

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(43)/2014

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al Instituției Medico-Sanitară Publică, Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie

CHIȘINĂU 2014

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țibîrnă, prof., academician AȘ, Moldova

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician AȘ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., academician AȘ, Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiadi, prof., academician AȘ, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., academician AȘ, Moldova

Teodor Furdul, prof., academician AȘ, Moldova
Gheorghe Paladi, prof., academician AȘ, Moldova
Diomid Gherman, prof., academician AȘ, Moldova
Eva Gudumac, prof., academician AȘ, Moldova
Mihai Popovici, prof., academician AȘ, Moldova
Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Eremia Zota, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Constantin Ețco, doctor habilitat prof., Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AȘ, Moldova

Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AȘ, Moldova

Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Andrei Usatii, doctor în medicină, conferențiar, Moldova

Mihail Davidov, prof., academician AȘMR, Moscova

Aliiev Mamed, prof., academician AȘMR, Moscova

Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AȘMR, Moscova

Alexandru Paces, prof., membr. coresp. AȘMR, Moscova

Eugen Cioinzonov, prof., academician AȘMR, Tomsk

Igori Șepotin, doctor habilitat, prof., Kiev

Nicolai Brico, prof., academician AȘMR, Moscova
Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof., Odesa, Ucraina

Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda

Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România
Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Grigore Băciuț, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România
Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iași, România

Valentina Stratan, doctor în biologie, conferențiar cercetător, Moldova

Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova
Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof., Moldova

Anatol Cernii, doctor habilitat, prof., Moldova
Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Spînu, doctor habilitat, profesor, Moldova

Ion Țibîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor, Moldova

Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova
Victor Vovc, doctor habilitat, profesor, Moldova

Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferențiar, Moldova

Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor, Moldova

Leonid Chișlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

COPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40
e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анестиади Василе, академик АН, проф., Молдова
Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова

Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова
Палади Георге, академик АН, проф., Молдова
Герман Диомид, академик АН, проф., Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова
Попович Михай, академик АН, проф., Молдова

Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Зота Еремия, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова
Хотияну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Присакарь Внорел, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Гикавый Виктор, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Усатый Андрей, к.м.н., Молдова
Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия

Пачес Александр, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия

Чойнзонев Евгений, академик РАМН, проф., Томск, Россия

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина
Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия

Простомолотов Валерий, д.м.н., проф., Одесса, Украина

Роберт Пьет ванн Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния
Форна Норина Консуэла, профессор, др., Иашь, Румыния

Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова
Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова
Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

Ботнaru Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова

Чёрный Анатолий, д.м.н., проф., Молдова
Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова

Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова
Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова

Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова
Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова

Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чокану Михай, д.м.н., Молдова

Чобану Георгий, д.м.н., проф., Молдова
Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EDITORIAL BOARD

Vasile Anestiadi, prof., ASci academician, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova

Teodor Furdul, prof., ASci academician, Moldova
Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova

Diomid Gherman, prof., ASci academician, Moldova

Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova

Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova

Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Ion Corcimaru, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Victor Ghicavâi, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Andrei Usatâi, MD, CMSci, Moldova

Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician, Moscow

Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician, Moscow

Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow

Alexsandru Paces, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow

Choynzonov Evgheniy, prof., RAMSci academician, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain

Nikolai Briko, academician PAMSci, prof., Moscow, Russia

Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci Odessa, Ukrain

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda

Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania

Grigore Băciuț, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania
Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iași, Romania

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova
Anatol Cernâi, prof., MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbâră, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova

Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova
Gheorghe Ciobanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Leonid Chișlaru, MD, CMSci, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Moldova

SUMAR

СОДЕРЖАНИЕ

SUMMARY

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI
MANAGEMENT SANITARОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРА-
ВООХРАНЕНИЕ И САНИ-
ТАРНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТPUBLIC HEALTH AND
SANITARY MANAGEMENT

