva, vena femurală se dilată și poate imita sau ascunde apariția defectului herniar.

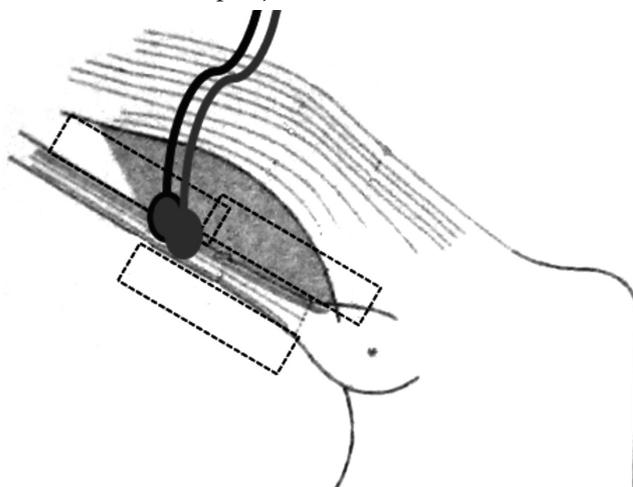


Fig. 1. Examenul ecografic al regiunii inghinale. Schema amplasării transductorului.

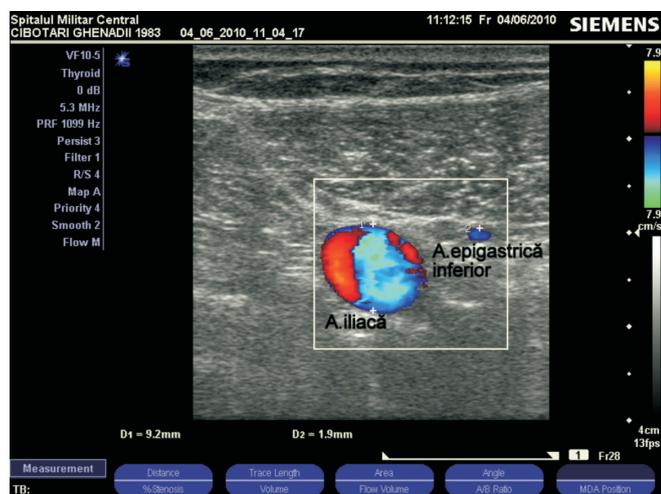


Fig. 2. Ecografia regiunii inghinale. Vasele iliace și a. epigastrică inferioară. Modul de examinare Doppler color.



Fig. 3. Ecografia regiunii inghinale. Hernie inghinală oblică. Modul de examinare 2D.



Fig. 4. Ecografia regiunii inghinale. Hernie inghinală directă. Modul de examinare 2D.

### Analiza statistică

Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă a examenului fizic și celui ecografic în diagnosticarea preoperatorie a varietăților anatomice ale

sacului herniar au fost calculate în conformitate cu formulele existente (fig. 5).

Examinarea	Diagnosticul intraoperator		
	Hernie directă	Hernie indirectă	Total
Hernie directă	A	B	a+b
Hernie indirectă	C	D	c+d
Total	a+c	b+d	N

SENSIBILITATE = $AP/(AP+FN)$	AP – adevărat pozitiv – A FP – fals pozitiv – B
SPECIFICITATE = $AN/(AN+FP)$	AN – adevărat negativ – D FN – fals negativ – C
VALOARE PREDICTIVĂ POZITIVĂ = $AP/test+ (AP+FP)$	
VALOARE PREDICTIVĂ NEGATIVĂ = $AN/test- (AN+FN)$	
ACURATEȚE = $concordanțe (AP + AN)/total (AP+FP+AN+FN)$	

Fig. 5. Formulele de calcul al sensibilității (Se), specificității (Sp), valorii predictive pozitive (PVP) și valorii predictive negative (NVP) în depistarea variantelor anatomice ale herniilor inghinale.

### Rezultate

#### Valoarea examenului clinic în diagnosticarea preoperatorie a varietăților anatomice ale sacului herniar

Evaluarea rezultatelor examenului fizic la pacienții cu hernii de dimensiuni mari (n = 308). Datele au fost prezentate separat pentru hernie unilaterală primară (n = 254), hernie unilaterală recidivantă (n = 27) și hernie inghinală bilaterală (n = 27). Evaluarea rezultatelor examenului fizic la 254 dintre pacienții cu hernie unilaterală a stabilit hernie directă în 81 din cazurile examinate, dintre ei numai 61 au fost confirmați intraoperator și 20 au fost determinate intraoperator ca hernii oblice, femurale sau combinate. În același timp, hernia oblică a fost diagnosticată preoperator la 171 dintre pacienții examinați, cea femurală – la 2 pacienți. Intraoperator, la 163 din ei s-a stabilit hernie oblică NI-NII-NIIIB, hernie femurală NIIIC sau hernie combinată (în pantalon). În 10 cazuri examinarea intraoperatorie a constatat hernie directă (tab. 1).

Astfel, sensibilitatea examenului fizic în depistarea herniei inghinale directe la pacienții cu tumefierea herniară unilaterală a constituit 85%, specificitatea – 89%, valoarea predictivă pozitivă – 75% și valoarea predictivă negativă – 94%. Trebuie de menționat faptul, că hernia femurală a fost diagnosticată corect preoperator doar în 2 cazuri din 4, cu sensibilitatea și specificitatea egală cu 50%. Deasemenea, niciuna din hernii nu au fost diagnosticate corect drept combinate (în pantalon) în baza examenului fizic, toate fiind apreciate la etapa preoperatorie ca hernii oblice. Hernii inghinale recidivante au fost diagnosticate în 27 cazuri, inclusiv 1 caz de hernie inghinală combinată cu hernie femurală (NIV + NIIIC).

Hernii inghinale bilaterale primare au fost depistate la

Tabelul 1

**Evaluarea rezultatelor examenului fizic al regiunii inghinale la 254 de pacienți cu hernie unilaterală (tumefierea herniară prezentă)**

Examenul fizic	Examenul intraoperator						
	(AP)	(FP)				Total	
Hernie directă NIIIA	Hernie directă NIIIA	Hernie oblică			Femurală	Combinată	
		NI	NII	NIIIB	NIIIC		
		16	2	2			
	61	20				81	
Hernie oblică, femurală	(FN)	(AN)					
	Hernie directă NIIIA	Hernie oblică			Femurală	Combinată	
		NI	NII	NIIIB	NIIIC		
		5	86	66	2	4	
10	163				173		
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>183</b>				<b>254</b>	

AP – adevărat pozitiv – A, FP – fals pozitiv – B, AN – adevărat negativ – D, FN – fals negativ – C.

24 de pacienți: directe bilaterale (n = 12), oblice bilaterale (n = 9) și în 3 cazuri hernia recidivantă a fost asociată cu hernia primară contralaterală. Aceste date au fost confirmate intraoperator doar în 15 cazuri. La 9 pacienți, în timpul operației au fost diagnosticate hernii asociate în diferite varietăți, dintre ei la 3 pacienți a fost diagnosticată hernie contralaterală ocultă doar în timpul hernioplastiei videoendoscopice.

Evaluarea examenului fizic al regiunii inghinale la pacienții cu hernii incipiente (n = 60)

Conform rezultatelor examenului intraoperator, la 19 (31,66%) pacienți a fost depistată hernia directă (N IIIa), hernia oblică externă a fost diagnosticată în 41 (68,33%) cazuri (NII). În rezultatul examenului fizic al regiunii inghinale 23 de pacienți au fost prezumtiv diagnosticați cu hernie directă, dintre ei numai 15 au fost confirmați intraoperator și 8 au fost determinate intraoperator ca hernii oblice. Totodată, 37 de pacienți în urma examenului fizic au fost prezumtiv diagnosticați cu hernie oblică. Intraoperator la 33 dintre ei au fost diagnosticate hernii inghinale oblice, în 4 cazuri, în

timpul intervenției chirurgicale, a fost depistată hernia directă (tab. 2).

Sensibilitatea examenului fizic în depistarea herniei inghinale directe în stadiul incipient a constituit 79%, specificitatea – 80%, valoarea predictivă pozitivă – 65% și valoarea predictivă negativă – 89%. Astfel, acuratețea examenului fizic a constituit 88% pentru hernii inghinale de dimensiuni mari și 81% pentru hernii în stadii incipiente.

**Valoarea examenului ecografic în diagnosticarea preoperatorie a varietăților anatomice ale sacului herniar**

Evaluarea rezultatelor examenului ecografic la 184 dintre pacienții cu hernie unilaterală a stabilit hernie directă în 38 din cazurile examinate, dintre ei numai 36 au fost confirmați intraoperator și 2 hernii au fost determinate intraoperator drept combinate. În același timp, hernie oblică a fost diagnosticată preoperator la 146 dintre pacienții examinați. Intraoperator, la 144 dintre ei s-a stabilit hernie oblică NI-NII-NIIIB, hernie combinată cu component femural – la 2 pacienți (tab. 3).

Astfel, sensibilitatea examenului ecografic în depistarea herniei inghinale directe la pacienți, tumefierea herniară unilaterală a constituit 100%, specificitatea – 99%, valoarea predictivă pozitivă – 95% și valoarea predictivă negativă – 100%. Hernii inghinale recidivante au fost diagnosticate în 16 cazuri, inclusiv 1 caz de hernie inghinală combinată cu hernie femurală (NIV + NIIIC). Hernii inghinale bilaterale primare au fost depistate la 17 pacienți. În toate cazurile, preoperator, la acești pacienți au fost diagnosticate hernii directe bilaterale (n = 6), oblice bilaterale (n = 7), hernii asociate în diferite variații (n = 4). Toate cazurile au fost confirmate intraoperator cu acuratețea de 100%.

Ecografia regiunii inghinale la pacienții cu hernii inghinale primare în stadii incipiente (n = 60) a relatat următoarele: hernie directă a fost diagnosticată în 19 cazuri, cea oblică în 41 cazuri. Din 19 hernii apreciate ca directe intraoperator

Tabelul 2

**Rezultatele examenului fizic al regiunii inghinale în diagnosticarea preoperatorie a variantei anatomice a herniei inghinale primare unilaterale la 60 de pacienți (tumefierea herniară absentă)**

Examenul fizic	Examenul intraoperator		
	Hernie directă	Hernie oblică	Total
Hernie directă	17 (AP)	8 (FP)	23
Hernie oblică	4 (FN)	35 (AN)	37
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>41</b>	<b>60</b>

AP – adevărat pozitiv – A, FP – fals pozitiv – B, AN – adevărat negativ – D, FN – fals negativ – C.

Tabelul 3

**Evaluarea rezultatelor examenului ecografic al regiunii inghinale la 184 de pacienți cu hernie unilaterală (tumefierea herniară prezentă)**

Examenul ecografic	Examenul intraoperator					Total
	(AP)	(FP)				
Hernie directă NIIIA	Hernie directă NIIIA	Hernie oblică			Combinată	
		NI	NII	NIIIB	2	
	36	2				38
Hernie oblică, femurală	(FN)	(AN)				
	Hernie directă NIIIA	Hernie oblică			Combinată cu NIIIC	
		NI	NII	NIIIB	2	
0	146				146	
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>148</b>				<b>184</b>

AP – adevărat pozitiv – A, FP – fals pozitiv – B, AN – adevărat negativ – D, FN – fals negativ – C.

s-au confirmat 17, în 2 cazuri intraoperator s-a stabilit hernie oblică. Hernia oblică a fost confirmată în 39 de cazuri din 41, iar la 2 pacienți a fost diagnosticată intraoperator hernia directă (tab. 4). Conform acestor date, sensibilitatea ecografiei în depistarea herniei inghinale directe a constituit 89%, specificitatea – 95%, valoarea predictivă pozitivă – 89%, valoarea predictivă negativă – 95%.

Tabelul 4

**Rezultatele ecografiei regiunii inghinale în diagnosticarea preoperatorie a variantei anatomice a herniei inghinale la 60 de pacienți (tumefierea herniară absentă)**

Examenul ecografic al regiunii inghinale	Examenul intraoperator		
	Hernie directă	Hernie oblică	Total
Hernie directă	17(AP)	2(FP)	19
Hernie oblică	2(FN)	39(AN)	41
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>41</b>	

AP- adevărat pozitiv – A, FP – fals pozitiv – B, AN – adevărat negativ – D, FN – fals negativ – C.

Așadar, utilizarea examinării ecografice a regiunii inghinale în regim duplex color asigură acuratețea înaltă în identificarea varietăților anatomice ale herniei inghinale la etapa preoperatorie. Acuratețea acestei examinări a constituit 100% pentru hernii inghinale de dimensiuni mari și 95% pentru herniile în stadii incipiente.

**Discuții**

Examenul fizic rămâne o metodă primară de diagnostic al herniei inghinale [1, 5, 7]. Conform datelor literaturii de specialitate, acuratețea examenului fizic al regiunii inghinale în diagnosticarea preoperatorie a varietăților anatomice de

hernie inghinală constituie 85% pentru hernii inghinale oblice, 64% pentru hernii directe și 39% pentru cele femurale [5]. Conform datelor studiului nostru, acuratețea examenului fizic constituie 88% pentru hernii inghinale de dimensiuni mari și 81% pentru hernii în stadii incipiente. În același timp, acuratețea examenului fizic în depistarea herniei femurale este mai joasă și constituie 50%. Astfel, acuratețea examenului fizic este mai joasă la pacienții cu hernii inghinale în stadii incipiente, când în tabloul clinic predomină dureri inghinale și tumefierea herniară este absentă. În aceste situații, examenul fizic trebuie să fie suplinit cu metode instrumentale de diagnostic, inclusiv examenul ecografic al regiunii inghinale, tomografia computerizată a abdomenului, imagistică prin rezonanța magnetică, herniografia și altele. Din cele menționate, examenul ecografic reprezintă o metodă neinvazivă, necostisitoare și disponibilă [1]. Conform datelor literaturii de specialitate, examenul ecografic este utilizat cu succes atât în stabilirea diagnosticului de hernie inghinală cât și în diagnosticarea preoperatorie a varietăților anatomice ale herniei inghinale [2, 4, 6]. În același timp, se menționează că sensibilitatea și specificitatea examenului ecografic al regiunii inghinale, în mare măsură, sunt dependente de chirurg. Utilizarea cu succes a ultrasonografiei în depistarea herniei inghinale este bazată pe expertiza în acest domeniu [3, 7]. Conform datelor din studiul nostru, acuratețea acestei examinări a constituit 100% pentru hernii inghinale de dimensiuni mari și 95% pentru hernii în stadii incipiente.

Unii autori afirmă că examinarea ecografică în dinamică poate fi utilizată în scopul de monitorizare activă a pacienților cu așa numită „hernie inghinală la sportivi”. Flaciditatea peretelui inghinal posterior și dilatarea inelului intern al canalului inghinal la sportivi, deseori, sunt asociate cu inghinodinia de efort în lipsa tumefierilor herniare. În cazurile de persistență a durerilor inghinale la aceste persoane este indicată hernio-

plastia „*tensor free*” [3, 4]. Varianta anatomică a herniei inghinale și dimensiunile defectului herniar pot influența asupra alegerii tehnicii de cură chirurgicală a herniei. Spre exemplu, tipul herniei și dimensiunile ei pot fi utilizate drept criterii de selecție a metodei de fixare a plasei chirurgicale în cadrul hernioplastiei laparoscopice. Se consideră că, în situațiile de prezență a herniei oblice, cu dimensiunile defectului până la 2 cm, plasa chirurgicală poate fi amplasată preperitoneal, fără fixarea ei cu agrafe sau sutură intracorporală. Între timp, prezența herniei directe cu diametrul defectului > 3-4 cm este o indicație pentru fixarea plasei chirurgicale cu agrafe, sutură intracorporală sau bioadezivi [8, 9].

### Concluzii

1. Examenul fizic combinat cu examenul ecografic al regiunii inghinale în regim duplex color asigură acuratețea înaltă în identificarea varietăților anatomice ale herniei inghinale la etapa preoperatorie.

2. Identificarea preoperatorie a formelor anatomice ale herniei inghinale poate fi utilizată în scopul selectării procedurii de hernioplastie.

### Bibliografie

1. Young J, Gilbert AI, Graham MF. The use of ultrasound in the diagnosis of abdominal wall hernias. *Hernia*. 2007;11:347-351.
2. Korenkov Michael. Color Duplex Sonography: Diagnostic Tool in the Differentiation of Inguinal Hernias. *Ultrasound Med*. 1999;18:565-568.
3. Orchard JW, Read JW, Neophyton J, et al. Groin pain associated with ultrasound finding of inguinal canal posterior wall deficiency in Australian Rules footballers. *Br J Sports Med*. 1998;32(2):134-139.
4. Jamadar David A. Sonography of inguinal region hernias. *AJR*. 2006;187:185-190.
5. Moreno-Egea A, Girela E, Canteras M, et al. Accuracy of clinical diagnosis of inguinal and femoral hernia and its usefulness for indicating laparoscopic surgery. *Hernia*. 2000;4(1):23-27.
6. Truong SN, Pfingsten F, Dreuw B, et al. Value of ultrasound in the diagnosis of undetermined findings in the abdominal wall and inguinal region. Expert Meeting on Hernia Surgery, St. Moritz, 1994. Basel: S Karger, 1995;29.
7. Simons MP. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2009;13:343-403.
8. Bittner R, Schmedt CG, Schwarz J, et al. Laparoscopic transperitoneal procedure for routine repair of groin hernia. *Br J Surg*. 2002;89(8):1062-1066.
9. Kapiris SA, Brough WA, Royston CM, et al. Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Hernia Repair. A 7-year two-center experience in 3017 patients. *Surg Endosc*. 2001;15:972-975.

## Impactul tratamentului cu distreptază la pacientele cu boală inflamatorie pelvină

Iu. Dondiuc, O. Cernețchi, T. Eșanu, \*V. Voloceai

Department of Obstetrics and Gynecology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
20, Melestiu Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: magna\_1983@yahoo.com. Manuscript received November 23, 2012; revised December 15, 2012

### The impact of treatment with Distreptaze in patients with inflammatory pelvic disease

**Introduction.** Chronic pelvic pain is a major cause for the patients presenting for a gynecological examination. However, the etiology may be related to sexual transmitted diseases. **Aim.** The improvement of chronic pelvic pain treatment with Distreptaza drug. **Material and methods:** Between February 2012-June 2012 a prospective observational study on 60 female with age 18-45 years old was conducted; patients came to our hospital for treatment A detailed questionnaire was used covering clinical data, the gynecological disease had an impact on quality of life. In half of patients was administrated Distreptaza. **Results:** The patients who took distreptaza had a better and a quicker result in their treatment. **Conclusion:** 1. The length of treatment of patient with PID who took Distreptaza diminished; 2. As the present study has not revealed any adverse effects due the usage of Distreptaza, it can be recommended for administration in ambulatory conditions out of hospital.

**Key words:** distreptaza, inflammatory pelvic disease.

### Результаты лечения дистрептазой у больных с хронической тазовой болезнью

**Введение.** Хроническая тазовая болезнь является основной причиной обращаемости пациентов для гинекологического обследования. Этиологически хроническая тазовая болезнь может быть связана с болезнями, которые передаются половым путем. **Цель.** Повышение качества лечения хронической тазовой болезни с помощью препарата дистрептаза. **Материал и методы.** В феврале-июне 2012 г. было проведено проспективное исследование, участницами которого стали 60 женщин в возрасте 18-45 лет. Все пациентки были госпитализированы и детально обследованы клинически. В результате тщательного проведения опроса было выявлено отрицательное воздействие гинекологической патологии на качество их жизни. 30 пациенткам было назначено лечение дистрептазой. **Результаты.** У пациенток, которые принимали дистрептазу, наблюдался лучший и более быстрый терапевтический эффект. **Выводы:** 1. Продолжительность периода лечения пациенток с хронической тазовой болезнью, которые принимали дистрептазу, уменьшилась. 2. В результате исследования не было выявлено побочных действий после приема дистрептазы. Таким образом, можно рекомендовать использование данного препарата в условиях амбулаторного лечения.

**Ключевые слова:** дистрептаза, тазовая болезнь.

### Actualitatea problemei

Sindromul dureros pelvin sau durerea cronică pelvină este considerată în mod tradițional ca fiind o afecțiune predominant de cauză ginecologică. Este definită de prezența durerii cu o durată mai mare de 6 luni și localizare sub nivelul ombilicului, durere care produce un anumit grad de dizabilitate funcțională sau necesită intervenție medicamentoasă sau chirurgicală [1].

În țările înalt dezvoltate, incidența anuală a bolii inflamatorii pelvine la femeile cu vârstă cuprinsă între 15-39 de ani este de 10-13/1000 femei, cu un *peak* de cca 20/1000 la vârsta de 20-24 de ani. Din anul 1960, o incidență destul de mare a fost observată în grupul de vârstă cuprinsă între 20-29 de ani. Incidența înaltă a BIP este corelată puternic cu prevalența bolilor sexual transmisibile, deși o fracție destul de mică a infecțiilor poate fi de origine endogenă. Femeile, care au suportat măcar o dată un episod de BIP, au un risc de 10 ori mai mare de a dezvolta o sarcină ectopică. Sterilitatea, ca o consecință a salpingitei cronice, este cuprinsă între 5,8-60%, în dependență de severitatea infecției și de vârsta femeii [2, 3].

Termenul „Boala inflamatorie pelvină”, de obicei, se referă la infecția ascendentă a endometriului și/sau a trompelor uterine. Aceste infecții uneori sunt considerate primare, adică apar spontan, de obicei sunt transmise pe cale sexuală, sau secundare, ca rezultat la o intervenție chirurgicală, inserare a unui dispozitiv intrauterin, iar în Statele Unite este considerată una din cauzele de bază ale survenirii unei sarcini ectopice [4].

Boala inflamatorie pelvină este, practic, în exclusivitate o patologie a femeilor active sexual și poate fi acută și cronică. Cea cronică, cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*, a devenit mai puțin întâlnită în țările înalt dezvoltate, cea mai des întâlnită este determinată de *Chlamydia trachomatis*.

Termenul boala inflamatorie pelvină a fost folosit pentru a descrie un grup întreg de infecții, care includ cervicite simple, endometrite, salpingite, pelvioperitonite, peritonite generalizate, perihepatite sau abcese pelvine. Aceste patologii includ infertilitatea, sarcina ectopică, determinate de afectare tubară, durere pelvină cronică și, uneori, boala inflamatorie pelvină recurentă. Uneori inflamația trompelor Fallope cauzează infertilitate la cca 13% dintre femeile care au suferit un singur episod de BIP și ajunge până la 75% la femeile care au suferit mai mult de 3 episoade [5].

Organizația Mondială a Sănătății a realizat un studiu în 25 de țări dezvoltate și subdezvoltate din lume și a determinat că infecția pelvină reprezintă un factor etiopatogenetic determinant în survenirea infertilității în proporție de până la 64%. În Republica Moldova incidența prin boala inflamatorie pelvină constituie 25% în structura maladiilor ginecologice.

**Scopul studiului:** optimizarea tratamentului salpingooforitelor în acutizare cu preparatul distreptaza.

### Material și metode

Au fost supuse studiului 30 de paciente (lotul de bază) cu salpingooforită cronică în acutizare, tratate în cadrul IMSP SCM nr. 1, secția ginecologie septică, în perioada februarie-

iunie 2012. Pacientele au fost informate despre criteriile de cercetare și tratamentul conform protocolului clinic.

Lotul de control a fost reprezentat, de asemenea, de 30 de paciente cu salpingooforită cronică în faza de acutizare. Ambele loturi au corespuns conform vârstei, anamnezei obstetrico-ginecologice, patologiei de bază și tabloului clinic. Toate pacientele au fost supuse examenului clinic obiectiv, bacteriologic, USG a organelor bazinului mic, au administrat terapie complexă, inclusiv: antibiotice, metronidazol, antimicotice, disensibilizante, dezintoxicante. În lotul de control, au fost incluse și preparate antiinflamatorii nesteroidiene [6].

În lotul de bază s-a utilizat distreptaza, care are efect antiinflamator, analgetic, antitrombotic și potențează accesul antibioticelor și preparatelor chimioterapeutice în focarul inflamator. În studiu s-a folosit schema de 7 zile de tratament.

Criteriile de bază ale tratamentului au fost: cuparea simptomelor clinice (sindromul dolo, febra, dereglările dizurice). Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat după metoda variațională, folosind criteriile Wilkson.

### Rezultate și discuții

Starea generală a pacientelor din lotul de bază a fost apreciată ca relativ satisfăcătoare. Pacientele au prezentat sindrom dolo în regiunea hipogastrică de diferită intensitate, care iradia în regiunea lombară (100%); febră, 37,4 și mai mult – 48%; slăbiciune generală, inapetență, scăderea capacității de muncă – 75,5%; dereglări de ciclu menstrual – 62,5%; dispareunie – 10%; dereglări disurice – 25%; leucoree muco – purulentă – 40%. Menarha s-a instalat la  $12,2 \pm 1,7$  ani. Durata menstruației cuprinsă între 3-7 zile; durata ciclului menstrual –  $28,5 \pm 1,5$  zile. Vârsta medie a debutului activității sexuale –  $18,3 \pm 1,7$  ani. Pacientele confirmă existența a cel puțin 2 parteneri sexuali. Prezența cel puțin a unei sarcini s-a constatat la 48,9% din paciente, au născut – 30% paciente. În lotul de bază cca 10 au folosit metode de contracepție: 4 – DIU, 3 – coitus întrerupt, 1 – spermicide, 2 – COC. Ectopii și/sau cervicite anterior depistate – 30%, 60% cazuri de endometrită, semnalate în antecedente (după naștere sau după avort). Dereglări ale funcției menstruale – 63,5%, sterilitate – 40%, sarcină ectopică la 4 paciente. Din patologiiile extragenitale, la pacientele din grupul de studiu a predominat patologia sistemului respirator, renal, tonsilita, colecistita.

Examenul obiectiv bimanual la 63,5% dintre pacientele lotului de bază a constatat anexe dureroase, la 21 – bilateral, la 5 – din dreapta, la 4 – din stânga. La examenul USG tumori ale bazinului mic nu s-au depistat. Semne ale inflamației seroase s-au manifestat prin prezența lichidului liber în cavitatea bazinului mic, ovarele mărite în dimensiuni cu chisturi foliculare mici, proces aderențial în bazinul mic.

Analiza generală a sângelui a constatat: leucocitele au variat de la  $(5,2-16,5) \times 10^9/l$  în lotul de bază și  $(9,5 \pm 3,0)$  în lotul de control; VSH crescut  $(14,1 \pm 3,5)$  mm/h. Analiza generală a urinei și biochimică a sângelui în limitele normei.

Studiul a constatat, că toate pacientele au manifestat un tablou clinic al salpingooforitei cronice în acutizare.

În perioada inițială a tratamentului, durata cupării pro-

cesului inflamator a fost egală în ambele loturi, dar începând cu ziua a 3-a, numărul pacienților cu dinamică pozitivă din lotul de bază a depășit lotul de control (63,5% și 35%). Administrarea distreptazei în terapia complexă a salpingooforitei în acutizare a favorizat evoluția clinică pozitivă și mai rapidă a patologiei.

După administrarea terapiei curative de 10 zile, s-a constatat o scădere a sindromului dolo­ri la cca 90% din pacientele lotului de bază, în comparație cu 65% în lotul de control. Paciente­le au remarcat ameliorarea stării generale și a somnului.

La examenul USG s-a constatat o reducere a volumului ovarelor. La examenul bimanual – dispariția sindromului dolo­ri.

Eficacitatea tratamentului a fost apreciată de către pacienți drept satisfăcătoare – 90%, bună – 7,2%. Aprecierea rezultatelor de cadrele medicale a fost: – satisfăcătoare – 80%, bună – 10%.

### Concluzii și recomandări

1. Obținerea efectului pozitiv în cazul administrării distreptazei în tratamentul bolii inflamatorii pelvine (dispariția rapidă a sindromului algic, micșorarea temperaturii corporale,

diminuarea în dimensiuni a ovarelor inflamate, normalizarea rezultatelor analizelor de laborator și USG) permit recomandarea pe larg a administrării acestui preparat.

2. Studiul nu a semnalat reacții adverse la utilizarea distreptazei și, de aceea, îl putem indica și în condiții de ambulator.

3. Durata tratamentului BIP cu distreptaza s-a diminuat, ceea ce permite administrarea lui mai largă.

### Bibliografie

1. Holmes KK. Pelvic Inflammatory Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. eds. Harrison Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:812-817.
2. Ory HW, and the Women Health Study. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: New perspectives. *Obstet Gynecol.* 1981;57:137.
3. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:707.
4. Westrom L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:880.
5. Burnakis TG, Hildebrandt NB. Pelvic Inflammatory Disease: a review with emphasis on antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis.* 1986;8:86.
6. Eschenbach DA. New concepts of obstetric and gynecologic infection. *Arch Intern Med.* 1982;142:2039.

## Возрастные особенности морфофункциональных изменений срединного возвышения нейрогипофиза на поздних стадиях развития экспериментального сахарного диабета

О. Я. Журакивская

Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University  
Ivano-Frankivsk, Ukraine

Corresponding author: perpetoua@mail.ru. Manuscript received November 22, 2012; revised December 15, 2012

O. Ya. Zhurakivska

### Age peculiarities of morphofunctional changes in median eminence of neurohypophysis at late stages of experimental diabetes mellitus

The development of peripheral axonopathy and decrease of relative density of neurosecretory granules in median eminence of neurohypophysis were noticed in 24-month-old animals on the 70<sup>th</sup> day of diabetes development on the background of high hyperglycemia, suggesting the lack of functional activity of the neurosecretory cells. Destructive processes in axons of the median eminence are less evident in 3-month-old animals on the background of hyperglycemia decrease, but relative density of neurosecretory granules is reduced as compared with the control. The development of diabetic microangiopathy is observed in animals of different age groups on the 70<sup>th</sup> day of diabetes mellitus on the background of hyperglycemia and high levels of glycosylated hemoglobin, which is morphologically, manifested by destructive changes in the wall of the capillary and capillarosclerosis.

**Key words:** diabetes mellitus, neurohypophysis.

### Реферат

На 70-е сутки развития сахарного диабета у 24-месячных животных на фоне высокой гипергликемии наблюдается развитие периферической аксонопатии и снижение удельной плотности нейросекреторных гранул в срединном возвышении нейрогипофиза, что свидетельствует о недостаточной функциональной активности нейросекреторных клеток. У 3-месячных животных на фоне снижения гипергликемии наблюдаются менее выраженные деструктивные процессы в аксонах срединного возвышения, однако удельная плотность нейросекреторных гранул уменьшается по сравнению с контролем. У животных разных возрастных групп на 70-е сутки сахарного диабета на фоне гипергликемии и высокого уровня гликированного гемоглобина наблюдаются развитие диабетической микроангиопатии, которая морфологически проявляется деструктивными изменениями в стенке капилляра и капилляросклерозом.

**Ключевые слова:** нейрогипофиз, сахарный диабет.

Актуальность темы обусловлена масштабностью распространения сахарного диабета на планете, а также постоянным увеличением частоты заболевания. В мире более 200 млн. людей больны сахарным диабетом [3]. Медицинские и социальные аспекты проблемы заложены в том, что это заболевание приводит к потере трудоспособности и в высоком уровне летальности в связи с развитием микро- и ангиопатий [2, 3].

В связи с этим перспективными и актуальными являются исследования, посвященные изучению гипоталамо-гипофизарной системы, которые позволят раскрыть основные механизмы нервно-гуморальной адаптации высшего вегетативного центра к гипергликемии, поскольку именно нейросекреторные клетки переднего и среднего гипоталамуса принимают участие в стимуляции В и А клеток панкреатических островков поджелудочной железы и выделении ими инсулина и глюкагона [5].

Цель исследования: установить основные закономерности структурной перестройки срединного возвышения нейрогипофиза при экспериментальном сахарном диабете у 3-х и 24-х месячных крыс.

#### Материал и методы

Материалом для исследования был гипоталамо-гипофизарный комплекс 20-ти крыс-самцов линии Вистар в возрасте 3 и 24 месяца, которые распределялись по 2 группам: контрольная (10 животных) и экспериментальная (10 животных). Экспериментальной группе животных моделировали сахарный диабет путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина [4], контрольным животным в эквивалентной дозе 0,1 М цитратный буфер с pH 4,5. На 42-е и 70-е сутки эксперимента материал забирали для исследования. Крыс из эксперимента выводили под тиопенталовым наркозом путем декапитации.

Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2% растворе четырехоксида осмия, проводили и контрастировали общепринятым методом. Изучение материала проводили на электронном микроскопе ПЭМ-125 К при ускоряющем напряжении 75 кВ с последующим фотографированием при увеличениях от 1200 до 20000 раз. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали 1% раствором метиленовой сини. Гистологические препараты и полутонкий срез изучали под световым микроскопом МС 300 (ТХР) и фотографировали с помощью Digital camera for microscope DCM 900.

Морфометрию осуществляли на указанных препаратах с помощью программного обеспечения NIH USA «Image J» в автоматическом или ручном режиме с учетом увеличений. Нейросекреторный процесс оценивали по показателям объемной плотности нейросекреторных гранул в аксонах гипоталамо-нейрогипофизарного и туберо-гипофизарного путей ( $V_i = (P_i/P_t) \times 100$  [1]).

Биохимические показатели инсулина, гликированного гемоглобина определяли в сыворотке крови в сертифицированной лаборатории «Диамед». Уровень глюкозы определяли из капли крови хвостовой вены с помощью

тест-полосок на глюкометре фирмы «Accu Chek» (Германия).

Компьютерная обработка данных проводилась с помощью статистического пакета StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Использовали непараметрические методы исследования (критерий Уилкоксона и Манна-Уитни).

#### Результаты исследования и их обсуждение

На 42-е сутки от начала моделирования стрептозотоцинового сахарного диабета, уровень глюкозы в крови увеличивается у 3-месячных животных до  $16,79 \pm 0,13$  ммоль/л ммоль/л (контроль  $3,69 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), у 24-месячных – до  $16,95 \pm 0,18$  ммоль/л (контроль  $5,69 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) на фоне снижения инсулина у 3-месячных крыс до  $1,32 \pm 0,05$  Ед/мл (контроль  $3,52 \pm 0,03$  Ед/мл,  $p < 0,01$ ), у 24-месячных крыс – до  $1,01 \pm 0,06$  Ед/мл (контроль  $4,24 \pm 0,15$  Ед/мл,  $p < 0,01$ ). Гипергликемия приводит к увеличению гликированного гемоглобина у 3-месячных животных до  $9,56 \pm 0,17\%$  (контроль  $1,79 \pm 0,31\%$ ,  $p < 0,001$ ), у 24-месячных животных – до  $9,93 \pm 0,13\%$  (контроль  $2,21 \pm 0,06\%$ ,  $p < 0,01$ ).

На 42-е сутки экспериментального сахарного диабета объемная плотность крупных нейросекреторных гранул (НГ) у 24-месячных животных достигает показателей контроля, в то время как у 3-месячных несколько выше. Диаметры крупных НГ статистически значимо увеличиваются (табл. 1).

Во внутренней зоне срединного возвышения у животных разных возрастных групп визуализируются единичные тельца Геринга, которые заполнены НГ. Последние у 24-месячных животных имеют разную электронно-оптическую плотность и размытую периферию. У половозрелых животных преобладают элементарные молодые и зрелые НГ. В аксонах нейросекреторных клеток в этот период эксперимента наблюдаются митохондрии с просветленным матриксом и частично разрушенные кристаллы. У некоторых из них полностью разрушается внутренняя мембрана, и образуются вакуоли различной формы, которые ограничены мембраной. У 3-месячных животных в аксонах можно встретить также молодые митохондрии с электронно-плотным матриксом. В питуицитах содержится много липидных капель. Ядра глиальных клеток имеют светлую кариоплазму и значительные инвагинации кариолеммы. Перинуклеарное пространство расширено. В цитоплазме обнаруживаются мелкие и крупные вакуоли и единичные компоненты комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети, лизосомы.

В наружной зоне срединного возвышения в безмиелиновых нервных волокнах туберо-гипофизарного тракта оказывается малое количество НГ, что подтверждается достоверным уменьшением их объемной плотности (табл. 1). У 3-месячных животных наблюдаются единичные нервные волокна, которые заполнены НГ. У 24-месячных животных обнаруживаются дегенеративные изменения безмиелиновых нервных волокон, которые характеризуются просветлением аксоплазмы, отсут-

Таблица 1

Показатели объемной плотности и диаметр НГ срединного возвышения нейроголифиза при экспериментальном сахарном диабете ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

	Внутренняя зона				Наружная зона			
	Диаметр НГ, нм		Объемная плотность НГ, %		Диаметр НГ, нм		Объемная плотность НГ, %	
	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент
<b>42-е сутки</b>								
3-месячные крысы	144,32± 1,23	174,39± 5,24*	6,58± 0,21	9,37± 0,57*	68,23± 1,17	71,23± 0,98	6,48±0,21	7,98±0,69*
24-месячные крысы	142,09± 1,85	183,87± 5,12*	6,02± 0,18	6,23± 0,35	72,35± 0,98	73,25± 1,02	4,11±0,09	4,24±0,21
<b>70-е сутки</b>								
3-месячные крысы	143,21± 2,24	173,84± 4,67*	6,49± 0,54	5,79± 0,48#	71,36± 1,29	72,36± 1,71	6,40±0,87	5,31±1,12#
24-месячные крысы	139,72± 2,65	172,39± 4,48*	6,04± 0,24	3,41± 0,19**	73,43± 1,31	71,89± 1,76	4,05±0,46	2,78±0,67**

**Примечание:** \* – разница между показателями контроля и эксперимента животных одной возрастной группы,  $p < 0,05$ ;  
# – разница животных одной возрастной группы по сравнению с показателями предыдущего периода наблюдения,  $p < 0,05$ .

ствием в ней НГ и синаптических пузырьков, уменьшением количества нейрофиламентов и микротрубочек, появлением миелиноподобных телец.

Наблюдаемые нами морфофункциональные изменения в аксонах 24-месячных крыс на 42-е сутки экспериментального сахарного диабета указывают на развитие периферической аксонопатии.

Капилляры имеют широкий просвет и заполнены эритроцитарными сладжами. В некоторых эндотелиоцитах наблюдается карнопикноз, карполилиз, вакуолизация цитоплазмы. Периферийные отделы цитоплазмы утолщены за счет отека, уменьшается количество фенестр. Во всех возрастных группах животных отмечается плазматическое пропитывание и утолщение базальной мембраны.

На 70-е сутки эксперимента по сравнению с 42-ми сутками у 24-месячных животных уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в крови продолжает увеличиваться на фоне снижения инсулина и составляет, соответственно,  $19,55 \pm 0,25$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ),  $10,98 \pm 0,15\%$  и  $0,51 \pm 0,05$  Ед/мл ( $p < 0,05$ ). У 3-месячных животных наблюдается снижение глюкозы до  $13,31 \pm 0,25$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и возрастание инсулина до  $1,97 \pm 0,11$  Ед/мл ( $p < 0,05$ ), однако уровень гликированного гемоглобина остается высоким –  $10,04 \pm 0,31\%$  ( $p > 0,05$ ).

На 70-е сутки протекания сахарного диабета, по сравнению с предыдущим периодом эксперимента, на светооптическом уровне у 24-месячных животных появляется фрагментация нервных волокон, а нейросекрет практически не выявляется, в то время как у 3-месячных крыс в наружной зоне срединного возвышения отмеча-

ется нарастание варикозно расширенных волокон с нейросекретом. Во внутренней зоне 24-месячных животных наблюдается статистически достоверное уменьшение объемной плотности НГ в нервных волокнах гипоталамо-гипофизарного тракта, в то время как у 3-месячных животных данные показатели статистически значимо не отличаются от контрольных показателей, однако уменьшаются по сравнению с предыдущим периодом эксперимента (табл. 1).

На ультраструктурном уровне деструктивные изменения в нервных волокнах 24-месячных крыс нарастают. В большинстве нервных волокон наблюдается аксонопатия, которая проявляется просветлением аксоплазмы, расширенными цистернами агранулярной эндоплазматической сети, появлением мелких вакуолей, при этом НГ и синаптические пузырьки в таких аксонах не обнаруживаются (рис. 1 в). У 3-месячных животных отмечается увеличение НГ в единичных аксонах мелкоячеистых ядер гипоталамуса (рис. 1 а), что свидетельствует о задержке аксотока.

В этот период эксперимента проявления капилляро-склероза у животных всех возрастных групп нарастают. Просвет гемокапилляра заполнен эритроцитарными сладжами, которые контактируют с люминальной поверхностью эндотелиоцитов. Отмечается адгезия и агрегация тромбоцитов и лейкоцитов. В эндотелиальных клетках наблюдаются карнопикноз и карполилиз. Их цитоплазма наполнена преципитатами и коагулятами. Базальная мембрана утолщена, расслоена, электронно-светла, слабо визуализируется. Местами определяются разрушения сосудистой стенки. Перикапиллярные про-

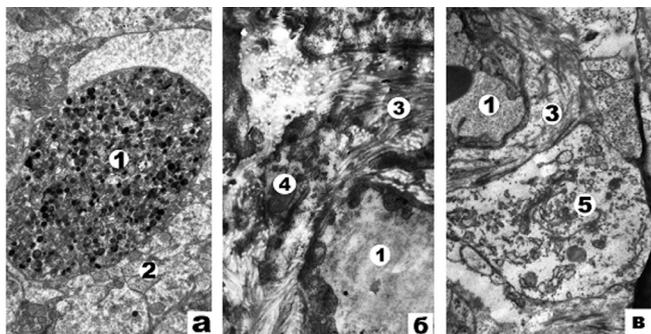


Рис. 1. Субмикроскопические изменения наружной зоны срединного возвышения 3-месячных (а, б) и 24-месячных (в) крыс на 70 сутки эксперимента. Ув.: а, в) 12000, б) 8000.

1 – нейросекреторные гранулы, 2 – синаптические пузырьки, 3 – коллагеновые волокна, 4 – отросток фибробласта, 5 – явления аксонопатии, 6 – просвет капилляра.

странства значительно расширены и наполнены коллагеновыми волокнами, фибробластами (рис. 1 б, в).

Морфофункциональные изменения в аксонах срединного возвышения нейрогипофиза могут способствовать нарушениям выделения в кровь либеринов и статинов, что биохимически доказано исследованиями других авторов [6, 7, 8, 9]. При стрептозотоциновом диабете, наблюдали в крови снижение уровня гонадолиберинов, соматолиберины, пролактолиберины, что способствует у неполовозрелых крыс задержке в росте и половом созревании [6, 7, 9]. По данным наших исследований, удельная плотность нейросекрета в аксонах наружной зоны срединного возвышения гипоталамуса на 70-е сутки сахарного диабета была ниже, чем у контрольных животных, а недостаточное поступление в кровь нейрогормонов, по нашему мнению, связано с развитием у этих животных диабетической микроангиопатии.

### Выводы

На 70-е сутки развития сахарного диабета у 24-месячных животных на фоне высокой гипергликемии наблюдается развитие периферической аксонопатии

и снижение удельной плотности нейросекреторных гранул в срединном возвышении нейрогипофиза, что свидетельствует о недостаточной функциональной активности нейросекреторных клеток. У 3-месячных животных на фоне снижения гипергликемии наблюдаются менее выраженные деструктивные процессы в аксонах срединного возвышения, однако удельная плотность нейросекреторных гранул уменьшается по сравнению с контролем. У животных разных возрастных групп на 70-е сутки сахарного диабета на фоне гипергликемии и высокого уровня гликированного гемоглобина наблюдается развитие диабетической микроангиопатии, которая морфологически проявляется деструктивными изменениями в стенке капилляра и капилляросклерозом.

### Литература

1. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия: руководство. М.: Медицина, 1990;384.
2. Боровкова ОС, Іфтодій АГ. Питання патогенезу діабетичних ангиопатій. *Буковинський медичний вісник*. 2006;10(2):132-135.
3. Халангот МД, Тронько МД, Кравченко ВІ, и др. Деякі чинники ризику смертності на цукровий діабет першого типу в Україні, оцінені за даними загальнонаціонального реєстру. *Ендокринологія*. 2010;1:62-70.
4. Левицький ВА, Жураківська ОЯ, Міськів ВА, и др. Спосіб моделювання цукрового діабету 1-го типу у тварин різного віку. Пат. № 62966. Україна, МПК 51 А 61 В 10/00. Заявка № u 201101566; заявл. 11.02.2011; опубл. Бюл. 2011;18:6.
5. Колесник ЮМ, Абрамов АВ, Трайлин АВ, и др. Центральные механизмы регуляции эндокринной функции поджелудочной железы. Материалы 2-го Российского конгресса по патофизиологии. Москва, 9-12 октября, 2000;164-165.
6. Bédard K, Strecko J, Thériault K, et al. Effects of a high-glucose environment on the pituitary growth hormone-releasing hormone receptor: type 1 diabetes compared with in vitro glucotoxicity. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;4:740-751.
7. Sudha S, Valli G, Julie P, et al. Influence of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the pituitary-testicular axis during sexual maturation in rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000;1:14-20.
8. Revsin Y, Wijk D. van, Saravia FE, et al. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology*. 2008;7:3531-3539.