- Anatolie Taran, Vasile Trofăilă.* Instituția Medico-Sanitară Publică, Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie - ascensiunea profesionalismului în Ortopedie și Traumatologie. Treptele avansării în timp (Studiu documentar). **8**
- Taran Anatolie, Trofăilă Vasile.* Рост профессионализма в ортопедии и травматологии. Ступени развития во времени (Документальное исследование).
- Anatolie Taran, Vasile Trofăilă.* The rise of professionalism in orthopedics and traumatology. Steps in time. (Documentary Study).
- Ion Marin, Nicolae Caproș.* Etape decisive în dezvoltarea serviciului Traumatologie și Ortopedie din Republica Moldova. **13**
- Марин Ион, Капрош Николае.* Основные этапы развития ортопедотравматологической службы в Республике Молдова.
- Ion Marin, Nicolae Caproș.* The main stages of development of the orthopedic and traumatologic service in the Republic of Moldova.
- A. P. Afanasiev, I. A. Comolchin, T. A. Ledașceva, N. F. Caproș.* Tratatamentul chirurgical al deformităților grave scolioțice în neurofibromatoza la copiii. **16**
- Афанасьев А.П., Комолкин И. А., Ледашева Т.А., Капрош Н.Ф.* Тяжелые деформации позвоночника у детей при нейрофиброматозе I типа.
- A. P. Afanasiev, I. A. Comolchin, T. A. Ledașceva, N. F. Caproș.* Surgical treatment with severe spinal deformities with neurofibromatosis.
- Nicolae Caproș, Ana Cimil, Aurel Bodiul, Andrei Olaru, Grigore Zapuhlîh, Petru Cojocaru, Andrei Usafii.* Scolioza adultului: particularități clinico-diagnostice și tratament complex. **19**
- Капрош Николае, Чимил Ана, Бодиул Аурел, Олару Андрей, Запухлых Григоре, Кожокару Петру, Усатый Андрей.* Сколиоз у взрослых: Клинико-диагностические особенности и комплексное лечение.
- Nicolae Caproș, Ana Cimil, Aurel Bodiul, Andrei Olaru, Grigore Zapuhlîh, Petru Cojocaru, Andrei Usafii.* Adult scoliosis: clinical-diagnostic characteristics and complex treatment.
- Mariana Jian, Oleg Slivca, Viorica Sarmaniuc, Olga Macagonova, Nacu Viorel.* Terapia celulară în tratamentul cirozei hepatice prin prisma unor parametri biochimici. **23**
- Жиан Марина, Сливка Олег, Сарманиук Виорика, Макагонова Ольга, Виорел Наку.* Клеточная терапия в лечении цирроза печени через призму некоторых биохимических параметров.
- Mariana Jian, Oleg Slivca, Viorica Sarmaniuc, Olga Macagonova, Nacu Viorel.* The cell therapy in treatment of liver cirrhosis in terms of biochemical parameters.
- Oleg Pulbere.* Soluționarea chirurgicală a leziunilor traumatice polisegmentare a coloanei cervicale pe fundal de degenerescențe avansate: (Prezentare de caz). **29**
- Пулбере Олег.* Хирургическое решение многоуровневых травматических повреждений шейного отдела позвоночника на фоне выраженных дегенеративных изменений: (Клинический случай).
- Oleg Pulbere.* Surgical solution of multilevel traumas in degenerated cervical spine: (A case report).
- Ion Vacarciuc.* Fracturile de radius – tehnici chirurgicale de recuperare. **31**
- Вакарчиук Ион.* Переломы лучевой кости и хирургические методы лечения.
- Ion Vacarciuc.* Management of surgical treatment in radius fractures.

- Ion Vacarciuc.** Scorul gravității leziunilor deschise ale mâinii. **Вакарчиук Ион.** Шкала определения тяжести открытых повреждений кисти. **Ion Vacarciuc.** The severity scoring system of the hand injury. 35
- Gornea Filip, Chirilă Vitalie, Starțun Vasile, Dogaru Grigore, Ciobanu Sergiu.** Fracturile periprotetice în artroplastia articulației șoldului. **Горня Филип, Кирилэ Виталие, Старицун Василе, Догару Григоре, Чиобану Серджиу.** Перипротезные переломы при протезировании тазобедренного сустава. **Gornea Filip, Chirilă Vitalie, Starțun Vasile, Dogaru Grigore, Ciobanu Sergiu.** Hip arthroplasty periprosthetic femoral fractures. 39
- Anna Kusturova.** Metodele moderne de diagnostic obiectiv al scoliozei la copii. **Кустурова Ана.** Современные методы объективной диагностики сколиоза у детей. **Anna Kusturova.** Modern methods for objective diagnostic of scoliosis in children. 43
- Nicolae Erhan.** Instabilitățile anterioare ale umărului, aspecte clinice și de tratament artroscopic. **Ерхан Николае.** Артроскопическое лечение передней нестабильности плечевого сустава. **Nicolae Erhan.** Anterior shoulder instability clinical, prevention and arthroscopic treatment aspects. 48
- Eugeniu Gaponenco, Anatolie Taran.** Reconstrucție nazală prin plastie italiană VS lambou frontal preexpandat. **Гапоненко Еужениу, Таран Анатолие.** Реконструкция носа итальянской пластикой и предрастянутым фронтальным лоскутом. **Eugeniu Gaponenco, Anatolie Taran.** Nasal reconstruction by italian method VS preexpanded frontal flap. 50
- Anișoara Cimil.** Managementul tratamentului de recuperare a pacienților după artroplastie de șold. **Чимил Анишоара.** Менеджмент в реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава. **Cimil Anișoara.** Treatment management in rehabilitation of hip replacement. 54
- Sergiu Ciobanu.** Artrodeza metatarso-haluciană în tratamentul corecției chirurgicale a antepiciorului reumatoid. **Чиобану Серджиу.** Артродез первого плюснефалангового сустава в хирургическом лечении ревматоидной стопы. **Sergiu Ciobanu.** Arthrodesis of the first metatarso-phalangeal joint in the surgical treatment of the rheumatoid forefoot. 56
- Nicolae Caproș, Andrei Olaru, Larisa Spinei.** Aprecierea calității vieții pacienților cu fracturi patologice vertebrale pe focar metastatic după stabilizare prin tehnica minim invazivă combinată (Coblation®+ Augmentare vertebrală). **Капрош Николае, Олару Андрей, Спинеи Лариса.** Определение качества жизни больных с неосложненными патологическими переломами позвоночника на фоне метастатического поражения после стабилизации комбинированным малоинвазивным методом (Coblation® + вертебропластика). **Nicolae Caproș, Andrei Olaru, Larisa Spinei.** Quality of life assessment in patients with metastatic vertebral compression fractures after minimal invasive surgical treatment with the combined method of stabilization (Coblation® + vertebroplasty). 59
- Filip Gornea, Vasile Starțun, Vitalie Chirilă, Grigore Dogaru, Sergiu Ciobanu.** Tratatamentul chirurgical al pacienților vârstnici cu fracturi trohanteriene: experiența și unele deducții clinice pentru perspectivă. **Горнеа Филип, Старицун Василе, Кирилэ Виталие, Догару Григоре, Чиобану Серджиу.** Хирургическое лечение пожилых пациентов с вертельными переломами: опыт и некоторые перспективные клинические дедукции. **Filip Gornea, Vasile Starțun, Vitalie Chirilă, Grigore Dogaru, Sergiu Ciobanu.** Surgical treatment of elder patients with trochanteric fractures: experience and some prospective clinical inferences. 63