## Eficacitatea și avantajele terapiei prin irigare cu soluții hipertonicе în tratamentul patologiei rinologice

\*A. Sandul, S. Vetrician, E. Sencu, E. Tivirencu

Department of Otorhinolaryngology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: asandul@mail.ru. Manuscript received November 26, 2012; revised December 15, 2012

Articol înaintat spre publicare de către Istituto Ganassini, S.p.A. di Ricerche Biochimiche, Italy

### The effectiveness and advantages of hypertonic saline irrigation therapy in the treatment of rhino-pathology

**The aim** of the study was to compare the clinical efficacy and safety of isotonic and hypertonic saline nasal irrigation in combination with vasoconstrictors and hypertonic saline irrigation without vasoconstrictors. **Material and Methods:** In order to achieve the objectives of the study, 45 patients ages 22-40 years, with acute or chronic (in exacerbation) rhinosinusitis were selected. Patients were divided into 3 groups. Group I consisted of 15 patients who in addition to conventional medical therapy (anti-bacterial, local vasoconstrictors, antihistamines, mucolytics) received isotonic saline irrigation ("Tonimer Normal", Istituto Ganassini, Italy). Group II consisted of 15 patients who in addition to conventional medical therapy received hypertonic saline irrigation ("Tonimer Hypertonic"). Group III consisted of 15 patients who, in addition to the conventional therapy received hypertonic saline irrigation ("Tonimer Hypertonic") without the use of local vasoconstrictors. Dosage and method of application of a series of Tonimer match official recommendations: washing the nose 2-3 times a day, duration of treatment – 7 days. **Results:** Group I – objective symptoms and endoscopic picture improved moderately. In Group II and Group III – greater improvement in symptoms and endoscopic data was observed. Results in patients of group II and group III (without the use of decongestants) were identical. **Conclusions:** nasal irrigation using hypertonic saline solution is effective and safe in the treatment of acute and chronic (in exacerbation) rhinosinusitis; improves nasal breathing, reduces swelling of the nasal mucosa, facilitates evacuation of nasal secretion, well tolerated (no side effects were noted), allows to reduce treatment time and to avoid complications caused by topical nasal decongestants, since they do not act systemically on the body, no interaction with other drugs, and, for this reason, can be recommended as complementary therapy of rhinitis, especially in patients for whom decongestants are contraindicated (pregnant women, patients with arterial hypertension).

**Key words:** saline nasal irrigation, rhinosinusitis, rhinitis, hypertonic saline, isotonic saline, Tonimer.

### Эффективность и преимущество ирригационной терапии гипертоническим солевым раствором при лечении ринопатологии

**Целью** исследования было сравнить клиническую эффективность и безопасность применения деконгестантов в комбинации с изотоническим или гипертоническим раствором, а также гипертонический раствор без применения вазоконстрикторов, серии Tonimer (Istituto Ganassini, Italy). **Материал и методы:** для достижения цели исследования были отобраны 45 пациентов в возрасте от 22-40 лет, с острыми или хроническими в обострении риносинуситами. Пациенты были разделены на 3 группы: первая группа (I) состояла из 15 пациентов которые, в дополнение к традиционной медикаментозной терапии (антибактериальные, местные сосудосуживающие средства, антигистаминные препараты, муколитики), получали ирригации изотоническим раствором Tonimer normal. Вторая группа (II) состояла из 15 пациентов, которые в дополнение к традиционной медикаментозной терапии (антибактериальные, местные сосудосуживающие средства, антигистаминные препараты, муколитики) получали ирригации гипертоническим раствором Tonimer hypertonic. Третья группа (III) состояла из 15 пациентов, которые в дополнение к традиционной медикаментозной терапии (антибактериальные, антигистаминные препараты, муколитики) получали ирригации гипертоническим раствором Tonimer hypertonic без применения местных сосудосуживающих средств. Режим дозирования и метод применения серии средств Tonimer соответствовал официальным рекомендациям (промывание полости носа 2-3 раза в день; объем жидкости на промывание с каждой стороны не менее 5 мл), продолжительность лечения – 7 дней. **Результаты:** у пациентов I группы – объективная симптоматика и эндоскопическая картина улучшились умеренно. У пациентов II и III группы – более выраженное улучшение симптоматики и эндоскопических данных, при этом результаты у пациентов II и III групп (без применения деконгестантов) состояние улучшилось в одинаковой степени. **Выводы:** Tonimer hypertonic (Istituto Ganassini, Italy) эффективен и безопасен в лечении острых и хронических (в стадии обострения) риносинуситов; улучшает носовое дыхание, уменьшает отек слизистой носовой полости, облегчает эвакуацию носового секрета; хорошо переносится пациентами, побочные реакции не были отмечены. Использование в курсе лечения ирригации гипертоническим раствором позволяет сократить сроки лечения, а также, уменьшить или исключить применение вазоконстрикторов, что позволяет избежать соответствующих побочных реакций; Tonimer Hypertonic является безопасной альтернативой вазоконстрикторам. Ирригация гипертоническим раствором должна рекомендоваться как вспомогательная терапия ринитов, в особенности пациентам, для которых вазоконстрикторы противопоказаны (беременные женщины, артериальная гипертензия).

**Ключевые слова:** ирригационная терапия, риносинусит, ринит, гипертонический раствор, изотонический раствор, Тонимер.

### Introducere

Una din metodele de bază, cu eficacitate demonstrată, în tratamentul patologiei cavității nazale și ale sinusurilor paranasale, este terapia prin irigare-eliminare. Lavajul cavității nazale duce la dizolvarea multiplă a factorilor, care acționează nociv asupra mucoasei nazale (bacterii, alergeni, triggeri) și la

curățarea mecanică a mucoasei. Acest tip de lavaj a fost numit „terapie prin eliminare”. Efectul curativ depistat al soluției saline a făcut posibilă introducerea termenului „terapie prin irigare”.

În prezent terapia prin irigare reprezintă o parte indispensabilă a terapiei patologiei rinologice, fapt reflectat și în

documentele internaționale cum ar fi EPOS (W. Fokkens et al., 2007) și ARIA, 2008.

Pentru tratamentul rinitelor, sinuzitelor, adenoiditelor este disponibilă o gamă vastă de remedii medicamentoase endonazale, dar influența acestora asupra stării transportului mucociliar este actualmente insuficient studiată. Există puține remedii care ameliorează activitatea motorie a epiteliului ciliar. Agoniștii receptorilor B<sub>2</sub>-adrenergici stimulează transportul mucociliar din contul majorării frecvenței contracțiilor cililor celulelor epiteliale. Terapia prin eliminare a proceselor inflamatorii, involutive și postoperatorii ale cavității nazale și a rinofaringelui cu soluții saline, pe bază de sare de mare, se utilizează în practica clinică foarte des. Avantajele cele mai importante sunt: hipoalergizarea, lipsa acțiunii iritante asupra mucoasei nazale, absența efectului toxic și posibilitatea utilizării acestui tip de terapie la pacienții de vârstă fragedă.

Mucoasa nazală și a tractului respirator superior reprezintă o barieră fiziologică și filtrul de bază, care protejează organele respiratorii și întregul organism de diverși factori ai mediului ambiant. Mucoasa nazală reacționează la influența acestor factori prin dezvoltarea unei reacții inflamatorii, care poate servi drept debut al maladiilor inflamatorii cronice și alergice ale sistemului bronhopulmonar.

Una din funcțiile de bază ale epiteliului cavității nazale este sinteza secretului nazal. Mucusul nazal este secretat de către celulele caliciforme, glandele mucoasei nazale din contul transudării componentelor plasmei sanguine și a metabolismului microorganismelor vegetante. În condiții normale, secretul nazal posedă efect bactericid datorită imunoglobulinelor nespecifice și a factorilor de protecție (lizozimă, transferină) din componența sa.

Conform structurii sale fizico-chimice, secretul nazal reprezintă o soluție coloidală multicomponentă, care constă din 2 faze: fluidă (solubilă) și gelatinoasă (insolubilă). Faza solubilă conține electroliți, componente serice, proteine, substanțe biologice active, enzime și inhibitori enzimatici. Gelul are o structură fibrilară și se formează preponderent din complexe glicoproteice macromoleculare mucinice, unite prin punți disulfidice. Partea fluidă acoperă suprafața apicală a celulelor epiteliului ciliat. Anume în acest strat, cilii efectuează mișcări ondulatorii și transmit energia lor cinetică spre stratul extern gelatinos.

Transportul mucociliar este un proces complicat, dependent de diverși factori: frecvența contracțiilor ciliare, proprietățile reologice ale mucusului. Viteza transportului mucociliar la un om sănătos este 4-20 mm/min; în normă, în 24 de ore se transportă până la 100 ml secret nazal care, nimerind în faringe, se înghite. Agenții patogeni, particulele mecanice, captate și sedimentate pe mucoasa nazală, sunt neutralizate și eliminate din contul mișcării cililor.

Multiple cauze și factori patogeni (aerul poluat, rece, foarte umed sau uscat, acțiunea climatizoarelor, deformările anatomice ale cavității nazale, patologii congenitale ale epiteliului ciliar) conduc la retenția evacuării mucusului. Staza secretului nazal duce la dereglarea funcției respiratorii a cavității nazale, infectarea sinusurilor paranasale și formarea focarelor cronice

de infecție în sistemul respirator. În condiții de funcționare normală a transportului mucociliar, bacteriile contactează un timp scurt cu celulele epiteliului cavității nazale. Când celulele epiteliului ciliat, afectate de virusuri, temporar nu funcționează, are loc prelungirea duratei contactului bacteriilor patogene cu celulele epiteliale, fapt care permite asocierea infecțiilor bacteriene secundare.

Inflamația mucoasei nazale este determinată de diverse procese fiziopatologice: intensificarea formării mucusului; modificarea secretului nazal – reducerea componentei hidrice, creșterea concentrației glicoproteinelor acide și neutre cu sporirea viscozității, care conduce la intensificarea adeziunii și multiplicării microorganismelor patogene pe mucoasa tractului respirator; hiposecreția IgA; epuizarea energetică a epiteliului ciliat, reducerea automatismului, afectarea coordonării mișcărilor cililor.

În concluzie: transportul mucociliar este un mecanism important de protecție locală și de autopurificare a căilor respiratorii.

*Mecanismele terapiei prin irigare-eliminare:*

- ♦ Activarea proceselor metabolice în celulele epiteliului ciliat, stimularea activității glandelor, normalizarea proprietăților reologice ale mucusului (M. Taccarella et al., 1999; A. Talbot, 1997).
- ♦ Reducerea riscului de contaminare (V. Johannsen et al., 1996).
- ♦ Ameliorarea funcției de barieră și mărirea rezistenței la infectare (A. C. Kiselev, I. V. Tcaciuc, 2001).
- ♦ Reducerea statistic semnificativă a concentrației histaminei și leucotrienei C4 în secretul nazal în rinita alergică (J. Georgitis, 1994).
- ♦ Soluțiile hipertone stimulează secreția glandelor mucoasei nazale, hipersecreția de mucus, intensifică fluxul osmotic ionic prin suprafața apicală a celulelor epiteliale.

Se consideră, că apa de mare contribuie la menținerea stării fiziologice a mucoasei nazale, fluidificarea mucozităților și normalizarea secreției de mucus de către celulele caliciforme. Microelementele din componența sa ameliorează funcția epiteliului ciliat, sporesc rezistența mucoasei nazale la bacterii și virusuri, contribuie la eliminarea microorganismelor, prafului și alergenilor din cavitatea nazală, atenuază procesele inflamatorii și asigură hidratarea mucoasei.

Pentru efectuarea terapiei prin eliminare și irigare se utilizează preparate (preponderent sub formă de spray nazal), care conțin soluție de apă de mare purificată, de o concentrație prestabilită. În prezent, rețeaua farmaceutică propune câteva remedii saline pentru lavajul cavității nazale. De obicei, acestea reprezintă soluții izotonice.

În multe studii specialiștii europeni concluzionează, că irigările cu soluții hipertone a cavității nazale în rinite de etiologie diversă, rinosinuzite și alte maladii ale organelor ORL, sunt mai eficiente.

De exemplu, D. Rabago și coaut. demonstrează că, după 6 luni de evaluări ale utilizării zilnice a soluției hipertone 2%, atestă ameliorarea calității vieții, a simptomaticii la pacienții

adulți incluși în studiu cu rinosinuzite frecvente și sinuzite cronice în antecedente, ceea ce permite limitarea administrării antibioticelor și a spray-urilor nazale. Un alt studiu al acestor autori, însă cu durata de 12 luni, a repetat rezultatele studiului anterior [9, 14, 18].

A. Talbot, în studiile sale atestă o influență mai exprimată asupra clearance-ului mucociliar al soluțiilor hipertonică, în comparație cu cele izotonice [12].

W. Garavello și coaut., într-un studiu randomizat deschis, a stabilit că, în caz de lavaj zilnic al cavității nazale cu soluție hipertonică, se atestă ameliorarea simptomatice și reducerea cantității de remedii antihistaminice, administrate copiilor cu rinită alergică sezonieră [7].

D. Shoseyov și coaut., într-un studiu clinic cu durata de 4 săptămâni, au stabilit că lavajul cavității nazale cu soluție hipertonică 3,5% de apă de mare la copiii cu sinuzită cronică este mai eficient decât lavajul cu soluție izotonică. S-a semnalat diminuarea considerabilă a manifestărilor clinice (rinoree, tuse) și o dinamică pozitivă a tabloului radiologic [10].

C. Freche și coaut. au efectuat un studiu clinic de evaluare a eficacității clinice a soluției hipertonică 2,3% de apă de mare în caz de maladii rinologice la adulți. În studiu au fost incluși pacienți cu diverse patologii ale organelor ORL. Restabilirea completă a funcției respirației nazale sau ameliorarea ei considerabilă s-a semnalat la 77,4% pacienți, în comparație cu 1,4% (1 pacient), care a semnalat lipsa eficacității soluției hipertonică amintite sau exacerbarea simptomelor [15].

Culig J, și coaut. într-un studiu clinic cu durata de 14 zile de evaluare a eficacității soluțiilor hipertonică și izotonice de apă de mare, la pacienții cu rinosinuzite cronice au stabilit că soluția hipertonică înlătură mai bine simptomele de congestie nazală, rinoree, tuse, cefalee [16].

Süslü N, și coaut. au studiat utilizarea soluției izotonice netamponate, soluției izotonice tamponate și hipertonică tamponate de apă de mare, în perioada postoperatorie după operația de corectare a deviației de sept nazal la 45 de pacienți. Conform datelor obținute, s-a stabilit că soluția hipertonică tamponată ameliorează considerabil clearance-ul mucociliar și diminuează edemul postoperator [17].

Pe baza datelor existente, provenite din studiile clinice, se poate considera argumentată utilizarea soluțiilor hipertonică în caz de modificări inflamatorii acute și cronice în cavitatea nazală și sinusurile paranazale (rinosinuzite), rinite alergice, infecții respiratorii virale acute (IRVA), rinite ale gravidelor, în perioada postoperatorie după intervenții endoscopice, inclusiv după operația de corectare a deviației septului nazal.

Compania italiană Istituto Ganassini a elaborat seria de

remedii Tonimer pe bază de apă de mare, cu tonicitate variată, utilizate pentru irigarea cavității nazale și a sinusurilor paranazale în scop igienic sau pentru tratamentul auxiliar inofensiv al pacienților de orice vârstă. Tonimer, soluții sterile de apă de mare izotonice sau hipertonică, sunt puțin tamponate, nu conțin gaze propulsoare, fapt care exclude probabilitatea apariției reacțiilor toxice și alergice și nu afectează negativ stratul de ozon. Supapa antiretur și containerul pluristratificat izolează soluția și o protejează de contaminare cu microorganisme din mediul extern, menține sterilitatea produsului pe tot parcursul duratei de utilizare. Produsul poate fi utilizat din orice poziție a pacientului. Lipsa dozatorului și volumul suficient al soluției permite efectuarea procedurii prin apăsarea unică pe dispersor. Specialiștii europeni recomandă utilizarea a circa 10 ml pentru fiecare procedură. Doza zilnică – 20-40 ml. Astfel, conținutul unui flacon Tonimer este suficient pentru întreaga durată a unei cure de tratament (3-7 zile).

Compania Istituto Ganassini propune 3 forme de soluție izotonică pentru igienizarea zilnică:

**Tonimer single dose** (9,0 g/l) – din primele zile de viață pentru instilare în sacul conjunctival și în cavitatea nazală la copiii de vârstă fragedă. **Tonimer baby spray** (9,0 g/l) – din primele zile de viață. **Tonimer normal spray** (9,0 g/l) – pentru copiii din primele zile de viață și mai mari.

De asemenea, se propun și 2 forme de soluții hipertonică pentru tratamentul auxiliar inofensiv al rinopatiilor: **Tonimer hypertonic baby** (19,0 g/l) – pentru nou-născuți din primele zile de viață. **Tonimer hypertonic spray** (20,0 g/l) – pentru copiii de peste 1 an și, de asemenea, pentru adulți.

Studiul a fost efectuat în cadrul Catedrei Otorinolaringologie a USMF „N. Testemițanu”, la baza clinică Spitalul Clinic Republican, pe parcursul lunilor mai – august ale anului 2012.

**Scopul studiului clinic:** compararea eficacității și inoventivității clinice a utilizării decongestionantelor nazale în asociere cu soluții izotonice sau hipertonică, de asemenea, a soluției hipertonică din seria **Tonimer** (Istituto Ganassini, Italy), fără administrarea concomitentă a decongestionantelor nazale.

### Material și metode

Pentru realizarea scopului propus am efectuat un studiu prospectiv, în care au fost incluși 45 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 22-40 de ani cu rinosinuzită acută sau cu exacerbarea rinosinuzitei cronice (tab. 1).

#### Sarcinile studiului clinic:

1. Studiarea dinamicii intensității simptomelor subiective și endoscopice la pacienții tratați cu decongestionante nazale în asociere cu Tonimer normal.

Tabelul 1

### Evaluarea simptomelor subiective și obiective de adresare la medic (ziua I)

Simptome	Simptome obiective			Simptome subiective		
	Respirație nazală dificilă	Eliminări nazale	Hipo/anosmie	Hiperemia mucoasei nazale	Edemul cornetelor nazale	Rinoree
45 de subiecți	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,5

2. Studiarea dinamicii intensității simptomelor subiective și endoscopice la pacienții tratați cu decongestionante nazale în asociere cu Tonimer hipertonic.
3. Studiarea dinamicii intensității simptomelor subiective și endoscopice la pacienții tratați cu Tonimer hipertonic, fără decongestionante nazale.
4. Compararea rezultatelor.

**Criteriile de bază pentru includerea pacienților în studiu:**

- prezența semnelor clinice de rinosinuzită acută;
- lipsa terapiei antivirale, decongestionante și antihistaminice înainte de adresarea la medic;
- conștientizarea scopului și sarcinilor studiului clinic;
- prezența acordului informat al subiecților.

Planul de examinare clinică a pacienților a inclus metode clinico-imagistice: anamneza, examenul clinic general, examenul clinic otorinolaringologic, radiografia sinusurilor paranasale.

*Pacienții incluși în studiu au fost repartizați în 3 loturi:*

Primul lot a fost constituit din 15 pacienți, cărora pe lângă terapia medicamentoasă tradițională (antibacteriene, decongestionante nazale, antihistaminice, mucolitice), li s-a administrat soluția salină izotonică (Spray Tonimer normal, producător – compania Istituto Ganassini, Italia).

Lotul al doilea a fost constituit din 15 pacienți, cărora pe lângă terapia medicamentoasă tradițională (antibacteriene, decongestionante nazale, antihistaminice, mucolitice), li s-a administrat soluția salină hipertonică (Spray Tonimer hipertonic, producător – compania Istituto Ganassini, Italia).

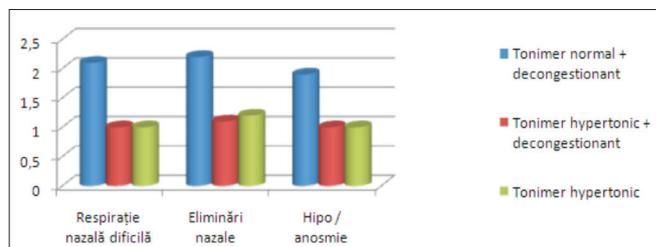
Lotul al treilea a fost constituit din 15 pacienți, cărora pe lângă terapia medicamentoasă tradițională (antibacteriene, antihistaminice, mucolitice), li s-a administrat soluția salină hipertonică (spray Tonimer hipertonic, producător – compania Istituto Ganassini, Italia), fără administrarea decongestionanților nazale.

Regimul de dozare și metoda utilizării preparatului Tonimer izo-/hipertonic corespunde recomandărilor oficiale: administrarea de 2-3 ori pe zi, durata administrării – 7 zile.

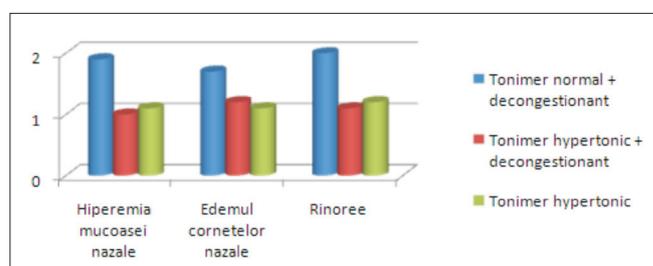
**Rezultate**

Pacienții din lotul I – simptome obiective și subiective îmbunătățite moderat. În lotul II și III – o și mai semnificativă

ameliorare a simptomelor și a datelor endoscopice. Rezultatele pacienților din lotul II și III (fără utilizarea decongestionanților) sunt identice (tab. 2, fig. 1, 2).



**Fig. 1. Evaluarea simptomelor obiective la a patra vizită la medic (ziua VII).**



**Fig. 2. Evaluarea simptomelor subiective la a patra vizită la medic (ziua VII).**

**Concluzii**

**Tonimer hipertonic** (producător compania Istituto Ganassini, Italia)

1. Este eficient și inofensiv în tratamentul rinosinuzitelor acute și cronice exacerbate.
2. Ameliorează respirația nazală, reduce edemul mucoasei, ameliorează evacuarea secretului nazal.
3. Este bine tolerat de către pacienți, efecte adverse nu au fost semnalate.
4. Utilizarea **Tonimer hipertonic** permite reducerea duratei generale a tratamentului și evitarea efectelor adverse, caracteristice decongestionanților nazale.
5. Reprezintă o alternativă a decongestionanților nazale

**Tabelul 2**

**Evaluarea simptomelor subiective și obiective la a patra vizită la medic (ziua VII)**

Simptome	Simptome obiective			Simptome subiective		
	Respirație nazală dificilă	Eliminări nazale	Hipo/ anosmie	Hiperemia mucoasei nazale	Edemul cornetelor nazale	Rinoree
Tonimer normal + decongestionant	2,1 ± 0,5	2,2 ± 0,6	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,5	2,0 ± 0,4
Tonimer hipertonic + decongestionant	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,4
Tonimer hipertonic	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,3

deoarece nu posedă acțiune sistemică; nu conține conservanți.

6. Nu interacționează cu alte remedii medicamentoase, deaceia poate fi utilizat în cadrul terapiei complexe.
7. Posibilitatea utilizării la pacienții, la care administrarea decongestionantelor nazale este contraindicată (femei gravide, pacienți cu hipertensiune arterială).

### Bibliografie

1. Crossman M. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician*. 2003;49:168-173.
2. Bruce DE, Crossman M. The sinus cure. Seven steps to relieve sinusitis and other ear, nose and throat conditions. 2001;272.
3. Пухлик СМ. Носовой душ – необходимая процедура. *Совр. Педиатрия*. 2010;5(33):71-76.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*. 2007;45(Suppl. 20):1-139.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allegry*. 2008;63(Suppl. 86):8-160.
6. Богомилский МР, Гаращенко ТИ. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР-органов. *Рос. оториноларингол*. 2007;5:47-9.
7. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, et al. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: A randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:140-143.
8. Рязанцев СВ, Кочеровец ВИ. Принципы патогенетической терапии острых синуситов. Методические рекомендации. СПб.: Национальный регистр, 2010.
9. Rabago D, Zgierska A, Mundi M, et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Family Practice*. 2002;51(12):1049-55.
10. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, et al. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):602-5.
11. Тарасова ГД, Бойкова НЭ, Бурмистрова ТВ. Возможности совершенствования ведения пациентов, перенесших хирургические вмешательства в полости носа и околоносовых пазух. *Вестн. оториноларингол*. 2008;2:67-9.
12. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope*. 1997;107(4):500-3.
13. Papsin Blake, McTavish Alison. Saline nasal irrigation. Its role as an adjunct treatment. *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien*. 2003;49.
14. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, et al. The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinusitis symptoms. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2005;133(1):3-8.
15. Freche C, Castillo L, Dessi P, et al. Usefulness of hypertonic seawater (Sinomarin) in rhinology. *Revue Officielle de la Societe Francaise d'O.R.L.* 1998;50-4.
16. Culig J, Leppée M, Vceva A, et al. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. Department of Pharmacoepidemiology, Andrija Stampar Institute of Public Health, Zagreb, Croatia.
17. Süslü N, Bajin MD, Süslü AE, et al. Effects of buffered 2.3%, buffered 0.9%, and non-buffered 0.9% irrigation solutions on nasalmucosa after septoplasty. Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, 06100, Sıhhiye, Ankara, Turkey.
18. Rabago David, Zgierska Aleksandra. Saline Nasal Irrigation for Upper Respiratory Conditions University Of Wisconsin School Of Medicine And Public Health. Madison, Wisconsin.

## Hernioplastia aloplastică preperitoneală Moran – variantă alternativă pentru cura chirurgicală a herniei inghinale

R. Targon

Course of Surgery of the Faculty of Dentistry, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
Central Clinical Military Hospital. Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: romtargon@yahoo.com. Manuscript received November 12, 2012; revised December 12, 2012

### Moran's preperitoneal mesh repair – an alternative technique for inguinal hernia surgery

This report reflects our experience with Moran's preperitoneal mesh hernia repairs in 30 patients over the 4-year period (2008-2011). Patients were evaluated at a median follow up of 24 months (range, 12-36 months). The Moran's technique results were evaluated in terms of complications and post-operative pain development. The mean operating time was 56.7 ± 9.94 min.(range 40-70 min.). Preoperative pain in the inguinal area was experienced by 63.3% of patients. This rate had decreased to 20% after 3 month. The majority of patients after Moran's repair described their pain as mild (NRS 1-3). No patients with severe pain (NRS 7-10) have been reported. Patients were discharged within 4 days. The average period of disability after hernia repair was 12 days. Direct intraoperative complications included bleeding from inferior epigastric vessels (n = 1). Postoperative complications included seroma (n = 1). There have been no recurrences and cases of persistent inguinal pain. *Conclusions:* Moran's preperitoneal mesh hernia repair may be a suitable alternative to Lichtenstein repair. Our initial good results must be confirmed by further follow-up.

**Key words:** groin hernia, preperitoneal mesh repair.

### Предбрюшинная герниопластика сетчатым протезом по Морану в лечении паховых грыж

В статье были проанализированы результаты 30 предбрюшинных герниопластик сетчатым протезом по Морану у 30 пациентов с диагнозом паховая грыжа за период 2008-2011 гг. Средний период наблюдения составил 24 мес. (диапазон 12-36 мес.). Критерием оценки результатов оперативного вмешательства являлись частота и структура наблюдаемых осложнений и степень выраженности болевого синдрома. Средняя продолжительность операции составила  $56,7 \pm 9,94$  мин. (диапазон, 40-70 мин). В предоперационном периоде синдром болевой наблюдался у 63,3% пациентов. На сроке 3 месяца после оперативного вмешательства этот показатель снизился до 20%. Большинство пациентов оценивали болевой синдром в послеоперационном периоде как незначительный (1-3 согласно цифровой рейтинговой шкале – NRS). Случаев выраженного болевого синдрома (NRS 7-10) отмечено не было. Период госпитализации составил в среднем 4 суток. Период временной нетрудоспособности в среднем не превышал 12 суток. Интраоперационно было отмечено кровотечение из нижних надчревных сосудов (n = 1). Из послеоперационных осложнений был отмечен 1 случай образования серомы. Не было зарегистрировано случаев развития рецидива грыжи, также не отмечены стойкие послеоперационные невралгии. **Выводы:** предбрюшинная герниопластика сетчатым протезом по Морану может представлять весомую альтернативу традиционному методу герниопластики по Лихтенштейну. Первоначальные результаты данного оперативного вмешательства оставляют положительное впечатление. Тем не менее, для подтверждения и уточнения полученных результатов необходимо дальнейшее наблюдение.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, предбрюшинная герниопластика.

#### Introducere

Conceptul contemporan al tratamentului herniei inghinale la maturi prevede utilizarea în exclusivitate a procedeele de refacere a peretelui posterior al canalului inghinal. Actualmente sunt practicate o serie de tehnici chirurgicale concurente în tratamentul chirurgical al herniilor inghinale. Alegând procedeul de cură chirurgicală a herniei inghinale, chirurgul trebuie să selecteze unul dintre procedeele tisulare, fie dintre cele aloplastice care pot fi realizate în manieră deschisă sau laparoscopică. Specialiștii Institutului Național Ambulator de Hernie din California, SUA (National Ambulatory Hernia Institute, NAHI) au elaborat un concept autentic de cură chirurgicală a herniei inghinale prin combinarea avantajelor reconstrucției retrofuniculare a canalului inghinal prin formarea duplicaturii de *fascia transversalis Shouldice* cu montarea preperitoneală a plasei chirurgicale. În lucrare sunt analizate rezultatele procedeei NAHI (Moran) pe o serie de 30 de pacienți. Sunt descrise particularitățile tehnice ale metodei, este prezentată rata și structura complicațiilor survenite intraoperator, în perioada postoperatorie precoce și la distanță.

**Scopul studiului:** analiza rezultatelor precoce și la distanță a hernioplastiei aloplastice preperitoneale Moran.

#### Material și metode

În studiu au fost incluși 30 de bărbați cu diagnosticul de hernie inghinală, tratați pe parcursul anilor 2008-2011. Toți pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical în mod programat. Pacienții cu hernii încarcerate, strangulate și congenitale nu au fost selectați pentru studiu. Datele demografice și clinico-patologice ale pacienților sunt reflectate în tab. 1. Repartiția herniilor conform clasificării L. M. Nyhus este prezentată în tab. 2.

#### Tehnica chirurgicală

Au fost utilizate următoarele tehnici de anestezie: anestezie epidurală (n = 27), anestezie loco-regională infiltrativă cu lidocaină 1% (n = 2), anestezie intravenoasă policomponentă totală cu miorelaxare și respirație mecanică (n = 1). La toți pacienții a fost administrat un antibiotic de spectru larg din grupul cefalosporinelor. Pentru implantare au fost utilizate 2 tipuri de plase chirurgicale de polipropilenă în formă mono-

Tabelul 1

#### Repartiția pacienților conform vârstei, sexului și formei anatomo-clinice a herniei

Pacienți (n)	30
Vârstă medie, ani	29.3 ± 12.99 (19-63).
<b>Clasificarea ASA</b>	
1 (n)	9
2 (n)	21
Hernie (n)	45
Primară (n)	27
Recidivantă (n)	3
Unilateral (n); Stânga (n)/Dreapta (n)	28; 12/16
Bilateral (n)	2

Tabelul 2

#### Repartiția pacienților conform clasificării L.M. Nyhus

Tipul herniei	(n)
<b>Unilaterală</b>	
II	19
IIIa	2
IIIb	5
IV	2
<b>Bilaterale</b>	
II pe dreapta, II pe stânga	1
IV pe dreapta IIIb pe stânga	1

filament: Promesh T<sup>®</sup>, SURGICAL IOC (n = 8), Franța și Esfil Light ESL, LINTEX, Rusia (n = 22). Bolnavul este poziționat în decubit dorsal. Se începe cu incizia transversală de 4-5 cm paralelă cu pliul inghinal, cu 2 cm deasupra tubercului pubian. După incizia pielii și țesutului celular subcutanat, se expune canalul inghinal prin secționarea aponevrozei marelui oblic, transversând orificiul extern al canalului inghinal până la 2 cm lateral de orificiul profund; se ridică marginile aponevrozei, evidențiind ligamentul inghinal, dreptul abdominal și oblicul intern, se izolează cordonul spermatic, conservând ramul

genital al nervului genito-femural, nervului ilio-înghinal și ilio-hipogastric. Mușchiul cremaster, de regulă, este incizat longitudinal de la orificiul profund al canalului înghinal, evitând excizia lui în întregime. Urmează identificarea, disecția, ligatura și rezecția sacului herniar. Apoi este efectuată incizia *fascia transversalis* de la tuberculul pubic spre orificiul înghinal profund până la vizualizarea țesutului adipos preperitoneal. Ultimul se prepară atent pentru a evidenția marginile *fascia transversalis*, ligamentul reflex, bandeleta ilio-pubiană, ligamentul interfoveolar, *marginea laterală* a mușchiului drept abdominal (ligamentul Henle), vasele epigastrice inferioare. Plasa chirurgicală de polipropilenă în formă monofilament, 2,5 x 10 cm este montată preperitoneal, distal sub osul pubian și proximal deasupra orificiului înghinal profund. Plasa este fixată prin fir de sutură Premilene 2,0 pe tuberculul pubic, 2-2,5 cm de la marginea distală a protezei și poziționată dedesubtul osului pubian (fig. 1). Apoi plasa a fost fixată cu 4 suturi separate Premilene 2,0 pe fața interioară a aponevrozei transversului și buza inferioară a *fascia transversalis* (fig. 2). Urmează reconstrucția peretelui posterior al canalului

înghinal prin formarea duplicaturii de *fascia transversalis* în 2 planuri, cu încorporarea porțiunii centrale a plasei chirurgicale. Primul surjet este realizat de la spina pubiană prin sutura ligamentului Henle și feței interioare a aponevrozei transversului la buza inferioară a *fascia transversalis* (fig. 3). În al doilea plan, același fir de sutură este utilizat în direcție opusă, de la orificiul intern înghinal spre tuberculul pubic. Acest surjet este realizat prin sutura marginii superioare a *fascia transversalis* la tractul ilio-pubic (fig. 4). Cordonul spermatic se așează deasupra peretelui posterior reconstruit. Manevra chirurgicală se încheie cu sutura fasciei superficiale și tegumentelor. Schema procedurii Moran este prezentată în fig. 5.

#### Managementul și evaluarea sindromului algic post-operator

Toți pacienții au fost supuși managementului identic al sindromului algic postoperator prin administrarea unui analgetic antiinflamator nesteroidian, pe parcursul a 3-5 zile după intervenția chirurgicală la solicitarea pacientului (Sol. Ketoralac 10 mg i/m sau Diclofenac 75 mg i/m/în supozitorii).

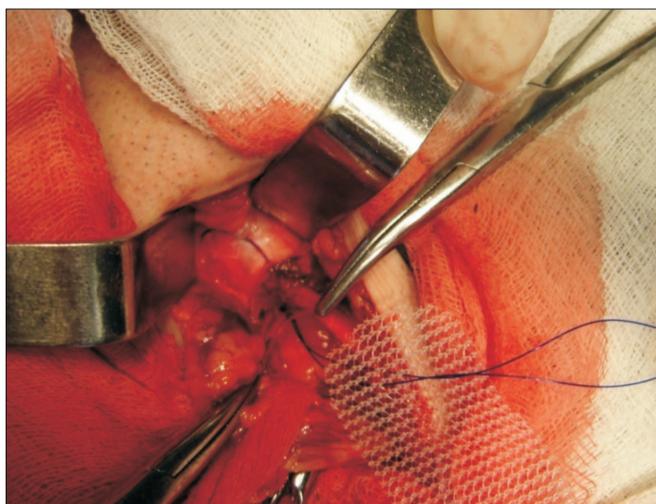


Fig. 1. Fixarea plasei chirurgicale pe tuberculul pubic.

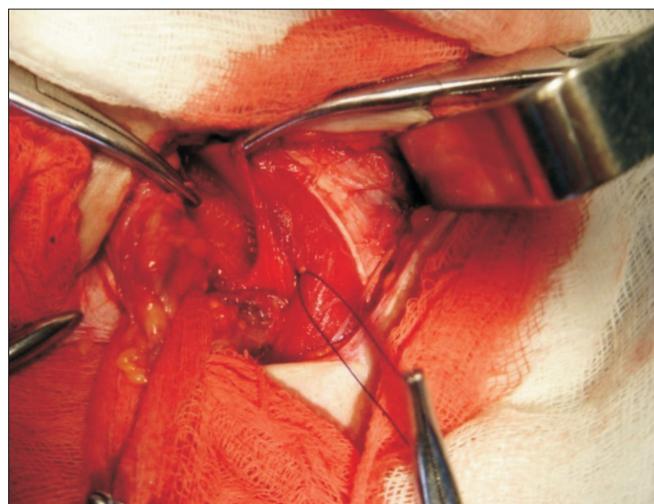


Fig. 2. Fixarea plasei chirurgicale pe tendonul conjunct.

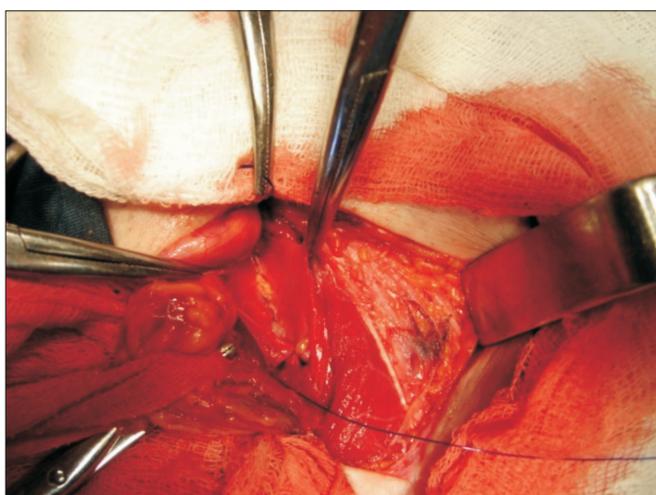


Fig. 3. Sutura feței interioare a aponevrozei.

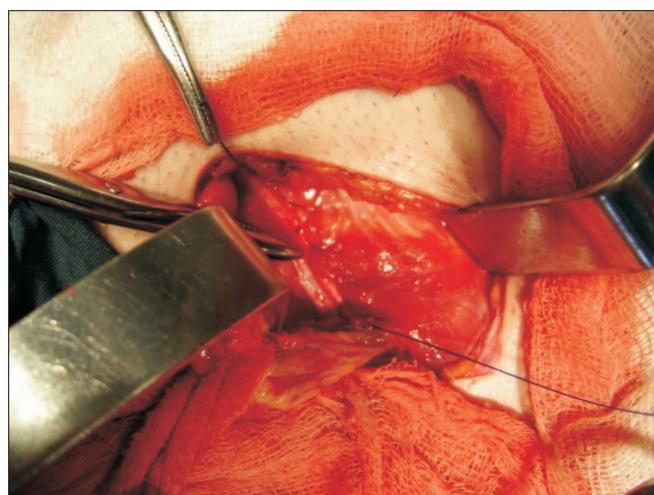


Fig. 4. Sutura marginii superioare transversului la buza inferioară a *fascia transversalis*. la tractul ilio-pubic.

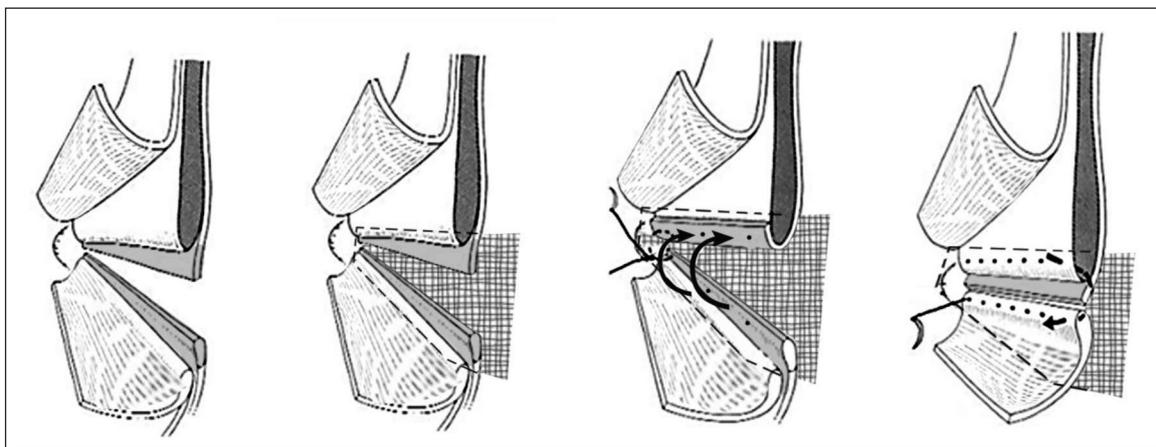


Fig. 5. Schema procedurii Moran (NAHI).

Pentru evaluarea durerii la pacienții cu diagnosticul de hernie inghinală a fost utilizată scala de evaluare numerică NRS-11 (engl. – *numeric rating scale*). Pacientului i se dă o „riglă a durerii”, numerotată de la 0 la 10 și este rugat să poziționeze cursorul peste cifra, care corespunde cel mai bine cu intensitatea durerii, resimțite de dânsul, în limitele „durere absentă” = 0 și „durere maximă imaginată” = 10 puncte. Punctaj maxim: 11 (0-10). Durerea ușoară a fost calificată cu NRS de la 1 până la 3, durerea de intensitate medie – cu NRS 4-6, cea severă – cu NRS 7-10. Intensitatea durerii a fost evaluată preoperator și postoperator zilnic la 1-a, a 2-a, a 3-a, a 7-a zi și la 1, 3 și 12 luni după intervenția chirurgicală.

#### Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului GraphPad InStat 3. Media aritmetică (M) și abaterea standard ( $\sigma$ ) au fost calculate pentru variabile numerice. Valorile relative au fost prezentate în procente.

#### Rezultate

Mediana supravegherii pacienților a constituit 24 de luni. Au fost analizate evoluția perioadei postoperatorii, complicațiile survenite și rezultatele la distanță. Durata medie a intervenției chirurgicale a constituit  $56,7 \pm 9,94$  min. (40-70).

#### Evoluția sindromului algic în perioada postoperatorie

Preoperator pacienții au prezentat dureri în regiunea inghinală în 19 cazuri (63,3%), durerea a fost caracterizată ca ușoară (NRS 1-3) în 17 cazuri, moderată – în 2 cazuri. Peste o lună după intervenția chirurgicală numărul de pacienți care

acuză dureri a regresat până la 14 cazuri (51,9%), peste 3 luni – până la 5 cazuri (20%). În perioada postoperatorie recentă au prevalat pacienții cu dureri ușoare (NRS 1-3), cazuri de dureri severe (NRS 7-10) nu au fost înregistrate (tab. 3).

Media perioadei de spitalizare a constituit 4 zile, reîntoarcerea în câmpul muncii – 12 zile.

#### Complicații

Intraoperator s-a constatat 1 caz de hemoragie din artera epigastrică inferioară la etapa explorării spațiului preperitoneal. Seromul postoperator a fost depistat la 1 pacient. Cazuri de algoparestezie reziduală cronică și recurență a herniei n-au fost înregistrate. De asemenea, nu au fost înregistrate cazuri de rejecție a plasei chirurgicale, precum și cazuri de infectare a protezei. Rata complicațiilor postoperatorii a constituit 3,3%.

#### Discuții

Actualmente, sunt practicate o serie de tehnici chirurgicale concurente în tratamentul chirurgical al herniilor inghinale. Chirurgul italian E. Bassini (1884) primul a formulat principiul hernioplastiei cu reconstrucția peretelui posterior al canalului inghinal prin suturarea tendonului mușchiului oblic intern, mușchiului transvers și *fascia transversalis* cu arcada crurală (ligamentul Poupart) sub funiculul spermatic [1]. O reactualizare a acestei tehnici a fost realizată de Shouldice E. (1944) cu rata recidivelor sub 2%. Tehnica Shouldice a fost considerată „standardul de aur” în herniologia occidentală a secolului XX [2]. Procedul constă în reconstrucția canalului inghinal prin formarea duplicaturii de *fascia transversalis*,

Tabelul 3

#### Intensitatea sindromului algic la pacienți după TAPP

Preoperator		Postoperator						
		1 zi	2 zi	3 zi	7 zi	1 lună	3 luni	12 luni
Nr. de pacienți examinați	30	30	30	30	30	27	25	22
Durere absentă (NRS 0)	12	-	-	-	4	12	20	18
Durere ușoară (NRS 1-3)	17	20	24	25	25	14	5	4
Durere de intensitate moderată (NRS 4-6)	2	10	6	5	1	1	-	-
Durere severă (NRS 7-10)	-	-	-	-	-	-	-	-

suturarea tendonului conjunct și ligamentului inghinal cu sutură continuă neresorbabilă. Toate procedeele tisulare au un numitor comun și, anume, generează tensiune în țesuturi. Această tensiune este generatoare de durere postoperatorie intensă, limitează efectuarea activităților fizice în perioada postoperatorie recentă. Pe parcurs, tehnica Shoildice a fost modificată prin formarea duplicaturii *fascia transversalis* în două planuri, ceea ce, deseori, este suficient în hernioplastii primare [3]. Însă, conform datelor Shumpelick (2002), rata recidivelor crește considerabil (până la 6,9%) în tratamentul herniilor recidivante [4]. În ultimele decenii, chirurgia herniară a fost revoluționată prin implementarea noilor tehnici chirurgicale, bazate pe principiul utilizării materialelor protetice. Apăruiți procedeele aloplastice reprezintă un progres remarcabil în cura herniilor inghinale [5, 6]. Există mai multe tehnici de cură chirurgicală a herniei prin abord deschis, bazate pe conceptul „tension – free”: hernioplastiile inghinale anterioare cu montarea plasei chirurgicale peste *fascia transversalis* nedeschisă „on-lay”, și cele cu montarea unei proteze preperitoneale. Tehnica Lichtenstein este considerată favorită dintre toate plastiile protetice. Principiul operației este de a realiza o hernioplastie anterioară (on-lay) fără tensiune în țesuturi prin utilizarea unei plase chirurgicale de dimensiuni 6 x 12 cm, poziționate peste *fascia transversalis* nedeschisă în proiecția triunghiului de “minoră rezistență”. În același timp, una din principalele complicații ale henioplastiei aloplastice anterioare este nevralgia reziduală cronică, determinată de manipularea chirurgicală a nervilor senzitivi inghinali în timpul hernioplastiei și țesutul cicatricial fibrotic [7]. Studii clinice randomizate confirmă că algoparesteziile inghinale cronice au o incidență mai mică în hernioplastia protetică preperitoneală față de procedeul Lichtenstein [10]. Specialiștii Institutului Național Ambulator de Hernie din California, SUA (National Ambulatory Hernia Institute, NAHI) au elaborat un concept autentic de cură chirurgicală a herniei inghinale prin combinarea avantajelor reconstrucției retrofuniculare a canalului inghinal prin formarea duplicaturii de *fascia transversalis* cu montarea preperitoneală a plasei chirurgicale. Conform datelor autorilor, plastia Moran are rezultate excelente și este urmată de o rată de recidivă de 0,39% [8, 9]. Rezultatele aplicării acestui procedeu de către alte centre medicale, de asemenea, sunt promițătoare [11, 12]. În opinia noastră, procedeul elaborat de cercetătorii de la NAHI are o serie de avantaje: forța de tracțiune este mai bine repartizată pe traiectul structurilor reconstruite fără implicarea în sutură a fasciculelor musculare ale oblicului

intern și transvers, marginii inferioare a oblicului extern și arcadei crurale. De asemenea, tehnica Moran înlocuiește excizia mușchiului cremaster cu incizia lui longitudinală de la orificiul inghinal profund, în majoritatea cazurilor poate fi evitată ligaturarea vaselor epigastrice inferioare. Instalarea preperitoneală a plasei exlude contactul ei direct cu funiculul spermatic și reduce considerabil riscul contaminării implantului. Este micșorată masa implantului. În seria noastră de observații, evoluția postoperatorie la pacienți, după cura aloplastică a herniei prin procedeul Moran, a fost favorabilă, caracterizată prin durere redusă ca intensitate și durată și rata redusă de complicații postoperatorii. N-au fost înregistrate cazuri de nevralgie inghinală reziduală cronică.

### Concluzii

Hernioplastia aloplastică preperitoneală Moran este o variantă alternativă procedurii Lichtenstein în cura chirurgicală a herniei inghinale la pacienții tineri cu afectarea moderată a structurilor fibroconjunctive ale peretelui posterior al canalului inghinal. Rezultatele utilizării procedurii Moran sunt destul de promițătoare, însă este necesară continuarea supravegherii consecințelor acestui procedeu la distanță și în trialurile clinice mai mari.

### Bibliografie

1. Bassini E. Nuovo metodo sulla cura radicale dell'ernia inguinale. *Arch Soc Ital Chir.* 1887;4:380-388.
2. Bendavid RH. The Shoildice technique a canon in hernia repair. *Can J Surg.* 1997;40:199-205.
3. Wants G. The operation of Bassini as described by Attilio Catterina. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;168:67-80.
4. Arlt G, Schumpelick V. The Shouldice repair for inguinal hernia-technique and results. *Zentralbl Chir.* 2002;127(7):565-569.
5. Awad SS, Fagan SP. Current approaches to inguinal hernia repair. *Am J Surg.* 2004;188:9-16.
6. Stoppa RE, Soler M. Chemistry, geometry and physics of mesh materials. Expert meeting on hernia surgery. Basel: Karger, 1995;166-177.
7. Hakeem A, Shanmugam V. Inguinodynia following Lichtenstein tension-free hernia repair: a review. *World J Gastroenterol.* 2001;17(14):1791-1796.
8. Moran RM, Brauns J, Petrie CR, et al. *Am Surg.* 1997;63(5):430-433.
9. Bendavid R. Abdominal Wall Hernias: Principles and Management. New York: Springer-Verlag, 2001;388-389.
10. Willaert W, De Bacquer D, Rogiers X, et al. Open Preperitoneal Techniques versus Lichtenstein Repair for elective Inguinal Hernias (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:7: CD008034.
11. Нестеренко ЮА, Газиев Р. Паховые грыжи. Реконструкция задней стенки пахового канала. Москва: Бином, 2005;86-88.
12. Rosello Fina, Jorge Rafael. Técnica de Moran, reparación protésica en la hernia inguinal con malla preperitoneal: Reporte preliminar. *Rev Cubana Cir.* 2002;41(3):170-175.

## Lipid peroxidation and antioxidant system parameters in diabetes mellitus type 2

\*A. R. Yaveri, Sh. I. Hasanova, S. Hosseinnejad

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku  
 Department of Biochemistry, Faculty of Biology, Baku State University

\*Corresponding author: gulib18@mail.ru. Manuscript received September 04, 2012; revised November 26, 2012

### Abstract

Experimental and clinical observations proved the participation of reactive oxygen species (ROS) and initiated their lipid peroxidation (LPO) in the pathogenesis of many diseases, including diabetes mellitus. The studies were conducted with the blood of 57 patients with type 2 diabetes (male 21, female 36). All patients were divided into 3 groups based on the duration of the disease, as well as glucose levels: 1 year – compensation stage (n = 27); from 6 to 10 years – the stage subcompensation (n = 12); and more than 10 years – the stage of decompensation (n = 18). The amount of glucose was determined by the glucose oxidase method using ready commercial reagent. As a biochemical marker also was determined level of HbA1c. As a result conducted experiments was determined, that in all 3 stage of disease there is an increased level of LPO, also concentration of MDA, DC. LPO processes were quantitatively investigated using the spectrophotometric method, we determined serum levels of conjugated dyes – primary products of lipid peroxidation and malondialdehyde (MDA) – one of the secondary products. Ferritin levels were determined using a commercial reagent for immunosorbent assay of human ferritin. There is noticeable changes in dates of AOS-decreases the level of reduced glutation, catalase, in contrary increases the level of ceruloplamin. In maximum grade there is increase in level of ferritin – 2.4 times. These dates prove that depending level of glucose in blood increase LPO and decreases AOS of organism.

**Key words:** diabetes mellitus, ceruloplasmin, ferritin.

### Перекисное окисление липидов и показатели антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2

Экспериментальные и клинические наблюдения доказали участие активных форм кислорода и инициируемых ими перекисного окисления липидов в патогенезе многих болезней, в том числе сахарного диабета. Исследования были проведены с кровью 57 пациентов (21 мужчин и 36 женщин) с сахарным диабетом типа 2. Все больные, в зависимости от уровня гликемии и продолжительности заболевания, были разделены на 3 группы: до 1 года – стадия компенсации, (21 чел.), от 6-10 лет – стадия субкомпенсации (12 чел.) и более чем 10 лет – стадия декомпенсации (18 чел.). Количество глюкозы было определено глюкозоксидационным методом с использованием готового коммерческого набора реагента. В качестве биохимического маркера также был определен уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) были количественно исследованы с применением спектрофотометрических методов, были определены уровень диеновых конъюгатов – первичных продуктов перекисного окисления и малонового диальдегида (МДА) – одного из вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови. Уровень ферритина был установлен с использованием коммерческого набора для иммуноферментного анализа. В результате проведенных исследований выявлено, что на всех 3-х стадиях заболевания происходит нарастание уровня ПОЛ, возрастает концентрация МДА и ДК. Заметное изменение происходит по показателям АОС – снижается уровень восстановленного глутатиона, каталазы и наоборот, увеличивается уровень церулоплазмина. В наибольшей степени увеличивается уровень ферритина в 2,4 раза. Эти данные доказывают, что в зависимости от уровня глюкозы в крови усиливается ПОЛ и снижается АОС организма.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, церулоплазмин, ферритин.

### Introduction

According to modern ideas, free radical reactions attribute to fundamental processes, ensuring normal functioning of an organism and are involved in the development of most forms of pathology. Numerous experimental and clinical observations proved the participation of reactive oxygen species (ROS) and initiated their lipid peroxidation (LPO) in the pathogenesis of many diseases, including diabetes mellitus [1, 2]. The most important link of pathogenesis of diabetes mellitus (DM) is a destabilization of membrane structures, characterized by quantitative and qualitative changes in the lipid bilayer plasma membrane of cells. Various etiological factors, such as inflammation, tissue ischemia leads to changes in the activity of membrane enzymes, which can lead to shifts in the lipid structure of cell membranes and activation of lipid peroxidation, which in turn forms a symptom of renal impairment, intoxication, and immune deficiency [3]. Disruption of the normal functioning of the immune system contributes to the generalization of inflammatory processes, development of complications, lack or loss of clinical effect of basic therapy, and an increase in mortality.

In the pathogenesis of diabetes, imbalance between lipid peroxidation and antioxidant system (AOS) plays a significant role. Reasons for the increase of LPO in the organs and tissues can be attributed to either increased generation of reactive oxygen metabolites by neutrophils or the lack of effectiveness of antioxidants [4]. Diabetes mellitus remains one of the predominate conditions of clinical medicine and public health in connection with an increasing number of patients in all countries, including Azerbaijan. According to WHO, there are more than 175 million patients with diabetes. Expert assessment of the prevalence of the disease suggests that by 2030 there will be more than 230 million patients diagnosed with diabetes, and by 2025 300 million diabetic patients will be diagnosed, of whom 80-90% will be patients with diabetes mellitus type 2 [5, 10].

The purpose of this study was to investigate the state of lipid peroxidation and antioxidant system in blood plasma of patients with type 2 diabetes mellitus.

### Material and methods

The studies were conducted with the blood of 57 patients with type 2 diabetes (male 21, female 36). The bulk of patients

were treated in the self-supporting Endocrinology Dispensary, Baku. All patients were divided into 3 groups based on the duration of the disease, as well as glucose levels: 1 year – compensation stage (n = 27); from 6 to 10 years – the stage subcompensation (n = 12); and more than 10 years – the stage of decompensation (n = 18). The amount of glucose was determined by the glucose oxidase method, ready to jet-set [2]. Concentration of HbA1 was determined by special methods [3]. The duration of disease was determined by the amount of glucose and HbA1 [6]. LPO processes were quantitatively investigated by spectrophotometric method; we determined serum levels of conjugated dienes – primary products of lipid peroxidation and malondialdehyde (MDA) – one of the secondary products. The principle method for the determination of malondialdehyde was based on the formation of colored trimetin complex with thiobarbituric acid at high temperatures [7]. The optical density of the colored complex after its extraction with n-butanol was carried out at a length of 532 nm in comparison with control samples. Molar extinction of MDA 1.56 M-1 cm-1. The concentration of malondialdehyde was expressed in nmol/ml serum. The state of AOS was determined by the level in the serum of patients with superoxide dismutase (SOD) and GP [9]. In addition, the measured integral parameters balance of LPO and AOS, which is used to calculate the mathematical equation where one side contains the product of the relative values of lipid peroxidation, and the other indicators of AOS. The level of copper-containing enzyme ceruloplasmin (Cp) was determined by Revin [8]. Ferritin levels were determined using a commercial reagent for immunosorbent assay of human ferritin.

**Results and discussion**

The resulting biochemical data from the conducted experiments are presented in table 1.

With prolonged and persistent violation of carbohydrate metabolism, decompensation of diabetes mellitus and the lack of adequate correction of the disease increased the levels of HbA1. In parallel, non-enzymatic glycosylation of hemoglobin and other proteins is an organism that can cause

**Table 1**

**Blood glucose levels and glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes**

Group of diabetic patients	Number of patients	Average daily blood glucose, mmol/l	HbA1C%
In the state compensation	27	5.74 ± 0.14	6.5 ± 0.55
Subcompensation	12	8.1 ± 0.18 *	7.7 ± 3.31
Decompensation	18	8.74 ± 0.58	10.5 ± 0.82**
Control	20	3.8 ± 0.22	5.4 ± 0.91

\*p < 0,05,\*\*p < 0,005

such changes characteristic of the progression of diabetes as a thickening of the membrane, metabolic disorders. Indicators of LPO and AOS are shown in table 2.

DM patients exhibited regular increases in the content of MDA and DC in the blood serum with maximal values in patients with diabetes at the stage of decompensation. These changes have taken place against the background of the main biochemical parameters – increase in the level of glucose in the blood serum. The level of reduced glutathione (GSH), on the contrary, decreases depending on the severity of the disease. Thus, the MDA level in diabetic patients in group I increased by 1.6 times, in the group II 2.4 times and in group III 3.1 times. Almost the same dynamics of change were observed for diene conjugates (DC). In patients with conservative groups an increase of 1.8 times was observed; whereas in the terminal group an increase of 2.4 times was observed.

The level of CP (ceruloplasmin) in the blood plasma of patients with CD was reduced in comparison with indicators of healthy patients, after applying the appropriate treatment, a noticeable improvement was observed. Apparently, this is due to a well-compensated response of the body upon the activation of LPO processes at this stage of the disease. In stage III of the disease there was a significant reduction level of CP.

In this study, the determination of the activity of glutathi-

**Table 2**

**LPO and AOS in patients with type 2 diabetes compared with the control**

Dates	Control	In the state compensation	Subcompensation	Decompensation
MDA, nmol/l	3.7 ± 0.1	6.01 ± 1.22*	8.69 ± 1.87*	12.48 ± 1.54*
DK, E223/ml	0.46 ± 0.02	0.48 ± 0.02*	0.82 ± 0.02*	1.1 ± 0.02*
GSH mkmol/l	1.89 ± 0.04	1.53 ± 0.18*	1.44 ± 0.21*	1.29 ± 0.19
SOD, IU/mq	806 ± 23.14	986 ± 193*	998 ± 122*	1195 ± 166*
CAT	72.98 ± 2.32	51.64 ± 9.81*	49.16 ± 8.41*	60.91 ± 13.20*
GPO, U/qHb	46.8 ± 1.04	59.23 ± 11.2*	62.69 ± 8.63*	65.78 ± 9.30*
Ceruloplazmin, mkq%	17.85 ± 0.61	35.57 ± 9.50*	32.25 ± 10.43*	31.54 ± 9.57*
Ferritin, nq/ml	139.93 ± 3.58	314.98 ± 97.54*	234.27 ± 87.38*	329.72 ± 82.87*

\*p < 0,05

one peroxidase in the blood serum of patients with diabetes was carried out using hydrogen peroxide and 5.5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid [5]. Selenium glutathione peroxidases (GPO) are a group of enzymes catalyzing the recovery of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) and organic peroxides, used as an electron donor for the reduced form of glutathione (GSH). Selenocysteine is present in the enzymes of this group, which makes them sensitive to the content of selenium in tissues. It is known that selenium is an essential element for the biosynthesis of seleno-dependent GPO. A deficiency of selenium causes a decrease in the level determined by the glutathione peroxidase activity in many organs and tissues. Selenium of GPO interacts effectively with a wide range of compounds containing peroxide groups. To determine the activity of these enzymes, often several organic peroxides are used. At the same time, selenium GPO is not the only group of enzymes that can restore the peroxides formed in vivo. The recovery of peroxide groups of biomolecules and other functional groups related to SH groups of glutathione (GSH) and peroxiredoxins, which in the aggregate may be designated as non-seleno-containing enzymes. In some tissues, the glutathione peroxidase activity is comparable to or even exceeds the activity of enzymes with selenium forming the same reactions.

Ferritin is the major protein of the human body stocking with a molecular weight 450000. It is characterized by a strong tertiary structure close to spherical, aimed at preserving large amounts of iron in a soluble, easily metabolized form. All ferritin interact with iron (II) in the reaction catalyzed in

a ferroxidase center, inducing its oxidation and deposition in the cavity in a mineral form. Thus, depending on the glycemia level in patients with type 2 diabetes, observations were made of increased LPO processes and reducing components AOC system, which determines the complications of diabetes.

### References

1. Vladimirov YA, Archakov AI. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow, 1972.
2. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biological laboratory diagnosis. Minsk, 2000;2193.
3. Knyazev YA, Vakhrusheva LL, Sergeev NA, et al. The value of determination of glycated hemoglobin and plasma lactate to characterize the state of children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatrics*. 1987;9:62-64.
4. Kolb VG, Kamyshnikov VS. Handbook of Clinical Chemistry (second edition). Minsk, 1982;117.
5. Peddlers EN. Modification of the definition of products-Nogo peroxide oxidation of lipids in the reaction with thiobarbituric acid. *Lab.delo*. 1986;12:725-728.
6. Korobeynikova EN, Kudrevich Y. Oxidative modification of serum proteins in patients with coronary heart disease and hypertension with dyslipoproteinemia and without it. *Clinical Lab. Diagnosis*. 2006;4:22-24.
7. Kulikova AI, Tugusheva FA, Zubin IM. Lipid peroxidation and antioxidant defense factors of the blood of patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2001;3:1348.
8. Matveev SB, Marchenko VV, Popov T, et al. Status of lipid peroxidation during enteral correction of experimental blood loss. *Problems of Medical Chemistry*. 1999;2:12-16.
9. Shmitt TH, Frezzatti WA, Scheeier S. Hemin induced lipid membrane disorder and increased permeability: a molecular model for the mechanism of cell lysis. *Arch.Biochem Biophys*. 1993;307(1):96-103.
10. Wild, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabet. Care*. 2004;27:1047-1053.

## Aspectul terapeutic al Ronocitului (CDP-cholina) la copiii cu cefalee migrenoasă

**I. Iliciuc, \*Gh. Railean, A. Guscova, A. Railean, U. Mammadova, A. Guțu**

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute, Chișinău  
 Department of Child Neurology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
 93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: nastika\_kristina@yahoo.com. Manuscript received November 28, 2012; revised December 15, 2012

### Therapeutic view of Ronocit (CDP-choline) in children with migraine headaches

We performed a study of the frequency and duration of migraine headaches and specific changes in EEG and dynamics of laboratory changes in serum of cardiolipin, phosphatidylcholine, sphingomyelin and  $\alpha$ -fetoprotein with the immunofluorescence screening analysis method (ELISA) before and after treatment. Ronocit was administered parenterally and orally for a period of 40 days at a dose of 1000 mg in two divided doses. While reducing the frequency and duration of headaches in children, an increased lipid metabolism was observed, especially of phospholipids. A parenteral treatment period of 10 days in patients with migraine headaches was compared with the results from the treatment of children with Cerebral Palsy. By analyzing side effects, of Ronocit in children with migraine headaches and cerebral palsy, we can conclude that no side effects were noted. There was a clinical and neurophysiological (EEG) improvement in the frequency and duration of migraine access, while increasing antioxidant defense system. This aspect can be used for prophylactic migraine access in children.

**Key words:** Ronocit, migraine, headache, access, immunofluorescence screening.

### Терапевтический аспект Роноцита (ЦДФ-холин) у детей с мигренозной головной болью

Изучали клинические проявления, данные ЭЭГ и липидный обмен в крови (кардиолипина, фосфатидилколлина, сфингомиелина) и  $\alpha$ -фетопротеина у 42 детей (17 мальчиков и 25 девочек, средний возраст  $10,8 \pm 1,8$  лет) с мигренозной головной болью в динамике на протяжении 9 месяцев после назначения Роноцита (в/в и перорально) в дозе 1000 мг в двух приемах, в течение 40 дней. До лечения и каждые 3 месяца после лечения, иммуноферментативным методом (ЕЛИСА) исследовали уровень фосфолипидов в крови (кардиолипина, фосфотидилколлина, сфингомиелина) и  $\alpha$ -фетопротеина. Выявили высокую активность Роноцита у всех детей на снижение частоты и степени выраженности болевого синдрома, в то время когда обмен фосфолипидов (кардиолипина, фосфотидилколлина, сфингомиелина) и  $\alpha$ -фетопротеина повысились, независимо от возраста больного, и эта закономерность, по назначенной схеме, сохраняется на протяжении около 6 месяцев, особенно четко замечено повышение фосфолипидов. Эта закономерность выявляется более заметно у детей с мигренозной головной болью и в меньшей степени у детей с детским параличом. На фоне лечения Роноцитом побочных эффектов не выявлено. Это позволяет назначать Роноцит и с профилактической целью мигренозных приступов головных болей.

**Ключевые слова:** Роноцит, мигрень, головная боль, иммуноферментативный метод.

#### Actualitatea

Aspectul clinic al migrenei la copii este foarte variat, în special la o vârstă fragedă, și include dereglări neurologice, somatice și de laborator și, nu în ultimul rând, la nivel biochimic, în special, la etapa de debut al maladiei [4, 5].

În majoritatea publicațiilor de specialitate din ultimii ani sunt reflectate capacitățile restabilirii membranei celulare de către diferite fosfolipide și fermenți. Acesta este un fenomen nespecific și, în diferite maladii neurologice, restabilirea funcției membranei celulare nu necesită un anumit tip de fosfolipide și antioxidanți [1, 2].

Antioxidanții sunt structuri aflate în cantități mici în organism, care sunt capabile să intre în competiție cu radicalii liberi, diminuând oxidarea acestora. Există două tipuri de sisteme antioxidante: unul enzimatic și altul non-enzimatic [3, 9].

Răspunsul organismului la fenomenul algic este complex, deoarece pot fi implicate mecanisme multiple. Este cunoscut faptul, că stresul oxidativ plasmatic în cefaleea migrenoasă evoluează la copii prin două particularități de bază: a) fenomenul algic și paroxizmal se manifestă în dependență de vârstă; b) tulburările algice și paroxizmale modifică sistemul antioxidant (SAO) prin sintetizarea radicalilor liberi (RL), sporind stresul oxidativ, comparativ cu echilibrul între sinteza radicalilor liberi și sistemele de apărare antioxidante ale organismului [7].

Medicamentele destinate controlului durerii au, potrivit specialiștilor, potențialul să dezechilibreze organismul dacă dozele recomandate de medic sunt depășite sau dacă sunt administrate fără supraveghere și recomandare medicală.

În literatura de specialitate se explică faptul că preparatele pentru tratarea durerii precum și sedativele sunt medicamente care creează dependență, necesitând ulterior tratament complet de dezintoxicare [6].

Cercetările recente, relatate în literatura de specialitate, remarcă că aceste manifestări clinico-paraclinice tot mai frecvent sunt întâlnite la copiii cu migrenă, în special, rezistentă la medicamente [3].

Putem scoate în evidență faptul, că tratamentul simptomatic în migrenă cu Ronocit la copii deține o serie de proprietăți patogene care, prin efectul lor individual, determină starea mecanismelor de compensare, aducând protejarea stării SNC al copilului în perioada tardivă [8, 10].

Putem concluziona că tratamentul medicamentos și de recuperare clinică la copiii cu migrenă, posedă unele proprietăți curative, care prin conduita terapeutică administrată individual, determină starea mecanismelor de compensare, reflectând la etapele ulterioare de debut al maladiei, elemente de prognoză pe care s-ar baza în prezent tentativele profilactice [1, 5, 10].

Prezentul studiu și-a propus elucidarea particularităților efectului clinic ale Ronocitului (CDP-colina) la copiii cu cefalee migrenoasă, la administrarea pentru un termen de 40 de zile, în dependență de vârstă și forma de manifestare clinică, fiind evaluat în dinamică până la vârsta de 9 luni, inclusiv.

Reducerea durerii, conform unor criterii clinico-paraclinice obiective, în perioada de recuperare, ar reduce la zero cheltuielile, incidența formelor rezistente la medicamente și polipragmaziei [2, 5].

#### Material și metode

Studiul a vizat 42 de copii (17 băieți și 25 de fete) cu cefalee migrenoasă, cu debut primar la vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani (vârsta medie  $10,8 \pm 1,8$  ani).

Precizările catamnezice la acești copii au urmărit existența unor eventuale corelații între evoluția manifestărilor clinice ale acceselor și administrarea parenterală a Ronocitului în doză de 1000 mg, în două prize. Toți copiii au fost investigați prin metoda clinico-neurologică aprofundată, EEG de fon, cu aplicarea probelor funcționale (proba de hiperventilație, deprivarea somnului). Concomitent, efectul Ronocitului la acești copii cu cefalee cronică migrenoasă o fost apreciat și prin determinarea anticorpilor cardioliipină (nivelul seric al anticardioliipinei – (IgG, IgM), antifosfatidilcolinei – IgG, IgM, sfinngomielinei (IgG, IgM) și  $\alpha$ -fetoproteinei) până și după tratament (cu interval de nu mai puțin de 6 săptămâni) prin metoda analizei imunofermentative (ELISA).

La necesitatea efectuării unui diagnostic diferențiat cu alte tipuri de cefalee, am folosit RMN cerebrală, EEG, UZI organelor interne și ECG. Copiii cu alergii, patologii ale cordului, ficatului, pancreasului, rinichilor, sângelui, în special trombocitopenia, au fost excluși din studiu.

În scopul tratamentului cefaleei, Ronocit a fost administrat parenteral pentru 10 zile și continuat ulterior peroral, în doză de 500 mg, în două prize, pentru 30 de zile la 42 de copii cu cefalee migrenoasă.

Pentru evaluarea eficacității medicamentului, au fost comparate tratamentul cu Ronocit la alți 25 de copii (15 băieți și 10 fete, vârsta medie  $8,8 \pm 2,8$  ani) din această perioadă de vârstă cu paralizie cerebrală infantilă (PCI), în aceeași doză.

### Rezultate și discuții

Astfel, la 37 de bolnavi din cei 42 de copii incluși în studiu, în urma examenului catamnezic, inițial am reușit să evidențiem aspectul eredocolateral al migrenei.

Conform rezultatelor EEG de fon și la aplicarea probelor funcționale (hiperventilația, deprivarea somnului), dereglările activității bioelectrice a creierului (ABEC) prezintă instalarea stărilor de pic-val-lent la acești copii.

În perioada intercritică, EEG la acești copii se caracterizează prin disritmie, stare de absență a unei unde dominante. În dependență de frecvența undeii înregistrate, ABEC se caracterizează prin tahiaritmie (disritmie rapidă) ori brahiaritmie (disritmie lentă).

Îndată după criza migrenoasă, copiii se deosebeau și prin

prezența desincronizării, la care EEG era stabil lipsită atât de unda alfa, cât și de undele delta și theta. Semnele EEG ilustrative de hipersincronizare, manifestate prin dominarea uneia dintre undele ABEC, cu amplitudine sporită în toate regiunile, precum și apariția spontană pentru o anumită perioadă de timp a unei unde cu amplitudine și frecvență deosebite de ABEC de fond, specifică pentru copiii cu accese în timpul examinării (fig. 1. A, B).

Probele funcționale, aplicate la 42 de copii cu cefalee migrenoasă au relevat unele particularități clinico-paraclinice specifice (tab. 1).

Conform tabelului 1, tabloul clinic polimorf al cefaleei migrenoase la 42 de copii asociază diverse manifestări, printre care la 32 dintre ei, crizele aveau o frecvență de până la 9 pe lună și o durată de până la 5-6 minute. După efectuarea EEG (de fon, aplicarea hiperventilației, deprivării somnului) și a examenului imunologic, bolnavilor li s-a administrat intravenos Sol. Ronocit în doze de 500 mg, în două prize.

Perioada de tratament parenteral de 10 zile la bolnavii cu

Tabelul 1

Rezultatele comparate ale examenului clinic la copiii cu cefalee migrenoasă după administrarea Ronocitului în doza de 500 mg, în două prize

	Indicatori					
	Cefalee migrenoasă					
	Până la tratament	Ronocit i/v 10 zile	Ronocit per os 30 zile	Ronocit peste 3 luni	Ronocit peste 6 luni	Ronocit peste 9 luni
a. Frecvența medie a acceselor (în lună)	$9,2 \pm 2,8$	$0,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,8$	0	$0,5 \pm 0,1$
b. Durata acceselor (minute)	$5,6 \pm 2,4$	$1,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	0	$0,6 \pm 0,1$
c. Reacții adverse:						
vomă	-	-	-	-	-	-
somnolență	-	-	-	-	-	-
ataxie	-	-	-	-	-	-

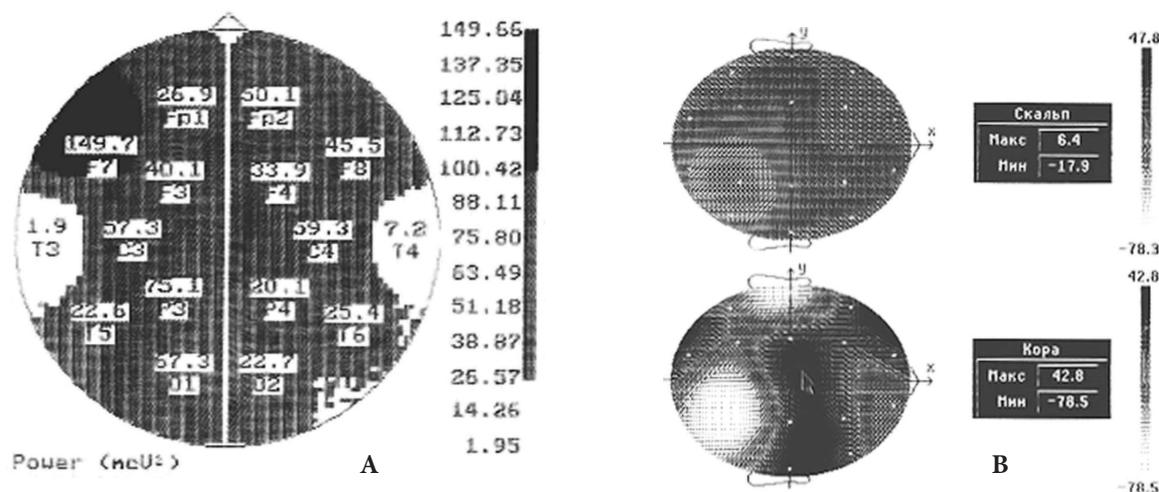


Fig. 1. A și B. EEG topografică la un copil cu cefalee migrenoasă la vârsta de 9 ani. Înregistrare EEG postcritică.

A. Se notează prezența de unde lente (theta și delta) cu tendință de generalizare.

B. Localizarea focarului la examinarea de proiect. Bufeuri de unde lente bilaterale, sincrone, cu iradiere în emisfera contralaterală.

cefalee migrenoasă a fost urmărită, comparativ cu rezultatele perioadei de tratament de 10 zile la 25 de copii cu PCI.

Printre reacțiile adverse am urmărit vomă, somnolența și ataxia, monitorizând bolnavii din primele zile, după administrarea drogului. Analizând reacțiile adverse ale Ronocitului la copiii cu cefalee migrenoasă și PCI, putem afirma că în ambele patologii acestea au fost absente. S-a evidențiat o corelație semnificativă între frecvența și durata accesului și EEG de fond, în special, la administrarea intravenoasă a preparatului. Această corelare s-a dovedit a fi specifică la administrarea Ronocitului în migrenă, comparativ cu PCI, exprimate la EEG prin ameliorarea undelor lente cu amplitudine joasă, urmate ulterior (la hiperpnee) de ameliorarea activității bioelectrice corticale și în structurile diencefalice.

Pentru caracteristica stării antioxidante evolutive a sângelui în cefaleea migrenoasă am folosit în examenul imunologic la 42 de copii (aprecierea anticardioliipinei – IgG, IgM; fosfatidilcolinei – IgG, IgM; sfingomielinei – IgG, IgM;  $\alpha$ -fetoproteinei) până și 1, 3, 6 și 9 luni după tratament (tab. 2).

Nivelurile serice ale anticardioliipinei – IgG, IgM; anti-fosfatidilcolinei – IgG, IgM; sfingomielinei – IgG, IgM și  $\alpha$ -fetoproteinei la copiii cu cefalee migrenoasă în perioada

Tabelul 2

Materialul primar pentru examenul imunologic la 42 de copii cu cefalee migrenoasă, incluși în studiu

N/r	Examinări	Numărul de copii
1.	$\alpha$ -cardiolipina IgM/IgG	42 de copii
2.	Fosfatidilcolina IgM/IgG	42 de copii
3.	Sfingomielina IgM/IgG	42 de copii
4.	$\alpha$ -fetoproteina	42 de copii

preșcolară nu se deosebesc statistic semnificativ de nivelurile serice la copiii de vârsta adolescenței (tab. 3).

Copiii cu crize de cefalee migrenoase primare, comparativ cu 11 copii cu PCI, până la tratament s-au manifestat prin diminuarea maximă a sfingomielinei IgM ( $t = 3,14, p < 0,01$ ) și fosfatidilcolinei IgG ( $t = 2,33, p < 0,05$ ) (tab. 4).

Efectul clinic al Ronocitului a fost apreciat la 42 de bolnavi, incluși în studiu, în două etape: I etapă – 10 zile de administrare intravenoasă, după care urmează alte 30 de zile (II etapă) – administrare *per os*.

Concomitent cu diminuarea frecvenței și duratei acceselor de cefalee, se evidențiază sporirea metabolismului lipidic, în

Tabelul 3

Examenul imunologic la copiii în perioada de vârstă preșcolară și adolescență

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	$\alpha$ -FP
1.	$\alpha$ -cardiolipină	$t = 1,97$ $p > 0,05$	$t = 0,38$ $p > 0,05$					
2.	Fosfatidilcolină			$t = 1,79$ $p > 0,05$	$t = 1,61$ $p > 0,05$			
3.	Sfingomielină					$t = 0,21$ $p > 0,05$	$t = 0,94$ $p > 0,05$	
4.	$\alpha$ -fetoproteină							$t = 0,62$ $p > 0,05$

Tabelul 4

Examenul imunologic la copiii cu cefalee migrenoasă, comparativ cu 11 copii cu PCI până la tratament

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	$\alpha$ -FP
		n = 11						
1.	$\alpha$ -cardiolipina	$1,58 \pm 0,15$	$1,91 \pm 0,10$					
2.	Fosfatidilcolina			$0,88 \pm 0,26$	$2,08 \pm 0,11$			
3.	Sfingomielina				$t = 2,33$	$1,03 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,04$	
4.	$\alpha$ -fetoproteina				$p < 0,05$	$t = 3,14,$ $p < 0,01$		$4,75 \pm 0,57$

Tabelul 5

Examenul imunologic la 42 de copii după 40 de zile de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	$\alpha$ -FP
		n = 17						
1.	$\alpha$ -cardiolipină	$1,65 \pm 0,05$	$2,04 \pm 0,10$					
2.	Fosfatidilcolină			$0,93 \pm 0,11$	$2,74 \pm 0,26$			
3.	Sfingomielină					$2,03 \pm 0,29$	$0,89 \pm 0,19$	
4.	$\alpha$ -fetoproteină							$9,14 \pm 6,35$

Tabelul 6

Examenul imunologic la 42 de copii după 3 luni de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α-FP
		n = 42						
1.	α-cardiolipină	1,14 ± 0,07	2,18 ± 0,15					
2.	Fosfatidilcolină			1,25 ± 0,15	2,87 ± 0,16			
3.	Sfingomielină					2,09 ± 0,27	0,83 ± 0,11	
4.	α-fetoproteină							2,73 ± 0,24

Tabelul 7

Examenul imunologic la 42 de copii după 6 luni de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α-FP
		n = 14						
1.	α-cardiolipină	1,70 ± 0,05	2,37 ± 0,23					
2.	Fosfatidilcolină			1,09 ± 0,23	3,21 ± 0,24			
3.	Sfingomielină					1,71 ± 0,13	0,89 ± 0,21	
4.	α-fetoproteină							3,84 ± 0,53

Tabelul 8

Examenul imunologic la 42 de copii după 9 luni de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α-FP
		n = 12						
1.	α-cardiolipină	1,53 ± 0,07	2,48 ± 0,17					
2.	Fosfatidilcolină			1,74 ± 0,28	3,83 ± 0,3			
3.	Sfingomielină					1,71 ± 0,22	1,59 ± 0,71	
4.	α-fetoproteină							4,52 ± 0,96

special a fosfolipidelor, mai evident IgG și sfingomielinei, cu expresia maximă a IgM (tab. 5).

Ameliorarea manifestărilor clinice ale cefaleei migrenoase la acești copii corela cu stabilirea la nivel constant a indicilor de laborator ai α-cardiolipinei, α-fosfatidilcolinei, sfingomielinei și α-fetoproteinei, care indirect vorbește despre sporirea sistemului de antioxidare și se păstrează stabil după 3 și 6 luni de tratament (tab. 6, 7).

După 6 luni de tratament, evidențiem acutizarea manifestărilor clinice ale cefaleei migrenoase atât clinic, cât și a indicilor de laborator ai α-cardiolipinei, α-fosfatidilcolinei, sfingomielinei și α-fetoproteinei, care revin la o stare deficitară cronică, inițial statistic nesemnificativă (tab. 8).

**Concluzii**

Ronocitul are un efect pozitiv asupra activității bioelectrice a creierului și metabolismului lipidic la copiii cu cefalee migrenoasă.

Administrarea (parenterală și perorală) a Ronocitului pe un termen de 40 de zile sporește nivelul seric al fosfolipidelor, în special, al sfingomielinei, la copiii cu cefalee migrenoasă pentru un termen de până la 6 luni.

Ameliorarea nivelului seric al fosfolipidelor sub acțiunea Ronocitului poate diminua stresul oxidativ și spori starea de compensare a organismului.

Administrarea Ronocitului ameliorează clinic, neurofiziologic și metabolic accesul migrenoase pentru o durată de până la 6 luni, indiferent de vârstă copilului.

**Bibliografie**

1. Archakov AI, Karuzina II, Petushkova NA, et al. Production of carbon monoxide by cytochrome P 450 during iron-dependent lipid peroxidation. *Toxicol In Vitro*. 2002;16:1-10.
2. Asano Y, Kim J, Ogai A, et al. A calcium channel blocker activates both ecto-5'-nucleotidase and NO synthase in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311:625-628.
3. Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, et al. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des*. 2004;10:1611-1626.
4. Bracey MH, Cravatt BF, Stevens RC. Structural commonalities among integral membrane enzymes. *FEBS Lett*. 2004;567:159-165.
5. Chanussot F, Benkoel L. Prevention by the dietary (n-6) polyunsaturated phosphatidylcholines of intrahepatic cholestasis induced by ciclosporine A in animals. *Life Sci*. 2003;73:381-392.
6. Grybauskas P. Role of tissue factor in atherothrombosis. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39:1165-1170.
7. Jakus V. The role of nonenzymatic glycation and glyco-oxidation in the development of diabetic vascular complications. *Cesk Fysiol*. 2003;52:51-65.
8. Magden J, Kaariainen L, Ahola T. Inhibitors of virus replication: recent developments and prospects. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005;66:612-621.
9. Netzel-Arnett S, Hooper JD, Szabo R, et al. Membrane anchored serine proteases: a rapidly expanding group of cell surface proteolytic enzymes with potential roles in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22:237-258.
10. Palsdottir H, Hunte C. Lipids in membrane protein structures. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1666:2-18.

## REVIEW ARTICLES

**Markerii cardiovasculari: valori predictive și semnificații fiziopatologice**

L. Ciobanu

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology. 29/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova  
Corresponding author: luciaciobanu001@gmail.com. Manuscript received October 10, 2012; revised December 15, 2012

**Cardiovascular markers: predictive values and pathophysiological approaches**

The diagnostics arsenal of cardiovascular diseases is updated by the use of specific markers which are approved by European Society of Cardiology, American Heart Association and American College of Cardiology. In this article an actual glance of opportune markers applied in myocardial necrosis, myocardial remodeling and endothelium dysfunction estimation is emphasized. The role of CK-MB, myoglobin and troponins (I and T) is underlined in the necrotic myocardial lesions diagnosis. For myocardium remodeling is basically important estimation of the circulating levels of galectin-3, BNP, connective tissue growth factor and matrix metalloproteinases. Endothelial dysfunction of systemic and coronary arteries is linked to soluble selectines, inflammatory cytokines, lipoprotein-associated phospholipase A2, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine assessment.

**Key words:** biomarker, cardiovascular diagnosis, myocardium remodeling, prediction.

**Сердечнососудистые маркеры: предиктивные и патофизиологические значения**

Диагностический арсенал сердечнососудистых заболеваний усовершенствован при помощи использования специфических маркеров, апробированных Европейской Ассоциацией Кардиологов и Американскими Ассоциациями Кардиологов. В этой статье освещены наиболее значимые маркеры, применяемые в диагностике некроза и ремоделирования миокарда, а также эндотелиальной дисфункции. Показана роль КК-МВ, миоглобина и тропонинов в диагностике некротических повреждений миокарда. Рассмотрено значение галектина-3, натрийуретического пептида В, фактора роста соединительной ткани и матриксных металлопротеиназ в оценке ремоделирования миокарда. Выделена роль селективных, воспалительных цитокинов, окиси азота, фосфолипазы А<sub>2</sub> и ассиметричного диметиларгинина в определении эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** биомаркер, сердечнососудистый диагноз, ремоделирование миокарда, предикция.

Astăzi algoritmul diagnostic și pronostic al afecțiunilor cardiovasculare, precum și de monitorizare a eficienței formularelor terapeutice aplicate este indispensabilă și necesită evaluarea markerilor specifici. Deja unii markeri biochimici sunt stipulați în Ghidurile Europene ale Societății Americane de Cardiologie drept criterii diagnostice (e.g. ale infarctului miocardic acut, sindromului coronarian acut, insuficienței cardiace), deoarece valoarea predictivă a acestora privind aspectele fiziopatologice și clinice ale maladiei este dovedită în studii clinice și experimentale.

Deși abordarea entității de marker și predictor este, în fond, oportunitatea cardiologiei ultimilor 10-15 ani, pe durata acestei perioade au fost explorați un număr mare de indici metabolici, funcționali și structurali în vederea confirmării sau infirmării aderenței specifice acestora la afecțiunea cardiovasculară concretă.

Potrivit relatării lui R. Vasan (2006), termenul de marker a fost introdus în medicină în 1989 cu următoarea formulă de expunere [1]: „Markerul este un parametru biologic accesibil în măsurare și cuantificare (e.g. concentrația enzimelor celulare specifice, substanțelor biologic active și hormonilor, distribuirea fenotipului genetic specific în populație etc.), care servește drept indiciu de estimare a sănătății și pattern-ului fiziologic, riscului de evoluție a maladiilor, deranjamentelor psihiatrice, diagnosticului maladiei, proceselor metabolice, abuzului de substanțe, gestației, regenerării celulare, studiilor epidemiologice etc.”. Astfel, noțiunea de marker este pe larg

diseminată ca noțiune de biomarker. Un biomarker, de regulă, este evaluat în mostrele biologice (sânge, urină, pattern tisular etc.), dar poate fi și un parametru de prezentare a ECG, monitorizării Holter, ecocardiografiei, tomografiei computerizate, dinamicii tensiunii arteriale etc.

În a. 2001 grupul de lucru al Institutului Național de Sănătate [2] standardizează noțiunea de biomarker (BioM) ca „o caracteristică care este măsurată obiectiv și evaluată drept un indicator al proceselor biologice normale, patogenetice sau al răspunsului farmacologic iminent intervenției terapeutice”. În acest context sunt specificate următoarele categorii de biomarkeri și aranjamente aplicative și de concept:

**Markerul tip 0** – un marker al istoriei naturale a maladiei, care corelează longitudinal cu indicii și semnele clinice cunoscute.