- Victor Popescu, Eugen Simionică.** Markerii molecular-genetici și epigenetici în patologiile metabolice umane (Revista literaturii). **Понеску Виктор, Симионикэ Еужен.** Молекулярно-генетические и эпигенетические маркеры нарушений обмена веществ человека (Обзор литературы). **Victor Popescu, Eugen Simionică.** Molecular genetic and epigenetic markers of human metabolic diseases (Review). 67
- Sergiu Ursu.** Fracturile oaselor antebrăului complicate cu sindrom de canal carpian și guyon, diagnostic și tratament. **Урсу Серджиу.** Переломы предплечья осложненные туннельным синдромом лучезапястного сустава и гийона, диагностика и лечение. **Sergiu Ursu.** Forearm bones fractures complicated by carpal tunnel syndrome and guyon, diagnosis and treatment. 80
- Sergiu Ojog, Victor Goian, Igor Coșpormac, Petru Belous, Anatol Belous, Vasile Tulbure, Andrei Cucovici.** Unele aspecte în tratamentul chirurgical al gonartrozei monocomportamentale. Rezultate la distanță. **Ожог Серджиу, Гоиан Виктор, Кошпормак Игор, Белоус Петру, Белоус Анатоли, Тулбуре Василе, Кукович Андрей.** Некоторые вопросы хирургического лечения гонартроза. Отдалённые результаты. **Sergiu Ojog, Victor Goian, Igor Coșpormac, Petru Belous, Anatol Belous, Vasile Tulbure, Andrei Cucovici.** Some issues in surgical treatment of gonarthrosis. Results from a distance. 82
- Anatolie Belous.** Aspecte teoretico-practice în folosirea tijelor conice rectangulare la protezarea șoldului. **Белоус Анатолие.** Теоретические и практические аспекты в использовании прямоугольных ножек в эндопротезировании тазобедренного сустава. **Anatolie Belous.** Theoretical and practical aspects in using rectangular tapered stem in hip prosthesis. 86
- Adrian Cociug, Viorel Nacu, Nicolae Caproș, Olga Macagonova.** Neovascularizarea în discurile degenerativ-distrofice și semnificația ei. **Кочиуг Адриан, Наку Виорел, Капрош Николае, Макагонова Ольга.** Неоваскуляризация при дегенеративно-дистрофических процессах в дисках и ее значимость. **Adrian Cociug, Viorel Nacu, Nicolae Caproș, Olga Macagonova.** The neovascularization in the disc degenerativ-dystrophic changes and its significance. 90
- Alexandru Bețișor.** Artroplastia de revizie a șoldului. **Бецишор Александр.** Ревизионное протезирование тазобедренного сустава. **Alexandru Bețișor.** Revision arthroplasty of the HIP. 94