**Markerul tip 1** – un marker care evidențiază efectele terapeutice în consonanță cu mecanismele de acțiune a remediilor.

**Markerul tip 2** (surogat sau de punct final) – un marker de evaluare a punctului clinic final, având capacitatea de predicție a beneficiului clinic (defavorabil sau lipsă de beneficiu) în baza evidențelor științifice, fiziopatologice, terapeutice, epidemiologice etc.

**Markerul de risc** – markerul asociat statistic cu maladia dincolo de legăturile cauzale și poate fi *per se* un indiciu al maladiei. Spre deosebire de factorul de risc, markerul de risc nu se află în legătură cauzală cu evoluția maladiei.

**Validarea biomarkerului** – un proces de determinare a

caracteristicilor de performanță: sensibilitatea, specificitatea și reproductibilitatea.

**Cuantificarea biomarkerului** (validarea clinică) – un proces de evidențiere a aderenței BioM la aspectele biologice ale maladiei sau rezultatul clinic.

**Punct clinic final** – o caracteristică sau o variabilă care reflectă supraviețuirea pacientului, precum și relevanța funcțională și simptomatică determinantă.

**Punct clinic intermediat** (non-ultimativ) – un simptom clinic sau un indice funcțional iminent maladiei, dar care nu este un punct final decisiv, așa cum supraviețuirea sau evenimentele serioase, ireversibile [2].

La mod general biomarkerii pot fi consemnați ca:

- markeri de anticipare a maladiei;
- markeri de estimare a evoluției preclinice a maladiei;
- markeri de diagnostic;
- markeri de stabilire a gradului de severitate a maladiei;
- markeri de pronostic, propice predicției la distanță a cursului de evoluție a bolii (e.g. riscul de recurență, răspunsul la formulele curative și eficiența tratamentului aplicat).

Biomarkerul evaluat poate avea valoare predictivă înaltă sau joasă care, evident, este bazată pe specificitatea lui. Predictorul este un semn caracteristic sau un element dinamic inerent procesului patologic sau maladiei, apreciat calitativ sau cantitativ, care impune legături cauzale și deterministe cu mecanismele oportune de evoluție, deci menține conotații patognomonice, inclusiv de estimare a probabilității, severității și pronosticului acestora.

Prin urmare, toți biomarkerii specifici sunt estimați drept predictor, dar entitatea de predictor poate fi atribuit și unor indici funcționali ai cordului, apartenența cărora la anumite lanțuri patogenetice este dovedită tranșant. De exemplu, indicele Tei în dinamica de elevare este apreciat drept un predictor incipient veritabil al afectării fazei izovolumetrice de relaxare și contractare a ventriculului stâng sau drept, care anticipează dezvoltarea sindromului de insuficiență cardiacă.

Pentru a crește probabilitatea predicției se anunță oportun scorul multimarker, care asociază prezența a doi sau mai mulți BioM. Conceptul multimarker indică fezabilitatea unui nou marker, în primul rând, prin prisma superiorității predictive a acestuia față de markerul cunoscut, standardizat și validat în studiile randomizate.

În plan fiziopatologic, markerii cardiovasculari pot fi convențional divizați în:

1. Biomarkerii leziunii miocardului, în primul rând ai infarctului miocardic acut.
2. Markerii remodelării miocardului, care se impune, de regulă, prin hipertrofie, fibrozare și reorganizarea matricei extracelulare.
3. Markerii alterării și disfuncției endoteliului vaselor sistemice și coronariene. Întrucât disfuncția endotelială reprezintă un mecanism trigger al remodelării vasculare, această categorie de markeri sunt acceptați și drept BioM ai remodelării vasculare.

Afectarea miocardului și remodelarea vasculară sunt în plan conceptual, vizate pe palierul interacțiunii unor mecanisme comune, iar markerii inerenți eșalonează prin această prismă categoria de BioM cardiovasculari nespecifici, cum ar fi:

- Markerii inflamației.
- Markerii stresului oxidativ și nitrozativ.
- Markerii impactului glicemic.
- Markerii incompetenței sistemului de sinteză a oxidului nitric și prostacilinei.
- Markerii apoptozei și regenerării celulare.

**Scopul** acestei relatări constă în evidențierea markerilor cardiovasculari principali, care sunt în arsenalul cardiologiei contemporane.

**Markerii leziunii miocardului.** Conceptul clasic relevă în acest sens semnificația evaluării nivelurilor circulante ale componentelor celulelor cardiace (sau apreciere calitativă), care sunt sechestrate în sânge în cadrul alterării ischemice a miocardului și sunt, astfel, abile în diagnosticul infarctului miocardic acut (IMA) [3].

Una din primele direcții de explorare a fost proiectată pe determinarea activității creatinkinazei (CK), enzima care catalizează transferul energetic de la creatinfosfat la ATP, nivelul căreia crește considerabil în IMA. Sechestrarea acesteia în injuriile cardiomiocitului se produce rapid, întrucât gradientul cantitativ celulă/sânge este foarte mare, 1000:1, iar activitatea CK în sânge elevează notabil deja în primele 6 ore de la debutul IMA. Van deer Veen demonstrează în 1966, că doar fracția moleculară MB este specifică pentru miocard, aceasta fiind până în prezent estimată drept un biomarker semnificativ al IMA (nivelul circulant normal al BioM se consideră 0-5 ng/ml). Valoarea diagnostică a CKMB este determinată atât prin elevarea ei sangvină destul de timpurie de la debutul IMA (de la 3-4 până la 6-8 ore), cât și specificitatea înaltă, apreciată la cote de 97%, nivelurile circulante de vârf se înregistrează în intervalul 12-24 de ore de la debutul IMA. Cu toate acestea, CKMB nu satisface condițiile pentru un BioM al reinfarctului, deoarece persistă elevată în sânge pe o perioadă minimală de circa 3-4 zile. În acest context este semnificativă valoarea mioglobinei, un BioM cu specificitate mai joasă față de CKMB (este prezentă nu numai în miocard, dar și în mușchiul scheletic), însă după o elevare maximă pe perioada primelor 4-6 ore de la IMA redresează cantitativ în sânge după circa 12 ore (nivelul circulant se consemnează în limitele: 17,4-105,7 ng/ml). De remarcat, că până în anii 90 ai sec. XX mioglobina era în asociere cu CKMB larg utilizată în diagnosticul IMA.

În ultimele 2 decenii, oportunitatea diagnosticului IMA aparține troponinelor (TrT și TrI) – BioM standard sau BioM de aur al IMA. Complexul troponinic cuprinde 3 subunități structurale, care reglează procesul contractil al mușchiului striat mediat de Ca<sup>2+</sup>. Subunitățile acestui complex sunt: troponina C, T și I. Troponina C are specificitate miocardică joasă, de aceea nu și-a găsit aplicabilitatea diagnostică relevantă. La pacienții cu IMA TnT și TnI se determină elevate în sânge după circa 3-4 ore de la debutul leziunii ischemice a miocardului.

Nivelurile elevate de TnI pot persista 7-10 zile, de TnT – 10-14 zile. La pacienții cu IMA, cu recanalizarea eficientă a arterei responsabile pentru infarct, se produce o eliberare rapidă a TnT care poate servi drept un indicator de reperfuție reușită.

Totodată, troponinele sunt markeri veritabili ai microinfarctului [4].

Începând cu mileniul III, ghidurile Europene de conduită diagnostică a IMA impune 3 criterii obligatorii, BioM leziunii miocardului (*imprimis*, troponinele și CKMB) atribuindu-li-se o semnificație pertinentă, în asociere cu patternul ECG și prezentarea clinică specifică.

Elevarea serică a troponinelor este și un predictor puternic pentru stratificarea riscului, pentru evoluția și prognosticul pacienților cu sindroame coronariene acute cu/sau fără supradenivelare de segment ST. S-a consemnat o corelare strânsă între nivelul crescut de troponină T și mortalitatea în intervalul 30 de zile – 5 luni. O meta-analiză efectuată în baza rezultatelor obținute în cadrul a 12 trialuri a arătat, că majorarea troponinelor determină un risc relativ de IM sau de deces la distanța de 30 de zile la 2,86% din pacienții cu supradenivelarea segmentului ST și în 4,93% cazuri la pacienții fără denivelarea segmentului ST. Această analiză a demonstrat capacitatea troponinelor de a detecta necroza cardiomiocitară în absența supradenivelării segmentului ST și de a ajuta selecția pacienților cu risc înalt din ambele categorii.

Determinate prin metoda clasică, troponinele T și I elevează în sânge numai la 70% din pacienții cu IMA, fiind astfel, necesară repetarea testului după 5-6 ore. O nouă abordare de utilizare a acestor markeri în diagnosticul infarctului miocardic acut este bazată pe testele înalt sensitive de estimare a BioM, prin aplicarea cărora s-a demonstrat elevarea nivelurilor circulante ale troponinelor la 90% din pacienții cu IMA [5]. Deși superioritatea diagnostică a testelor înalt sensitive de determinare a troponinelor față de testele clasice este evidentă, totuși, și în cazul lor prezența valorilor normale ale Tr I și T (0,3-1,0 ng/ml) la 10% pacienți cu IMA solicită, de asemenea, testarea repetată după 5-6 ore.

Studiul nostru anterior a reușit să aducă beneficii asupra algoritmului de evaluare a leziunii ischemice a miocardului prin determinarea în sânge a proteinei pompei de calciu a reticulului sarcoplasmatic, SERCA2a [6]. Aceasta este montată redutabil în structura organelor și poate, astfel, fi sechestrată în sânge numai în cadrul unei leziuni ireversibile a miocardului, gen necroză. Mai mult decât atât, SERCA2a are o specificitate foarte înaltă pentru miocard, iar *turnover*-ul ei nu depășește 72 de ore, fapt care impune utilitate certă în diagnosticarea reinfarctului. Datele obținute indică asupra elevării sangvine a SERCA2a la toți pacienții cu IMA documentat, fapt care confirmă specificitatea ei concludentă față de miocard. În plus, Tr reflectă, conform consensului Societății Europene de Cardiologie, Societății Americane a Cardiologilor și Societății Americane a Inimii (2000) injuriile miocardului, dar nu indică asupra mecanismului inerent. SERCA2a, în acest sens, poate fi superioară, întrucât numai un impact ischemic contondent care rezultă în necroza celulei cardiace condiționează eliberarea ei în sânge.

Importantă este nu numai estimarea precisă și timpurie a IMA, dar și a episoadelor ischemice reversibile, care pot compromite cordul în plan funcțional sau duce în viitor la necroza miocardului, cum se constată în cadrul sindromului coronarian acut (SCA). Troponinele în acest caz nu sunt fezabile, deoarece detectează doar leziunile severe. La această noimă se aduce la apel semnificația unui marker de estimare a ischemiei reversibile – albumina modificată de ischemie [7]. Expusă la ischemie, albumina serică pierde capacitatea de a lega cobaltul și această formă structural mutilată a proteinei este identificată în cadrul testului respectiv de laborator. Sensibilitatea de individualizare a originii ischemice a durerii sternale propriie albuminei modificate de ischemie, se notează la cote de 85%, în timp ce a ECG și TrT – 45 și, respectiv, 20%. De menționat, că nivelul seric al markerului crescut determinant de episodul tranzitoriu de ischemie miocardică se redresează pe parcursul a 4-12 ore. Utilizarea clinică a albuminei modificate de ischemie este aprobată de către FDA (Food and Drug Administration) privind diagnosticarea timpurie a sindromului coronarian acut.

Acest marker este conceput și drept un indicator post-operator al ischemiei miocardului la pacienții care au suportat By-pass coronarian sau angioplastie cu implantare de stent.

Un alt marker de evaluare incipientă a impactului ischemic, care nu rezultă într-o lezare structurală accentuată a miocardului, autentică sechestrării Tr sau CKMB, este proteina ce asociază acizii grași cardiaci (PAGC). Având dimensiuni mici și masa moleculară de numai 15 kDa această proteină participă în traficul intracelular al lanțurilor lungi de acizi grași, sursa energetică principală a cardiomiocitului. Chiar și o deteriorare ischemică limitată a miocardului determină difuziunea moleculelor mici ale acestui marker în circuitul coronarian, creșterea căruia poate fi apreciată în circuitul sistemic prin intermediul ELISA, la o perioadă de 2 ore după impactul ischemic tranzitoriu, atinge maximumul după 6 ore și revine la valori normale în 24-36 de ore [8]. Specificitatea miocardică a PAFC nu este de 100%, deoarece se întâlnește și în musculatura scheletică, dar cantitatea cardiacă este de 2-10 ori mai mare, ceea ce semnifică importanța sporului cantitativ al markerului în diagnosticul diferențiat al impactului ischemic al mușchiului cardiac și scheletic.

În cadrul explorării diferitor posibilități de estimare precoce a modificărilor ischemice ale miocardului, s-a luat în evidență valoarea diagnostică și perspectiva a 2 markeri: izoenzima BB a glicogenfosforilazei și proteina mieloidă 8/14. Nivelul plasmatic al izoenzimei BB a glicogenfosforilazei, determinat prin metoda ELISA, crește deja după 2 ore de la atacul ischemic și revine la valorile de referință după 1-2 zile. Rezultatele unui studiu, efectuat pe 107 pacienți cu durere toracică, au dovedit că sensibilitatea acestui marker în diagnosticul IMA sau angorului instabil, în primele 4 ore de la debutul durerii, este mai mare decât a mioglobinei, CKMB, TrT [9]. Proteina mieloidă 8/14 poate avea valoare predictivă și asupra riscului destabilizării plăcii aterogene, întrucât este vizat drept un marker al activității fagocitozei implicate în acest proces. L. Altwegg și colab. (2007) au relatat elevarea acestui marker

în sânge în primele 3-4 ore de la debutul destabilizării plăcii aterogene și a precedat elevarea TnT și CKMB la pacienții care au dezvoltat ulterior IMA [10].

Deși trialul multicentric randomizat PATRAC a confirmat valoarea diagnostică și predictivă a mioglobinei, CKMB și a standardului de aur al TrI privind evoluția IMA la pacienții suspecți cu durere toracică, a adus la apel, totodată, necesitatea arsenalului de biomarkeri ai detectării incipiente (în primele 2-4 ore) a leziunii ischemice a miocardului: „perioada oarbă a TrI de la începutul IMA poate fi rezolvată prin aplicarea markerilor citoplasmatici” [11].

**Markerii remodelării miocardului.** Remodelarea miocardului este un proces complex, care asociază evoluția insuficienței cardiace (IC) de oricare genă, invocă atât cardiomiocitele, cât și interstițiul cardiac și compromite contractilitatea și funcția lusitropă a inimii. Dacă evaluarea hipertrofiei miocardului este pertinentă în cadrul ECG și EcoCG, atunci identificarea fibrozei interstițiale și a reorganizării matricei extracelulare necesită preluarea probelor de biotat și examinarea microscopică a acestora. Oportună în acest sens este predicția fenomenelor date prin intermediul biomarkerilor specifici. Sub acest aspect se anunță valoarea diagnostică a nivelului plasmatic al galectinei-3 privind activarea procesului de fibroză a miocardului la pacienții cu IC [12]. Galectina 3 face parte din familia lectinelor, expresia căreia în cordul afectat crește notabil și se corelează cu activitatea fibroblaștilor și rata de sinteză a colagenului. Galectina 3 este eliberată de macrofagii activați și prin acțiunea sa paracrină și autocrină induce ulterior activarea pericitelor, miofibroblaștilor, macrofagilor și fibroblaștilor interstițiali, proliferarea celulară și sinteza procolagenului de tip I. Elevarea plasmatică a galectinei 3 este în raport direct cu gradul de fibroză a miocardului, afectare a funcției de pompă a ventriculului stâng și majorare a peptidului natriuretic B. Nivelurile circulante ale galectinei 3 peste 25,9 ng/ml se consideră un predictor al exacerbării insuficienței cardiace, iar dublarea valorii plasmatică pe o perioadă de 6 luni de supraveghere, indiferent de platoul inițial, – predictor al mortalității cardiace [12]. Tratamentul IC prin remedii, care inhibă expresia galectinei 3, este vizat drept o manevră terapeutică de perspectivă.

Studiul pilot PROVE IT-TIMI 22 a decelat o corelare înaltă între nivelul plasmatic al galectinei 3 și riscul de evoluție a IC la pacienții cu sindrom coronarian acut și trece în evidență posibilitatea de utilizare a acestui biomarker în estimarea remodelării miocardului cu impact negativ asupra performanțelor funcționale ale cordului [13].

Alt studiu, DEAF-HL (2010), de asemenea, a validat valoarea pronostică a galectinei 3 la pacienții cu IC cronică asociată cu afecțiunea renală, independent de dinamica peptidului natriuretic B [14].

Datele trialului recent CORONA demonstrează beneficiul valorilor reduse ale Galectinei-3 la pacienții cu IC asupra ratei mortalității, iar eficiența rosuvastatinei s-a dovedit a fi mai superioară la pacienții cu nivelurile circulante ale biomarkerului sub 19 ng/ml [15].

Sinteza exagerată de colagen tip I (rata lui cantitativă în

miocard este de 80%) se produce în paralel cu majorarea degradării acestuia. Evaluarea în ser a concentrației propeptidului carboxy-terminal al procolagenului tip I, ca marker al sintezei de colagen, precum și a telopeptidului carboxy-terminal al colagenului tip I, ca marker al degradării colagenului este propice în vederea evidențierii gradului de *turnover* al colagenului și, respectiv, al fibrozei miocardice.

Reorganizarea interstițiului miocardic matricei extracelulare în contextul fibrozării miocardului este un proces, care implică activarea enzimelor matricei extracelulare (PME-1 - PME-9) și supresia inhibitorilor tisulari specifici. Elevarea nivelurilor circulante ale PME-2, PME-3 și PME-9 este demonstrată în cadrul remodelării miocardului la pacienții cu hipertensiune arterială și fibrilație atrială. Nivelul seric al peptidului aminoterminal al procolagenului tip III și al inhibitorului tisular specific al PME-9 este dovedit în studiul Framingham care a înrolat 922 de pacienți, drept un predictor veritabil al mortalității cardiovasculare. Potrivit datelor lui J. Odenbach și colab. (2011) efectul hipertensiv al Ang II este mediat prin PME-2, iar acțiunea octapeptidului de stimulare a hipertrofiei și fibrozei miocardului este dependentă de 2 proteinaze concomitent (PME-2 și PME-7) și enzima de conversie a factorului tumoral de necroză alpha [16].

D. Pchejetski și colab. (2012) relatează evidențe în favoarea valorii predictive semnificative asupra fibrozei unui marker din familia adipokinelor, care limitează activarea fibroblaștilor și promovează chiar vasorelaxarea dependentă de oxid nitric [17].

Un nou biomarker circulant al remodelării miocardului, inclusiv al expansiunii spațiului de fibroză este, potrivit studiului japonez, factorul de creștere a țesutului conjunctiv, creșterea concentrației plasmatică a căreia corelează concludent cu gradul disfuncției cardiace și al modificării interstițiului miocardic [18]. Factorul de creștere a țesutului conjunctiv se estimează nu numai drept un stimulator al fibrozării miocardului, dar și ca un promotor al infiltrării celulelor proinflamatorii prin intermediul activării factorului nuclear kappa B, care controlează expresia a peste 100 de factori de creștere și citokine. Totodată, actualmente sunt pe cale de explorare proteinele de consolidare a calciului în matricea extracelulară (gen osteopontină) în vederea validării valorii lor de marker al fibrozării și remodelării miocardului.

**Biomarkerii alterării și disfuncției endoteliale.** Remodelarea vasculară asociază evoluția hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace, stroke-ului și cardiopatiei ischemice, influențează notabil pronosticul maladiei și eficiența formulilor terapeutice aplicate, unul din mecanismele ei *trigger* fiind disfuncția endotelială. Elaborarea și validarea biomarkerilor autentici în acest sens este importantă nu numai în diagnosticul remodelării vasculare, dar și al evoluției subclinice a aterosclerozei, care compromite biologia vasului independent de patologiile cardiovasculare concomitente. Predictorii clasici ai disfuncției endoteliale, utilizați astăzi în cardiologie, sunt: 1) reactivitatea arterei brahiale endoteliiu dependente, mediate prin flux sau prin acțiunea acetilcolinei; 2) grosimea *intima-media* a arterei carotide comune sau externe. Evidența lor

este mai degrabă un fenomen de constatare și nu desemnează aspectele patogenetice. În acest context biomarkerii au cel puțin 2 superiorități: 1) pot individualiza parțial mecanismul central al disfuncției endoteliale; 2) modificările nivelurilor lor circulante pot anticipa apariția predictorilor menționați.

Din totalitatea biomarkerilor, care și-au găsit aplicarea în evaluarea disfuncției endoteliale, se pot evidenția markerii afectării procesului de sinteză a oxidului nitric (NO), markerii proinflamatori și markerii activării stresului oxidativ. De menționat, totuși, că aceste procese se desfășoară, de regulă, concomitent, în manieră de interacțiune reciprocă dar, evident, cu accente diferite de manifestare. Un marker veritabil al disfuncției endoteliale (DE) este reducerea nivelului sanguin de NO și/sau majorarea conținutului seric al peroxinitritului (ONOO<sup>-</sup>), produsul de interacțiune dintre NO și anionul superoxid. Nivelul sanguin al NO este decelat semnificativ redus la pacienții cu hipertensiune arterială, fapt care se asociază cu majorarea selectinelor solubile (E și P), indicând asupra periclitării anticoagulante a endoteliului.

Creșterea concentrației în plasmă a dimetilargininei asimetrice este de asemenea un marker veritabil al DE, deoarece semnifică inhibiția sintezei de NO [19]. D. Ardigo și colab. (2007) au stabilit în acest context că nivelul plasmatic al dimetilargininei asimetrice se corelează invers cu valoarea indicelui vasodilatării mediate prin flux nu numai la pacienții cu patologii cardiovasculare, dar și la persoanele cu un risc cardiovascular global mic [20]. Valorile de referință ale acestui marker (0,49-0,66 μmol/l) au fost determinate în cadrul studiului Framingham din 2009, care a înrolat indivizi fără afecțiuni cardiovasculare, diabet zaharat, stroke, obezitate și un așa factor de risc, cum ar fi fumatul. Este vehiculată opinia potrivit căreia dimetilarginina asimetrică poate avea și valoare predictivă asupra prediabetului, întrucât se corelează autentic cu nivelul hemoglobinei glicolizate.

O legătură strânsă este dovedită între procesul inflamator și disfuncția endotelială, iar markerii proinflamatori sau markerii inflamației sistemice sunt catalogați și ca markeri ai disfuncției endoteliale. Ar fi de admis, că pe fundalul carenței de NO primar are loc creșterea expresiei citokinelor proinflamatorii principale, TNF-alpha, IL-6, IL-6, care se impun în plan fiziopatologic prin stimularea sintezei proteinei C reactive (PCR). Aceasta din urmă *per se* conduce la alterarea endoteliului și facilitează expresia moleculelor de adeziune intercelulară, infiltrarea celulelor, inclusiv a celulelor ce prezintă surse de sinteză a citokinelor. Administrarea la persoanele sănătoase a TNF-alpha determină afectarea funcției endoteliale evaluată prin indicele vasodilatării endoteliiu dependentă la acțiunea acetilcolinei. Pe cultură de celule endoteliale s-a identificat efectul TNF-alpha de micșorare a expresiei NOsec și, respectiv, a producției de oxid nitric. În condiții de deficit al NO și de exces al citokinelor proinflamatorii se majorează expresia proteinei chemoattractante a monocitelor 1 (MCP-1), care se cantonează în zona subendotelială, accelerează procesul aterogen, migrarea celulară, activează proteinele matricei extracelulare și eliberează *per se* radicali liberi de oxigen. Procesul inflamator este acompaniat de creșterea nivelului

circulant al microparticulelor (fragmente veziculare mai mici decât 1 μm) derivate de celulele endoteliale, proinflamatorii și plachete, care sunt tratate drept un marker nou al disfuncției endoteliale [21]. Microparticulele circulante elevează în diferite patologii cardiovasculare și în condițiile accelerării procesului de ateroscleroză. Astfel, nivelul lor sanguin este un marker veritabil al aterosclerozei subclinice, precum și riscului de tromboză, inclusiv în venele profunde.

La pacienții cu diabet nivelul circulant al microparticulelor derivate de endoteliocite se acceptă drept un predictor puternic al IMA și se corelează cu elasticitatea arterelor periferice, precum și cu reactivitatea vasculară endoteliiu dependentă. Este dovedit de asemenea efectul lor procoagulant, protrombotic, precum și de producție a speciilor agresive de oxigen.

Nivelurile PCR, IL-6, TNF-alpha și ale moleculei solubile de adeziune vasculară (VCAM-1) sunt în corelare directă cu valoarea proteinuriei la pacienții cu diabet tip I, ceea ce confirmă aportul lor în afectarea endoteliului arterelor de calibru mic [22].

Procesul inflamator determină prin diferite mecanisme activarea statusului procoagulant în special pe fundalul deficitului de NO, nivelul căreia corespunde tranșant gradului alterării și disfuncției endoteliale. La această conotație se vehiculează și noțiunea de marker hemostatic al disfuncției endoteliale. Sub acest aspect este tratat cu precădere factorul von Willebrand, activatorul plasminogenului și inhibitorul activatorului plasminogenului. Markerii timpurii ai inflamației (MCP-1, IL-8 și proteina de inducție a sintezei interferonului) sunt în corelare strânsă nu numai cu injuriile endoteliale diabetogene, dar și cu markerii hemostatici, precum și cu markerii stresului oxidativ.

P. Hinton și colab. (2006) au adus argumente privind utilitatea markerilor inflamatori și hemostatici ai disfuncției endoteliale în monitorizarea efectelor secundare vasculare inerente contraceptivelor hormonale, dată fiind creșterea cantitativă serică a acestora pe palierul tratamentului [23]. Estimarea precoce a disfuncției endoteliale și a formelor subclinice de ateroscleroză este o abordare actuală a cardiologiei și posibil necesită o abordare multimarker. În asociere cu NO, dimetilarginina asimetrică, microparticulele derivate de endoteliocite, leucocite și plachete, C. Rathcke și colab. (2009) subliniază semnificația markerului YKL-40, care este un factor de creștere a diferitor tipuri de celule și participă implicit în reorganizarea matricei extracelulare, fiind astfel calificat nu numai drept marker al inflamației și disfuncției endoteliale, dar și al remodelării vasculare [24]. Autorii de asemenea consideră YKL-40 un marker al inflamației sistemice incipiente, care nu se manifestă clinic și precede chiar și predictorii disfuncției endoteliale.

În acest context merită atenție și un alt marker al inflamației precoce a endoteliului – fosfolipaza A<sub>2</sub> asociată de lipoproteinele circulante (FLPA<sub>2</sub>). Aceasta este eliberată de către monocitele racolate prin expresia MCP-1 (markerul inflamației precoce) și cantonate în spațiul subendotelial. Macrofagii, neutrofilele, limfocitele T și chiar mastocitele de asemenea pot secreta FLPA<sub>2</sub>. Nivelul ei seric elevează semnifi-

cativ în patologia coronariană și se corelează cu indicele dilatării vasculare mediate prin endoteliu. P. Toth și colab. (2010) estimează FLPA<sub>2</sub> drept un marker al inflamației intravasculare cu putere predictivă asupra evoluției și exacerbării procesului aterogen, precum și destabilizării plăcii [25]. Fosfolipaza A<sub>2</sub> asociată de lipoproteinele circulante (e.g. LDL și HDL) este nu numai un marker al disfuncției endoteliale, dar se impune și prin contribuție patogenetică, dat fiind că stimulează hidrolizarea fosfolipidelor din componența membranei celulare și formarea radicalilor liberi de oxigen. Fiind acceptată în 2005 de către FDA ca marker inflamator al disfuncției endoteliale a fost apreciată și valoarea normală a concentrației serice a FLPA<sub>2</sub>, care conform clinicii Maya < 200 nmol/ml.

Impactul inflamator evoluează în contextul carenței de oxid nitric și activării stresului oxidativ. Rolul radicalilor liberi de oxigen este cert dovedit (clinic și experimental) în fiziopatologia vasculară, iar markerii stresului oxidativ se corelează concludent cu predictorii disfuncției endoteliale. Activarea stresului oxidativ se impune prin creșterea ratei de oxidare a LDL, care penetrează facil bariera endotelială alterată și influențează procesul aterogen. Reducerea cantitativă a componentelor sistemului antioxidant (catalaza, superoxid-dismutaza și glutatation-redox-sistemul) pe de o parte și majorarea produșilor peroxidării lipidelor (dialdehida malonică și hidroperoxidii lipidici) pe de altă parte, sunt markerii oxidativi de bază ai disfuncției endoteliale și procesului de ateroscleroză.

Un factor redutabil care potențează procesul de remodelare vasculară și se află în relații reciproce cu stresul oxidativ, inflamația și disfuncția endotelială este glicarea nonenzimatică a proteinelor scheletale ale celulei endoteliale și matricei extracelulare de către moleculele de glucoză. Produsele inițiale ale glicării sunt bazele Schiff, care spontan se rearanjează în productul Amadori (sau hemoglobina A<sub>1c</sub>), iar produsele finale ale glicării (PFG) determinate în sânge sunt acceptate drept markerul de evaluare a intensității reacției Maillard. Acțiunea PFG intermediată prin receptorii specifici RAGE cantonați pe diferite tipuri de celule converge în activarea stresului oxidativ, expresia TNF-alpha și factorului nuclear kappa B, moleculelor de adeziune intercelulară, în special a selectinelor – E, P și MCP-1. Drept consecință se produce exacerbarea disfuncției endoteliale, fenomen cert dovedit primar în diabetul zaharat de tip II, nivelul circulant al PFG fiind în corelare strânsă cu severitatea manifestărilor clinice și funcționale diabetogene. Creșterea cantitativă serică a PFG la pacienții diabetici este un marker al disfuncției endoteliale și injuriilor vasculare independent de alți factori de risc cardiovascular. Important de menționat că studiul nostru a adus la apel și elevarea nivelurilor circulante ale PFG la pacienții cu insuficiență cardiacă, iar gradul acesteia s-a corelat semnificativ cu declinul indicilor elasticității arterelor mari și mici [26]. Inhibiția formării PFG sau blocarea receptorilor RAGE a demonstrat beneficii evidente asupra funcționalității endotelului vascular, markerilor inflamației și stresului oxidativ, remediile respective fiind o perspectivă terapeutică relevantă a afecțiunilor cardiovasculare. Recent este în desfășurare studiul BENFICIAL, care are drept scop evaluarea efectului remediilor

ce inhibă sinteza sau degradează PFG asupra complianței și remodelării vasculare. Studiul mecanismelor moleculare și celulare ale dishomeostaziei circulatorii în senescență este un model biologic prodigios de evaluare a valorii predictive a diferitor markeri cardiovasculari. În acest context Z. Ungvari și colab. (2010) demarcă semnificația hiperhomocisteinemi-ei, IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1), microparticulelor derivate de endoteliocite și plachete, moleculele solubile de Selectină-E și -P [27]. Homocisteina reduce cantitatea tetrahidropterinei și induce expresia citokinelor proinflamatorii, moleculelor de adeziune intercelulară și a metaloproteinazelor matricei extracelulare [28]. Factorul IGF-1 are rol important în reglarea activității telomerazei și a funcționalității celulelor progenitoare în cadrul procesului de regenerare a celulelor endoteliale și cardiace. Expresia IGF-1 se reduce odată cu vârsta, cu creșterea activității neuroendocrine, în special, a sistemului renină-angiotensină și acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular.

Așadar, conceptul multimarker de evaluare a afecțiunilor cardiovasculare este justificat prin prisma multitudinii de markeri existenți, valoarea predictivă a cărora este excelentă la diferite etape ale patogeniei injuriilor vasculare și miocardice.

Direcția noastră prioritară de cercetare în acest sens este axată pe estimarea markerilor relativi noi, cum ar fi FLA<sub>2</sub>, PFG, proteinele modificate de ischemie, dimetilarginina asimetrică în diferite maladii cardiovasculare și corelarea acestora cu indicii funcționali, instrumentali și clinici.

## Bibliografie

1. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113:2335-2362.
2. Biomarkers definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions, conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69:89-95.
3. Rosalki SB, Roberts R, Katus HA, et al. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clinical Chemistry*. 2004;50(11):2205-2213.
4. Laderson J. Reflections on the evolution of cardiac biomarkers. *Clin. Chem.* 2012;58:21-24.
5. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:1332-1339.
6. Ciobanu Lucia. Ca<sup>2+</sup>-ATP-aza – un marker biologic în diagnosticul infarctului miocardic acut: Autoreferatul tezei de doctor în medicină. 2009, Chișinău.
7. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia Modified Albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg. Med. J.* 2004;21:29-34.
8. Dekker MS, Mosterd A, Hof AW, et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart*. 2010;96(13):1001-1010.
9. Rabitzsch G, Mair J, Lechleiter P, et al. Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. *Clin. Chem.* 1995;41:966-978.
10. Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M, et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *Eur. Heart. J.* 2007;28:941-948.
11. Collinson P, Goodacre S, Gaze D, et al. Very early diagnosis of chest pain by point-of-care testing: comparison of the diagnostic efficiency of a panel of cardiac biomarkers compared with troponin measurement alone in the RATPAC trial. *Heart*. 2012;98:312-318.

12. McCullough PA, Olatokun A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2011;12(4):200-210.
13. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin. Chem.* 2012;58(1):267-273.
14. Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin. Res. Cardiol.* 2010;99(5):323-328.
15. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA). *Eur. Heart J.* 2012;33:2290-2296.
16. Odenbach J, Wang X, Cooper S, et al. Control of MMP-7 and TACE MMP-2 mediates angiotensin II – induced hypertension under the transcriptional. *Hypertension.* 2011;57:123-130.
17. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur. Heart J.* 2012;33:2360-2269.
18. Koitabashi N, Arai M, Niwano K, et al. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2008;10(4):373-379.
19. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. HIV replication, inflammation, and the effect of starting antiretroviral therapy on plasma asymmetric dimethylarginine, a novel marker of endothelial dysfunction. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2011;60(2):128-134.
20. Ardigo D, Stuehlinger M, Franzini L, et al. ADMA is independently related to flow-mediated vasodilation in subjects at low cardiovascular risk. *J. Clin. Invest.* 2007;10(4):373-379.
21. Boulanger CM. Microparticles, vascular function and hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2010;19(2):177-180.
22. Sahakyan K, Klein B, Lee K, et al. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 2010;162:1101-1105.
23. Hinton P, Rector R, Peppers J, et al. Serum markers of inflammation and endothelial function are elevated by hormonal contraceptive use but not by exercise-associated menstrual disorders in physically active young women. *Journal of Sports Science and Medicine.* 2006;5:235-242.
24. Rathcke CN, Persson F, Tarnov L, et al. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care.* 2009;32(2):323-328.
25. Toth PP, McCullough PA, Wegner MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010;8(3):425-438.
26. Ciobanu N. Elasticitatea arterială și indicii hemodinamicii centrale: evaluare și concepte patofiziologice de interdependență: Autoref. tezei de dr. hab. în medicină. 2012, Chișinău.
27. Ungvari Z, Kaley G, Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010;65(10):1028-1041.
28. Popovici M, Cobeț V, Ivanov V, ș a. Endotelul și patologia cardiovasculară. Chișinău, 2005;196.

## Cardiomiopatia diabetică

L. David

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

Corresponding author: likadav27@yahoo.com. Manuscript received November 05, 2012; revised December 15, 2012

### Diabetic cardiomyopathy

Diabetic cardiomyopathy (DCMP) has been defined as a distinct clinical entity characterized by the presence of abnormal myocardial performance or structure in the absence of coronary artery disease, hypertension, and significant valvular disease. Metabolic abnormalities (that is hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperlipemia) can lead directly or indirectly (that is by means of renin-angiotensin system activation, cardiac autonomic neuropathy, alterations in calcium homeostasis) to the morphological myocardial alterations (that is myocardial fibrosis and myocardial hypertrophy). Since DCMP is highly prevalent in the asymptomatic diabetic patients, screening for its presence (evaluation of microalbuminuria, BNP) and diagnosis of the functional myocardial abnormalities (echocardiography and other cardiac imaging techniques) in diabetic population can lead to prevent the progression to chronic heart failure. Correction of the metabolic abnormalities represents the main therapeutic target and future novel treatment strategies based on the recent experimental data may lead to improved outcome in patients with DCMP.

**Key words:** diabetic cardiomyopathy, pathogenetic mechanisms, diagnosis.

### Диабетическая кардиомиопатия

Диабетическая кардиомиопатия (ДКП) является патологией сердечной мышцы, для которой характерны структурно-функциональные нарушения миокарда развивающиеся вне связи с патологией коронарных сосудов, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца. Сопутствующие метаболические расстройства (гипергликемия, гиперлипидемия, гиперинсулинемия) непосредственно или опосредованно (путем активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, посредством вегетативной нейропатии или за счет нарушений кальциевого гомеостаза) обуславливают изменения миокарда (гипертрофию миоцитов и диффузный интерстициальный фиброз), ведущие к дисфункции левого желудочка, в начале диастолической, которая присутствует уже на ранней стадии болезни, а затем и систолической, завершающихся застойной сердечной недостаточностью, т. к. ДКП длительное время протекает бессимптомно. Скрининг больных сахарным диабетом (определение микроальбуминурии, концентрации предсердного натрийуретического пептида) имеет большое клиническое значение, а раннее выявление признаков дисфункции миокарда предоставляет возможность применения мер профилактики прогрессирования болезни и развития сердечной недостаточности. Коррекция метаболических нарушений является одним из направлений патогенетического лечения, в то время как новые терапевтические стратегии, находящиеся на стадии исследования предусматривают улучшение прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** диабетическая кардиомиопатия, патогенетические механизмы, диагностика.

Proporțiile epidemice ale diabetului zaharat (DZ) pe glob și faptul că acesta constituie un factor de risc major și independent pentru evenimentele cardiovasculare, responsabile de aproximativ 75% din mortalitatea generală a populației diabetice, determină interesul continuu sporit față de acest subiect. Interrelația DZ cu ateroscleroza și complicațiile acesteia este pe larg cercetată și confirmată, mai puțin fiind cunoscut faptul, că DZ reprezintă un factor de risc independent pentru insuficiența cardiacă (IC), care la pacientul diabetic are o evoluție mai gravă și prognostic mult mai rezervat față de populația generală [1, 2].

Termenul de cardiomiopatie diabetică (CMPD) a fost utilizat pentru prima dată de către Rubler S. în 1972, care a descris la necropsia a patru tineri cu DZ tip 1 și IC congestivă, o cardiomegalie cu modificări microscopice de fibroză interstițială difuză și depozite de mucopolizaharide în stratul subendotelial al arteriolelor intramurale, fără dovezi de stenoză coronariene, hipertensiune arterială (HTA), patologie valvulară sau congenitală cardiacă [2, 3, 4]. Ulterior, Regan M. și coautorii au adus noi argumente pentru CMPD, raportând la un grup de pacienți cu DZ fără boală coronariană, presiune diastolică finală crescută alături de un volum diastolic final normal și complianță redusă ale ventriculului stâng (VS), fiind exclusă afectarea vaselor coronare mari (angiografic) și a vaselor mici (prin demonstrarea lipsei producerii de lactat în timpul pacing-ului atrial). Trei dintre pacienți aveau și o fracție de ejeție a VS redusă și hipokinezie difuză a VS [4].

Inițial au existat controverse dar, treptat au apărut dovezi, din studii epidemiologice, clinice și de laborator, care susțin existența acestei entități distincte, fiind dezvăluite și unele mecanisme biochimice și fiziopatologice implicate în dezvoltarea afectării miocardice în DZ. Deși diabeticii au un risc crescut de modificări structurale și funcționale cardiace, datorate complicațiilor vasculare, conceptul de CMPD argumentează efectul direct al DZ pe mușchiul cardiac [1, 2, 3, 5].

Astfel, CMPD reprezintă o afectare morfofuncțională miocardică specifică DZ, care apare independent de boala coronariană aterosclerotică și/sau hipertensiunea arterială și este caracterizată prin fibroză interstițială difuză și hipertrofie miocelulară, modificări care duc la disfuncție ventriculară stângă, predominant diastolică [2, 4, 6]. Mulți autori includ în acest concept și leziunile microcirculației intramiocardice, care fac parte din afectarea microangiopată generalizată în DZ (retinopatie, nefropatie, neuropatie diabetică) [3, 7].

### Date epidemiologice

O serie de studii longitudinale au demonstrat că pacienții cu DZ au un risc semnificativ crescut de a dezvolta pe parcursul vieții IC. Prevalența IC în populația generală variază între 1 și 4%, la pacienții cu DZ atinge 12% și crește până la 22% printre diabeticii cu vârsta peste 65 de ani. Aproape o treime din pacienții spitalizați pentru IC suferă de DZ. Bolnavii cu DZ, care au suportat un infarct miocardic, dezvoltă mult mai frecvent IC față de cei fără diabet, în pofida dimensiunii comparabile a focarului de necroză [3].

Studiul epidemiologic Framingham a constatat prevalența

crescută a IC la subiecții cu DZ, aceasta fiind de 2,4 ori mai mare la bărbații diabetici și de 5,1 ori mai mare la femeile cu DZ, față de populația generală de aceeași vârstă. La pacienții diabetici sub 65 de ani prevalența IC a fost și mai crescută, comparativ cu persoanele nediabetice: de 4 ori – la bărbați și de 8 ori – la femei [8]. Aceste diferențe s-au menținut și după excluderea afectării coronariene sau valvulare și ajustarea celorlalți factori de risc cardiovascular (HTA, hipercolesterolemia, obezitatea, vârsta), sugerând că DZ ar avea un rol independent în apariția IC, prin producerea de leziuni specifice la nivel miocardic. În populația diabetică riscul relativ de apariție a IC a fost dublu la femei față de bărbați, acestea pierzând protecția cardiovasculară cunoscută în general la femei în perioada premenopauză [8].

Cardiovascular Health Study, care a inclus subiecți în vârstă de peste 65 de ani, a constatat, că DZ s-a corelat cu o incidență înaltă de IC, iar Strong Heart Study a relatat asocierea DZ cu o masă a VS mai mare, grosimea pereților crescută, stiffness arterial sporit și disfuncție sistolică ventriculară stângă în comparație cu grupul de control [4]. Un studiu epidemiologic, incluzând aproximativ 10000 de pacienți cu DZ tip 2 fără semne clinice de IC, a depistat o prevalență a IC de 12% și o rată de producere a acesteia de 3,3% pe an, stabilind vârsta avansată, durata DZ, tratamentul insulinic și IMC scăzut drept factori de risc independenți asociați cu dezvoltarea IC [1]. Într-un alt studiu clinic cu pacienți vârstnici, inițial fără semne de IC, riscul de apariție a acesteia timp de 43 de luni a fost de 39% la persoanele cu DZ față de 23% la subiecții nediabetici [2].

Studiul UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) de asemenea a relatat o prevalență crescută a IC la pacienții cu DZ tip 2, care s-a corelat și cu un nivel mai sporit al HbA1c. Pentru fiecare 1% de majorare a HbA1c riscul de a dezvolta IC a avansat cu 8% [9].

Ponderea persoanelor diabetice în marile trialuri clinice pentru studiul IC este foarte mare și atinge aproximativ 20-30% dintre bolnavii selectați. Astfel, prevalența DZ la pacienții cu IC, incluși în studiile SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), V-HeFT II (Vasodilatation Heart Failure Trial II), RESOLVD (Randomized Evaluation for Strategies of Left Ventricular Dysfunction) a fost de 25%, 19%, 20% și 27%, respectiv [2, 3, 7]. Această prevalență ar putea fi chiar mai mare în populația neselectată de bolnavi cardiovasculari, având în vedere că pacienții diabetici prezintă adesea grade mai avansate de disfuncție cardiacă sau renală, care-i fac neeligibili pentru trialurile clinice.

Mai multe studii clinice, utilizând metode echocardiografice Doppler pentru aprecierea performanței VS la pacienții cu DZ tip 2 asimptomatici, fără HTA, boală coronariană (evaluată angiografic), valvulopatii sau alte afecțiuni cardiovasculare cunoscute, au relevat prezența disfuncției diastolice VS, ca și indicator al CMPD preclinice, la 50-60% dintre subiecți [2, 3, 5].

O prevalență crescută a disfuncției diastolice VS cu prezervarea funcției sistolice a fost observată și la tineri cu DZ tip

1, în absența oricărei complicații specifice [3, 4, 5]. Prezența complicațiilor microangiopate, chiar de intensitate redusă, s-a asociat cu depistarea disfuncției diastolice a VS la o durată a DZ de aproximativ 8 ani [4]. Datele unui studiu publicat recent relatează un risc sporit de IC la diabeticii cu retinopatie, susținând astfel conceptul etiologiei microvasculare a afectării cordului din DZ [10].