DIVERSE

РАЗНОЕ

DIVERSE

- Eva Gudumac, Ina Revenco.** Rolul modificărilor Ceruloplasminei în evoluția clinică a infecției chirurgicale acute la copil. **Гудумак Ева, Ревенко Ина.** Роль изменений Церулоплазмина в клинической эволюции острой хирургической инфекции. **Eva Gudumac, Ina Revenco.** The role of changes of Ceruloplasmine in clinical evolution of acute surgical infection. 99
- Ion Țibîrnă, V. N. Andreev, G. G. Bezu.** Evaluarea expertă a determinării posibilităților și capacității de muncă limitate în afecțiunile renale (glomerulonefrita acută și cronică, insuficiența renală cronică). **Цыбырнэ И.В., Андреев В.Н., Безу Г.Г.** Экспертная оценка определения ограничения возможностей и трудоспособности при болезнях почек (острый и хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность). **Ion Țibîrnă, V. N. Andreev, G. G. Bezu.** Expert Assessment of Determining Limited Potentialities and Working Capacities in Renal Diseases (acute and chronic glomerulonephritis, chronic renal failure). 102

- Cojocari Svetlana.** Obezitatea și complicațiile sale metabolice la copiii: rolul adipokinelor. **Кожокару Светлана.** Ожирение у детей и ее метаболические осложнения: роль адипокинов. **Cojocari Svetlana.** Obesity and its metabolic complications in children: the role of adipokines. 111
- Nelea Mătrăgună, Lilia Bichir-Thoreac.** Rolul homocisteinei în hipertensiunea arterială la copiii supraponderali și obezi. **Мэтрэгунэ Неля, Бикир-Тхоряк Лилия.** Роль гомоцистеины у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. **Nelea Mătrăgună, Lilia Bichir-Thoreac.** The role of homocysteine at children with arterial hypertension, obesity and extraweight. 119
- Galina Pavliuc, Gheorghe Anghelici, Sergiu Pisarenco, Oleg Crudu, Maria Danu.** Echinococoză hepatică. Echinococsectomia sau perichistectomia. **Павлюк Галина, Ангелич Георге, Писаренко Сергей, Круду Олег, Дану Мария.** Эхинококкоз печени. Эхинококкэктомия или перичистэктомия. **Galina Pavliuc, Gheorghe Anghelici, Sergiu Pisarenco, Oleg Crudu, Maria Danu.** Hydatid disease of the liver. Echinococsectomy or pericystectomy. 121
- Tatiana Muravca, Victor Pântea, Gheorghe Plăcintă, Lilia Cojuhari, Valentin Cebotarescu, Tatiana Cucu.** Actualități în tratamentul Hepatitei Cronice Virale C. (Revista literaturii). **Муравка Татиана, Пынтя Виктор, Плэчинтэ Георге, Кожухарь Лилюана, Чеботареску Валентин, Куку Татиана.** Новости в лечении хронического вирусного гепатита C (Обзор литературы). **Tatiana Muravca, Victor Pântea, Gheorghe Plăcintă, Lilia Cojuhari, Valentin Cebotarescu, Tatiana Cucu.** Updates in the treatment of chronic viral hepatitis C (Literature review). 124
- Liliana Rusnac, Alina Ungureanu, Vladimir Valica, Sergiu Parii, Eugen Nicolai.** Nanomedicina – Aspecte de reglementare. **Руснак Лилюана, Унгуряну Алина, Валика Владимир, Парий Сергей, Николай Евгений.** Наномедицина – Вопросы регламентирования. **Liliana Rusnac, Alina Ungureanu, Vladimir Valica, Sergiu Parii, Eugen Nicolai.** Nanomedicine – Regulatory aspects. 132
- Vladimir Șutchin, Evghenii Emianitov, Valentina Stratan, Valeriu Bîlba, Sergiu Brenișter.** Idei moderne referitoare la mecanismul de transformare malignă în cancerul pulmonar. **Шуткин Владимир, Имянитов Евгений, Стратан Валентина, Бьлба Валерий, Бреништер Сергей.** Современные представления о механизмах злокачественной трансформации рака легкого. **Vladimir Șutchin, Evghenii Emianitov, Valentina Stratan, Valeriu Bîlba, Sergiu Brenișter.** Modern ideas about the mechanisms of malignant transformation lung cancer. 138
- Valeriu Revenco, Cabac-Pogorevici Irina.** Afectarea renală, hepatică și pancreatică: amprenta viscerală a sindromului metabolic. **Ревенко Валерий, Кабак-Погоревич Ирина.** Поражение почек, печени и поджелудочной железы – висцеральный след метаболического синдрома. **Valeriu Revenco, Cabac-Pogorevici Irina.** Damage of the kidney, liver and the pancreas - the visceral mark of the metabolic syndrome. 147
- Valentin Martalog.** Diagnosticul și tratamentul chirurgical al tumorilor neurogene mediastinale. **Марталог Валентин.** Диагностика и хирургическое лечение неврогенных опухолей средостения. **Valentin Martalog.** The diagnosis and surgical treatment of neurogenic mediastinal tumors. 257
- Nerses S. Karamean.** Frecvența recurențelor locale la pacienții cu carcinom pavimentos a regiunii capului și gâtului. **Карамян Нерсес Самвелович.** Частота возврата заболевания больных плоскоклеточным раком головы и шеи. **Nerses S. Karamean.** The frequency of local recurrences in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. 162

- Adrian Bodiu.** Rezultatele tratamentului chirurgical a patologiei stenozante a arterelor carotide la pacienții cu *AVC* ischemic constituit. **Бодиу Адриан.** Результаты хирургического лечения окклюзирующей патологии сонных артерий у пациентов перенесших ишемический инсульт. **Adrian Bodiu.** Results of surgical treatment of occlusive pathology of carotid artery in patients with ischemic stroke. 167
- Diana Cojocari, Adrian Bodiu, Eugeniu Agapie, Oleg Pascal.** Determinarea experimentală a impactului tratamentului chirurgical la pacienții cu patologie stenozantă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic asupra procesului de recuperare. **Кожокарь Диана, Бодиу Андриан, Агапий Еужен, Паскал Олег.** Экспериментальное установление влияния хирургического лечения у пациентов со стенозирующем поражением ветвей каротидных артерий перенесших ишемический инсульт, на процесс реабилитации. **Diana Cojocari, Adrian Bodiu, Eugeniu Agapie, Oleg Pascal.** Experimental determination of surgical treatment impact in patients with stenotic lesions of carotid basin arteries which suffered an ischemic stroke, on the process of rehabilitation. 175
- L. Rotaru, I. Moldovanu, S. Odobescu, V. Cozac, V. Rotaru, O. Grosu, D. Concescu, T. Lozan.** Asimetria ventriculară cerebrală și relația ei cu migrena cronică. **Ротару Лилия, Молдовану И., Одобеску С., Козак В., Ротару В., Гросу О., Конческу Д., Лозан Т.** Церебральная желудочковая асимметрия и ее соотношение с хронической мигренью. **Lilia Rotaru, I. Moldovanu, S. Odobescu, V. Cozac, V. Rotaru, O. Grosu, D. Concescu, T. Lozan.** Cerebral ventricular asymmetry and its relationship with chronic migraine. 182
- Lilia Scutelnic.** Laringita de reflux: aspecte patogenetice, diagnostice și de management. **Скутелник Лилия.** Рефлюкс ларингит: патогенетические аспекты, диагностика и лечение. **Lilia Scutelnic.** Reflux laryngitis: pathogenetic aspects, diagnosis and management. 187
- Lilia Scutelnic, Codruț-Caius Sarafoleanu, Ion Ababii, Vasile Cabac.** Endoscopia de contact – o nouă etapă în diagnosticul leziunilor mucoase laringiene. **Скутелник Лилия, Сарафолану Кодруц-Кайус, Абабий Ион, Кабак Василе.** Контактная эндоскопия гортани – новый этап в диагностике поражение слизистой гортани. **Lilia Scutelnic, Codruț-Caius Sarafoleanu, Ion Ababii, Vasile Cabac.** Contact endoscopy - a new step in the diagnosis of laryngeal mucosal lesions. 193
- Igor Casian, Ana Casian, Vladimir Valica.** Standardizarea substanței farmaceutice și comprimatelor cu bisulfat de coptizină. **Касиян Игорь, Касиян Ана, Валика Владимир.** Стандартизация лекарственной субстанции и таблеток с бисульфатом коптизина. **Igor Casian, Ana Casian, Vladimir Valica.** Standardization of the pharmaceutical substance and tablets with coptisine bisulfate. 197

SĂNĂTATE PUBLICĂ ŞI MANAGEMENT SANITAR

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ, SPITALUL CLINIC DE TRAUMATOLOGIE ŞI ORTOPEDIE 50 DE ANI – ASCENSIUNEA PROFESIONALISMULUI ÎN ORTOPEDIE ŞI TRAUMATOLOGIE. TREPTELE AVANSĂRII ÎN TIMP (Studiu documentar)

Anatolie Taran – dr. hab. în med., Director general IMSP SCTO,
Vasile Trofăilă – jurnalist documentarist, Om Emerit al Republicii Moldova,
Instituția Medico-Sanitară Publică, Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie

anatol.taran@yahoo.com., 022242330 tel. cont.