Toate aceste studii certifică existența CMPD, condiție patologică cu implicări majore în creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare, în special prin IC, la pacienții diabetici.

*Etiopatogenia* CMPD este complexă și numai parțial cunoscută, fiind discutate mai multe mecanisme implicate în producerea acesteia:

- tulburări metabolice: hiperglicemie, hiperlipidemie, alterarea metabolismului energetic al miocardului;
- insulinorezistență;
- activarea sistemului renin-angiotenzină-aldosteron (SRAA) și a sistemului nervos simpatic (SNS), care contribuie la procesul de remodelare ventriculară și fibroză miocardică;
- perturbări vasculare: microangiopatie coronariană, alterarea fluxului coronarian de rezervă, disfuncție endotelială;
- neuropatie autonomă cardiacă.

*Hiperglicemia*: conduce la creșterea oxidării glucozei și generarea superoxidului în mitocondrii care, la rândul lor, promovează deteriorarea ADN și activarea enzimei poly(ADP ribozo) polimerazei (PARP). Ultima mediază ribosilarea directă și inhibiția gliceraldehid fosfat dehidrogenazei, determinând astfel devierea metabolismului glucozei de pe calea glicolitică spre cascadele biochimice alternative, considerate drept mediatori ai injuriei celulare, induse de hiperglicemie și care includ creșterea produșilor finali ai glicării avansate (PFGA), amplificarea fluxului pe căile hexozaminei și polioli și dinamizarea izoformelor clasice ale protein-kinazei C (PKC) [11]. Printre efectele patogenetice ale hiperglicemiei se numără, deasemenea, alterarea expresiei și funcției receptorilor rianodinei (RyR) și  $Ca^{++}$ -ATP-azei reticulului sarcoendoplasmatic (SERCA2). Ultima este presupusă a fi responsabilă de diminuarea funcției miocardice sistolice și diastolice [6]. La nivelul cordului, este activată preferențial izoforma PKC $\beta$ 2, care induce sinteza unor citokine prosclerotice (factorul de creștere  $\beta$ 1 *transforming* și factorul de creștere a țesutului conjunctiv), precum și creșterea factorului natriuretic atrial și a izoformei fetale a lanțului greu al miozinei MHC $\beta$ , perturbări ce determină fibroza interstițială, accentuarea apoptozei cardiomiocitare și deprimarea funcției contractile cardiace [12]. PFGA contribuie la creșterea *stiffness*-ului miocardic și arterial, disfuncția endotelială și formarea plăcilor de aterom. Berg A. și colab. au raportat corelația directă dintre nivelul PFGA, timpul de relaxare izovolumetrică și diametrul diastolic final al VS [2].

În plus, se discută rolul și contribuția fenomenului de „memorie metabolică”, descris inițial în experiment (la animale cu diabet și pe celule izolate expuse la concentrații în

descreștere de la înalte la normale ale glucozei), iar din anul 2002 raportat și de trialurile clinice mari (EDIC și UKPDS), care definește impactul pe termen lung al modificărilor metabolice incipiente pe apariția și progresul complicațiilor micro- și macrovasculare. Mecanismele de propagare a acestui fenomen par a implica glicarea neenzimatică a proteinelor și lipidelor celulare și formarea în exces a speciilor reactive de oxigen și azot, în special, la nivelul glicării mitocondriale a proteinelor, care mențin în ansamblu semnalizarea stresului la distanță independent deja de nivelul glicemiei [13].

*Hiperlipidemia*: sinteza sporită de lipide în hepatocite și creșterea lipolizei în adipocite determină în comun la pacienții cu DZ nivelul sporit al acizilor grași liberi (AGL) și al trigliceridelor circulante. Hiperlipidemia este considerată a fi implicată în dezvoltarea insulinorezistenței, dar și în promovarea disfuncției contractile a miocardului. Ultima se produce datorită creșterii influxului de AGL în miocard și modularea funcției contractile a miocardului în urma deschiderii canalelor  $K^{+}$ -ATP-dependente. Activizarea acestor canale duce la scurtarea potențialului de acțiune, micșorarea fluxului transsarcolemal de  $Ca^{++}$  și a depozitelor de  $Ca^{2+}$  în reticulum sarcoplasmatic, ca urmare fiind diminuarea contractilității miocardului [2, 6, 11]. Intensificarea oxidării AGL în cordul diabetic este suspectată a fi responsabilă de necuplarea mitocondrială, mecanism care contribuie la reducerea rezervelor energetice în miocard și la disfuncție contractilă. Aportul crescut de AGL depășește capacitatea oxidativă a celulei și favorizează acumularea în cardiomiocit a metaboliților intermediari cu potențial toxic, fenomen denumit lipotoxicitate. Astfel, metabolizarea acizilor grași cu lanț lung pe cale neoxidativă determină sinteza crescută de ceramidă, care poate induce apoptoza celulară prin inhibarea lanțului de respirație mitocondrială [2, 3, 5]. Nivelul sporit de AGL în miocit este însoțit de activizarea receptorilor PPAR-alfa care, la rândul lor, sporesc expresia kinazei piruvat dehidrogenaza-4 (rezultând în reducerea oxidării glucozei) și stimulează preluarea AGL la nivelul mitocondriilor, contribuind la perpetuarea tulburărilor metabolice. Totodată, devierea metabolismului energetic pe calea producerii adenosin trifosfatului, predominant din utilizarea AGL, necesită o cantitate semnificativ mai mare de oxigen față de oxidarea glucozei, ceea ce conduce la deteriorarea funcției miocardice [3, 4, 6, 11]. Tomografia prin emisie de pozitroni la subiecții cu DZ tip1 a documentat utilizare miocardică sporită de AGL și oxidare redusă a glucozei [2].

Datele literaturii de specialitate demonstrează, că steatoza cardiacă precede dezvoltarea disfuncției contractile. McGavock și colab. [2], utilizând spectroscopia prin rezonanță magnetică și RMN cardiacă au apreciat conținutul de trigliceride în miocard și au evaluat funcția VS la subiecții cu DZ tip 2. Constatând creșterea conținutului de trigliceride odată cu nivelul insulinemiei, alături de o fracție de eiecție a VS normală, autorii au concluzionat, că steatoza miocardică precede instalarea tabloului clinic manifest al CMPD. Un alt grup de cercetători a adus dovezi pentru acumularea lipidelor în miocard la bolnavii cu DZ și a arătat asocierea acestor modificări cu prezența disfuncției diastolice a VS. În acest

studiu, conținutul de trigliceride în miocard s-a dovedit a fi considerabil mai mare la pacienții cu DZ față de grupul de control. Ajustarea datelor pentru prezența diabetului a arătat că conținutul miocardic de trigliceride a corelat cu concentrațiile glucozei, adipozitatea viscerală și conținutul hepatic de trigliceride; totodată, nivelul plasmatic de trigliceride nu s-a corelat cu conținutul miocardic al acestora [7].

**Hiperinsulinemia:** creșterea compensatorie a nivelului insulinei plasmatice este necesară pentru menținerea homeostaziei glucozei în contextul diminuării efectului insulinei pe celule, în special, în mușchiul scheletic și ficat (insulinorezistență). Hiperinsulinemia mediază hipertrofia cardiomiocitelor pe câteva căi: 1) prin efectul acut al insulinei de stimulare a creșterii pe calea P13Kalfa/Akt-1, care totodată mediază și utilizarea glucozei; 2) hiperinsulinemia cronică poate spori activitatea Akt-1 miocardială indirect prin stimularea sistemului nervos simpatic; 3) există și alte căi Akt-1 independente, care pot fi implicate [2, 11].

Hiperinsulinemia activează, deasemenea, SNS, sporește răspunsul la angiotensina II și efectul acesteia la stimularea creșterii miocitelor și producerea colagenului. Rolul activării SRAA este important în apariția CMPD și se asociază cu accentuarea distrucțiilor oxidative, a apoptozei și necrozei cardiomiocitelor și celulelor endoteliale [3, 6, 11].

#### Modificări structurale cardiace

Fibroza miocardică și hipertrofia miocitară sunt acuzate de modificările patologice din CMPD. Mai multe studii au raportat asocierea DZ cu hipertrofia VS (HVS), care apare precoce în evoluția bolii. În DZ tip 2 HVS este strâns corelată cu insulinorezistența [3, 5, 12]. Strong Heart Study a demonstrat o masă mai mare a VS, îngroșarea pereților VS și rigiditate sporită a arterelor la diabetici față de nediabetei, toate independente de indicii masei corpului și de tensiunea arterială. Date similare au fost raportate și în studiile Cardiovascular Health Study și Multi-Etnic Study of Atherosclerosis (MESA) [3]. Studiul Taysise a constatat HVS la 32% dintre subiecții normotensivi cu DZ tip 2, care nu utilizau IECA și nu aveau boală coronariană [7]. Investigatorii din studiul Framingham au raportat o hipertrofie ventriculară stângă mai pronunțată și masa VS cu 10% superioară la femeile diabetice în comparație cu cele non-diabetice, stabilind o relație proporțională a acestor modificări cu gradul tulburărilor glicemice și cu stadiul de obezitate [8]. Autorii din Japonia, examinând prin RMN cardiac un grup de bolnavi cu DZ tip 2 au pus recent în evidență interrelația dintre indexul masei VS, insulinorezistența și rigiditatea arterială [3]. Un sub-studiu din cohorta MESA a relatat o asociere puternică și independentă dintre îngustarea vaselor retiniene și remodelarea VS, sugerând implicarea afectării microvasculare în dezvoltarea complicațiilor cardiace în DZ [3].

HVS este recunoscută ca și predictor fidel de risc cardiovascular. Studiul Framingham a demonstrat amplificarea riscului relativ de boală cardiovasculară odată cu creșterea indexului masei VS cu fiecare 50g/m<sup>2</sup> (RR 1,49 pentru bărbați și 1,57 pentru femei) [8]. La bolnavii din categoria riscului

înalt, cum sunt cei cu boală coronariană, insuficiență cardiacă, diabet, insuficiență renală, infarct miocardic suportat, HVS a fost identificată ca și marker puternic de prognostic nefavorabil, inclusiv fatal. Regresia farmacologică a HVS s-a asociat cu reducerea riscului cardiovascular.

Fibroza miocardică interstițială se corelează cu gradul dezechilibrului metabolic [14, 15]. Hiperглиcemia de durată promovează glicozilarea neenzimatică a fracțiunilor proteice și induce formarea și acumularea PFGA. Aceștia sunt compuși stabili, rezultați din interacțiunea glucozei cu grupurile amino-(NH<sub>2</sub>) reactive ale formațiunilor proteice și formarea ulterioară de rearanjamente chimice complexe ireversibile, care determină scăderea capacității degradative a acestor substanțe. Procesul de glicozilare afectează atât proteinele matricei extracelulare miocardice, precum colagenul, determinând modificări în structura acestuia și creșterea numărului de legături de colagen, cât și componentele intracelulare, incluzând proteinele contractile [7, 15, 16].

În mod normal, matricea extracelulară cardiacă este alcătuită predominant din colagen, cu mici cantități de elastină, laminină și fibronectină. Aproximativ 85% din cantitatea totală de colagen este de tip I, fibrilar, în cantități mici fiind prezent și colagenul fibrilar de tip III și V, precum și colagenul afibrilar de tip IV și VI, localizat în membranele bazale. Matricea extracelulară colagenă susține și interconectează miocitele cardiace, miofibrilele, fibrele musculare și microcirculația coronariană, fapt care permite menținerea aliniamentului cardiomiocitelor și realizarea contracției cardiace organizate. Astfel, modificările survenite la nivelul matricei extracelulare, care are relație strânsă cu componentele contractile miocardice, se reflectă asupra funcției ventriculare diastolice și sistolice.

Pe lângă modificările structurale ale fibrelor colagene, se înregistrează și mărirea cantității de colagen la nivel miocardic, atât prin creșterea sintezei acestuia, datorită stimulării activității fibroblastice, cât mai ales, prin reducerea degradării colagenului, modificat prin glicozilare [7]. Remodelarea fibrotică se produce, mai ales, pe seama colagenului tip III, mai puțin rezistent, comparativ cu tipul I, care predomină în miocardul normal [14, 15]. Aceste modificări morfopatologice interstițiale miocardice determină creșterea rigidității ventriculare, cu scăderea complianței VS și instalarea disfuncției diastolice.

#### Modificări funcționale cardiace

Evoluția CMPD recunoaște câteva etape ale modificărilor funcționale. Identificarea acestor abnormalități este deosebit de importantă pentru clinicieni, deoarece depistarea lor timpurie și tratamentul adecvat ar putea preveni progresarea bolii și evoluția spre insuficiență cardiacă manifestă.

##### *Disfuncție diastolică*

Funcția diastolică a VS este determinată de proprietățile elastice pasive ale acestuia, cuplate cu capacitatea de relaxare activă. Pentru disfuncția diastolică a VS este caracteristică afectarea relaxării și umperii ventriculare pasive. Abnormalitățile funcționale sunt consecința remodelării structurale miocardice (hipertrofia VS) și sunt exprimate printr-un volum diastolic final normal sau aproape normal însoțit de

majorarea raportului masă VS/volum și grosimea peretelui /raza cavității VS, respectiv [16]. Dezvoltarea disfuncției diastolice se asociază cu o creștere moderată a masei VS. Hipertrofia VS și remodelarea geometrică cauzează avansarea *stiffness*-ului pasiv și afectarea relaxării miocardice. Ca urmare, curba presiune-volum VS se deplasează în sus și spre stânga, complianța camerei se micșorează, se afectează umplerea diastolică, crește presiunea diastolică ventriculară finală, rezultând în instalarea IC. Diagnosticul de IC diastolică presupune prezența semnelor de disfuncție diastolică însoțite de creșterea presiunii diastolice finale și fracție de ejeție a VS normală, în contextul manifestărilor clinice de IC. Deasemenea, poate fi utilizat termenul de IC cu FE normală (ICFEN), deși a fost demonstrată existența unor abnormalități subtile ale funcției sistolice regionale și de ax lung a VS la unii dintre acești subiecți [2, 5, 16]. Abnormalitățile funcționale, care stau la baza CMPD cu FE VS prezervată, sunt explicate predominant prin întinderea excesivă în repaus a cardiomiocitelor, iar la etapa bolii cu FE VS diminuată elasticitatea miocardică redusă este incriminată depozitelor miocardice de colagen și produselor finale ale glicării avansate [3, 5, 7].

Disfuncția diastolică este frecvent întâlnită la pacienții diabetici asimptomatici și se consideră a fi o abnormalitate funcțională timpurie în diagnosticarea CMPD [3, 14, 16]. Un grup de autori a identificat disfuncția diastolică la 47% din pacienții normotensivi asimptomatici cu DZ tip 2 și glicemie bine controlată [3]. Alte studii care au utilizat metode diagnostice imagistice noi, mai sensibile, au raportat o prevalență până la 75% a acestei abnormalități la bolnavii cu DZ tip 1 și tip 2 fără boală coronariană evidentă [2, 5, 7].

#### *Disfuncție sistolică*

Reducerea funcției sistolice a miocardului este definită prin pierderea capacității cordului de a pompa sângele arterial în circulația periferică și este atestată prin diminuarea FE a VS.

Alterarea funcției sistolice în DZ a fost demonstrată în experiment de mai mulți autori, totodată, în studii clinice prezența disfuncției sistolice a fost raportată mai rar datorită utilizării unor indicatori cu sensibilitate redusă, cum ar fi FE VS, deși și acest indice ar putea pune în evidență abnormalități ale funcției de pompă a VS fiind evaluat în cadrul unui test de efort. Se cunoaște, că ecocardiografia bidimensională nu este suficient de sensibilă în depistarea timpurie a disfuncției ventriculare stângi sistolice, pe motiv că această metodă diagnostică poate determina doar funcția circumferențială a VS, dar nu și cea longitudinală. Tehnicile imagistice moderne permit identificarea unor parametri fini ai funcției de ax lung, care depistează abnormalitățile incipiente subtile ale disfuncției sistolice. Fibrele longitudinale responsabile pentru contracția pe ax lung sunt situate subendocardial și sunt foarte sensibile la efectele fibrozei, hipertrofiei, ischemiei. În insuficiența cardiacă cu FE prezervată, disfuncția sistolică de ax lung se asociază la diabetici cu creșterea masei și îngroșarea fibrelor miocardice radiale, ceea ce contribuie la menținerea unei FE VS normale [3].

Datele literaturii de specialitate indică, că disfuncția miocardică sistolică și cea diastolică la pacienții cu DZ tip 2 pot

fi identificate cu acuratețe timpuriu prin examenul Doppler tisular cantitativ, cu mult înainte de instalarea semnelor clinice de IC și modificarea indicatorilor ecocardiografici tradiționali. Stefanidis și colab. [2], studiind funcția miocardică longitudinală sistolică și diastolică pe o cohortă de pacienți, au relatat alterarea acestor parametri la subiecții cu DZ tip2 față de grupul martor și au atestat lipsa acestor deosebiri între grupuri la indivizii tineri. Astfel, în grupul de vârstă 46-60 de ani pacienții diabetici au prezentat instalare timpurie a disfuncției miocardice sistolice, documentate prin viteză sistolică longitudinală mai redusă. Investigatorii au concluzionat, că pacienții cu DZ tip 2 dezvoltă devreme și concomitent disfuncție miocardică diastolică și sistolică, aceste abnormalități fiind caracteristice pentru etapa preclinică a CMPD. Studiile recente, utilizând imagistica de tip *strain/strain rate* miocardic și Doppler tisular au demonstrat, că diminuarea scurtării longitudinale a VS, care reflectă prezența disfuncției subendocardiale, este unul din semnele timpurii ale CMPD [7].

#### **Modificări vasculare**

Afectarea arterelor coronare mici intramiocardice (microangiopatia coronariană) este o caracteristică a CMPD și poate explica ischemia miocardică în absența leziunilor semnificative la nivelul coronarelor subepicardice [3, 5]. Microcirculația coronariană suferă modificări atât funcționale, cât și anatomice, similare cu anomaliile anatomice întâlnite în microcirculația din alte organe țintă, afectate de DZ (complicațiile diabetice microangopatie). În experiment au fost descrise îngroșarea membranei bazale, zone de îngustare focală a diametrului vaselor mici, reducerea densității capilare, semne de angiogeneză, manifestate prin modificarea aspectului celulelor endoteliale și a pericitelor. Pierderea de capilare este datorată unui proces de fibroză din jurul vasului, dar și proliferării celulelor endoteliale, acumulării de material hialin și țesut fibros în peretele vasului care duc la ocluzia acestuia. Datele clinice sunt puține la număr și specifică edemațierea sau degenerarea endoteliului și îngroșarea membranei bazale capilare – semne distinctive ale CMPD, distribuite neuniform, segmentar [3, 15].

Ca urmare a disfuncției endoteliale și a creșterii sensibilității la catecolamine, se produc episoade repetate de vasoconstricție focală în microcirculația coronariană; totodată, prin perturbarea eliberării de oxid nitric la nivel endotelial, se înregistrează reducerea răspunsului vasodilatator la creșterea cererii miocardice de oxigen cu afectare consecutivă a perfuziei miocardice [3, 15]. Rezerva de flux coronarian este redusă la diabetici chiar în absența stenozelor coronariene semnificative [5].

#### *Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC)*

Este una din complicațiile diabetului mai puțin cunoscută, care se întâlnește la aproximativ 17% dintre bolnavii cu DZ tip1 și la 22% dintre cei cu tip 2. Printre semnele timpurii ale NAC sunt indicate tahicardia în repaus, reducerea variabilității ritmului cardiac, atenuarea recuperării frecvenței cardiace după efort și hipotensiunea posturală. Există o asociere pu-

ternică între NAC și mortalitate. Rathmann și colab. [3] au raportat o creștere constantă a mortalității pe o perioadă de supraveghere de 8 ani la pacienții cu diabet complicat cu NAC (6% după 2 ani, 14% după 4 ani, 17% după 6 ani și 23% după 8 ani), în comparație cu un grup de control similar după vârstă, sex și durata diabetului, dar fără această complicație, în care s-a produs doar un singur caz de deces. NAC este suspectată a fi responsabilă de disfuncția progresivă ventriculară stângă, fiind invocate următoarele mecanisme:

a) alterarea fluxului sanguin miocardic și denervarea simpatică. Di Carlo și colab. [2] au documentat un flux sanguin miocardic în condiții bazale comparabil la subiecții diabetici și cei sănătoși. Totodată, creșterea fluxului sanguin în răspuns la frig a fost diminuată la diabeticii cu neuropatie autonomă față de cei fără această complicație, ceea ce le-a permis autorilor să presupună că prezența perfuziei miocardice alterate la pacienții diabetici cu NAC ar avea implicații clinice importante. Astfel, răspunsul dilatator inadecvat al vaselor rezistente poate duce la ischemie miocardică și disfuncția VS în perioadele cu cerere sporită de oxigen, chiar și în lipsa aterosclerozei coronariene manifeste. Există evidențe clinice, care demonstrează abnormalități de funcție ventriculară stângă în răspuns la efort la diabeticii fără boală coronariană, în special la cei care au neuropatie autonomă [16, 17].

b) expresia patologică a receptorilor adrenergici și modificările concentrației de catecolamine miocardice. În urma activării simpatică sporite pot fi urmărite efecte toxice ale catecolaminelor. Se cunoaște faptul, că norepinefrina poate cauza apoptoza celulelor miocardice. Studii efectuate cu metaiodobenzilguanidină marcată cu  $I^{123}$  sau cu hidroxipinefrină marcată cu  $C^{11}$  au arătat o reducere a preluării miocardice la 40-50% din pacienți, indicând prezența disfuncției vegetative cardiace. Se pare că este un proces regional, cu afectarea predominantă a peretelui posterior miocardic, hiperinervația proximală, complicând denervarea distală. Disfuncția vegetativă miocardică se asociază cu alterarea fluxului sanguin miocardic, regiunile cu hiperinervație simpatică, prezentând cel mai mare deficit al rezervei vasodilatatoare. Reducerea perfuziei miocardice de rezervă poate determina parțial răspunsul anormal la efort din fazele incipiente ale CMD și pot explica disfuncția diastolică [14].

Metodele diagnostice pentru identificarea NAC includ tomografia computerizată prin emisie de fotoni și tomografia prin emisie de pozitroni, care pun în evidență denervarea.

### Diagnostic

Diagnosticul CMPD se bazează pe evidențierea abnormalităților de structură și funcție ventriculară stângă, fiind excluse alte cauze, care ar putea fi responsabile pentru modificările respective. Ca și unelte diagnostice sunt utile tehnicile imagistice non-invasive (ecocardiografia transtoracică, imagistica de tip *strain/strain rate* miocardic și dopplerul tisular).

Examenul ecocardiografic permite identificarea modificărilor morfologice caracteristice CMPD cum ar fi îngroșarea septului interventricular și a peretelui posterior al VS [2, 3, 4, 7]. Disfuncția diastolică se manifestă inițial prin perturbarea

relaxării VS, caracterizată la examinarea Doppler, prin reducerea umplerii diastolice precoce (evaluată prin unda E), prelungirea umplerii atriale (evidențiată prin unda A), cu un raport E/A < 1, prelungirea timpului de relaxare izovolumetrică și creșterea timpului de decelerare [15, 18]. Ulterior se constată o „pseudonormalizare” a umplerii diastolice (raport E/A > 1), prin asocierea la defectul inițial de relaxare ventriculară a creșterii presiunii de umplere VS, ca urmare a intensificării modificărilor structurale miocardice. Odată cu accentuarea rigidității peretelui VS, crește contractilitatea atriului stâng, pentru a permite umplerea ventriculului mai puțin compliant, ceea ce determină creșterea amplitudinii și duratei unde A pulmonare (la înregistrare Doppler), în timp ce unda A mitrală scade. Pseudo-normalizarea umplerii ventriculare constituie un fenomen patologic, care nu poate fi diferențiat de aspectul normal prin măsurare Doppler standard a vitezei fluxului transmitral, fiind necesară înregistrarea fluxului pulmonar și aprecierea fluxului transmitral după manevra Valsalva, care scade presarcina, demascând anomalii de relaxare ventriculară [18]. Pseudonormalizarea umplerii ventriculare reprezintă o etapă intermediară spre stadiul de umplere restrictivă, care se manifestă prin creșterea marcată a presiunii de umplere a VS, ca urmare a accentuării rigidității și hipertrofiei ventriculare, cu asocierea disfuncției sistolice VS, evidențiată prin scăderea FEVS și evoluție spre IC congestivă.

Tehnicile imagistice noi permit detectarea unor modificări funcționale subtile apărute devreme în evoluția bolii. Folosirea Doppler-ului tisular miocardic (TDI) permite o evaluare mai corectă a funcției diastolice, chiar în prezența unei presiuni de umplere crescută, punând în evidență diferența între aspectul normal și cel pseudonormal, principala limitare a Doppler-ului pulsatil mitral și, de asemenea, făcând posibilă cercetarea separată a funcției sistolice a fibrelor miocardice dispuse longitudinal și a celor aranjate radial. Un studiu desfășurat pe un lot de pacienți cu DZ, folosind TDI a raportat prezența disfuncției diastolice la un procent mare de subiecți (86%) și identificarea disfuncției sistolice regionale a fibrelor longitudinale în repaus la întreg lotul cercetat. Aceasta din urmă nu s-a ameliorat la stimularea cu dobutamină, studiul fiind efectuat la persoane fără istoric de boală coronară, cel mult cu HTA ușoară, cu fracție de ejeecție normală și fără complicații severe diabetice. Reducerea vitezei de deplasare sistolică a inelului mitral în sens longitudinal ( $S_m$ ), care cuantifică funcția fibrelor longitudinale dispuse subendocardic în repaus la pacienții diabetici, față de lotul fără diabet a fost de 14%, sub dobutamină scăderea  $S_m$  a fost de 24%. În schimb, viteza de deplasare sistolică radială a miocardului, care evaluează fibrele cu dispoziție circumferențială, situate în porțiunea de mijloc a peretelui, s-a dovedit mai mare la pacientul cu DZ versus lot martor, viteza crescută în sens radial fiind o compensare a disfuncției fibrelor longitudinale pentru păstrarea unei funcții sistolice globale a VS normală. Disfuncția fibrelor longitudinale subendocardice se poate datora ischemiei (disfuncție endotelială și boală microvasculară) și se corelează în studii morfopatologice cu acumularea la acest nivel de țesut fibros; modificările se corelează și cu creșterea rigidității aortei [18,

19]. De asemenea, la pacientul diabetic există o creștere a torziunii VS precoce în evoluție, care ar putea aduce fibrele oblice într-o direcție circumferențială, cu efect de scădere a vitezei de deplasare în ax longitudinal și creșterea contractilității în direcție circumferențială și radială [19].

Imagistica prin *strain* miocardial evaluează modificarea lungimii VS în trei direcții (longitudinal, circumferențial, radial) prin indici adimensionali, care reflectă deformarea țesutului. Câteva studii au raportat recent afectarea scurtării longitudinale a VS, care reflectă disfuncția subendocardială, ca și indice timpuriu al CMPD [2, 19]. Datele literaturii de specialitate indică deasemenea posibilitatea identificării unor perturbări la nivelul metabolismului energetic, specifice cordului diabetic, prin rezonanța magnetică cu spectroscopie [7].

CMPD evoluează mult timp subclinic, astfel, este deosebit de important screeningul pacientului diabetic în vederea depistării semnelor incipiente ale afectării miocardice, ceea ce ar permite inițierea precoce a măsurilor terapeutice în scopul de a amâna progresarea bolii spre insuficiență cardiacă manifestă.

În faza timpurie asimptomatică a maladiei, disfuncția ventriculară stângă ar putea fi pusă în evidență prin test de efort. Afectarea augmentării FEVS după efort apare doar la 40% dintre bolnavii diabetici [5, 7, 16]. Câteva studii au demonstrat recent reducerea după efort a rezervei funcționale longitudinale (semnalată prin micșorarea vitezei sistolice mitrale anulare și celei diastolice timpurii) și a rezervei contractile ventriculare stângi (reflectată de diminuarea indexului bătaie al VS, indexului cardiac și a FEVS) la persoanele cu DZ tip 1 și tip 2 [2, 3, 17], în timp ce în repaus acești parametri au fost nemodificați. Vered și colab. [2] au supus ventriculografiei cu radionuclizi, în repaus și la efort, 30 de bărbați tineri cu diabet, fără boală coronariană sau alte boli cardiovasculare și 20 de subiecți sănătoși de aceeași vârstă. La 17% dintre diabetici FE VS s-a micșorat după efort, la alții 27% – nu s-a schimbat și la restul 56% – a crescut. În lotul martor toți subiecții au demonstrat majorarea FEVS după efort. Astfel, evaluarea funcției cardiace după efort ar putea servi drept test timpuriu în vederea detectării disfuncției contractile la subiecții diabetici.

Printre testele de pre-screening în diagnosticul CMPD este recomandată dozarea microalbuminuriei, care ar trebui atestată anual la toți pacienții diabetici [2, 16]. Autorii Strong Heart Study au arătat relația direct proporțională între gradul afectării funcției diastolice VS și nivelul microalbuminuriei, care este un marker al disfuncției endoteliale și un factor de risc independent pentru morbiditatea cardiovasculară și dezvoltarea IC [20]. Pentru screening-ul pacienților cu disfuncție ventriculară este utilizat deasemenea nivelul plasmatic al BNP (brain natriuretic peptide), care crește în paralel cu mărirea presiunii de umplere ventriculară [1, 15]. Determinarea nivelului BNP, care nu este influențat de hiperglicemie, constituie o metodă sensibilă de identificare a persoanelor cu DZ, care ar necesita explorări suplimentare în diagnosticarea CMPD.

Existența disfuncției diastolice la subiecții diabetici este foarte probabilă în prezența complicațiilor cronice microangiopatice ale DZ (retinopatie, nefropatie diabetică) [4, 12, 15,

19], precum și a neuropatiei autonome cardiace (manifestată prin tahicardie de repaus și hipotensiune arterială ortostatică) [2, 14, 16]. Neuropatia autonomă cardiacă poate contribui la creșterea riscului cardiovascular la pacienții diabetici, prin favorizarea aritmiilor ventriculare cu potențial malign și a morții subite cardiace.

#### *Aspecte terapeutice*

Un tratament specific pentru CMPD actualmente nu există. Datele literaturii de specialitate indică câteva opțiuni terapeutice noi, care se află în curs de cercetare și ținesc anumite mecanisme patogenice ale bolii. Insulinorezistența la nivel de miocite, fiind unul din elementele centrale ale afecțiunii, pare a fi un punct logic de pornire și una din țintele tratamentului. Modificarea stilului de viață, incluzând dieta și exercițiul fizic, ar putea ameliora insulinorezistența [2, 3].

*Sistemul renină-angiotensină-aldosteron* ocupă un loc aparte în patogeneza CMPD, fapt care argumentează raționamentul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA) și cu blocatori ai receptorilor angiotensinei II (BRA). Datele literaturii de specialitate aduc dovezi în favoarea ambelor grupuri de medicamente în reducerea mortalității cardiovasculare și celei generale la pacienții cu DZ [1, 3, 4]. Studiile RENAAL, HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) și IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) au demonstrat micșorarea incidenței evenimentelor cardiovasculare după tratamentul cu acești agenți, efectul fiind mai pronunțat la subiecții diabetici față de cei fără diabet [3]. În plus, în studiul CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [21] tratamentul cu candesartan s-a asociat cu o reducere de 40% a diabetului nou instalat, iar autorii din SOLVD au raportat reducerea incidenței DZ în grupul cu enalapril, în comparație cu placebo [3]. O meta-analiză a trialurilor mari cu IC a stabilit un risc relativ de deces la pacienții diabetici, tratați cu IECA de 0,84, iar studiile CHARM și Val-HaFT au demonstrat beneficiul BRA pe morbiditate și mortalitate la subiecții cu DZ [3].

#### *Beta-blocatori*

Deși utilizarea acestor medicamente în IC este bine argumentată, datele literaturii de specialitate arată, că pacienții diabetici cu IC sunt mai puțin frecvent externați din spital pe beta-blocante față de bolnavii fără diabet din temerea pentru eventualele reacții adverse (hipoglicemie, dislipidemie, avansarea insulinorezistenței) [1, 3]. Totodată, studiul GEMINI (Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives), comparând carvedilolul și metoprololul la pacienții cu DZ s-a demonstrat, că primul a sporit sensibilitatea la insulină și nu a avut efect pe HbA1C, în timp ce al doilea a influențat negativ nivelul HbA1C și nu a ameliorat insulinorezistența [22]. Deși până acum nu au fost efectuate studii cu beta-blocant la bolnavii cu DZ și IC, totuși, aproape un sfert din subiecții înrolați în majoritatea studiilor mari, care au cercetat acești agenți în IC, au fost diabetici. Analizele pe subgrupuri din aceste trialuri au raportat impactul benefic al beta-blocantelor pe morbiditate și mortalitate la pacienții cu DZ. În meta-analizele publicate

riscul relativ de mortalitate la diabetici a constituit 0,84 față de 0,72 la pacienții fără diabet [3].

Nu există actualmente o opinie univocă în ceea ce privește selectarea preferențială a agenților antihiperghlicemici în contextul CMPD și la diabeticii cu insuficiență cardiacă cronică. Acest subiect nu a fost studiat în trialurile mari. Totodată, informațiile din studiile experimentale și clinice, referitoare la efectele secundare a remediilor antidiabetice ar putea favoriza optimizarea raționamentului clinic în tratamentul acestei categorii de bolnavi.

### Metformina

Până nu demult metformina a fost contraindicată la bolnavii cu IC datorită eventualului risc de a dezvolta acidoza lactică. Acest remediu rămâne și în prezent a fi utilizat cu precauție în IC. În același timp, datele din cohorte observaționale și din analiza retrospectivă a câteva studii indică că terapia cu Metformină s-a asociat cu o incidență redusă de IC față de alte strategii de control al glicemiei [23]. Unii autori au remarcat o evoluție clinică mai bună a IC la diabeticii tratați cu metformină [7, 23]. Aguilar D. și colab. au comparat două grupuri de pacienți cu DZ și IC, tratați și netratați cu metformină, și au stabilit o mortalitate mai mică la primii [24]. Argumentarea utilizării metforminei la diabeticii cu IC vine din trei studii de cohortă, în care aceasta a fost comparată cu alte hipoglicemiante orale și cu insulina, tratamentul cu metformină, asociindu-se cu o reducere a mortalității generale și a spitalizărilor [23].

În cadrul experimentului pe modele animale, pe lângă proprietatea de sensibilizare la insulină a fost demonstrată acțiunea Metforminei de inhibiție a hipertrofiei cardiace [3]. Deasemenea, a fost relatat efectul de activizare a AMPK, care are un rol central în reglarea metabolismului cardiac și al homeostaziei energetice cu un potențial efect de cardioprotecție în condiții de stres ischemic [11].

Ghidul recent al Societății Europene de Cardiologie (2012) pentru managementul IC și Documentul de Consens pentru tratamentul hiperghlicemiei în DZ tip 2 al Asociației Americane de Diabet și Asociației Europene de Studiere a Diabetului (2012) recomandă Metformina în corecția hiperghlicemiei la pacienții diabetici cu IC, atenționând asupra unei atitudini prudente la subiecții cu insuficiență renală și/sau hepatică severă [25, 26].

Tiozolidindionele (TZD) reprezintă o clasă de agenți antihiperghlicemianți care cresc insulinsensibilitatea la nivelul organelor țintă. De asemenea, au fost raportate unele efecte benefice pe miocard, endotelial vascular, profilul lipidic, presiunea arterială și în câteva studii a fost remarcată acțiunea antiinflamatorie și profibrinolitice a acestor remedii [27]. În studiile experimentale au fost demonstrate reducerea hipertrofiei miocardului și ameliorarea funcției sistolice și diastolice sub acțiunea TZD. Datele din trialurile clinice, care au evaluat impactul TZD pe funcția cardiacă sunt puține la număr. Câteva studii, utilizând ecocardiografia Doppler și RMN cardiac, au relatat recent efectul favorabil al pioglitazonei pe disfuncția diastolică a VS, ameliorarea căreia s-a corelat cu reducerea insulinoresistenței [7].

Totodată, mai multe studii clinice au raportat avansarea insuficienței cardiace congestive în cadrul terapiei cu TZD. Astfel, într-un studiu randomizat dublu-orb multicentric, care a comparat pioglitazona cu gliburidul la pacienții cu DZ tip 2, disfuncție sistolică și IC II-III după NYHA, pioglitazona s-a asociat cu o incidență mai mare de spitalizări pentru IC, nefiind, în același timp, urmărită creșterea mortalității cardiovasculare sau înrăutățirea funcției cardiace (după datele ecocardiografice) [27]. Două meta-analize recente pe 7 și 19 trialuri, respectiv, cu TZD (pioglitazonă și rosiglitazonă) au raportat creșterea riscului de IC, dar nu și a mortalității cardiovasculare la subiecții cu DZ. Terapia cu rosiglitazonă s-a asociat cu un risc sporit de apariție a IMA [27]. Utilizarea acestui medicament a fost suspendat pe piața farmaceutică din Europa. În studiul PROactive, tratamentul cu pioglitazonă s-a corelat cu o creștere importantă a IC severe (10,8% față de 7,5% timp de 3 ani,  $p < 0,0001$ ), dar nu și cu sporirea mortalității sau a evenimentelor cardiovasculare, comparativ cu placebo [22]. În studiul RECORD (Rosaglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes) subiecții tratați cu rosiglitazonă au prezentat un risc mai mare de IC după 3,8 ani, față de grupul control (1,7 vs 0,8%,  $p = 0,006$ ) [27]. Riscul sporit pentru IC este datorat retenției de lichid prin creșterea reabsorbției renale de sodiu și majorarea consecutivă a volumului plasmatic, lipsind dovezile sugestive pentru un efect nociv al TZD implicit pe miocard [3, 7, 25, 27].

Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul IC nu recomandă utilizarea acestei clase de remedii hipoglicemiante la diabeticii cu IC (clasa de recomandări III, nivel de evidențe A) [25].

### Sulfonilureicele (SU)

Datele literaturii de specialitate privind beneficiul și inofensivitatea utilizării acestor remedii la pacienții cu diabet și IC sunt puține la număr și nesimilare în ceea ce privește concluziile. Câteva meta-analize recente au stabilit, că tratamentul cu sulfonilureice din ultimele generații nu s-a asociat cu creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare [23]. Totuși, este subliniată necesitatea unor studii clinice randomizate pentru evaluarea impactului agenților din clasa SU pe prognostic la diabeticii cu IC [3].

### Analogii de GLP-1 (glucagon-like peptide-1)

GLP-1 este un hormon incretinic care stimulează secreția postprandială a insulinei și îmbunătățește sensibilitatea la insulină. Analogii de GLP-1 exercită un beneficiu cardiovascular indirect prin reducerea masei corporale, ameliorarea profilului glicemic și a funcției endoteliale [23]. Din studiile experimentale și clinice au fost raportate efecte de cardioprotecție, dar nu se cunoaște beneficiul acestora în CMPD. Rezultatele unui trial cu analogi de GLP-1, utilizați la bolnavii cu IMA după intervenții coronariene cu succes, au demonstrat o îmbunătățire mai importantă a FE VS ( $29 \pm 2\%$  vs  $39 \pm 2\%$ ,  $p < 0,01$ ) și a contractilității regionale în grupul de studiu față de cel martor [3]. Același grup de autori au cercetat efectele tratamentului cu agonist de GLP-1 la bolnavii cu IC avansată și au relatat o ameliorare importantă în FE VS, consumul maximal de oxigen

( $V O_2$ max), rezultatul testului de mers 6 minute și scorul QOL (destinat evaluării calității vieții) [23]. Sunt necesare studii de durată pentru determinarea eficienței și siguranței acestui grup de medicamente la bolnavii cu IC [25, 26].

#### *Inhibitori de DDP-4 (dipeptidil peptidase-4)*

Inhibitorii de DDP-4 sau gliptinele sunt agenți care cresc nivelul incretinelor prin inhibiția enzimei DDP-4. Remediile din clasa respectivă au demonstrat beneficiu pe mortalitatea cardiovasculară și cea generală în câteva studii observaționale. Trialurile clinice care evaluează efectul inhibitorilor de DDP-4 pe morbiditate și mortalitate pe termen lung sunt în derulare [3, 23] și, probabil, vor aduce informații clare privitor la utilizarea acestor medicamente în IC [25].

#### *Insulina*

Datele literaturii de specialitate denotă asocierea tratamentului insulinic cu un risc sporit de IC și mortalitate cardiovasculară la pacienții diabetici [23]. Totodată, sunt raportate și rezultate contradictorii din studii de cohortă pe populații diabetice cu IC. Astfel, în studiul CHARM riscul de deces a fost mai înalt la pacienții cu diabet sub tratament cu insulină față de cei fără insulinoterapie [3], iar în UKPDS nu a fost constatată majorarea mortalității în grupul diabeticilor tratați cu insulină [23]. Efectul insulinei pe prognosticul cardiovascular la diabeticii cu IC nu a fost evaluat în trialuri clinice. În literatura de specialitate nu sunt stipulate recomandări concrete privind utilizarea insulinei în CMPD și la bolnavii cu DZ și IC. În același timp, fiind unul de substituție, tratamentul cu insulină este rezervat bolnavilor cu DZ tip 1 și celor cu DZ tip 2 și disfuncție  $\beta$ -celulară pancreatică marcată. Principiile terapiei se axează pe atingerea unui profil aproape de normoglicemie, evitând creșterea ponderală și hipoglicemia [26].

#### **Modulatori metabolici**

Acești agenți cunoscuți anterior ca și anti-anginali se adresează randamentului energetic al miocitului, facilitând comutarea de la metabolismul AGL la cel al glucozei, ceea ce argumentează utilizarea lor în CMPD. Trimetazidina inhibă enzima antrenată în  $\beta$ -oxidarea AGL și a demonstrat îmbunătățirea FEVS, a clasei funcționale după NYHA și QOL la pacienții cu IC [28].

Tratamentul cu Perhexilină, deasemenea, s-a asociat cu ameliorarea FEVS,  $VO_2$ max și a QOL, dar datorită toxicității hepatice și impactului negativ pe neuropatia periferică nu este recomandat spre utilizare. Ranolazina, un alt medicament cu proprietăți de modulator metabolic, reduce concentrația intracelulară de  $Na^+$  și încărcarea diastolică cu  $Ca^{2+}$ , ameliorând astfel funcția diastolică. Totodată, administrarea ranolazinei va fi monitorizată cu atenție deoarece a fost documentat efectul acesteia de prelungire a intervalului QT.

#### **Concluzie**

CMPD reprezintă o afectare morfofuncțională miocardică specifică DZ, care apare independent de boala coronariană aterosclerotică și/sau hipertensiunea arterială, caracterizată prin fibroză interstițială difuză și hipertrofie miocelulară, modificări care duc la disfuncție ventriculară stângă, pre-

dominant diastolică. Deoarece CMPD debutează devreme în evoluția DZ și este frecvent întâlnită la pacienții asimptomatici, se impune imperativ screening-ul populației respective (microalbuminurie, BNP) și diagnosticarea timpurie a abnormalităților miocardice (examen ecocardiografic și alte teste imagistice) în vederea prevenției progresiei IC. Deși un tratament specific nu există, este recomandată abordarea disfuncției miocardice și corecția tulburărilor metabolice în lumina datelor oferite de către medicina bazată pe dovezi. Elaborarea în viitorul apropiat a noilor strategii terapeutice în baza cunoașterii mecanismelor patofiziologice subtile ale bolii vor permite ameliorarea prognosticului la acești pacienți.

#### **Bibliografie**

1. Bell DSH. Heart failure, the frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2433-41.
2. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, et al. The diabetic cardiomyopathy. *Acta diabetol*. 2011;48:173-81.
3. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin. Sci*. 2009;116:741-760.
4. Ginghina C, Băcanu GS, Marinescu M, ș. a. Cordul diabetic. București: Infomedica, 2001.
5. Boudina S. Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy. *Heart Metab*. 2009;45:10-14.
6. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res*. 2006;98(5):596-605.
7. Takayuki M, Satoshi Y, Hidemichi K, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*. 2012; DOI 10.1007/s 1074-012- 9313-3.
8. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am. J. Cardiol*. 1974;34:29-34.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J*. 2000;321:405-12.
10. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, et al. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:1573-78.
11. Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2010;7(2):e135-e143.
12. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin. Sci*. 2004;107:539-557.
13. Ceriello A, Ilnat MA, Thorpe JE. The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:410-415.
14. Moga A, Manițiu I. Cardiomiopatia diabetică - entitate clinică distinctă? *Acta Medica transilvanica*. 2012;2:77-79.
15. Popa AR. Complicațiile cronice ale diabetului zaharat. Tirgu Mureș: FarmaMedia, 2008.
16. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N, et al. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:883-903.
17. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy evidence, mechanism and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):543-567.
18. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab*. 2003;29:455-66.
19. Mustafa ER. Afectarea cardiacă la pacientul diabetic. *Medicina Internă*. 2011;5:15-19.
20. Liu JE, Robbins C, Palmieri V, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2022-28.
21. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
22. Bakris G, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs

- Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
23. Eurich D, McAlister F, Blackburn D, et al. Benefits and harms of anti-diabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *Br. Med. J.* 2007;335:497-506.
24. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4:53-58.
25. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364-78.
27. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation.* 2008;117:440-9.
28. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:992-8.

## Insuficiența polioragnică în chirurgie

\*P. Bujor, Gh. Cazacu, Gh. Anghelici, Gh. Străjescu, L. Andon, V. Moraru, A. Bujor

Department of Surgery N 2, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
 11, A. Russo Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: prof.bujor@gmail.com. Manuscript received November 08, 2012; revised December 15, 2012

### Multiple organ insufficiency in surgery

Multiple organ insufficiency syndromes complicate the postoperative evolution in urgent surgery in 10-28% of cases. In purulent complications of acute abdominal inflammatory diseases, its frequency can be up to 60%. Difficulties in appropriate diagnoses and treatment and high lethality, which can be up to 95%, determined the actuality of this study. The main cause of multiple organ insufficiency syndromes are infectious complications, particularly in inadequate management, which cause immune, metabolic, and homeostatic disturbances.

**Key words:** multiple organ insufficiency in traumas, infections, pancreatic necrosis, sepsis.

### Полиорганный недостаточность в хирургии

Синдром полиорганной недостаточности осложняет течение послеоперационного периода в 10-28% случаев. При гнойных осложнениях острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, частота его достигает 60%. Трудность своевременной диагностики и лечения, высокая летальность, достигающая 95%, обусловили особую актуальность и сложность исследования этой проблемы. Основной причиной развития синдрома полиорганной недостаточности являются инфекционные осложнения, особенно при их несвоевременной диагностике или неадекватном лечении, вызывающие нарушения иммунного статуса больных, метаболизма, а также системы гомеостаза.

**Ключевые слова:** полиорганный недостаточность после травм, инфекции, панкреонекроз, сепсис.

### Introducere

Sindromul de insuficiență poliorganică este o entitate clinică, biologică, recunoscută în anii '70. Acest sindrom apare după o agresiune primitivă (traumatism, diverse infecții, arsuri, pancreatită severă) și evoluează cu disfuncții viscerale progresive, care necesită suportul artificial al diferitor organe (pulmoni, rinichi, cord, ficat) și care, în foarte multe cazuri, duce la deces [1].

La Conferința de Consens din SUA din 1991, s-a încercat distincția dintre insuficiența poliorganică (MOF), sindromul septic, SIRS, hipermetabolism [1, 5]. Fiecare din acești termeni regrupează diverse entități fizice, dar stările clinice și biologice sunt susceptibile de a evolua pentru a realiza o entitate în mișcare cu posibilitatea de a trece, în orice moment, de la un stadiu evolutiv la altul și, în final, să conducă la sindromul de insuficiență poliorganică. Astăzi, se preferă să se vorbească mai mult de MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome), ceea ce este mai adecvat descrierii clinice și biologice, care apar după o agresiune semnificativă a organismului (agre-

siune septică, traumatică, arsură etc.) [2]. Disfuncția de organ este o noțiune mult mai largă, care exprimă o gamă majoră de perturbări funcționale de organ, pe când insuficiența de organ redă concret oprirea activității unui organ (ex. anurie în caz de insuficiență renală acută). Acest sindrom complică vădit perioada postoperatorie în cazul operațiilor urgente abdominale de la 10-28%. În afecțiunile septico-purulente acute ale cavității abdominale, insuficiența multiorganică poate ajunge până la 60% din cazuri. Adresarea tardivă a populației pentru asistență medicală urgentă, maladiile concomitente grave, diagnosticul și tratamentul întârziat, duc la o letalitate postoperatorie de până la 95% din cazuri [6].

Conform ultimelor date din literatura de specialitate, un factor primordial în dezvoltarea sindromului de insuficiență poliorganică este nediagnosticarea și tratamentul neadecvat al abdomenului acut chirurgical, care contribuie semnificativ la dereglări ale statutului imun al bolnavilor, perturbări metabolice, cât și elemente de homeostazie [7].

Patogenia sindromului de insuficiență multiorganică în afecțiunile acute chirurgicale nu este pe deplin elucidată, dar

este complexă și polifactorială [8]. Tulburările majore ale metabolismului celular dereglează vădit echilibrul hemostatic, afectează funcțiile de protecție organo-sistemică care, în ultimă instanță, duc la insuficiența poliorganică.

### Discuții

Tulburările de conștiință pot fi atribuite dereglărilor circulatorii sau hipoxiei tisulare. Faptul absenței tulburărilor circulatorii, a hipoxiei, precum și a altor cauze evidente (insuficiența pulmonară, insuficiența hepatică, insuficiență renală) [8], constată că tulburările de conștiință se atribuie encefalopatiei. Encefalopatia este reversibilă în majoritatea cazurilor. Printre primele semne înregistrate din partea aparatului respirator este tahipneea cu hiperventilație alveolară. Ea se manifestă în afara unor boli pulmonare organice și are o cauză incertă, una dintre explicații fiind stimularea directă a centrului respirator sau a receptorilor de la nivelul plămânilor în starea septică [8]. Un alt element important în insuficiența poliorganică ar fi tulburările cardiovasculare [7]. Vasodilatația, atât la nivel arterial, cât și venos, este consecința acțiunii asupra aparatului cardiovascular al diversilor mediatorii. Printre mediatorii importanți, implicați direct în vasodilatație, se citează bradikinina, precum și alte elemente ale sistemului kininic, prostaglandinele vasodilatatoare, opioidele endogene alături de stimularea  $\beta$ -adrenergică [6, 8].

Fluxul sanguin regional se caracterizează prin stadiul hiperdinamic provocat de endotoxină și mediatorii și se asociază cu debitul cardiac crescut și rezistența vasculară scăzută, cu modificări în transportul, eliberarea și utilizarea oxigenului [7]. Menținerea fluxului sanguin în țesuturile active, metabolic asociată cu alterările metabolismului celular, s-au aflat în concordanță cu conceptul, conform căruia consecințele patofiziologice ale endotoxinei sunt, mai degrabă, de natură intracelulară și metabolică, decât hemodinamică [6]. Totuși, Kreimeier a demonstrat cert că, deși fluxul global spre inimă și rinichi se menține în timpul fazei hiperdinamice a endotoxemiei, fenomenele de maldistribuție a fluxului sanguin intraorgan pot fi un element-cheie în dezvoltarea insuficienței de organ, indusă de endotoxină [5]. Atât creșterea, cât și descreșterea reactivității vasculare la catecolamine completă induce eliberarea de mediatorii.

Un rol esențial în instalarea tulburărilor circulatorii îl joacă și volumul sanguin circulant eficient redus, datorită trecerii lichidului din compartimentul intravasculare în cel extravasculare. Această trecere se datorează creșterii permeabilității vasculare pentru lichide și proteine, în special

pentru albumine. Ca urmare a acestei situații, pe lângă alte obiective terapeutice, administrarea de lichide intravenos pentru a menține volumul circulant eficient este necesară, dar în același timp există un risc major de retenție de fluide în interstițiu și de formare a edemului. Odată cu progresarea insuficienței poliorganice se poate instala insuficiența renală acută organică, chiar și în pofida unei presiuni sanguine și a unui debit cardiac acceptabil [8]. Urina devine isoosmotică, cu o concentrație crescută de sodiu. Tulburările de motilitate gastro-intestinală pot să complice insuficiența poliorganică prin atonie gastrică, ileusul dinamic generalizat la nivelul intestinului subțire, prezența hemoragiilor gastro-intestinale superioare datorită "ulcerului de stres", frecvent întâlnit la bolnavii chirurgicali, sunt elemente majore, care definesc suferința tractului digestiv. Tabloul biologic al tulburărilor funcției hepatice se manifestă prin creșterea marcată, dar tranzitorie a transaminazelor sanguine, o creștere a enzimelor hepatice, însoțite de o superbilirubinemie moderată, elemente ce caracterizează suferința hepatică [6, 8]. Cea mai facilă cale de stabilire a diagnosticului de insuficiență poliorganică este monitorizarea în permanență a manifestărilor clinice ale organelor implicate în proces, precum și evoluția severă a acestora, în baza examinării fizice, a investigațiilor de laborator, cât și evaluarea gravității și pronosticului în rezultatul disfuncțiilor de organ care apar [1].

### Concluzii

Așadar, corecția adecvată și la timp a insuficienței poliorganice de la caz la caz, individualizată și monitorizată permanent, constituie unul din obiectivele majore ale tratamentului complex, care poate permite ameliorarea eficientă a rezultatelor curative, precum și reducerea letalității postoperatorii.

### Bibliografie

1. Balica I. Sepsisul chirurgical: etiopatogenie, diagnostic, tratament, pronostic. Recomandări metodice. Chișinău, 2007;52.
2. Гринев МВ, Громов МИ, Комраков ВЕ. Хирургический сепсис. Санкт-Петербург – Москва, 2001;315.
3. Кузин МИ, Дадвани СА, Сорокина МИ. Лечение перитонита с полиорганной недостаточностью. *Хирургия*. 1994;5:8-13.
4. Кузин МИ. Синдром системного ответа на воспаление. *Хирургия*. 2000;2:54-59.
5. Matot J, Spung C. Definition of sepsis. *Intensive care medicine*. 2001;27:S<sub>3</sub>-S<sub>9</sub>.
6. Хотинян ВФ. Открытый метод послеоперационного перитонита: Дис. доктора мед. наук. Кишинев, 1989;307.
7. Purcaru FL, Georgescu I, Ciurea P, ș. a. Sepsis. Șoc septic. Disfuncții multiorganice (MODS). Craiova, 2000;314.
8. Hotineanu V, Iliadi A. Diagnosticul și corecția sindromului de intoxicație în peritonitele postoperatorii. Chișinău, 2007;161.

## Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate

E. Ceban

Department of Urology and Surgical Nephrology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
 25, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: emil\_ceban@yahoo.com. Manuscript received November 21, 2012; revised December 15, 2012

### Contemporary aspects of modern treatment of complicated urolithiasis

Urolithiasis takes an important place in the structure of urological pathology, due to its high incidence, frequency of recurrence, and complications it might cause. The incidence of urolithiasis in the population is dependent on the geographic area, racial distribution, socio-economic status, hypodynamy, dietary habits, etc. Advances in imaging technology have allowed for the facilitating of early diagnosis of the disease, identification and determination of renal stone size, shape, to optimize assessment of kidney function and selecting of tactics for removing kidney stones. Over the past 30 years, following the implementation of innovative technologies, which have significantly changed the treatment approach of most urological diseases, including urolithiasis. While preserving fundamental principles and therapeutic directions of urolithiasis, approaches and methodologies were modified from open massive surgery to minimal invasive interventions or non-invasive, which can often be performed on an outpatient basis. In recent years, the treatment of urolithiasis is being continually perfected, because of practical implementation of various new methods, among which are: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, high and low endourology, percutaneous nephrolithotomy, transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy, the robotic-assisted surgery.

**Key words:** complicated urolithiasis, contemporary methods of treatment.

### Современные аспекты лечения сложных форм мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь занимает важное место в структуре урологических заболеваний, благодаря своей высокой распространенности, частоте возникновения рецидивов и возможных осложнений. Распространенность мочекаменной болезни зависит от географических особенностей, расовой принадлежности, социально-экономического статуса, гиподинамии, пищевых обычаев и т.д. Достижения диагностических технологий позволили облегчить раннюю диагностику заболевания, выявление и определение размеров и формы почечных камней, оптимизировать оценку функции почек и выбор тактики удаления камней почек. За последние 30 лет, после широкого внедрения инновационных технологий, существенно изменился подход к лечению большинства урологических заболеваний, включая мочекаменную болезнь. При сохранении основных принципов и направлений, были существенно изменены подходы и методы лечения мочекаменной болезни, объемные открытые операции сменили мини-инвазивные интервенции, и даже неинвазивные, которые часто могут быть выполнены амбулаторно. Лечение мочекаменной болезни в последние годы постоянно совершенствуется, благодаря практическому применению различных новых методов, которыми являются: дистанционная ударно-волновая литотрипсия, эндоурологические пособия, чрескожная нефролитотомия, лапароскопическая транс- и экстраперитонеальная пиелолитотомия, робот- ассистированная хирургия.

**Ключевые слова:** сложные формы мочекаменной болезни, современные методы лечения.

### Introducere

Litiaza renală (LR) este un sindrom complex care include: dereglarea metabolismului în organismul uman al unui șir de substanțe litogene, dereglarea transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare, modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei, crearea unor condiții favorabile pentru formarea cristalelor și a calculilor renali [1, 2].

Litiaza renală este o problemă importantă în urologia modernă deoarece ocupă unul dintre locurile de frunte în structura maladiilor urologice în toate regiunile globului pământesc și se depistează la aproximativ 1-3% din populația generală [2, 3, 4]. Este binecunoscut faptul că urolitiaza afectează preponderent persoanele de vârstă productivă, fiind foarte rară la bătrâni și copii, având o frecvență de peste 70% la pacienții cu vârsta cuprinsă între 20-50 de ani, fapt care duce la pierderea capacității de muncă [3, 4]. Conform datelor unor autori [5], 8,9% dintre bărbați și 3,2% dintre femei, pe parcursul vieții, suportă urolitiaza.

În prezent, în țările înalt dezvoltate, 400 de mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care la 62000 boala poartă caracter recidivant [1, 3, 5]. Prevalența mondială este estimată între 1-5%, în țările dezvoltate – 2-13% (cu o variație foarte mare

de la țară la țară), în cele în curs de dezvoltare – 0,5-1%. Probabilitatea generală a populației de a dezvolta calculi diferă în diferite părți ale lumii: 1-5% în Asia, 5-9% în Europa, 13% în America de Nord. Incidența anuală a urolitiazii este de aproximativ 0,1-0,4% din populație (România, Republica Moldova).

Litiaza reduce durata medie de viață de la 5 până la 20% din bolnavi, iar recidivele sunt depistate în 50-67% cazuri [5, 6, 7]. Dacă până în anul 2005, urolitiaza se clasa pe locul trei după patologiile inflamatorii și adenomul de prostată, actualmente în Republica Moldova această maladie este pe primul loc în structura maladiilor din clinicile urologice. Majorarea morbidității LR depășește semnificativ cheltuielile pentru tratamentul acesteia [1, 9], iar pierderea temporară sau permanentă a capacității de muncă și a productivității muncii în această boală rămâne o problemă serioasă pentru medicina modernă [1, 2, 9].

Majoritatea cercetătorilor subliniază că, chiar și după primul episod de migrare sporadică a calculului din rinichi, există posibilitatea de recidivare a patologiei în următorii 5 ani, care variază între 27% și 50% [10].

Litiaza renală deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu patologii urologice [4, 5]. În 28,4% din cazurile de nefrectomii acestea sunt cauzate de LR complicată care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstruative și insuficiență renală acută sau cronică [5]. Ultimii

ani a crescut vădit numărul de nefrectomii pe motiv de litiază complicată și infectată și în Republica Moldova.

Incidența LR a fost monitorizată pe o perioadă mare de timp. S-a constatat o divergență de distribuție a LR în lume [1, 2, 4]. Pentru o parte dintre pacienți s-a descoperit o interdependență dintre incidența bolii și factorii climaterici, care s-au asociat cu geneza medicală geografică a patologiei. De asemenea, s-a efectuat analiza aspectelor etnografice ale LR [7]. În ultimii ani, un rol important în geneza bolii s-a atribuit sexului și vârstei pacienților. Aceste aspecte sunt întrunite în conceptul de epidemiologie a acestei maladii [7].

Frecvența patologiei, particularitățile clinice în aspectul deplin, posibilitatea complicațiilor ce pot surveni, dificultățile ce apar în procesul diagnosticului și tratamentului accentuează necesitatea studierii de mai departe a problemelor ce țin de urolitiază [2].

Pe parcursul ultimilor 30 de ani, ca urmare a implementării tehnologiilor inovatoare, s-a schimbat în mod semnificativ abordarea tratamentului majorității bolilor urologice, inclusiv a LR. Concomitent cu păstrarea principiilor fundamentale și a direcțiilor terapeutice ale LR, s-au modificat abordările și metodologiile – de la intervențiile deschise masive s-a trecut la intervenții chirurgicale minime sau chiar non-invasive, care deseori pot fi efectuate în condiții de ambulatoriu [1, 3, 5].

Tratamentul urolitiază, în ultimii ani, este perfecționat permanent, datorită implementării în practică a diverselor metode noi, printre care sunt: litotripsia extracorporeală cu unde de șoc, endourologia înaltă și cea joasă, nefrolitotomia percutanată (NLP) [11], pielolitotomia laparoscopică transperitoneală și retroperitoneală, cea robotică [12]. Actualmente în lumea întreagă sunt cele mai răspândite 3 metode de tratament prin litotriție al pacienților cu calculi ai rinichilor și căilor urinare: litotriția extracorporeală cu unde de șoc, nefrolitotriția percutanată și ureterolitotriția de contact [1].

#### **Litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL)**

Litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL) a intrat în numărul metodelor eficiente și sigure de tratament al LR încă în anii 80-90 ai secolului trecut [1]. În 1991, ESWL este implementată și în Republica Moldova. Această metodă a schimbat radical concepțiile și strategia specialiștilor privind managementul tratamentului litiază urinare [13, 14]. Conform datelor unor autori, ea este prima din metodele de alternativă în tratamentul calculilor reno – ureterali cu o eficiență de 80-98% [1, 4, 15].

ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) este o metodă neinvazivă de tratament a calculilor urinari prin generarea undelor de șoc în afara organismului uman și focusarea lor pe calcul [15]. Ultimii sunt dezintegrați în fragmente mici, care pot fi eliminate spontan. Utilizarea undelor sonice pentru fragmentarea calculilor urinari este cunoscută de către urologi din 1950, fiind folosite prin contact direct (pentru litotripsie ultrasonică și electrohidraulică). Undele de șoc sunt mai puțin atenuate de propagarea prin mediul lichid sau prin țesuturi, comparativ cu ultrasunetele. Ele se pot propaga cu pierdere mai mică de energie, iar leziunile tisulare produse sunt minime. Laboratoarele Dornier din Germania au studiat primele folosirea undelor de șoc în tratamentul litiază urinare. Hoff,

Behrend și Hausler au demonstrat această acțiune asupra pietrelor. În urma multiplelor experimente pe calculi extrași în mod chirurgical, apoi pe animale, la 7 februarie 1980, în Clinica de Urologie a Universității de Medicină din Munchen, a fost tratat prin ESWL primul pacient cu litiază urinară. Tot în 1980 a fost publicat primul studiu clinic pe un lot de 21 de pacienți, tratați prin litotripsie extracorporeală de către Chaussy și coaut. [16]. Studiile au continuat, au apărut centre de litotripsie extracorporeală, au fost propuse și elaborate noi generații de litotriptoare, revoluționând tratamentul litiază urinare. Această nouă tehnică a schimbat radical tactica terapeutică a calculilor aparatului urinar. Experiența a dovedit, că ESWL este o metodă sigură și eficace, fiind considerată, în întreaga lume, ca o primă modalitate de tratament în urolitiază. A devenit posibilă tratarea pacienților cu calculi coraliformi imenși, situați în basinet, și concremente multiple în calicele renale, pacienții vârstnici și copiii în vârstă de 1-5 ani fără aplicarea metodelor chirurgicale deschise. D. Picramenos et al. (1996) a prezentat un caz cu un pacient de cea mai fragedă vârstă – 8 luni [17]. Au fost elaborate metodologia și tehnologia ESWL a calculilor renali în cazul rinichilor cu anomalii de dezvoltare sau unici, la pacienții cu statut somatic compromis, cu hemofilie [17]. Odată cu implementarea ESWL au dispărut, în mod natural, multe complicații determinate de: a) anestezia generală; b) mortalitatea intra- și postoperatorie; c) urinoame, hematoame și multe altele.

În unele cazuri, ESWL este metoda de elecție din cauza imposibilității tehnice de a efectua intervenția chirurgicală deschisă sau NLP din cauza particularităților anatomice. Odată cu introducerea ESWL a fost rezolvată problema tratării pacienților cu fragmente restante după chirurgia deschisă și NLP [1, 3, 5, 15]. Cu toate acestea, calculii imenși și cei coraliformi rămân printre cele mai complicate forme de LR, tratate prin metoda de ESWL în multe clinici din lume [1, 15].

Ca orice altă metodă intervențională, ESWL are contraindicațiile sale. Acestea sunt: existența unor stricturi ale tractului urinar distal, de localizarea calculului care necesită corecție chirurgicală (îngustarea istmului caliceal, strictura segmentului pielu – ureteral, stricturi pe parcursul ureterelor), obstrucție infravezicală, trombocitopenie, pielonefrită acută, sarcină, tuberculoză activă, deformări osoase, obezitate, prezența anevrismelor aortice sau renale etc. [15].

Până în prezent, nu este elucidat spectrul complet al posibilităților de utilizare a acestei metode în tratamentul formelor complicate ale LR, în literatura de specialitate sunt prezentate rezultate contradictorii în acest sens, iar frecvența utilizării ESWL în practică variază de la 22,5% până la 97% [1, 3, 5, 7, 13, 15]. Conform autorilor străini, ESWL se folosește cu un anumit succes ca monoterapie în cazul calculilor imenși și coraliformi în mai multe spitale din lume, fiind numită chiar metodă de primă linie. În literatura de specialitate există raportări despre aplicarea cu succes a acestei metode și în condiții de ambulatoriu [1, 15]. Unii autori sunt mai rezervați în privința utilizării pe larg a ESWL în LR coraliformă complicată [15], iar alții, în baza datelor prezentate despre incidența ridicată a complicațiilor în aplicarea ESWL (25%), se opun cu fermitate utilizării acestei metode ca monoterapie în cadrul

LR [12]. Potrivit unor autori, în anumite cazuri, ESWL poate duce la rezultate bune, însă nu are rolul de bază în tratamentul LR. Cu toate acestea, majoritatea urologilor subliniază eficiența înaltă și traumatizarea mai puțin pronunțată în urma aplicării ESWL, în comparație cu intervențiile chirurgicale tradiționale, în special, cu cele repetate, însă, totuși, nu este absolut inofensivă [1, 5, 10-17].

Odată cu acumularea experienței, cum se întâmplă adesea în medicină, primele impresii pozitive despre ESWL s-au înlocuit cu note de pesimism. Este demonstrat că dezintegrarea calculilor nu este lipsită de efecte patologice asupra parenchimului renal ale undelor de șoc focusate. Gradul de influență negativă a celor din urmă depinde de mai mulți factori: parametrii fizici ai undelor de șoc, generate de către fiecare aparat individual (amplitudinea undei, durata impulsului), nivelul de instruire a specialistului, care elaborează metodologia de efectuare a litotriției, care alege parametrii undei de șoc utilizate și a intervențiilor sale pentru eliminarea cauzelor de defocalizare a undelor ș. a. În cazul în care nu se ține cont de acești factori, pot apărea complicații intraoperatorii grave: leziuni ale vaselor hilului renal, ruptura parenchimului renal, formarea hematoamelor intra- sau perihepatice, afectarea ficatului, pancreasului, splinei, intestinului, cazuri de ruptură a anevrismului de aortă etc.

Unii cercetători au constatat anumite modificări morfologice directe ale parenchimului renal după efectuarea ESWL, fapt care pune la îndoială posibilitatea aplicării multiple a cererii metodei date pentru distrugerea calculilor masivi și coraliformi, cura de tratament fiind limitată la 3-5 sesiuni [1, 4, 7, 15]. Odată cu majorarea numărului de sesiuni se multiplică efectele nocive ale undelor de șoc asupra țesuturilor, care pot fi însoțite de agravarea proceselor inflamatorii în rinichi sau pierderea semnificativă a funcției acestora. Uneori, acest fapt rezultă în nefrectomie forțată, dezvoltarea urosepsisului. Un număr impunător de clinicieni au demonstrat efectele secundare ale undelor de șoc asupra funcției renale, care se caracterizează prin proteinurie pronunțată, glucozurie, diminuarea excreției urinare de creatinină, majorarea excreției urinare a antigenelor renale, creșterea activității transaminazelor în serul sanguin, dereglarea temporară a filtrării glomerulare și a secreției tubulare, scăderea intrarenală a fluxului sanguin. În literatura de specialitate există relatări despre dezvoltarea, după 7 sau mai multe sesiuni de ESWL la pacienții respectivi, a hipertensiunii arteriale (3%) și a ratatinării rinichiului (5%) în perioadele tardive [1, 4, 9, 13, 15, 16].

Pe lângă complicațiile legate de impactul direct al undei de șoc asupra structurilor renale, pe parcursul tratamentului, apar complicații în urma dereglării pasajului urinei din cauza fragmentelor calculilor distruși cu formarea cărarușii de nisip sau numită în original „*steinstrasse*”, având o incidență de 20-30% din cazuri [1, 15]. Cele mai frecvente complicații de acest gen sunt colica renală de diverse intensități, cu semne de dereglare a pasajului urinar și acutizarea pielonefritei cornice, având o rată de 30-54% din cazuri, care trece prin toate stadiile sale de manifestare a patologiei. Pielonefrita acută se dezvoltă în 2,4-13,4% din cazuri. Au fost raportate cazuri de anurie la zilele a 3-5-a după efectuarea ESWL a calculilor renali în

absența obstrucției ureterelor de către fragmentele de calculi, cu dezvoltarea ulterioară a infecției generalizate.

Un șir de autori indică apariția, la unii pacienți în timpul ESWL, a agitației psihomotorii, a sindroamelor astenico-neurotic (4,7%) și hipertensiv (6,7%) [1, 4]. Odată cu acumularea experienței, pe parcursul anilor, s-au definit mai multe criterii clinice certe pentru utilizarea ESWL ca monoterapie în tratamentul formelor complicate de LR. În afară de severitatea procesului inflamator, este recomandabil să se ia în considerare și următorii factori: prezența calculilor primari, deficitul funcțional al rinichiului nu trebuie să depășească 30%, semne radiologice care să indice o structură mixtă a calculului (sau date privind compoziția sa chimică, ca excepție calculii care sunt Rg negativi la examinarea radiologică, dar detectați prin USG), păstrarea pasajului renal în căile urinare superioare, calculi coraliformi de dimensiuni mari în bazinele renale. Odată cu majorarea dimensiunilor calculului, sau mai bine zis, a volumului său, scade eficiența ESWL, crește numărul complicațiilor de tip inflamator, crește probabilitatea dezvoltării cărarușii de nisip – „*steinstrasse*” în uretere, se majorează frecvența aplicării intervențiilor radio-urologice și a manipulărilor suplimentare în scopul prevenirii și înlăturării obstrucției căilor urinare superioare [1, 4]. În acest context, devine certă necesitatea de a determina suprafața totală a calculului și partea acestuia, care urmează să fie distrusă primar cu risc minim de complicații obstructive în timpul ședinței de ESWL. H. S. Lam, J. E. Lingeman et al. (1992) au elaborat metodologia originală și înalt veridică pentru determinarea suprafeței calculului [18]. Autorii au remarcat că în cazul utilizării ESWL în calitate de monoterapie pentru distrugerea calculilor cu  $S > 500 \text{ cm}^3$ , complicațiile obstructive se dezvoltă în 30% din cazuri. Utilizarea CT spiralate în diagnosticul LR permite determinarea automatizată a volumului calculului investigat [1, 4, 18].

Pentru prognosticul succesului ESWL un rol important îl deține starea funcțională inițială a rinichiului, care determină capacitatea tractului urinar de a elimina fragmentele calculului dezintegrat [18].

Cele expuse anterior obligă utilizarea cu precauție a ESWL ca monoterapie în cazul calculilor masivi și coraliformi, luând în considerație gradul de afectare a funcției renale. Monoterapia cu ESWL este contraindicată în tratamentul formelor complicate de LR la pacienții obezi, vârstnici cu funcția renală redusă inițial cu mai mult de 30%. Există mulți clinicieni care se opun utilizării ESWL ca monoterapie în cazul calculilor coraliformi și aplică NLP din cauza riscului ridicat de exacerbare a pielonefritei cornice, cauzate de acțiunea multiplă a undelor de șoc asupra rinichilor, eliminarea unui număr mare de fragmente mici de calculi și dereglarea hemo- și urodinamicii [15, 17, 18].

Ca și oricare altă metodă, ESWL are un anumit procent de eșecuri în cazurile în care, datorită proprietăților sale fizice și chimice, calculul (oxalic, cistic) nu poate fi dezintegrat după 1-2 ședințe [1, 4]. Trebuie accentuat faptul că structura chimică a calculului nu numai că determină gradul de fragmentare, dar și indică necesitatea de a utiliza unde de șoc cu energie înaltă pentru a fi distrus, fapt care majorează riscul de lezare

a structurilor renale și exacerbare a procesului inflamator. Astfel, devine evident că nu toate tipurile de calculi pot fi supuse ESWL. S-a stabilit că calculii, care au o densitate medie de 800 HU, nu se distrug relativ ușor, calculii cu o densitate medie de peste 1100 de HU sunt prea „denși” pentru ESWL și necesită energie înaltă pentru a fi distruși, iar cei cu densitatea de peste 1600 HU nu se supun tratamentului cu ESWL [18].

În 70% din cazuri, densitatea structurală a calculilor depășesc 1100 de HU [7]. Datele altor clinicieni, de asemenea, indică faptul că în structura calculilor complicați prevalează cei cu densitate structurală înaltă (63-92%) [18].

Așadar, analiza critică a literaturii de specialitate, publicate în ultimii 25 de ani, indică faptul că este necesară o revizuire radicală cu privire la alegerea metodei de tratament a așa-numiților „calculi complicați” (masivi și coraliformi), ceea ce va diminua în mod semnificativ rata de intervenții chirurgicale deschise în favoarea litotriției extracorporale și a celei percutane endoscopice.

#### **Nefrolitotomia percutanată**

În condițiile moderne, cea mai rațională metodă de tratament a LR complicate cu obstrucția tractului urinar superior o constituie tehnicile de abord percutanate [11]. Nefrolitotomia percutanată permite dezintegrarea calculilor prin aplicarea metodelor: mecanică, electrohidraulică, ultrasonoră, pneumatică sau YAG-laser, fiecare din ele având avantaje și dezavantaje. În procesul terapeutic al pacienților cu LR și obstrucția tractului urinar superior se acordă puțină atenție corectării cauzelor dereglărilor urodinamice (selectarea metodei optime de îndepărtare a calculilor urinari, tehnologia corectă de efectuare a intervențiilor chirurgicale etc.). În plus, literatura de specialitate nu evidențiază suficient rolul utilizării în calitate de monoterapie a metodelor intervenționale mini-invasive percutane, în una sau două etape de rezolvare a calculilor renali.

Problema păstrării și a reabilitării maxime a funcției renale poate fi soluționată prin aplicarea metodelor de extracție a calculilor renali, fără afectarea integrității parenchimului rinichilor sau cu prejudiciu minim.

În acest sens, o nouă etapă în tratamentul pacienților cu forme complexe de LR a fost introducerea metodei de nefrolitotomie percutanată (NLP), care a redus semnificativ rata de efectuare a intervențiilor chirurgicale deschise complicate. Operația endoscopică percutanată este considerată alternativa de bază pentru intervențiile chirurgicale deschise, cu rezultate comparabile la pacienții din diferite grupuri de vârstă [1, 4, 9, 11] în cazul extragerii calculilor coraliformi mari, inclusiv a celor recidivanți, precum și a calculilor din rinichi unic sau cu anomalii [11].

De la Goodwin, care în anul 1955 realizează și comunică prima pielostomie percutanată a unui bazinet extrarenal hidronefrotic [19], au trecut două decenii până în 1975, când Fernstrom și Johanson [20] au efectuat prima nefrolitotomie percutanată, extrăgând un calcul renal cu ajutorul unui endoscop la vedere, printr-un traiect preformat de nefrostomie percutanată. Această reușită a reprezentat un moment de cotitură în tratamentul litiazei renale. De la intervenția clasică, mai mult sau mai puțin agresivă, nefrolitotomia percutanată

realizează același lucru (extragerea calculului) printr-o intervenție minim invazivă. Dacă la început intervenția se efectua în 2 timpi distincți: nefrostomia percutanată și în extragerea calculului prin traiectul preformat de nefrostomie, ca urmare a perfecționării tehnicii, astăzi intervenția se efectuează într-un singur timp, chiar pentru calculii complecși, cum ar fi calculul coraliform. Intervenția are indicații și contraindicații precise, care necesită a fi respectate cu mare strictețe pentru a obține rezultatele scontate [11].

Pregătirea preoperatorie a pacientului este o etapă importantă în vederea cunoașterii statusului biologic, cu scopul decelării unor modificări funcționale sau organice manifeste sau nemanifeste clinic. Pentru reușita unei nefrolitotomii percutanate (NP), un moment foarte important ar fi introducerea cateterului ureteral. Acesta permite opacifierea sistemului pielocaliceal în vederea realizării NP. Cateterul este important și în cazul, în care intraoperator este necesară la un moment dat efectuarea unei alte nefrostomii, în oportunitatea extragerii complete a calculului, sau chiar o a treia nefrostomie, dacă este cazul. Cateterul ureteral împiedică dislocarea fragmentelor rezultate după litotriție în ureter, iar la finisarea intervenției permite lavajul retrograd al cavității renale cu ser fiziologic și îndepărtarea eventualelor cheaguri. Se punționează întotdeauna un calice posterior, de obicei din grupul caliceal inferior, care oferă un acces foarte bun spre bazinet. În marea majoritate a cazurilor, când se abordează de obicei un calice mijlociu, iar în cazul calculului coraliform tip A, pentru a extrage piesa din calicele superior este de multe ori necesar să fie abordat chiar calicele superior. Acest traiect de nefrostomie percutanată trebuie realizat extratoracic, prin traiecte angulate [1, 4, 11]. În cazul calculilor coraliformi complicați, extragerea completă se efectuează, de obicei, după 3 ședințe, folosind unul, trei sau chiar patru traiecte de nefrostomie percutanată [11]. Calculii de dimensiuni mici (diametrul sub 0,7 cm) se extrag intacti, în pensă unică, prin teaca nefroscopului. Calculul coraliform este cel mai complicat din punct de vedere al rezolvării endoscopice. Conform clasificării Moores-O'Boyle există 6 tipuri de calculi coraliformi [21]. Calculii de tip C, D, E, F pot fi rezolvați printr-un singur traiect de nefrostomie percutanată, într-o singură ședință operatorie. Calculii coraliformi de tip A și B se rezolvă prin 2 sau 3 traiecte de nefrostomie percutanată, de obicei, două sau trei ședințe operatorii. În cazul calculilor tip A primul traiect se realizează de obicei prin calicele, care permit extragerea unei cantități cât mai mari de calcul. Este posibilă chiar și efectuarea a trei traiecte de nefrostomie percutanată în prima ședință de NLP. Aceasta va fi urmată de o revizie obligatorie, chiar dacă a fost extras integru calculul și, cu atât mai mult, dacă există fragmente restante recunoscute la sfârșitul intervenției sau postoperator, la examen ecografic sau radiologic. Rolul NLP în tratamentul calculilor coraliformi masivi crește în cazul contraindicațiilor pentru ESWL, creșterea gradului de bacteriurie (mai mult de 100 de colonii *per ml*), în procesele inflamatorii acute, compromiterea urodinamicii, deficitul capacității funcționale a rinichiului mai mare de 30% [21]. Intervenția are indicații și contraindicații precise, care necesită a fi respectate cu mare strictețe pentru a obține rezultatele scontate [2].

Această metodă se utilizează de sine stătător cu succes întru rezolvarea problemelor medicale [1-7, 11, 20], la combinarea cu ESWL determină micșorarea duratei de tratament, evită complicațiile și consecințele ESWL [18]. Conform unei analize critice a datelor literaturii de specialitate, cu privire la LR, publicate de către Asociația Americană de Urologie, NLP este acceptată drept metodă de primă linie pentru majoritatea pacienților cu calculi renali. Potrivit acestor date, în clinici se utilizează pe larg ESWL, iar 10-25% dintre pacienți necesită intervenții percutanate [1, 7, 11, 18]. Există rapoarte despre utilizarea cu succes a NLP în cazul calculilor coraliformi bilaterali recidivanți, în tratamentul calculilor coraliformi cistinici, simultan cu nefrolitotomia percutanată bilaterală la pacienți adulți cu calculi multipli și chiar și în cazul unui copil de 9 luni cu anurie [1, 7, 11, 18]. În cazul excesului ponderal, care se depistează la 15% dintre pacienți și reprezintă o contraindicație pentru ESWL, NLP-ul, cu anumite ajustări tehnice, poate servi drept metodă alternativă de tratament [11]. Cota formelor complexe de LR, tratată prin intervenții chirurgicale percutanate ca monoterapie reprezintă 45-80% [11]. Conform rezultatelor chestionarului, efectuat de către urologii din SUA, frecvența utilizării acestei metode în tratamentul LR coraliforme ating ponderea de 80,5% [18], folosind ultrasunetul, laserul, litotriptorul pneumatic și alte surse de energie pentru distrugerea concremențelor.

Drept contraindicații absolute pentru intervenția chirurgicală percutanată sunt considerate coagulopatiile necorijabile. Drept contraindicații relative ar fi constatate prezența sistemului calice bazinet „miniatural”, localizarea periferică a calculului coraliform cu o mulțime de concremente „diverticuli caliceali”, combinația dintre calculul coraliform masiv și strictura întinsă a joncțiunii pieloureterale sau a ureterului, prezența calculului coraliform în rinichiul decapsulat, precum și procesul infecțios pronunțat al căilor urinare superioare [1, 4, 7].

Metoda de nefrolitotomie percutanată nu conduce întotdeauna la eliminarea completă a calculului. Potrivit lui Radu Boja, cele mai bune rezultate în chirurgia percutanată a litiazei coraliforme s-au obținut în prezența pielectaziei [11]. Rata de „stone free” prin utilizarea acestei metode ca monoterapie s-a atins doar în 54,1% din cazuri. La 37,5% dintre pacienți a fost necesară utilizarea ESWL, la 4,2% – ureterolitoextracția suplimentară endoscopică. În același timp, un număr de medici indică faptul că, odată cu acumularea experienței și perfecționarea instrumentelor, se obține majorarea eficienței utilizării PNL ca monoterapie până la 93%, în comparație cu rezultatele tratamentului chirurgical deschis – 82% [11].

Numărul total de complicații ale NLP (hemoragie, perforația căilor urinare superioare, pierderea fragmentelor, acutizarea pielonefritei etc.) variază de la 2% la 36% [11]. Rata complicațiilor depinde de situația clinică, gradul de expansiune a sistemului bazineto-caliceal, echipamentul instituției chirurgicale, pregătirea medicului, funcționalitatea echipamentului, alegerea accesului spre calcul, minuțiozitatea examinării în perioada preoperatorie. Potrivit lui R. Boja, V. Oșan, printre complicațiile cele mai frecvente s-au înregistrat: hemoragie intraoperatorie – în 4,9% și postoperatorie – în

2,5% (în legătură cu care în 0,7% cazuri a fost necesară nefrectomia); la 1,2% dintre pacienți – perforația peritoneului; în 9,8% – căderea drenajului de nefrostomie [11, 13]. În 4,2% din cazuri, după NLP, a fost nevoie de o intervenție chirurgicală deschisă pentru înlăturarea complicațiilor apărute. Conform raportărilor altor clinicieni, hemoragiile intraoperatorii apar într-un procent mare – până la 12,5% din cazuri, pentru stoparea cărora se utilizează tot mai des embolizarea superselectivă a vaselor renale [11]. Majoritatea complicațiilor au drept cauză nerespectarea principiilor tehnice ale acestei chirurgii. Conform celor mai cunoscuți autori, complicațiile majore după NLP se situează în jurul cifrei de 5% [1, 4, 7, 9, 11], în schimb, complicațiile minore se întâlnesc în peste 70% cazuri. Mortalitatea variază în limite largi, fiind de 0,5-1%. Cea mai frecventă complicație a NLP este considerată abandonarea calculilor sau a fragmentelor reziduale clinic semnificative, dimensiunile cărora au un caracter potențial obstructive – 15-38%, frecvența cărora scade până la 2-11% odată cu acumularea experienței de către chirurg [1, 7, 11, 18].

Mai mult ca atât, în timpul efectuării NLP, se creează anumite premise pentru declanșarea după intervenție a acutizărilor proceselor inflamatorii: acutizarea pielonefritei cronice apare în 8-25% din cazuri și poate evolua fulminant prin dezvoltarea bacteriuriei și a sepsisului [11], iar în timpul efectuării NLP bilaterale unimomentane, frecvența acutizării complicațiilor inflamatorii crește până la 33%.

Odată cu majorarea dimensiunii și a volumului calculilor crește și necesitatea de aplicare repetată a procedurii de NLP. Pe lângă eliminarea completă a calculului, un criteriu important al tratamentului eficient este recuperarea maximală a funcționalității rinichiului afectat. Relatările clinicienilor cu referire la rezultatele tratamentului litiazei coraliforme, precum și a calculilor de dimensiuni enorme, cu aplicarea diferitor tipuri de intervenții chirurgicale deschise, indică faptul că, în pofida superiorității aparente a chirurgiei percutanate, consecințele funcționale ale acesteia sunt imprevizibile. Această problemă, mai ales în cazul acceselor multiple, este abordată contradictoriu în literatura de specialitate. Unii autori indică deteriorarea funcției rinichilor în perioada postoperatorială îndepărtată, alții – stabilizarea acesteia [1, 7, 11, 18].

Studierea funcției renale la 83 de pacienți cu LR coraliformă, care au efectuat diferite tipuri de tratament chirurgical, a constatat că la a treia zi după efectuarea nefrolitotomiei percutanate (NLP) în 20% cazuri s-a depistat o creștere ușoară a creatininei și ureei serice. Majorarea creatininei și ureei serice până la 105 mmol și 8,7 mmol/l, respectiv, s-a observat la 70% dintre pacienții care au efectuat proceduri chirurgicale deschise. Excreția renală totală s-a ameliorat la a 6-10 zi după eliminarea percutanată a calculilor în 81% cazuri, la a 30-40 zi – în 95% cazuri, iar după pielonefrolitotomie – în 24% și 43% cazuri, respectiv, fapt care indică traumatizarea mai puțin pronunțată a rinichilor în cazul NLP, comparativ cu metodele chirurgicale deschise ( $p < 0,01$ ). NLP are efect negativ mai puțin evident și asupra funcției secretorii a rinichiului, funcția căruia se restabilește mai rapid și mai complet decât în cazul metodelor chirurgicale deschise ( $p < 0,019$ ). Astfel, după NLP diminuarea capacității secretorii a rinichiului operat în raport

cu datele inițiale preoperatorii s-a depistat doar în 19% cazuri la a 6-10 zi postoperator și doar în 10% cazuri – la a 30-40 zi, după pielonefrolitotomie acești indici au fost de 85% și 52%, respectiv. Evaluarea funcției secretorii a rinichilor după intervenția chirurgicală în perioada de observație târzie (de la 6 luni la 2 ani) indică îmbunătățirea sau stabilizarea funcției renale la majoritatea pacienților (85,5% cazuri). Indicii integrativi ai fluxului sanguin renal, care caracterizează starea funcțională a rinichilor în perioada târzie, au fost în limite normale fiziologice sau îmbunătățite, în comparație cu indicii inițiali în perioada preoperatorie [11, 18].

Lipsa îmbunătățirii funcției rinichiului afectat la pacienții din acest grup nu poate fi atribuită efectelor negative directe ale tratamentului chirurgical deoarece aplicarea tratamentului conservator în aceste cazuri ar fi condus inevitabil la efectuarea nefrectomiei din cauza complicațiilor severe, sau la pierderea completă a funcției renale. Rezultatele efectuării NLP au permis autorilor să concluzioneze că, în pofida caracterului transparenchimos al NLP-ului, această metodă are mai puține efecte negative asupra funcției renale decât pielonefrolitotomia, fapt care, probabil, se datorează traumatizării generale operative mai puțin pronunțate și lipsei ischemiei intraoperatorii a rinichilor. Rezultatele efectuării NLP demonstrează eficacitatea înaltă a acestei metode în tratarea pacienților cu LR coraliformă, fapt care este accentuat și de către alți cercetători [11, 18].