Rezumat

Timpu l își urmează neabătut cursul și iată că a adunat 50 de ani de la fondarea IMSP Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie. Vârsta, e lucru știut, se măsoară nu doar cu anii trăiți, ci și, în primul rând, cu faptele. Astăzi, făcând o privire de ansamblu, putem spune cu certitudine, că spitalul, începându-și activitatea în condițiile unui mic dispensar, a parcurs perseverent toate etapele evoluției medicinei din Moldova, a crescut și s-a transformat într-o instituție medicală modernă, care în prezent oferă pacienților tratament la cele mai avansate standarde europene. În ultimii douăzeci de ani, în IMSP SCTO au fost tratați chirurgical peste 70.000 de pacienți și consultați cca 350.000 de solicitanți. Din primele zile ale existenței sale, instituția a exercitat rolul de stat major în opera de formare, dezvoltare și dirijare a serviciului ortopedico-traumatologic din Moldova.

Cuvinte-cheie: spitalul de Traumatologie și Ortopedie, 50 de ani de la fondare

Summary. The rise of professionalism in orthopedics and traumatology. Steps in time. (Documentary Study)

Time unswervingly follow its course and here we are, on the 50th anniversary of foundation of the Republican Hospital of Traumatology, Orthopaedics and Prosthetics. Age, as we all know, is measured not only by years lived, but, first of all, by things done. Today, making a general overview, we can certainly say that the hospital, which started its activity in terms of a small dispensary, grew and became a modern medical facility, which now offer to the patients the most advanced European standards. In the past twenty years, in our institution were surgically treated over 70.000 patients and about 350.000 people where consulted by specialists. From the first days of its existence, our institution has exercised the crucial role in training, development and management of trauma & orthopedic service in Moldova.

Key words: republican Hospital of Traumatology, Orthopaedics and Prosthetics, 50th anniversary of foundation

Резюме. Рост профессионализма в ортопедии и травматологии. Ступени развития во времени (Документальное исследование)

Время неуклонно идет своим чередом и вот прошло 50 лет со дня основания Республиканской Больницы Травматологии и Ортопедии и Протезирования. Возраст, это общеизвестно, измеряется не только годами жизни, но, во-первых и фактами. Сегодня, делая общий обзор, мы можем с уверенностью сказать, что больница начала свою деятельность с маленького диспансера, который в последующем прошел все этапы развития медицины в Молдове, вырос и превратился в современное медицинское учреждение, которое теперь предлагает пациентам самые современные европейские стандарты. За последние двадцать лет, в нашем учреждении, хирургическое лечение получали более 70 тысяч пациентов, а консультативную помощь около 350 тысяч нуждающихся. С первых дней своего существования, наше учреждение продолжает осуществлять свою главную роль в обучении, развитии и в управлении ортопедической и травматологической службой в Молдове

Ключевые слова: 50 лет со дня основания, Республиканская Больница Травматологии и Ортопедии

La început a fost ideea, generată, după cum se știe deja, de marele savant și patriot Nicolae Testemițanu. Ea însă a avut nevoie de un calcul științific, de promotori și de un real suport material. Și numai după o muncă asiduă a venit bucuria împlinirii. Care au fost

etapele devenirii Instituției Medico-Sanitare Publice, care activează de o jumătate de secol? Cum a decurs evoluția ei? Cine au fost oamenii, care au contribuit activ la materializarea ideii și la afirmarea instituției? Vom încerca să răspundem la aceste întrebări, con-

sultând, în primul rând, documentele timpului, dar și ascultând destăinuirile înaintașilor.

Fabrica de proteze:

Către 30 martie 1945, încă până la sfârșitul războiului și victoria asupra fascismului german, în republică se numărau 15.000 de invalizi, inclusiv peste 1.000 de invalizi de război. Proiectul fabricii de proteze fusese elaborat de Comisariatul Norodnic al Asigurării Sociale în frunte cu comisarul Ana Nicolae Varvarețkaia, care, încă la 12 martie 1945, îl numise pe Vasile Efimenko, delegat de CC al PC(b)M, în funcția de director al noii fabrici de proteze, stabilindu-i un salariu lunar de 1.200 de ruble.

În ziua de 30 martie 1945, SCN a adoptat hotărârea nr. 290 „Cu privire la organizarea fabricii de proteze a Comisariatului Norodnic al Asigurării Sociale” și, în scopul „asigurării invalizilor Marelui Război pentru Apărarea Patriei cu proteze și încălțăminte ortopedică. La 4 august 1945, Comisariatul Norodnic al Asigurării Sociale a aprobat statutul fabricii, care prevedea că ea va activa pe bază de *hozrasciot*. Întreprinderea a fost înregistrată de stat la 6 august 1945. La 21 aprilie 1948 întreprinderea a fost denumită Fabrica de proteze a Ministerului de Asigurare Socială al RSSM și reînregistrată pe adresa, or. Chișinău, str. Șmidt, 118.