În afară de traumatizarea directă a parenchimului, în urma NLP se observă o tendință de înrăutățire a funcției renale, cauzată de exacerbările frecvente ale pielonefritei cronice care, la rândul ei, este determinată de prezența îndelungată a drenajului nefrostomic, de aplicarea ulterioară a ESWL a calculilor restanți (1-6 ședințe), de recidivările litogenezei 11-55% [18].

#### **Tratamentul chirurgical „deschis” al litiazei renale**

În pofida utilizării pe larg a intervențiilor miniinvasive, cota operațiilor deschise efectuate în LR variază și este de 1,0-5,4% [1-5, 7].

Actualmente, în practica medicală mondială există 3 abordări de bază, fiecare având adepți și oponenți, în ceea ce privește tratamentul pacienților cu forme agravate de LR și diferite variații dintre asocierile acestora:

- Intervenția deschisă pentru înlăturarea calculului prin pielolitotomie, pielonefrolitotomie, nefrolitotomie parțială, nefrolitotomie de secțiune pe valvă. Ultimele pot fi cu sau fără clampare a piciorușului vascular și, în ultimul caz, nefrectomie.
- Litotriția extracorporală cu unde de șoc ca metodă solitară de tratament sau cu drenarea preventivă a rinichiului.
- Nefrostomia transcutanată în combinație cu litotriția de contact.
- Tratamentul chirurgical combinat cu sau fără nefrostomie [1, 18].

Tratamentul chirurgical al LR, care poate realiza toate sarcinile chirurgului-urolog, rezidă în metoda chirurgicală perfecționată de înlăturare a calculilor renali, efectuată pentru prima dată de către G. Simon în anul 1869, care a efectuat o nefrectomie planificată, iar în 1879, Heineke – o pielolitotomie [1, 7].

În epoca contemporană raționalitatea indicațiilor pentru chirurgia deschisă în cazul calculilor renali coraliformi sau de dimensiuni mari este controversată și discutabilă. K. H. Bichler et al. (1997) consideră drept indicații pentru intervenții chirurgicale deschise ale acestor tipuri de LR doar cazurile, în care tratamentul endoscopic și prin litotriție extracorporală cu unde de șoc suferă insucces, sau în cazul complicațiilor atât ale LR propriu-zise, cât și a celor în urma aplicării metodelor neinvazive [22]. Judecând după publicațiile autorilor străini, doar aproximativ 3% din calculii coraliformi, care nu se supun sau nu reacționează la tratamentul cu unde de șoc, constituie o indicație strictă pentru tratamentul chirurgical deschis [22]. M. C. Goel, et al. (1999) consideră că intervențiile chirurgicale deschise sunt justificate din punct de vedere economic și acceptabile numai în țările în curs de dezvoltare [23]. La noi în țară, datorită unui șir de cauze, efectuarea intervențiilor chirurgicale deschise în cazul formelor complicate ale LR nu și-a pierdut încă actualitatea. Cu alte cuvinte, înlăturarea chirurgicală a calculului încă rămâne importantă în tratamentul pacienților cu LR, mai ales în cazul LR coraliforme și calculilor voluminoși. Actualmente, de la 10 până la 25% din pacienții cu LR se supun intervenției chirurgicale deschise [1, 2, 5].

Alegerea adecvată a tacticii operaționale de tratament este determinată de scopul final – reabilitarea funcțională maximă a rinichiului afectat. Încercările de a analiza rezultatele după o perioadă mai îndelungată, bazată pe comparația datelor pre- și postoperatorii deseori demonstrează un oarecare grad de ambiguitate în evaluarea funcției parenchimului renal în condițiile obstrucției. S-a demonstrat că, după succesul tehnic al intervenției chirurgicale de restabilire organică a rinichiului operat, starea funcțională a acestuia se înrăutățește progresiv de-a lungul timpului, și viceversa, în cazul rinichiului a cărei funcție înainte de operație a fost afectată sever, după operația de restabilire organică se observa o dinamică funcțională destul de satisfăcătoare. Din această cauză s-a elaborat o abordare tactică definită: aproape întotdeauna în LR, cu excepția modificărilor exprimate supurativ-destructive, este indicată efectuarea intervenției de restabilire organică a rinichiului [1, 5, 21-23].

Printre intervențiile deschise, pielolitotomia cu variațiile ei: (inferioară, posterioară subcorticală sau cu tranziție pe calice) reprezintă operația de elecție, avantajul căreia nu trebuie demonstrat [22]. În cazul acestei intervenții are importanță studierea și managementul dereglărilor posibile ale urodinamicii în cazul afectării segmentului bazineto-ureteral.

În practica medicală, urologii se întâlnesc, în unele cazuri, cu calculi renali mai mari de 2,5 cm, care ocupă tot spațiul bazinetului renal, în altele – cu calculi coraliformi cu configurație stereometrică complexă și sunt adesea combinate cu strictura joncțiunii pielo-ureterale sau variații de bazinet, tip intrasinusal. Eliminarea acestor calculi implică mari dificultăți tehnice, mai ales în cazul în care operația trebuie repetată. Nefrolitotomia parțială și secționată reprezintă o alternativă pentru acest tip de intervenție, deși, de asemenea, depind de starea morfofuncțională a rinichilor și prezintă aceleași dificultăți tehnice în toate intervențiile chirurgicale pentru LR [22, 23].

În 1970, în orașul Tokyo, a avut loc Congresul Internațional al Urologilor, consacrat litiazei renale coraliforme. Acest fapt a favorizat studiul profundă a acestei patologii și a lărgit indicațiile în favoarea tratamentului chirurgical la această categorie de pacienți [1].

La etapa actuală, majoritatea autorilor optează în favoarea tratamentului activ al LC. Deja este demonstrat că prin instalarea unui proces inflamator ocluziv, litiaza renală coraliformă duce la modificări în toate structurile renale și afectează semnificativ funcția celui din urmă. Aceste modificări sunt determinate de pielonefrita calculoasă. Procesul inflamator se răspândește preponderent în interstițiul renal și duce la compresia și distrucția masivă a tuburilor colectori și a unui număr relativ redus de nefroni. Numai în stadiul terminal al maladiei în proces sunt implicați un număr mai mare de nefroni. Afectarea preponderentă a tuburilor colectori explică caracteristica dereglărilor funcționale la această categorie de pacienți, care se manifestă clinic prin hipostenurie și poliurie [1, 2, 5, 7, 22].

Efectuarea acestor operații asupra unui rinichi cu parenchimul bine determinat, funcția păstrată și fără compresiunea arterei renale conduce la o sângerare pronunțată în mai mult de 13% din cazuri [22] și, adesea, operația se finalizează cu nefrectomie. Analiza în prealabil a angiografiilor efectuate, perfecționarea metodologiei operațiilor și compresiunea intermitentă a arterei renale permit efectuarea nefrolitotomiei pe rinichiul „uscat”, chiar și cu parenchimul său bine păstrat și fără sângerare semnificativă. Dezavantajul acestei metode este riscul de dezvoltare a complicațiilor post-ischemice, sclerozarea rinichiului până la insuficiență renală acută sau cronică, severitatea cărora este dependentă de restabilirea fluxului sanguin renal [22]. Aplicarea în ultimii ani a tratamentului medicamentos complex pre- și postoperator reduce semnificativ frecvența acestor complicații.

Totuși, leziunile necesare în timpul operației afectează inevitabil funcționarea parenchimului renal și conduce la o perturbare a fluxului de sânge nu numai în zona operată, dar și în zonele adiacente (datorită absenței anastomozelor interarteriale în parenchimul renal), ceea ce rezultă în afectarea funcției renale. De-a lungul timpului, funcția renală se deteriorează datorită dezvoltării modificărilor fibroase în regiunea nefrotomiei [22, 23]. Un alt factor pentru pierderea funcției este „contribuția” exacerbărilor frecvente ale pielonefritei cronice, cauzată de infecția urinară calculoasă.

Luând în considerație consecințele traumatice ale nefrolitotomiei secționale, mulți medici, mai ales în ultimii ani, accentuează că indicațiile pentru această operație trebuie reduse la minim [1, 2, 5]. Aplicarea acesteia este justificată doar în cazul subțierii țesutului renal și configurația stereometrică complexă a calculilor coraliformi de tip intrarenal în bazinet și funcția renală redusă cu 80-90%. În aceste condiții nefrolitotomia secțională are mai multe avantaje față de nefrolitotomiile parțiale multiple [22] și pielonefrolitotomia cu efectuarea a 2-4 abordări percutanate [11].

Astfel, devine evident faptul că deseori nu se atinge rezultatul funcțional dorit al rinichiului în cazul efectuării nefrolitotomiei (parțiale sau secționale) în formele complexe

ale LR. Nu trebuie omis și faptul că lumbotomia, intervenție chirurgicală la rinichi, efectuată sub anestezie generală modernă combinată, reprezintă o traumă fizică și psihică gravă pentru pacient și favorizează, de asemenea, riscul apariției complicațiilor intra- și postoperatorii.

#### **Tehnici chirurgicale laparoscopice (Pielolitotomia laparoscopică în litiaza renală)**

Deși începuturile pielolitotomiei laparoscopice datează încă din anii 70, această tehnică a revenit în actualitate doar în acest deceniu, odată cu perfecționarea retrodisecției și cu publicarea în ultimii 5-7 ani în literatura de specialitate a unor rezultate comparabile cu celelalte tehnici minim invazive. Istoria laparoscopiei începe în 1806, an în care Philip Bozzini a construit un instrument prin care putea vizualiza organele interne, folosind ca sursă de lumină o lumânare. În urologie aplicarea laparoscopiei și-a făcut loc ca metodă de diagnostic, începând cu mijlocul anilor '70. Wickham, în 1978 comunică ureterolitotomia laparoscopică efectuată pe cale transperitoneală [24].

Indicațiile pielolitotomiei laparoscopice sunt în prezent mult restrânse de disponibilitatea unei multitudini de alternative intervenționale minim invazive de rezolvare a litiazei aparatului urinar (litotritiție extracorporeală, ureterolitotritiție endoscopică, nefrolitotritiție percutană sau cistolitotritiție endoscopică) [25]. Apariția și extinderea acestor tehnici, au redus drastic numărul de intervenții chirurgicale clasice pentru litiaza aparatului urinar. Față de tehnicile intervenționale amintite, laparoscopia oferă posibilitatea extragerii integrale și nefragmentate a calculilor, ceea ce constituie un avantaj, ținând cont de riscul mai mare de recidivă pe care îl prezintă pacienții cu restanțe litiazice submilimetrice.

Tehnica laparoscopică trebuie aplicată la pacienții, la care litotritiția extracorporeală, ureterosopia sau nefrolitotritiția percutană au eșuat (calculi rezistenți la fragmentare) sau la pacienții cu anomalii anatomice (ectopie pelvină, obstrucția joncțiunii pieloureterale). Indicațiile pielolitotomiei laparoscopice sunt similare cu cele ale chirurgiei deschise, cu excepția litiazei coraliforme și multiple complexe, care rămâne rezervată unor chirurghi cu experiență și tehnicitate foarte înaltă [26]. Ideal pentru litotomia laparoscopică ar fi un calcul unic, voluminos, ureteral sau în bazinet extrasinusal [13]. Selectarea căii de abord este foarte importantă întrucât căile urinare sunt organe retroperitoneale, în intervențiile laparoscopice pentru litiaza urinară pot fi utilizate ambele căi de abord, atât cea tradițională transperitoneală, cât și cea extraperitoneală. Tehnica extraperitoneală prezintă două avantaje majore, anume, accesul direct asupra organului retroperitoneal purtător de calcul, respectiv evitarea revărsării intra-peritoneale de urină, care este, de obicei, infectată [27]. Suplimentar, calea extraperitoneală evită riscul producerii leziunilor organelor intraperitoneale. La ora actuală există puține studii comparative între pielolitotomia clasică și laparoscopică [27], ale căror rezultate avantajează clar tehnica laparoscopică, și un singur studiu comparativ între pielolitotomia laparoscopică și nefrolitotritiția percutană [27]. Abordarea inițial laparoscopică a calculilor pielici nu exclude, la nevoie, apelarea la celelalte mijloace minim-invazive. Micali și coaut.

[25] consideră că, indicația de pielolitomie laparoscopică o constituie, de regulă, pe lângă eșecul ESWL sau NLP, și coexistența calculului pielic cu alte entități patologice cu viză laparoscopică. El a rezolvat cu succes un număr de 9 pacienți din 11 tentative laparoscopice pentru calculi pielici. Incizia în intervenția laparoscopică va fi efectuată longitudinal, strict pe suprafața calculului, preferabil dintr-o singură mișcare, pentru a evita apariția unor sfaceluri ale mucoasei, ceea ce ar compromite etanșeitatea suturii. Pentru a evita disecțiile inutile ale bazinetului se impune efectuarea unei radiografii preoperatorii sau efectuarea intervenției pe masa radiologică. Sutura laparoscopică a ureterului sau bazinetului se poate executa în condiții sigure, dar ea presupune o tehnicitate performantă. Unii autori practică sutura ureterului în mod constant, dar majoritatea consideră suficientă plasarea unui stent ureteral [25, 26, 27]. Tot mai multe centre urologice au raportat în ultimii ani rezolvări cu succes ale litiazei reno-ureterale prin abord laparoscopic înaintea oricăror altor tehnici minim invazive consacrate (ESWL, ureteroscopie). Astfel, în 1998, Türk de la Universitatea din Humboldt [28], pe un lot de 21 de pacienți raportează 19 rezolvări cu succes, cu un timp operator mediu de 90 de min și o spitalizare postoperatorie de 1-4 zile. De asemenea, Keeley din Edinburgh raportează în 1999 [29] experiența sa pe un lot de 14 pacienți, operați laparoscopic pentru calculi ureterali, indicația laparoscopie fiind urmarea eșecului intervenției ureteroscopice la 6 pacienți, a litotritiei extracorporeale – la 2 pacienți, a ureteroscopiei combinate cu ESWL – la 2 pacienți și ca primă alternativă – la ceilalți 5 pacienți. Micali a raportat rezolvarea laparoscopică cu succes a 15 din 17 pacienți abordați [25]. Timpul mediu operator a fost de 4,9 ore (2,33-6,35), pierderea de sânge de 20-350 ml și spitalizarea medie de 4,5 zile (1-15). În evoluția postoperatorie a raportat 3 complicații: 2 pacienți cu ileus prelungit și un pacient cu urinom retroperitoneal. Cu toate acestea, autorul consideră că intervenția laparoscopică pentru calculi bazinetali este ușoară și sigură. El apreciază că indicația pentru acest abord o reprezintă litiaza bazinetală, care necesită și o reconstrucție a tractului urinar, sau calculii pentru care alte modalități minim invazive au eșuat. Holeann a publicat în 1998 o relatare despre un caz de refacere laparoscopică a unei perforații ureterale produse cu ocazia ureterolitotritiei endoscopice. Abordul a fost retroperitoneoscopic, iar după extragerea calculului s-a fixat un stent double-J prin breșa ureterală, asigurându-se astfel drenajul retroperitoneal. Rezultatul în timp a fost excelent, deși nu s-a efectuat sutura laparoscopică a breșei ureterale. Pielolitomia laparoscopică este deja o tehnică bine standardizată, cu indicații din ce în ce mai bine conturate și cu rezultate tot mai convingătoare. Ea nu are pretenția să înlocuiască celelalte tehnici urologice minim invazive, dar le completează în mod sigur și contribuie la reducerea în continuare a numărului, oricum redus, de intervenții chirurgicale clasice pentru litiaza bazinetală.

#### Chirurgia robotică în urolitiază

În ultimele decenii asistăm la o evoluție spectaculoasă a chirurgiei de la tehnicile clasice, convenționale, la chirurgia minim invazivă și apoi la chirurgia asistată de computer. Conceptul de chirurgie telerobotică a fost dezvoltat de De-

partamentul Apărării al SUA, în scopul de a asigura asistență medicală ultraspecializată cazurilor grave, chiar direct pe câmpul de luptă. Primul prototip a fost realizat în California, la SRI International, de către Phil Green.

Astfel, în martie 1997 este testat primul prototip da Vinci la om. Numai în SUA se realizează anual peste 3,5 milioane intervenții chirurgicale cu ajutorul roboților. La ora actuală există trei tipuri de sisteme chirurgicale robotice: AESOP, sistemul da Vinci și sistemul ZEUS.

În urologie, chirurgia asistată robotic a fost de la început destinată operațiilor pe tumorile rinichilor, prostatei și vezicii urinare. Actualmente, de o mare popularitate se bucură aplicarea chirurgiei robotice în urolitiază (dimensiunile calculului de la 1-7 cm) și calculi coraliformi parțiali sau totali cu bazinet mare, cu asocierea hidronefrozei. În cazurile când nu se obține rata de "stone free" cu ajutorul chirurgiei robotice, mai ales în cazuri complicate – cazuri de litiază coraliformă, complicate cu fragmente de calculi restante, este nevoie de a folosi metode adiționale (ureteroscopie cu litextractie, ESWL sau NLP pentru a se ajunge la o rată mare de "stone free" [12].

#### Abordarea multimodală a litiazei renale complicate

Conform datelor numeroșilor autori, LR continuă să fie una dintre cele mai frecvente boli urologice cu prevalența de 3-6% în populația generală, dintre care 65-70% dintre pacienți în vârstă aptă de muncă (30-50 de ani), iar complicațiile lor duc la invaliditate [1, 2, 4, 11].

Acest fapt sporește importanța medico-socială și medico-economică a problemei tratamentului pacienților cu LR, în special cu forme complicate a căror incidență atinge 45-60% [1, 7, 8]. Formele complicate includ calculii masivi (mai mari de 20 mm), coraliformi, în special cei cu densitate structurală înaltă (mai mare de 1100 HU) și calculii rinichiului unic. Tratamentul acestui tip de LR deseori se asociază cu dificultăți tehnice majore, traumatizare intervențională, frecvență înaltă a complicațiilor și pierderea funcției renale, ducând la înlăturarea organului.

Actualmente, tratamentul pacienților cu forme complicate de LR include abordări monoterapeutice sau combinate, cu aplicarea intervențiilor chirurgicale deschise, NLP, ESWL, pielolitotomiei laparoscopice sau robotice retroperitoneale care, desigur, posedă avantajele și dezavantajele lor.

Așadar, tratamentul pacienților cu forme complicate de LR constituie o problemă medico-economică și medico-socială importantă cu o sarcină științifică și practică însemnată, care necesită considerarea unui număr mare de factori contradictorii în cadrul soluționării lor, implementarea tehnologiilor contemporane costisitoare, elaborarea și optimizarea tehnicilor mini-invazive, selectarea rațională a strategiilor și tacticilor de intervenție operațională.

În lume există mii de articole publicate referitoare la LR, dar multe întrebări sunt în continuare nesoluționate și contradictorii. Cu toate acestea, mulți savanți accentuează necesitatea elaborării unor tehnologii inovaționale endourologice capabile să inducă modificări fundamentale în tratamentul LR.

Analiza datelor literaturii de specialitate arată că în componența tratamentului medical contemporan al LR intră o varietate de metode terapeutice cu influență asupra patogenezei

complexe și a factorilor etiologici ai patologiei. Într-un șir de lucrări, cercetătorii au remarcat faptul că în tratamentul LR rareori este eficientă aplicarea doar a unei metode. De obicei, tratamentul implică un număr de metode concomitente sau succesive, îmbinate, dintre care una sau alta devine mai importantă pentru perioada respectivă de evoluție a bolii [1, 2, 5, 8].

Destul de importantă și discutabilă rămâne întrebarea despre tactica terapeutică în cazul calculilor caliceali „asimptomatici”, îndeosebi atunci când există posibilitatea de distrugere extracorporală a acestora. Mai mulți autori consideră opțională eliminarea activă a acestor calculi, mizând pe posibilitatea eliminării independente a calculilor de până la 1 cm în diametru. Observarea în dinamică a pacienților cu calculi caliceali pe o perioadă de la 6 luni până la 5 ani a arătat, că cei mai mulți dintre ei au calculi „asimptomatici” care, mai devreme sau mai târziu, se manifestă prin complexul simptomatic în timpul migrației prin ureter sau cresc în dimensiuni, agravând prin urmare dereglările anatomice și funcționale ale rinichiului. Având în vedere diferența dintre tabloul clinic și volumul tratamentului în cazul localizării calculului în calice și reversibilitatea proceselor în parenchimul renal după ESWL, este recomandabil să se extindă indicațiile pentru sanarea rinichilor, folosind metoda abordată în „sezonul rece”. Așteptarea pasivă a eliminării calculului este mai periculoasă decât trecerea naturală a fragmentelor după litotritție [1, 5, 11, 17]. Aplicarea ESWL a redus semnificativ numărul de intervenții chirurgicale deschise [11]. Intervențiile chirurgicale percutane în LR au apărut mai devreme decât ESWL însă, din cauza imperfecțiunilor tehnice, acestea nu au fost implementate pe larg. Cu toate acestea, mai târziu s-a dovedit că utilizarea ESWL nu este întotdeauna eficientă întru dezintegrarea calculilor la toți pacienții, iar în unele cazuri, aplicarea metodei este contraindicată, în special la pacienții cu obstrucția căilor urinare superioare și procese inflamatorii. În plus, rezultatele tratamentului depind de mărimea și compoziția chimică a calculului și de starea sistemului bazineto-ureteral. Prin urmare, utilizarea ESWL nu rezolvă problemele legate de tratarea pacienților cu concremente coraliforme și multiple, care reprezintă 15–50% din toate tipurile de calculi [11, 17]. Pentru a distruge calculii la pacienții respectivi, uneori este necesar de folosit mai multe metode – așa-numita „sandviș-terapie” sau tratamentul multimodal al litiazei renoureterale, fapt care prelungește durata tratamentului [17].

Potrivit unui șir de clinicieni, tratamentul conservativ contemporan complex al LR coraliforme poate fi efectuat doar la pacienții cu afecțiuni intercurrente, fără vreo indicație vitală pentru tratamentul chirurgical sau la pacienții vârstnici și senili cu boli concomitente severe. Se impune necesitatea de a limita numărul indicațiilor pentru metoda conservativă de tratament datorită randamentului său scăzut și dezvoltării modificărilor degenerative profunde în rinichi cu progresarea insuficienței renale cronice [5, 9, 11, 17]. În alte cazuri, tratamentul conservativ este indicat doar în stadiile inițiale în calitate de etapă incipientă de tratament [9]. Prin urmare, majoritatea pacienților necesită tratament intervențional, principiile cărui trebuie să fie siguranța, invazia minimă, eficiența înaltă și păstrarea integrității anatomice și funcționale.

În prezent, în baza principiilor metodologice existente de tratament al LR, s-au elaborat tehnologii operaționale noi, care permit majorității pacienților să evite chirurgia deschisă și să obțină același rezultat, dar cu un risc semnificativ mai mic pentru funcția renală, precum și pentru starea generală [1, 5, 17].

Modificarea tacticii terapeutice s-a produs datorită mai multor factori cum ar fi utilizarea repetată a litotritției extracorporale cu unde de șoc la același pacient cu LR complicată pentru distrugerea completă a calculilor manifestă un efect traumatic semnificativ asupra parenchimului renal, rezultând într-o pierdere semnificativă a funcției acestuia. Același neajuns îl posedă și NLP. Utilizarea acestor metode nu reduce numărul de complicații cum ar fi bolile renale inflamatorii acute. Mai mult ca atât, „*steinstrasse*” poate produce blocajul căilor urinare și, ca rezultat, deseori duce la complicații mai severe cum ar fi sepsisul. De asemenea, metodele date nu au redus procentul calculilor reziduali, precum și rata de recidivare timpurie a LR și, mai ales, în perioadele târzii postintervenționale. Toate acestea au permis clinicienilor, care propagau metodele de litotritție expuse anterior, să elaboreze așa-numitele „tratamente combinate”. Unul dintre inovatorii în această ramură a fost Asociația Urologilor Americani (1994), care a introdus așa-numitele metode „*Sandwich*” (asociere dintre NLP și ESWL), a căror eficiență atinge 78-96% [17]. Unii autori raportează o rată destul de ridicată (36,4%) a complicațiilor în urma aplicării metodelor respective [17]. Alți autori consideră că combinarea NLP și a ESWL posedă indicații reduse. Acest tip de tratament durează multe săptămâni și, uneori, este însoțit de complicații severe, cum ar fi hemoragia renală, agravarea pielonefritei, intoxicație până la șoc bacteriemic. Metoda terapeutică respectivă nu exclude accesese multiple la calcul prin parenchimul organului, ceea ce majorează riscul de complicații posibile în timpul intervenției și în perioada târzie postoperațională. Uneori, gradul de traumatizare pe parcursul tratamentului combinat prelungit îl atinge pe cel al intervenției standard. Datorită acestui fapt, adversarii metodei respective raportează un risc mai mare de complicații la aplicarea ei decât la utilizarea monoterapiei prin ESWL cu stenting renal prealabil. Potrivit lui H. Schulze et al. (1989), metoda asociată dintre NLP și ESWL, în pofida neajunsurilor sale, este mai puțin traumatizantă pentru pacient și poate fi o alternativă reală pentru metodele operaționale percutanate izolate [30]. În același timp, comparând eficiența acestei metode de tratament cu intervențiile chirurgicale deschise, costul metodelor multimodale de tratament în urolitiază este mult mai mare, astfel încât tratamentul chirurgical tradițional continuă să fie mai acceptabil din punct de vedere economic și este încă utilizat în unele clinici urologice, mai ales în țările în curs de dezvoltare.

Recent, au apărut lucrări ale unor autori străini și din România, care reflectă experiența aplicării pielolitotomiei laparoscopice retroperitoneale a calculilor renali masivi și coraliformi, a calculilor restanți care nu se supun distrugerii prin ESWL sau NLP [12]. Această tehnică miniinvasivă reduce gradul de traumatism al accesului lumbotomic și scurtează perioada de reabilitare a pacienților. Cu toate acestea, aplicarea

metodei date este posibilă doar în poziționarea extrarenală a bazinului, ceea ce limitează domeniul de aplicare a ei în practica clinică.

Un grup deosebit de pacienți îl reprezintă persoanele cu amplasarea intrarenală a bazinetului sau la care sistemul pielocaliceal este extins insuficient. În timpul intervenției chirurgicale există dificultăți tehnice semnificative în izolarea bazinetului renal, există un risc sporit de deteriorare a vaselor renale care, ulterior, duce la dereglarea funcției renale în perioadele tardive postoperatorii. Abordarea acestor pacienți necesită elaborarea unei metode inovative, mai benefice, pentru eliminarea calculilor complicați, ale cărei principii trebuie să fie invazivitatea minimă, posibilitatea sanării unimomentane, conservarea și chiar restabilirea funcției renale, incidența cât mai scăzută a complicațiilor, reabilitarea precoce, acceptarea psihologică a metodei de către pacient.

În anii '80 ai sec. XX, în literatura de specialitate au apărut primele raportări cu privire la utilizarea metodei de acces retrograd la calculul renal cu ajutorul ureterorenoscopului cu scopul de a fi distrus. J. L. Huffman et al. (1983) a publicat rezultatele eliminării cu succes a 2 calculi renali masivi [31]. În timpul ureteropieloscopiei, distrugerea calculului renal a fost efectuată prin acțiune cu ultrasunete, iar fragmentele au fost eliminate cu litoextractorul. După 10 ani, clinicienii s-au reîntors la studierea posibilității accesului intrarenal retrograd spre calcul pentru eliminarea acestuia. Aceste raportări au vizat un număr mic de pacienți, care au urmat tratamentul respectiv, însă rezultatele au fost contradictorii. Astfel, în 1994, după o încercare nereușită de nefrolitolapaxie punțională, S. Dretler [32] a aplicat cu succes accesul retrograde, folosind un ureteroscop semirigid și flexibil cu laser, în asociere cu ESWL, pentru fragmentarea la 6 pacienți a calculilor coraliformi masivi cu o suprafață mai mare de 500 de cm<sup>3</sup>. M. Robert, et al. (1997) au raportat rezultatele tratamentului a 7 pacienți cu calculi renali coraliformi și 11 cu calculi masivi (mai mari de 20 mm) prin ureteroscopie retrogradă (cu ureteroscop rigid sau flexibil) și litotritție prin metoda pneumatică (Lithoclast) sau electrohidraulică (Riwolith) [33]. Conform concluziilor acestor autori, progresul tehnologic a facilitat abordarea retrogradă spre calculii caliceali și bazinetali masivi, însă distrugerea lor și eliminarea fragmentelor încă sunt problematice și, prin urmare, metoda respectivă nu poate fi considerată ca alternativă NLP-ului la acești pacienți. Mai mulți clinicieni împărtășesc viziuni similare în privința tratamentului calculilor renali mai mari de 20 mm [1, 2, 4, 5, 9, 11].

Un număr impunător de cercetători, dimpotrivă, indică o rată mare de succes (95%) la utilizarea experimentală a fibroureteropieloscopiei transureterale cu utilizarea laserului holmic, cu lungimea de undă de 200 de microni pentru distrugerea calculilor. M. Grasso, M. Ficazzola (1999) au utilizat evacuarea sistemului calice-bazinetal prin aplicarea cateterului ureteral timp de 36 de ore pentru a reduce probabilitatea fragmentelor reziduale după aplicarea acestei metode [34]. Peste 3 luni, autorii au remarcat sanarea completă în 65% din cazurile de pacienți cu calculi coraliformi din lotul studiat.

S. Mugiya et al. (1998) au raportat rezultatele tratamentului a 27 de pacienți cu calculi coraliformi, folosind nefrolitotritția

transuretrală cu fibre optice în combinație ESWL [35]. Inițial, calculii sunt fragmentați prin nefrolitotritție transuretrală. După atingerea maxim posibilă a gradului de fragmentare, se efectuează sondarea rinichiului prin JJ-stenting. Litotritția extracorporală a fragmentelor reziduale se efectuează după 1-2 săptămâni și continuă atâta timp cât dimensiunea maximă a fragmentelor de calculi depășește 4 mm. Printre complicațiile acestei metode autorii indică lezarea tractului urinar (7%) în timpul litotritției electrohidraulice și exacerbarea pielonefritei cronice cu febră mai mare de 38 de grade Celsius, înregistrată în 33% din cazuri. Unii autori au folosit pielolitotritția transuretrală de contact la etapa inițială la 22 de pacienți pentru distrugerea calculilor renali cu instalarea obligatorie a cateterului ureteral [35]. Iu. G. Alyaev et al. (2006) au raportat despre eliminarea cu succes a calculului renal coraliform la un pacient prin aplicarea pielolitotritției transuretrale cu laser [36]. Fujita et al. (2008) au raportat rezultate pozitive în 81,6% și 90% cazuri, respectiv, la pacienții cu calculi unici de până la 2 cm, situați în bazinet, calice sau sistemul calice-bazinet după încercări eșuate de utilizare a ESWL [37]. Un număr relativ înalt de clinicieni au publicat în ultimii 3-5 ani date despre experiența pozitivă a utilizării nefrolitotritției endoscopice retrograde în tratamentul calculilor renali masivi la un număr mic de pacienți [37].

Autorii enumerați anterior au efectuat accesul retrograd la calculi exclusiv cu scopul dezintegrării maxime a acestora (dimensiunea fragmentelor capabile de a fi eliminate de sinestător nu trebuie să depășească 4 mm). În unele cazuri, sanarea rinichilor a fost efectuată prin extragerea fragmentelor de calculi cu ansele și/sau buclele de tip Dormia, Zeis, Cook, în alte cazuri – independent prin căile urinare, prin intermediul cateterului ureteral JJ-stent, aplicat postoperator sau fără el. La necesitate, s-a efectuat distrugerea suplimentară cu ajutorul ESWL a calculului sau fragmentelor. În raportările respective nu sunt prezentate date despre perioadele de restabilire a pacienților sau rezultatele observării postoperatorii a acestora. Metoda respectivă necesită o studiere mai aprofundată și perfecționare tehnologică pentru reducerea maximă a prejudiciului parenchimului renal, păstrarea funcției sale, reducerea maximă a complicațiilor și recidivărilor calculilor, precum și a fragmentelor restante. Pentru utilizarea acestei metode este necesar de elaborări metodice și indicații clare.

„Standardul de îngrijire a pacienților cu litiază renală” [1, 2, 5] nu conține abordări clare în ceea ce privește alegerea atât a tratamentului chirurgical al LR necomplicate, precum și a indicațiilor pentru drenarea căilor urinare în cazul complicațiilor obstructive. În pofida faptului că aplicarea târzie a drenului renal în cazul obstrucției este factorul patogenetic de bază în dezvoltarea rapidă a complicațiilor severe infecțioase și toxice (pielonefrita acută obstructivă, urosepsisul, șocul toxic-infecțios), alegerea tipului de drenaj, termenele de aplicare și durata persistenței acestuia rămân la latitudinea medicului.

Analiza literaturii de specialitate indică faptul că niciuna dintre metodele de tratament al calculilor complicați nu este capabilă să îndeplinească eliminarea acestora la o rată scăzută de complicații și traumatisme renale minime. Mai mult ca atât, analiza critică a literaturii contemporane de specialitate

menționează faptul, că indicațiile pentru efectuarea uneia dintre intervențiile respective sunt revăzute permanent de către autorii care le-au elaborat.

Prin urmare, căutarea unei metode optime și a algoritmului pentru tratamentul pacienților cu calculi complicați este o provocare, care se află în fața noastră în cadrul studiului acestei patologii.

În concluzie, considerăm că este necesar să subliniem importanța studierii mecanismelor patogenetice, caracteristicile evoluției și prognozei LR, în scopul elaborării unor metode optime și a selectării adecvate a metodei de tratament, fapt care este indirect confirmat de un număr semnificativ de clinicieni în publicațiile autohtone și internaționale.

### Concluzii

1. Litiiza renală este o patologie răspândită, care ocupă primul loc printre patologii urologice și locul 3 în structura cauzelor de deces al bolnavilor urologici în majoritatea cazurilor se depistează la persoanele de vârstă aptă de muncă.

2. ESWL este metoda de elecție în tratamentul calculilor renouretali necomplicați, neobstructivi, cu dimensiuni sub un centimetru cu densitatea calculului joasă, având indicațiile și contraindicațiile concrete pentru fiecare pacient.

3. Tratamentul pacienților cu forme grave și complicate de LR, cum ar fi calculii renali masivi, multipli, coraliformi, recidivanți și calculii rinichiului unic, cu anomalii se bazează, în principal, pe metodele existente propuse, care se efectuează sub control endoscopic, ultrasonografic sau radiologic, fiind aplicat tratamentul multimodal în fiecare caz aparte.

4. Pielolitotomia laparoscopică și robotică prin abord retroperitoneal sau transperitoneal poate fi considerată încă o alternativă miniinvasivă la intervenția chirurgicală clasică.

### Bibliografie

- Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd ed. Basel: S. Karger AG, 2009.
- Лопаткин НА. Руководство по урологии. М.: Медицина, 1998;1:155-265;2:693-762.
- Танаго Э, Маканинча Дж. Урология по Дональду Смиту. Москва: Практика, 2005;287-325.
- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Working Party on Lithiasis, Health Care Office, European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol.* 2001;40:362-371.
- Geavlete P, Georgescu D, Muțescu R. Litiiza urinară (Noțiuni generale). În: *Tratat de Urologie.* (sub red. Sinescu I, Gluck G.). București: Editura Medicală, 2009;1025-1089.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2007;52(6):1610-31.
- Tiselius HG. Etiology and investigation of stone disease. *Eur. Urol.* 1998;33(1):1-7.
- Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000;346.
- Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al. Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease. *Health Publications.* 2008;57-84.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005;23(5):309-23.

- Boja R. Chirurgia percutanată reno-ureterală. Constanța: Leda și Muntenia, 2000;246-272.
- Coman I, Duca S. Chirurgia urologică laparoscopică. Cluj- Napoca: Ed. UMF, 2002.
- Golea O, Oșan V, Simion C. Ureterosopia retrogradă rigidă în terapia calculilor ureterului terminal, post-ESWL eşuat/complicat. *Rev Rom Urol.* 2002;1:57-66.
- Ceban E. Tratamentul diferențiat al calculilor ureterali: Teza de doctor în științe medicale. USMF "N. Testemițanu". Chișinău, 2003;3-40.
- Geavlete P. Optimizing shock wave lithotripsy in the 21st century: Editorial Comment. *Eur. Urol.* 2007;52(2):352-3.
- Chaussy C, Schmiedt E. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 2002;167(5):1957-60.
- Picramenos D. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Stones in Children. *Urologia Internationalis.* 1996;56(2).
- Lam HS, Lingeman JE, Barron M, et al. Staghorn calculi: analysis of treatment results between initial percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with reference to surface area. *J Urol.* 1992;147(5):1219.
- Goodwin WE, Casey WC, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *J Am Med Assoc.* 1955;157(11):891-4.
- Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 1976;10:257.
- Moore WK, O'Boyle PJ. Staghorn calculi of the kidneys. A clinical review. *Eur Urol.* 1976;2(5):216-220.
- Bichler KH, Lahme S, Strohmaier WL. Indications for open stone removal of urinary calculi. *Urol. Int.* 1997;59(2):102-104.
- Goel MC, Ahlawat R, Kumar M, et al. Chronic renal failure and nephrolithiasis in Solitary Kidney: role of intervention. *J. Urol.* 1997;157(5):1574-1577.
- Wickham JEA. The surgical treatment of renal lithiasis. In Wickham JEA, ed. *Urinary Calculous Disease.* New York: Churchill-Livingstone, 1979;145-198.
- Micali S, Moore RG, Averch TD, et al. The role of laparoscopy in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol.* 1997;157:463-6.
- Kaouk JH, Gill IS, Desai MM, et al. Laparoscopic anathrophic nephrolithotomy: feasibility study in a chronic porcine model. *J Urol.* 2003;169:691-6.
- Goel A, Hemal AK. Evaluation of role of retroperitoneoscopic pyelolithotomy and its comparison with percutaneous nephrolithotripsy. *Int Urol Nephrol.* 2003;35:73-6.
- Turk I, Deger S, Roigas J, et al. Laparoscopic ureterolithotomy. *Tech Urol.* 1998;4:29-34.
- Keeley FX, Gialas I, Pillai M, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: the Edinburgh experience. *Br J Urol.* 1999;84:765-769.
- Schulze H, Hertie L, Kutta A, et al. Clinical evaluation of treatment of staghorn calculi by percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Journ. Urol.* 1989;141(4):822-825.
- Huffman JL, Bagley DH, Schoenberg HW, et al. Transurethral removal of large ureteral and renal pelvis calculi using ureteroscopic ultrasonic lithotripsy. *J. Urol.* 1983;130:31.
- Dretler SP. Ureteroscopic fragmentation followed by extracorporeal shock wave lithotripsy: a treatment alternative for selected large or staghorn calculi. *J. of Urol.* 1994;151(4):842-846.
- Robert M, Drianno N, Marotta J, et al. The value of retrograde ureterorenoscopy in the treatment of bulky kidney calculi. *Prog Urol.* 1997;7:35.
- Grasso M, Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. *J Urol.* 1999;162:1904.
- Mugiya S, Suzuki K, Ushiyama T, et al. Combined treatment of staghorn calculi by fiberoptic transurethral nephrolithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int J Urol.* 1998;5(2):129-33.
- Аляев ЮГ, Журавлев ВН. Трансуретральная контактная лазерная пиелолитотрипсия при двустороннем нефролитиазе. М., 2006;235.
- Fujita T, Tsuboi T, Maru N, et al. Transurethral ureterolithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hinyokika Kiyo.* 2008;54(1):17-22.

## Клинические и социально-гигиенические методы обследования населения Армении по ранней диагностике, лечению и диспансерному наблюдению больных глаукомой

М. А. Айриянц

Department of Ophthalmology, State Medical University of Yerevan "Mhitar Geratsi", Armenia  
Corresponding author: gagiktorosyan@seua.am. Manuscript received September 04, 2012; revised December 15, 2012

М. А. Hayriyants

### Clinical and social hygienic methods of investigation of the population of Armenia for early diagnosis, treatment and dispensary supervision of patients with glaucoma

In the paper the tendencies of glaucoma growth are studied and are rotined, that the well-timed measures on detection, treatment to a dispensary observation of faces with glaucoma considerably reduce a level of blindness and disability on vision from the given disease. It is conducted also researches of monogynopaediums with detection by the genetically conditioned glaucoma, that also it is necessary for early detection of the given pathology and well-timed treatment.

**Key words:** primary glaucoma, abundance, clinical-functional characteristic, systematic examination.

#### Реферат

В статье исследованы тенденции роста числа пациентов с глаукомой и показано, что своевременные меры по выявлению, лечению, диспансерному наблюдению лиц с глаукомой значительно снижают уровень слепоты и инвалидизации по зрению от данного заболевания. Проведено также исследование семей с выявлением наследственно обусловленной глаукомы, что также необходимо для раннего выявления данной патологии и своевременного лечения. Для проведения соответствующего обследования нами была разработана специальная карта обследования больного глаукомой, включающая идентификационные клинические, эпидемиологические, демографические и другие показатели.

**Ключевые слова:** первичная глаукома, распространенность, клинико-функциональная характеристика, систематическое обследование, наследственно обусловленная глаукома.

#### Введение

Проблема борьбы со слепотой от глаукомы является одной из первостепенных задач офтальмологов. Большая социальная значимость данной проблемы определяется частотой профессиональных ограничений при глаукоме, а в ряде случаев и инвалидизацией.

Во всем мире первичной глаукомой страдает 0,5-1,5% населения в возрасте 40 лет и старше. По данным международной статистики неизлечимая слепота, вызванная глаукомой, составляет 15-20%.

Первичная глаукома является одной из важных и сложных проблем современной теоретической и практической офтальмологии. Накопленные факты и новейшие методы исследования углубили наши представления о патогенезе первичной глаукомы, что позволило выработать рациональные методы лечения. Существенный вклад в развитие этих вопросов внесли труды Т. И. Ерошевского, М. Б. Вургафта, А. П. Нестерова, М. М. Краснова, S. M. Rodos [5].

Несмотря на значительную освещенность в литературе вопросов этиопатогенеза, диагностики и лечения глаукомы, недостаточно изучены многие аспекты этой патологии, поэтому проблема остается актуальной и требует дальнейших исследований.

За последние годы, имеющиеся публикации о распространенности глаукомы свидетельствуют, что недалеко то время, когда будут говорить о ней как о проблеме, которая через несколько лет будет стоять наряду со СПИД-ом, туберкулезом и диабетом. Уже около 67 млн. людей на

нашей планете болеют глаукомой, что было подсчитано еще в 1998 году J. G. Flanagan, потом 1999 г. A. L. Coleman, и по прогнозам в 2030 году их число удвоится (J. Fuchs, K. R. Nissen, E. Goldschmidt, 1992) [1, 2].

Важным является то, что среди заболевших людей значительная часть, лица трудоспособного возраста.

Таким образом, актуальность изучаемой проблемы диктуется с одной стороны, растущей заболеваемостью, инвалидностью по зрению от глаукомы, что в настоящее время наблюдается во многих странах мира. С другой стороны, этиологические факторы, участвующие в формировании глаукомы, не выяснены до конца, что препятствует раннему выявлению и полноценному лечению данной патологии.

#### Материал и методы

Нами была проведена работа по изучению распространенности, клинико-функциональной характеристики, а также роли наследственных и средовых факторов в возникновении глаукомы у взрослого населения Республики Армения.

В течение всего периода проводимого исследования заполнялись „Анкеты по изучению и социально-гигиенической оценке распространения глаукомы в Армении”. В исследовании охвачены больные практически из всех районов и крупных городов республики. Было обследовано 1583 больных.

Проведено распределение исследуемой выборки по районам республики, объединенных на основе климато-

географических особенностей. Территорию республики можно условно разделить на три зоны: горную, предгорную, равнинную.

### Полученные результаты

Наименее распространено изучаемое заболевание в горных районах. Почти одинакова заболеваемость глаукомой в предгорной и равнинной зоне.

Проведенное нами исследование показало, что в условиях Армении не установлена корреляционная зависимость между географическим распространением глаукомы и климатическим фактором, так как в пределах одних и тех же климатических областей, встречаются регионы с различными уровнями заболеваемости. Таким образом, исходя из наших данных, не выявлено существенного влияния климатогеографического фактора в возникновении и развитии глаукомы.

Глаукома, заболевание преимущественно преклонного возраста, приобретает все больше удельный вес среди причин слабости зрения и слепоты, ибо неуклонно растет продолжительность жизни человека. Поэтому, профилактика глаукомы, в том числе и наследственно обусловленной, из узкоофтальмологической задачи вырастает в общегосударственную социальную проблему. Поиски новых и использование старых, наиболее эффективных путей своевременной диагностики глаукомы, является одной из важных задач офтальмологии. В наших исследованиях особую группу для профилактической работы составляют родственники больных глаукомой.