Următorul director al fabricii a fost Moisei Petrovici Kranker. La 29 decembrie 1949, el, printre alți membri ai comisiei de recepționare a lucrărilor de reparație, a semnat actul respectiv, iar la 2 februarie 1951 a fost destituit prin ordinul ministrului. În calitate de director interimar a fost numit Fiodor P. Balin, inspector la ministerul de resort. Pe postul de inginer-șef s-au aflat Pavlovski, Vasile Belousov, Grigorie Moliruk. În calitate de director a fost numit V. I. Popovici.

La 12 iulie 1960, Sovietul Miniștrilor al RSSM a adoptat hotărârea nr. 297, conform căreia Fabrica de proteze a fost transmisă în subordonarea Ministerului Ocrotirii Sănătății al republicii. Pe postul de director continua să activeze V. I. Popovici.

Dispensarul de Traumatologie, Ortopedie și Protezare

Până în 1959, asistența specializată bolnavilor cu traume ale aparatului locomotor li se acorda numai în secțiile de chirurgie ale spitalelor. La 12 august 1957, Ministerul Ocrotirii Sănătății al Uniunii RSS a emis ordinul nr. 125-m „Cu privire la profilaxia traumatismului, ameliorarea asistenței traumatologice și ortopedice populației”.

În conformitate cu acest document, în 1959, la Spitalul Clinic Republican din Chișinău, pentru prima dată a fost deschisă o secție de traumatologie pentru 40 de paturi-locuri, condusă de chirurgul Larisa Iacuin. În 1961 a fost deschisă secția de traumatologie

cu 40 de paturi-locuri la Spitalul asistenței medicale de urgență din Chișinău. În 1963, această secție a fost suplimentată cu 20 de paturi. Așa a fost pus începutul serviciului traumatologic în RSSM.

Prin hotărârea nr. 297 din 12 iulie 1960 și ordinul ministrului Ocrotirii Sănătății al RSSM nr. 42 din 27 februarie 1961, pe baza Fabricii de proteze și a secției ei medicale, se organizează Dispensarul Republican de Traumatologie, Ortopedie și Protezare cu un staționar de 25 de paturi-locuri. El a devenit centrul organizațional în acest domeniu. Primul medic-șef al Dispensarului, a fost Serghei S. Strungaru.

Începând din luna iunie 1961, în fruntea Dispensarului s-a aflat medicul ortoped-traumatolog Boris Serghei Strelețchi. Conform hotărârii de guvern din 21 noiembrie 1961, Dispensarului i s-a repartizat clădirea fostei fabrici de mănuși. În martie 1962 a început, parțial, reparația capitală. Clădirea urma să fie eliberată în totalitate doar la finele lui iunie 1962, iar reparația să fie terminată către 1 decembrie 1962.

Medicul-șef Boris Strelețchi informa instanțele ierarhic superioare, că în 1962 au început lucrările de construcție capitală a unei noi clădiri a Dispensarului, că, în legătură cu necesitatea de a mări numărul de paturi, Comitetul de Stat pentru Construcții și Comitetul de Stat pentru Planificare ale RSSM au permis Dispensarului să modifice proiectul inițial al clădirii și, în loc de două etaje se vor construi trei. În 1962, edificiul era ridicat și acoperit. Lucrările de finisare urmau să fie efectuate în 1963 și darea clădirii în exploatare – la finele aceluși an.

În 1963, statele de personal ale Dispensarului prevedeau salarizarea a 56 de angajați, inclusiv a 8 medici și 21,5 unități de personal medical mediu. Numele medicilor erau Boris Strelețchi, Neonila C. Corlațan, Greza V. Băstrova, Ivan F. Gridnev, Samuil B. Mironeanski, Valentina V. Covalski, Elena N. Repin, Dumitru F. Bâtcă. Toți aveau studii superioare.