С применением клинико-генеалогического метода определена роль наследственного предрасположения глаукомы у родственников первой степени родства (родители-сibsы-дети), это позволило нам выявить частоту распространения этой патологии в семьях и сравнить ее с популяционной частотой.

Мы изучали родословную трех поколений: I – родители обследуемого больного, II – обследуемый больной и его братья, сестры; III – дети обследуемого больного. После проведенных исследований и статистической обработки материала можно с уверенностью говорить о наследственном предрасположении глаукомы. Наследственному фактору придается большое значение в происхождении многих глазных болезней, в частности первичной глаукомы. Еще Т. И. Ерошевским с соавторами установлен наследственный характер первичной глаукомы в значительном проценте случаев [4]. Поэтому, нам представляется интересным: выявить частоту наследственного предрасположения к заболеванию у родственников пробандов (обследуемый больной), выявить особенности клинического течения глаукомы в зависимости от типов наследования. Мы также считаем, что целесообразно выработать некоторые принципы диспансерного и динамического наблюдения за семьями с наследственной глаукомой.

Клинико-генетические исследования осуществлялись

путем личных осмотров больного, членов семей, а также на основании сведений получаемых при опросе больных и здоровых членов семьи пробандов. Кроме общепринятых методик (визометрия, тонометрия, тонография, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, гониоскопия), произведен скрининг – обследование родственников больных с выявлением „группы риска”. При обработке материала использованы методы статистической математической обработки. Лица с подозрением на глаукому среди родственников больных составляли около 20%. Это свидетельствует о важной роли профилактических осмотров в первую очередь. В группу лиц с подозрением на глаукому отнесены те, у которых отмечалась микросимптоматика в виде трофических изменений стромы радужной оболочки, деструкция пигментной каймы, на глазном дне отмечалась легкая деколорация диска зрительного нерва, или его незначительная гиперемия, расширение физиологической экскавации с асимметрией в обоих глазах.

При рассмотрении родословных с возрастными распределениями у нас отмечено, что у мужчин раньше проявляется заболевание, чем у женщин. Но, при обследовании родословных оказалось, что матери чаще оказываются передатчиками наследственности. Из всего контингента обследуемых больных в 192 случаях была определена наследственно обусловленная глаукома, причем в большинстве случаев заболевание передавалось по материнской линии.

Только в трех случаях, на момент обследования, была диагностирована глаукома у детей, в семьях составляющих группу риска. И у нас был только один случай, где болели глаукомой оба родителя обследуемого больного, но у брата и сестер не выявлена глаукома.

### Заключение

Все вышесказанное, дает основание говорить о необходимости раннего выявления заболевания с прогностической оценкой глаукоматозного процесса. Также необходимо систематическое обследование семей больного на наличие наследственно обусловленной глаукомы.

Таким образом, учитывая существующие тенденции роста заболеваемости, своевременные меры по выявлению, лечению, диспансерному наблюдению лиц с глаукомой обеспечивают значительное снижение уровня инвалидности по зрению.

### Литература

1. Coleman AL. Glaucoma. *Lancet*. 1999;354(9192):1803-10.
2. Flanagan JG. Glaucoma update: epidemiology and new approaches to medical management. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1998;18(2):126-32.
3. Куроедов АВ. Медико-экономические подходы по оптимизации лечебно-диагностических мероприятий при первичной открытоугольной глаукоме: Автореф. диссер. на соискан. ученой степени канд. медицинских наук. Москва, 2003;3-4.
4. Ерошевский ТИ, Armaly M, Francosi. В кн. “Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия.” 1985.
5. Вурггафт МБ. Актуальные и спорные вопросы диагностики и лечения глаукомы. Л., 1985.

# Din istoria medicinei autohtone: aspecte ale mortalității populației adulte de sex masculin în Basarabia sec. XIX

A. Nemerenco

School of Management in Public Health, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"  
194B, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova  
Corresponding author: clinica@usmf.md. Manuscript received October 23, 2012; revised December 15, 2012

## From history of medicine: issues of adult male mortality in XIX-th century in Basarabia

The paper presents the results of the analysis of mortality data archive in adult male population in the XIX-th century. The article contains data on causes of mortality in this population during the years 1810-1835, the evolution of epidemics in those years and medical glossary language used. The study found that the most frequent cases of death from pest occurred in 1829, from typhoid fever – in the years 1823 and 1829, from influenza – in the years 1830 and 1835, from cholera – in the years 1830-1831, from malaria – in the years 1812 and 1830. This comes to the probability of recording epidemics of these diseases in those years. The data also shows that the most common causes of death recorded in this population were flu (about 14% of cases), typhoid fever and cholera (each with 12% of cases), followed by "death in old age" and "natural death", with about 9-10% each. Tuberculosis has been recorded in 4.5% cases.

**Key words:** history of medicine, mortality, medical terminology, typhoid fever; flu; cholera.

## Из истории медицины: аспекты смертности взрослого населения мужского рода в XIX веке в Бессарабии

В статье представлены результаты анализа архивных данных о смертности взрослого мужского населения в девятнадцатом веке. Статья содержит данные о причинах смертности в этой группе населения в 1810-1835 годы, эволюцию эпидемий в указанные годы, а также используемую медицинскую терминологию. Исследование показало, что большинство случаев смерти было зарегистрировано: от чумы в 1829 году; от брюшного тифа в 1823 и 1829 гг.; от гриппа в 1830 и 1835 гг.; от холеры в 1830 и 1831 гг.; от малярии в 1812 и 1830 гг. Эти данные указывают на вероятность эпидемий вышеуказанных заболеваний. Наиболее распространенными причинами смерти, в данной категории населения, были: грипп (около 14% случаев), брюшной тиф и холера (по 12% случаев), за которыми следуют смерть от «старости» и от «естественной смерти», 9-10% каждая. Туберкулез встречался в 4,5% случаев.

**Ключевые слова:** история медицины, смертность, медицинская терминология, брюшной тиф, грипп, холера.

## Introducere

Pe situl <http://nistru-prut.info/index.php?mode=necropol&prez=necropol&lang=ru&p=R&lit=RU11> este afișată „Necropola Basarabiei – date despre cauza și vârsta, la care au decedat 50 de mii de basarabeni în prima jumătate a sec. XIX”, care conține liste ale locuitorilor Basarabiei, care au trăit și au decedat în perioada indicată. Listele sunt rezultatul unei munci scrupuloase, depuse în arhivele de stat de către o echipă de istorici, condusă de doctorul în științe istorice Veaceslav Stăvilă. Aceste documente unice, fiind studiate și din punct de vedere medical, oferă viziuni inedite asupra situației referitor la maladiile, ce bântuiau în acele timpuri pe meleagurile Basarabiei și secerau viețile strămoșilor.

## Material și metode

Lipsa accesului la materialele primare nu a permis realizarea unui studiu mai amplu, însă chiar și informația expusă public pe pagina web a oferit posibilitatea realizării unei analize retrospective a situației, înregistrate în prima jumătate a sec. XIX la capitolul mortalității populației adulte de sex masculin. Totodată, studiul permite efectuarea analizei aspectului lingvistic al terminologiei medicale utilizate în perioada indicată.

Astfel, au fost supuse cercetării constatările de deces al 3492 de persoane adulte de sex masculin din totalul de 50 de mii persoane adulte de sex masculin, incluse în listele afișate,

ceea ce reprezintă un lot de studiu echivalent cu 6,98%. Lotul a fost ales aleatoriu și reprezintă lista integră a tuturor persoanelor cu numele de familie ce începe cu litera A (lotul A – 1125 de constatări de deces), și lista integră a persoanelor cu numele de familie ce începe cu litera R (lotul R – constatările de deces al 2367 de persoane). Toate persoanele incluse în studiu erau domiciliat în diverse localități ale Basarabiei și au decedat în perioada anilor 1810-1835.

## Rezultate

Cauzele de deces erau notificate în cărțile bisericești și alte documente sub alte denumiri decât cele utilizate astăzi, fiind necesară tălmăcirea lor cu ajutorul dicționarelor și literaturii de specialitate pentru interpretarea lor cât mai explicită și apropiată de adevăr.

Astfel, cauzele de deces și maladiile care au dus la deces erau înregistrate sub următoarele denumiri [3]:

Boala cahlei – intoxicație cu bioxid de carbon.

Boala rea – epilepsie.

Boală neagră sau duh necurat – epilepsie.

Bubă neagră – antrax.

Ciumă – pestă.

Crampe – colică.

Dambala – apoplexie, ictus hemoragic.

De cel pierit – sifilis.

Degerătură – degerare.

De lup turbat – rabie.

Dropică – ascită, ciroză hepatică.  
Friguri – malarie.  
Friptură – combustie, arsură.  
Jungă – pneumonie.  
Lingoare – febră tifoidă.  
Moarte grabnică – moarte subită.  
Nădușeală – insuficiență cardiovasculară, insuficiență cardio-respiratorie.  
Ofică – tuberculoză pulmonară.  
Patima beției diavolești – alcoolism cu *delirium tremens*.  
Pântecărie – boală diareică acută.  
Troahnă – gripă, răceală.  
Umflătură – edem.  
Vătămătură – hernie, colică intestinală.  
Vintre – diaree, dizenterie.

De asemenea, drept cauze de deces erau indicate holera, febra sau fierbințeala, tusea, umflătura la inimă, amețeala, boala de burtă.

Bătrânețea era înregistrată drept cauză de deces la unele persoane cu vârsta între 70 și 100 de ani, mai frecvent la persoanele cu vârsta în jur de 80 de ani, la care probabil nu a fost posibilă stabilirea unei alte cauze de deces.

La capitolul traume și intoxicații s-au regăsit înregistrate următoarele cauze de deces:

Boala cahlei – intoxicație cu bioxid de carbon.  
Înec.  
Mort prin bătaie.  
Mort prin împușcătură.  
Mort de răni.  
Mort de friptură – combustie.  
Mușcătură de șarpe.  
Moarte năprasnică – pe neașteptate, deces violent în urma unei traume sau accident.  
Ucis de cal.  
Ucis de tunet.

Cazurile de suicid se întâlnesc foarte rar, totdeauna fiind indicată forma de suicid – persoana „s-a împușcat” sau „s-a spânzurat”.

Nu este suficient de clară cauza decesului „de moarte

bună”, dicționarele venind cu explicația că moartea bună este moartea survenită din „cauze naturale”. Mulți dintre cei cărora li s-a stabilit această cauză de deces aveau chiar și vârste între 20-40 de ani. Același lucru se referă și la sintagmele „moarte de boală firească” sau „moarte naturală”, care se întâlnesc atât la persoane de 70 de ani, cât și la unele de 20 de ani. Este utilizat și termenul „moarte curată”, dar mult mai rar și doar la persoane tinere, nefiind clar motivul real al decesului. De asemenea, nu a fost găsită o explicație pentru termenii „tătară” și „boală îndelungată”.

La slujitorii bisericii, ponomari, dascăli și preoți, nu există notificări referitor la cauza decesului, ci doar constatarea lui, data și vârsta.

În urma analizei s-a observat că, în pofida faptului că lotul A este de 2 ori mai mic decât lotul R, ambele reprezintă direct proporțional frecvența mortalității anuale în baza numărului de cazuri înregistrate în fiecare an, în perioada cercetată (aa. 1810-1835) (fig. 1). Totodată, în ambele grupuri, în paralel, se evidențiază exact aceiași ani cu cea mai înaltă mortalitate – a. 1823, 1828, 1831, 1835, ceea ce presupune înregistrarea unor epidemii în acești ani.

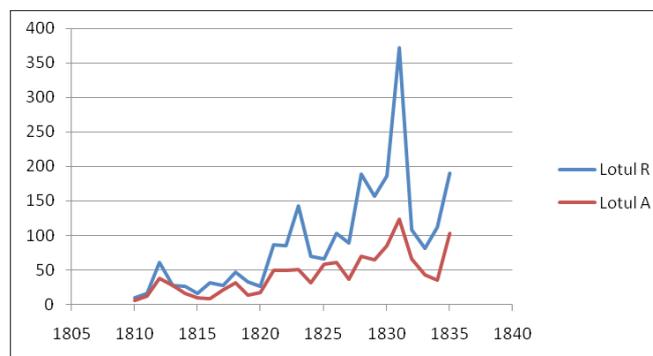


Fig. 1. Frecvența cazurilor de deces după ani, în ambele loturi.

Analizând mortalitatea după cauzele de îmbolnăvire și deces, se observă în ambele loturi aceeași proporționalitate directă și același paralelism între fenomene, în pofida neomogenității loturilor, creată de diversitatea mică de nume de familie într-o singură localitate. Deși a existat această diferență

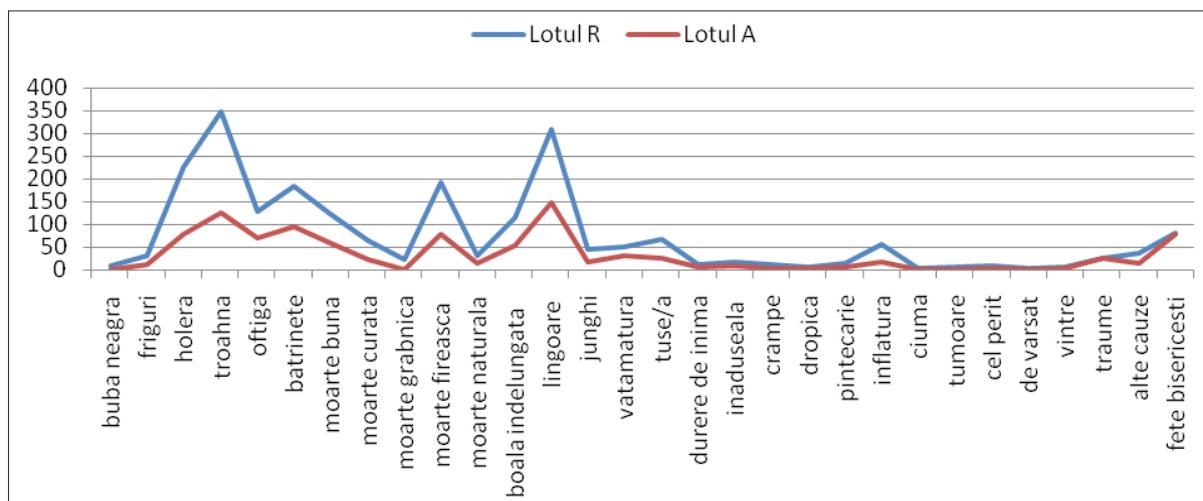


Fig. 2. Frecvența cazurilor de deces după cauze, în ambele loturi.

a loturilor, inclusiv după mărime și localități, unele mortalității practic se copie una pe alta în lotul A și lotul R (fig. 2).

Analizând figura 2, se observă că cele mai multe decese au fost înregistrate în urma holerei, gripei (troahnă), febrei tifoidice (lingoare), tuberculozei (oftigă), a decesului prin moarte firească și boală îndelungată. Efectuând o comparație între ponderea mortalității după cauzele indicate și alte cauze, cum ar fi crampele, durerile de inimă, traumele, pneumoniile, se remarcă o diferență de până la 5-10 ori mai mare a mortalității cauzate de maladiile epidemice.

Totodată, creșterea numărului cazurilor de deces în urma maladiilor sus-menționate se observă anume în anii cu epidemii – de gripă (1830, 1835), de holeră (1830, 1831), de febră tifoidă (1823, 1828, 1829).

Unda mortalității, cauzate de febra tifoidă (lingoare), înregistrată în ambele loturi, evidențiază cea mai înaltă mortalitate în anii 1823, 1826, 1828, 1829, 1835, fapt care presupune înregistrarea epidemiei de tifos în acești ani (fig. 3).

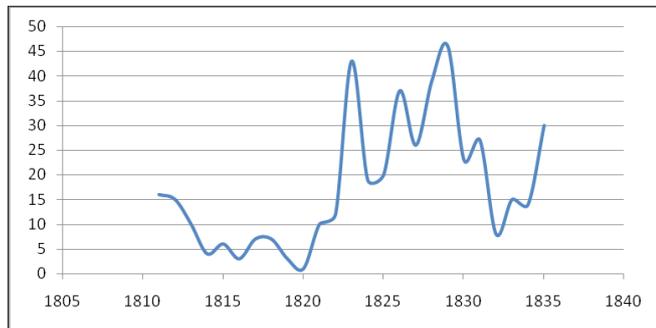


Fig. 3. Mortalitatea cauzată de febra tifoidă (lingoare) după ani, în ambele loturi.

Analiza efectuată în ambele loturi, atât împreună, cât și separat, vine să constate că mortalitatea cauzată de gripă (troahnă) a avut cea mai înaltă ascensiune în anii 1824, 1826, 1830, 1831, 1835, înregistrând cele mai multe cazuri de deces în anii 1830 și 1835 (fig. 4).

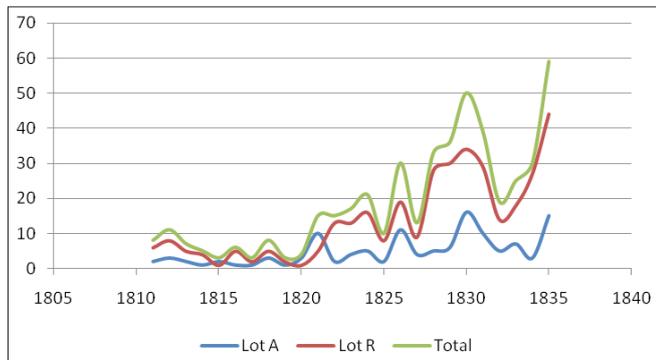


Fig. 4. Mortalitatea cauzată de gripă după ani, în ambele loturi.

Analizând cauzele de deces, produse de holeră (împreună, în ambele loturi), s-a constatat că decesele din acest motiv au fost înregistrate în anii 1811 – 1835, doar în perioada a doi ani: în 1830 și 1831 (fig. 5), ceea ce demonstrează că teritoriul Basarabiei a fost bătuit de o epidemie de holeră, care s-a înce-

put în 1830 și s-a extins și în 1831, secerând foarte multe vieți, marea majoritate fiind de vârstă tânără – între 30 și 45 de ani.

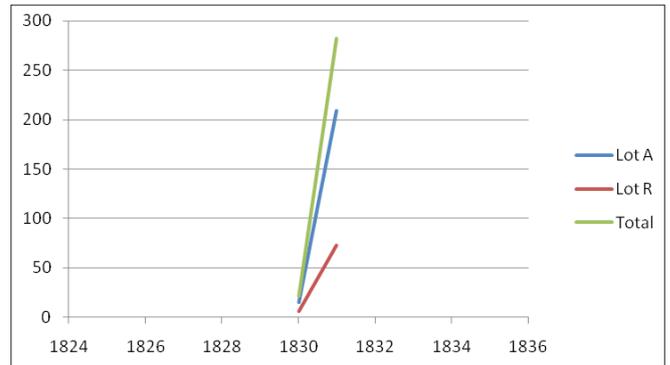


Fig. 5. Mortalitatea cauzată de holeră după ani.

Acest fapt este confirmat și de istoricul român Djuvara: „La sfârșitul lunii aprilie 1828, armata rusă condusă de Peter Wittgenstein a atins Dunărea (în mai a pătruns în actuala Bulgaria). Campania, prelungită în cursul anului următor, a coincis cu epidemii devastatoare de ciumă bubonică și holeră (care, împreună, au ucis aproximativ 1,6% din populația Țării Românești, Moldovei, a devenit repede o povară pentru economiile locale.

De fapt, conform datelor istorice, prima pandemie de holeră începe în 1817 din regiunea Bengal (India), trece prin Singapore, Filipine, China, Japonia, afectează Arabia și sudul Rusiei în 1823-1824, unde se oprește datorită iernii aspre. Pandemia reizbucnește la Moscova în 1829, se îndreaptă spre Sankt Petersburg, de unde este răspândită de armatele ruse în Polonia și statele baltice. Holera își face simțită prezența la Budapesta, Viena și Berlin, după care atinge Franța în 1832, țările scandinave, traversează oceanul și ajunge în America.

În Basarabia holera este adusă în 1831 de armatele ruse, Moldova și Țara Românească aflându-se atunci sub administrația militară rusească. Consulul francez la Iași Charles Lagan raporta la 22 mai și 3 iunie 1831 că, în patru zile, din 126 de oameni afectați de holeră, mor 54. Generalul rus Pavel Kiseleff decide evacuarea a două treimi din populația Iașilor, însă în pofida acestui fapt, în oraș se înregistrează și în continuare un ritm de 150-180 de morți pe zi [2]. Potrivit unor statistici, în 1832, în Moldova s-au îmbolnăvit de holeră 8445 de locuitori, dintre ei murind 5182 de oameni. Cu toate că generalul Kiseleff a luat măsuri de carantină, pandemia de holeră trece din Moldova în Muntenia, izbucnind cu virulență și în București.

Unele date ale literaturii de specialitate confirmă, în perioada de studiu, înregistrarea cazurilor de îmbolnăvire în masă de pestă (ciumă) în zonele Mării Negre, și anume în regiunea Basarabiei și Caucazului în anii 1807, 1808, 1812, 1819, 1828-1829, 1839, 1841, 1843 precum și în următorii ani. Aceste date sunt relatate și de istoricul Mircea Rusnac în lucrarea sa „Perioada autocrației în Basarabia Țaristă (1825-1873)”: „bilanțul anilor de epidemie prin care a trecut Basarabia sub ocupație rusească, numai în prima jumătate a sec. XIX este catastrofal: ciumă în anii 1812-1814, 1819, 1825, 1828, ciumă și holeră

în 1829, holeră în 1830-1832, ciumă în 1837, holeră în 1848, holeră și scorbut în 1849 și din nou holeră în 1855-1856” [6].

Alte date relatează legătura creșterii numărului de decese în anul 1835 cu seceta care a bântuit în 1834 și a influențat recolta proastă [6, 7].

De asemenea, este necesar de specificat că în localități mari cum ar fi Chișinăul și suburbiile lui, orașele, sate cu spitale și medici, cauzele de deces erau înregistrate mai frecvent în termeni științifici medicali, precum „tuberculoză” și nu „oftigă”, „epilepsie” și nu „boală rea sau neagră”, tumoare etc. În localitățile rurale, unde nu existau cadre medicale, majoritatea cauzelor de deces erau înregistrate sub denumiri populare ca „vătămătură”, „troahnă”, „lingoare”, „boala celui pierit”, „ucis de oameni răi”, „umflătură la grumaz” etc. Se poate presupune că aceste cauze de deces erau stabilite de clerici ai bisericii, responsabili de ținerea acestor registre sau de alte persoane din comunitate, care nu aveau nicio pregătire medicală.

Aceste rezultate și referințe documentale ne permit să realizăm o viziune generală a sistemului ocrotirii sănătății în Basarabia sec. XIX, și anume în perioada cercetată a anilor 1811-1835, dar și a maladiilor de care sufereau locuitorii ei, a epidemiilor ce bântuiau pe aceste meleaguri, a problemelor cu care se confruntau frecvent medicii, alți lucrători medicali, cât și populația.

În 1843, în provincie funcționau trei spitale – două spitale în Chișinău: orașenesc și evreiesc, și unul în orașul Akkerman (Cetatea Albă, astăzi Belgorod-Dnestrovsk în Ucraina), în care se tratau, în cea mai mare parte, militarii, 11 farmacii (două de stat și nouă private). În sistemul sanitar de atunci activau 29 de medici, subordonați autorității civile. Astfel, la o populație a Basarabiei de 482 630 suflete înregistrate oficial în urma recensământului realizat în anul 1817, se atestă circa 4,14 medici la 100 de mii populație.

În 1849 erau deja înregistrați 42 de medici (în serviciu – 35) și 15 farmacii, ce rezultă o creștere cu 30% a numărului de medici doar în 6 ani <http://www.bessarabia.ru/demografic.htm> – \_edn86. În pofida acestei majorări, este evident că numărul de instituții medicale și personal medical rămânea a fi insuficient și nu putea acoperi necesitatea reală în asistență medicală a populației Basarabiei de atunci [7].

### Concluzii

În urma analizei efectuate, s-a constatat că cele mai multe cauze de deces în rândul populației adulte de gen masculin în

urma peștei (ciumei) au fost înregistrate în anul 1829, în urma febrei tifoide – în anii 1823 și 1829, în urma gripei – în anii 1830 și 1835, a holerei – în anii 1830-1831, a malariei – în 1812 și 1830, fapt ce vine să demonstreze probabilitatea înregistrării epidemiilor acestor maladii în acești ani.

Datele acumulate reflectă cele mai frecvente cauze de deces, care au fost înregistrate printre adulții de sex masculin din ambele loturi, au fost gripa (circa în 14% din cazuri), febra tifoidă și holera (fiecare cu câte 12% din cazuri), care se situează în lista cauzelor de deces pe primul și al doilea loc. Ele sunt urmate de „moarte bună”, „bătrânețe” și „moarte firească”, fiecare cu câte circa 9-10%. Tuberculoza se întâlnește în 4,5% cazuri.

Dacă ar fi existat posibilitatea efectuării unui studiu al mortalității și în rândul copiilor și femeilor, desigur, tabloul ar fi fost mult mai complet.

Deși au trecut aproape 200 de ani și multe s-au schimbat în incidența/prevalența morbidității și a cauzelor mortalității populației ce locuiește în acest teritoriu astăzi, studiul demonstrează că unele maladii rămân a fi și în prezent un pericol, și dețin o influență severă asupra indicatorilor de sănătate publică, drept exemplu servind gripa și tuberculoza.

### Bibliografie

1. <http://nistru-prut.info/index.php?mode=necropol&prez=necropol&lang=ru&p=R&lit=RU11> (accesat la 14 august 2011 și 06 februarie 2012). Stăvilă, Veaceslav. „Necropola Basarabiei – date despre cauza și vârsta la care au decedat 50 mii de basarabeni în prima jumătate a secolului XIX”.
2. Cernovodeanu, Paul, Brătescu, Gh. Biciul holerei pe pământ românesc: o calamitate a vremurilor moderne. București: Editura Academiei Române, 2002.
3. DEX. Dicționarul Explicativ Ilustrat al Limbii Române. Chișinău: ARC-GUNIVAS, 2007.
4. Eusebi Manolache. Historia. București.
5. [http://www.historia.ro/exclusiv\\_web/general/articol/scapam-ciumadam-holera](http://www.historia.ro/exclusiv_web/general/articol/scapam-ciumadam-holera) (accesat la 18 octombrie 2012).
6. Rusnac, Mircea. „Perioada Autocrației în Basarabia Țaristă” (1825 – 1873).
7. [http://www.istoria.md/articol/460/Perioada\\_Autocra%C5%A3iei\\_%C3%AEn\\_Basarabia\\_%C5%A2arist%C4%83](http://www.istoria.md/articol/460/Perioada_Autocra%C5%A3iei_%C3%AEn_Basarabia_%C5%A2arist%C4%83) (accesat la 06 octombrie 2011).
8. Poștarencu, Dinu. Evoluția demografică a orașelor basarabene în prima jumătate a secolului al XIX-lea. <http://www.bessarabia.ru/demografic.htm> (accesat la 06 octombrie 2011).
9. Poștarencu, Dinu. Populația urbană a Basarabiei în perioada 1850-1918: Teza de doctor în domeniul istoriei. Chișinău, 2010.
10. Wikipedia. Gubernia Basarabia, [http://ro.wikipedia.org/wiki/Gubernia\\_Basarabia](http://ro.wikipedia.org/wiki/Gubernia_Basarabia) (accesat la 06 februarie 2012).



Omagierea unui jubileu este foarte importantă în viața unui om, pentru că aceasta presupune un prilej propice pentru a-ți face totalurile activității și pentru a trasa planuri de viitor.

Domnul profesor Ion Țibîrnă s-a născut la 1 ianuarie 1943, în comuna Sângerei Vechi, pe atunci județul Bălți, într-o familie de agricultori harnici și gospodari. A fost primul din familia numeroasă de 6 copii.

A avut o copilărie grea în timpul războiului și după, ducând lipsuri ca și multe alte familii, dar care a pus fundamentul calităților omenești, moștenite de la părinți, cum ar fi bunătatea, hărnicia, disciplina, dragostea față de oameni și, nu în ultimul rând, receptivitatea la toate chemările vieții.

După absolvirea școlii medii de cultură generală din satul natal, a fost înmatriculat la studii la Institutul de Medicină din Harkov, Ucraina. După 2 ani de studii aprofundate, sub îndrumarea profesorilor, renumiți savanți cum ar fi R. Sinelnicov, B. V. Alioșin, A. M. Utevschi etc, s-a transferat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, facultatea Pediatrie, pe care a absolvit-o cu succes în 1967.

După absolvire (1967-1971) a activat în calitate de medic-internist, ulterior medic-șef adjunct al spitalului central din or. Telenești. Aici s-a format ca specialist în domeniul medicinei interne, acumulând experiență de activitate în colectivul medical profesional.

Interesul sporit față de activitatea științifică din timpul studenției îl face să-și prelungească studiile în doctorantură (1971-1979) în domeniul fiziologiei umane, în cadrul Institutului de Fiziologie al Academiei de Științe a Moldovei, sub conducerea cunoscutului savant fiziolog moldovean prof. S. Cuznețov. Susține cu succes teza de doctor în medicină la consiliul specializat al Institutului de Fiziologie „P. K. Anohin” al Academiei de Medicină „I. M. Secenov” din Moscova.

Din 1979 până în 1985 și-a exercitat obligațiile de asistent la catedra Terapie pentru studenții subordinatori, anul VI, Facultatea Medicină, catedră formată și condusă de profesorul Andreev V. N., în cadrul Spitalului Clinic Orășenesc nr. 4 din Chișinău. Pe atunci tânăr asistent, a avut onoarea să conlucreze cu internștii experimentați cum ar fi prof. Bivol Grigore, conf. Ambros Filip, conf. Svetlana Goranscaia, conf. Lidia Coban, asistenții Starostenco Valeriu, Musteață Vasile. În această perioadă a dat dovadă de calități educaționale excepționale, responsabilitate, implicându-se și în activitatea științifică a catedrei, în special, în domeniul bolilor interne gastroenterologice.

Ținuta academică impecabilă și cunoașterea în profunzime a procesului didactic, au contribuit, în 1988, la alegerea domnului Ion Țibîrnă, în bază de concurs, în funcția de șef catedră Medicină Internă, redenumită în 1994 în catedra Medicină Internă nr. 3 pentru studenții facultății Medicină Generală, (baza clinică SCM „Sf. Arhangel Mihail” cu 130 de paturi din anul 2005), unde activează până în prezent. Membrii actualului colectiv al catedrei, condus de profesorul universitar Ion Țibîrnă, prof. Minodora Mazur și con-

ferențiarilor Gh. Bezu, Valentina Butorov, T. Felecico, V. Hortolomei, Maria Feghiu, I. Artenii, asistenta Rodica Bugai activează cu toată perseverența și responsabilitatea, păstrând tradițiile de instruire solidă și profundă a studenților și rezidenților în medicină internă.

Fiind caracterizat pozitiv, ținând cont de activitatea pedagogică exemplară, profesionist desăvârșit în activitatea universitară și post-universitară, posedând calități științifice și capacități manageriale, în anul 2002 dl Ion Țibîrnă s-a învrednicit de titlul științifico-didactic de profesor universitar. Activitatea științifico-didactică prodigioasă a Domnului profesor Ion Țibîrnă și-a găsit reflectarea în cele peste 250 de lucrări științifice și metodico-didactice publicate, inclusiv: 3 monografii, 15 elaborări metodice pentru studenți și medici-practicieni, 3 brevete de invenție, un șir de certificate de inovator, implementate în practica medicală. A fost îndrumător la 4 teze de doctor în medicină și o teză de doctor habilitat și recenzent la 12 teze de doctor și doctor habilitat în medicină.

Rezultatele științifice au fost prezentate la diverse simpozioane, conferințe, congrese naționale și internaționale (România, Rusia, Ucraina, Turcia).

Potențialul intelectual, interesele didactice și științifice, activitatea multilaterală prodigioasă au servit ca suport pentru includerea dlui prof. Ion Țibîrnă în diverse comisii în calitate de: președinte al Comisiei metodice de profil „Medicină Internă” a USMF „Nicolae Testemițanu”; membru al comisiei de atestare profesională a medicilor internști a MS; secretar al comisiei de experți ai Consiliului Național de Acreditare și Atestare a cadrelor științifico-didactice; membru al seminarului științifico-metodic, specialitatea „Medicină Internă” a USMF „Nicolae Testemițanu”; membru al Consiliului facultății Medicină nr. 1; membru al conducerii Asociației medicilor – internști; membru și președinte al Consiliului științific specializat pentru susținerea tezelor de doctorat; membru al Comisiei de concurs la facultate; președinte al Comisiei de Acreditare a instituțiilor științifice; membru al societății de gastroenterologie și hepatologie din România etc.).

Aportul substanțial în promovarea noilor metode de educație în activitatea universitară a fost apreciată prin acordarea Diplomelor de onoare ale universității, Ministerului Sănătății, guvernului RM.

Profesorul universitar Ion Țibîrnă este permanent în căutarea noilor metode manageriale prin schimb de experiență cu savanți din alte țări (România, Rusia etc.).

De rând cu acestea, o parte substanțială a vieții domnului prof. Ion Țibîrnă o constituie activitatea curativ-profilactică. La un nivel foarte înalt a condus activitatea clinică în SCM nr. 4, iar actualmente în SCM „Sf. Arhangel Mihail”. Totodată, a fost responsabil de activitatea curativă a Universității, în secția curativă. Dl profesor Ion Țibîrnă manifestă bunăvoință față de colegii de lucru, studenți, rezidenți, secundari clinici, doctoranzi, colectivul bazei clinice, cu dăruire de sine implementează arta transmiterii cunoștințelor medicale.

Este un familist excepțional, constituind o dinastie cunoscută de medici, continuată și de doi feciori care și-au consacrat viața medicinei.

Bogăția anilor mulți și roditori, au încoronat un jubileu frumos și cu această ocazie Vă dorim, Dle profesor Ion Țibîrnă, să ne fiți alături mereu, plin de energie și entuziasm în exercitarea obligațiilor de Om, medic, soț, părinte și bunel.

La acest prag al vieții, Vă dorim încă mulți ani, sănătate din plin și noi realizări în activitatea Dumneavoastră nobilă!

**Ion Ababii**, d. h., profesor, academician  
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



O distinsă Doamnă, Larisa Spinei, un nume răsunător în comunitatea universitară, a mai întors o filă a cărții vieții și la această aniversare semnificativă, etalează multe și durabile succese în domeniul, în care activează.

Doamna Larisa Spinei este absolventă a facultății Medicină Generală a USMF „Nicolae Testemițanu” din Chișinău (1976). După absolvirea facultății a activat în calitate de medic terapeut la uzina „Mikroprovod” unde a fost preocupată, în special, de problema influenței factorilor mediului ambiant asupra sănătății oamenilor, analizând structura morbidității lucrătorilor, diferită de cea din populația generală.

În anul 1984 și-a început activitatea în domeniul sănătății publice, legându-și activitatea profesională de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Aici a urmat toate etapele în cadrul catedrei Sănătate Publică și Management: de la asistent la profesor universitar. Din anul 2008 până în prezent este profesor universitar la Școala de Management în Sănătate Publică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

După multe cercetări și studii, și-a susținut teza de doctor în medicină la Moscova, în 1989 cu tema: „Istoria lichidării pelagrei în URSS”. Începând cu anul 1990, dna Larisa Spinei a început se studieze unele aspecte ale invalidității la copii în Republica Moldova în cadrul grupului de lucru, fiind cercetător responsabil. Rezultatele obținute au fost elucidate în teza de doctor habilitat „Aspecte medico-sociale și organizatorice ale invalidității la copii în Republica Moldova”, care a fost susținută cu succes în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” în anul 1997.

Profesorul universitar Larisa Spinei a participat în calitate de formator pentru cercetătorii științifici și medicii practicieni la modulele: „Medicina Bazată pe Dovezi”, „Elaborarea ghidurilor clinice” ș.a. Această activitate a diseminat informația atât de necesară pentru colaboratorii serviciului de obstetrică și ginecologie, pentru neonatologi, pediatri, neurologi, psihiatri.

Dna Larisa Spinei și-a perfecționat cunoștințele în domeniile de activitate, făcând stagii la CDC Atlanta, Israel, Suedia, Bulgaria, Serbia, Croația, Franța.

După susținerea tezei de doctor habilitat, a început pregătirea cadrelor științifice. Domnia sa a acordat toată susținerea

și suportul necesar în pregătirea a șapte teze de doctorat în domeniile: medicină socială și management, obstetrică și ginecologie, traumatologie pediatrică și psihiatrie.

Rezultatele activităților științifice și didactice au fost materializate în 132 de lucrări științifice și științifico-didactice, inclusiv 4 manuale, 5 monografii, 3 ghiduri. A participat cu rapoarte la diferite foruri științifice naționale și internaționale.

În cadrul Școlii de Management în Sănătate Publică este responsabilă de modulele „Biostatistică”, „Epidemiologie și metode de cercetare”, „Medicina Bazată pe Dovezi” și de îndeplinirea tezelor de master de către audienți. În calitatea sa de conducător științific a pregătit 22 de teze de Master în Sănătate Publică.

Concomitent, Doamna profesor Larisa Spinei cu multă responsabilitate îndeplinește obligațiile de consultant la realizarea lucrărilor de diplomă de către studenții anului VI.

Luând în considerație activitatea eficientă a Doamnei profesor Larisa Spinei în cercetarea problemelor sănătății copiilor, cu timpul a devenit membru al comisiei metodice în medicina socială și management, precum și în problemele sănătății mamei și copilului. Aportul profesorului Larisa Spinei în planificarea, selectarea eșantionului reprezentativ, metodelor de acumulare a datelor și metodelor contemporane de analiză a rezultatelor obținute în tezele de doctorat este foarte semnificativ. Domnia Sa îndeplinește, de asemenea, funcția de expert în evaluarea articolelor științifice, publicate în revistele „Buletin de Perinatologie” și „Curier Medical”. Este membru al Consiliului de Experti al Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare a cadrelor științifice și expert de proiecte independente din sfera cercetării și inovării în cadrul Consiliului Consultativ de Expertiză al AȘM.

Experiența profesională a Dnei profesor Larisa Spinei a fost extinsă și în activitățile cu organisme internaționale. Dumea ei a participat ca expert în proiectul pentru evaluarea stării de sănătate a populației Republicii Moldova în perioada anilor 2005-2009 (Programul Națiunilor Unite pentru Dezvoltare); evaluarea opiniilor corpului didactic și instituțiilor pentru elaborarea Strategiei USMF „Nicolae Testemițanu”; în proiectul pentru determinarea necesităților în instruirea managerilor din sectorul spitalicesc; protecția și sănătatea copiilor din Transnistria (UNICEF Moldova), sănătatea mentală; HIV/SIDA ș.a.

Trecând în palmares cele enumerate mai sus, ținem să-i urăm Doamnei profesor universitar Larisa Spinei la mulți ani, multă sănătate, noi realizări pe tărâmul profesional și să ne bucure în continuare cu prezența și participarea în activitățile USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Ion Ababii**, d. h., profesor, academician  
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Domnul profesor universitar Ion Bahnarel a înțeles de timpuriu că viața înseamnă muncă. A moștenit acest dar prin ereditate de la părinți, bunei, oameni harnici și gospodari dintr-un sat din regiunea Cernăuți, Ucraina, raionul Herța – Probotești, actualmente Diacovți.

Anume aceasta l-a ajutat să îmbrățișeze cu drag enigma cărții, să obțină rezultate în activitatea de organizator, de cercetare, să-și dezvăluie cu succes vocația de cadru didactic la una dintre cele mai prestigioase instituții superioare de învățământ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Atingând în aceste zile o vârstă a împlinirii, Domnia Sa are la ce privi în urmă, deține o poziție temeinic conturată în primele rânduri ale oamenilor cutezători. Putem afirma cu certitudine ca este un Om integru, cu rezultate excelente în muncă și în viața personală.

Ion Bahnarel, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, născut la 6 ianuarie 1953, a împlinit 60 de ani de la naștere. Startul la învățătură l-a luat în satul natal, absolvind cu succes școala de 8 ani, apoi în anii 1966-1970 – școala internat politehnică din or. Herța.

Deja elev în școala de cultură generală, fiind foarte receptiv la suferințele și necazurile celor din jur, s-a orientat spre o profesie care ar putea fi de ajutor neamului. În vara anului 1970, susține examenele de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. Absolvind facultatea în anul 1976, este angajat la Stația Sanitaro-Epidemiologică Republicană, în prezent Centrul Național de Sănătate Publică, în calitate de medic igiena muncii. În anul 1980 a fost numit în funcția de șef al secției Igiena Radiațiilor și Radioprotecție. În 1994 este numit medic-șef adjunct în problemele de igienă, în 1995 – vicedirector CNSPMP; în 2000 este numit Vice-ministru al sănătății, medic-șef sanitar de stat din Republica Moldova; în 2004 este numit în postura de Director general, medic șef sanitar de stat al Republicii Moldova; în 2008 – cercetător științific principal la CNSPMP; în 2010 – Director General la Centrul Național de Sănătate Publică, prim adjunct al medicului șef sanitar de stat al Republicii Moldova.

Întreaga activitate profesională a profesorului Ion Bahnarel este dedicată organizării și participării la elaborarea suportului legislativ, normativ și metodic al Sănătății Publice, implementarea și monitorizarea Programelor Naționale de Combateră și Profilaxie a maladiilor infecțioase și neinfecțioase, sănătate publică, igienă, radioprotecție și securitate nucleară, promovare

a sănătății, educație pentru sănătate. Activează în calitate de conducător științific și consultant științific la teze de doctorat.

În ceea ce privește activitatea didactică, profesorul universitar Ion Bahnarel a început de la postura de lector – asistent la catedra Igienă Generală, apoi în anul 1992 a fost înmatricuat în doctorantură la Universitatea de Medicină și Farmacie „Gh. Popa”, Iași, România. Absolvind doctorantura în anul 1995, susține teza de doctor în medicină.

În anul 2001 obține titlul de conferențiar universitar în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

În anul 2008 devine master în managementul sănătății publice. Din 2010 este numit șef al catedrei Igienă generală. În același an 2010 susține teza de doctor habilitat în medicină cu tema „Estimarea riscului asociat iradiației, populației Republicii Moldova și posibilității de reducere a impactului de sănătate”, iar în anul 2011 i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Eforturile profesorului universitar Ion Bahnarel, depuse pe ogorul științei, se încununază cu circa 270 de lucrări științifice și metodic-didactice, inclusiv 12 monografii, 3 manuale, 5 invenții.

Participând la diferite expoziții naționale și internaționale a fost apreciat cu 24 de diplome, 27 medalii de aur, 5 de argint, 4 de bronz.

Paralel cu activitatea științifică și didactică activează în domeniul public, în calitate de Director General al Centrului Național Sănătate Publică; Președinte al Comisiei de Atestare a medicilor igienisti din Republica Moldova; Președinte al Consiliului Științific al Centrului Național de Sănătate Publică; membru al Comisiei de Experti, al Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare din Republica Moldova; membru al Comisiei Științifico-metodice de profil – igiena, MS al Republicii Moldova.

Dată fiind munca lui de organizator, de savant, cercetător și conducător științific, talentul de pedagog iscusit, dl Ion Bahnarel a fost și este apreciat atât în țară, cât și peste hotarele ei: eminent al ocrotirii sănătății din URSS – 1986; om Emerit al Republicii Moldova – 1998; medalie comemorativă „Nicolae Testemițanu” – 2003; Почетный Вид Знак «СЕС Буковина» – 2005; Laureat al Premiului Academiei de Științe a Moldovei pentru lucrări științifice de valoare în anul 2005; în 2006 – Medalia Jubiliară a Academiei de Științe „60 de ani de la fondarea primelor instituții academice din Republica Moldova”; Diploma de gradul I a Guvernului Republicii Moldova – 2010; Diploma de gradul II a Consiliului Național de Acreditare și Atestare de laureat pentru „Teza de excelență de doctor habilitat al anului 2010”. În anul 2012 este decorat cu Ordinul „Gloria Muncii”.

În numele comunității academice a USMF „Nicolae Testemițanu” adresăm Domnului profesor Ion Bahnarel sincere și cordiale felicitări cu ocazia aniversării a 60-a din ziua nașterii, dorindu-i mulți ani, sănătate și noi succese într-o prosperă știință medicală și sănătății populației.

**Ion Ababii**, d. 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) 244751  
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. Резюме** 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) 244751  
Факс: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md

#### GUIDE FOR AUTHORS

\* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

\* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

**1. The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

**2. The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

**3. The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 10 references.

**Review articles** must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

**4. Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

**5. References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

\* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

\* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

192, Bd. Stefan cel Mare  
Chisinau, MD-2004,  
Republic of Moldova, Europe  
Telephone: (+37322) 244751  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md