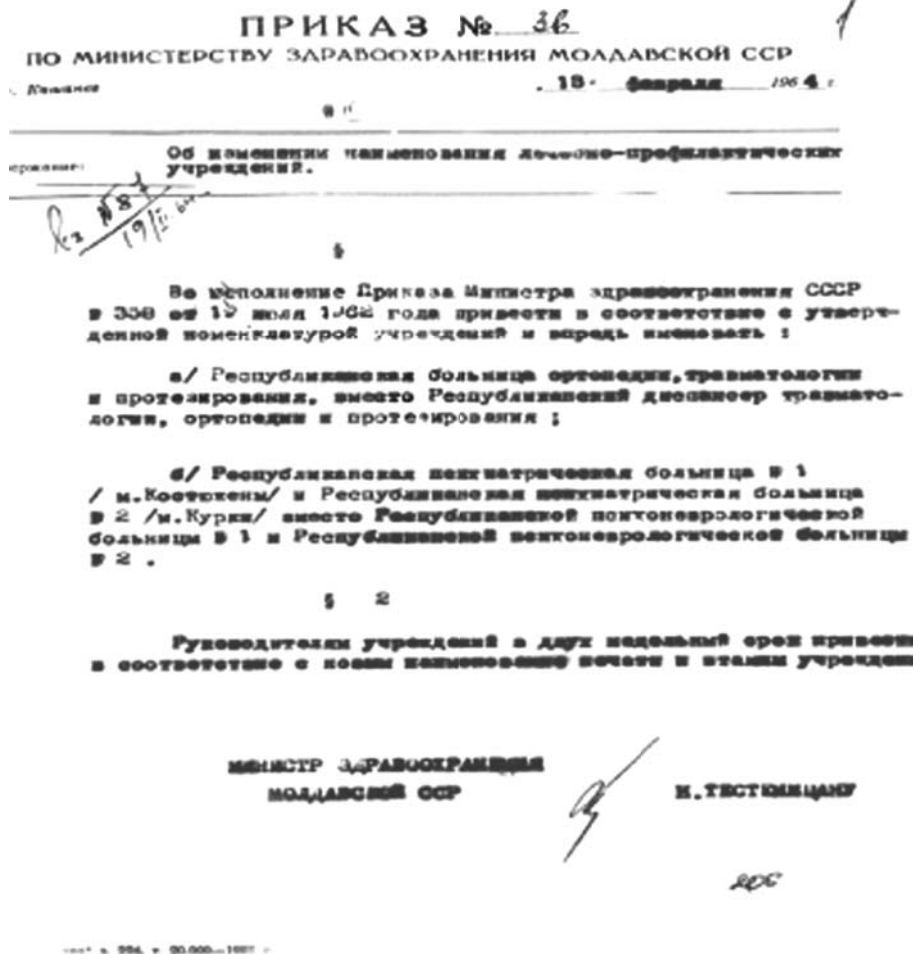
La 18 februarie 1964, ministrul Ocrotirii Sănătății al RSSM Nicolae Testemițanu semnează ordinul nr. 36 „Cu privire la modificarea denumirilor instituțiilor curative și de profilaxie”. Paragraful 1, punctul „a” e formulat astfel:

„Întru executarea ordinului ministrului Ocrotirii Sănătății al URSS nr. 358 din 19 iulie 1962, a aduce în corespundere cu nomenclatorul aprobat al instituțiilor și a denumi în continuare:

a) Spitalul Republican de Traumatologie, Ortopedie și Protezare în loc de Dispensarul republican de traumatologie, ortopedie și protezare”.

Inițial, spitalul dispunea de 25 de paturi-locuri. În anul 1965, capacitatea lui a crescut până la 110 paturi-locuri. **În funcția de medic-șef își continua activitatea B. S. Strelețchi.**

Spitalul Republican de Traumatologie, Ortopedie și Protezare (SRTO și P)



Construcția clădirii noi a spitalului cu 3 etaje pe strada Academiei, 11, îi fusese încredințată Direcției de construcții nr. 1 din Chișinău. Dar ea nu făcea față sarcinilor. În 1964, DC-1 a valorificat doar 159,6 mii ruble sau 41,9 la sută din investițiile capitale alocate. Din această cauză, clădirea nu a fost dată în exploatare nici în trimestrul III, nici în trimestrul IV al anului, după cum prevedea planul. A fost dată în folosință doar în 1965. După finisarea blocului cu 3 etaje, în 1966, au fost deschise 3 secții spitalicești:

- 1) Traumatisme recente sau acute, 40 de paturi, șef-secție Constantin Cozub; apoi Boris Donțov;
- 2) Ortopedie și protezare, 40 de paturi, șef-secție Dumitru Bâtcă;
- 3) Ortopedie și traumatisme pediatrice, 30 paturi, șef-secție Vera Vucolov.

Ministrul Ocrotirii Sănătății al RSSM, N. A. Testemițanu, scria în adresa organelor de conducere a republicii: „Darea în exploatare în prima jumătate a anului 1965 a Spitalului Republican de Traumatologie și Ortopedie cu 110 paturi, precum și construcția celui de-al doilea bloc al spitalului, vor servi drept bază pentru deschiderea unui Institut de Ortopedie, Traumatologie și Protezare.”

SRTO și P – epicentru al traumatologiei și ortopediei din Moldova

Deja la 6-8 decembrie 1965, conform ordinului nr. 253 al ministrului Ocrotirii Sănătății Nicolae Testemițanu, în incinta SRTO și P s-a desfășurat primul seminar cu medicii traumatologi și ortopezi din republică.

La 31.01.1966, ministrul Ocrotirii Sănătății al RSSM N. Testemițanu a semnat un ordin prin care determina obiectivele și perspectivele dezvoltării serviciului în următorii ani apropiați. În ordin se subliniază că SRTO și P, condus de Boris Strelețchi, are misiunea să analizeze, să organizeze și să dirijeze dezvoltarea serviciului respectiv în republică.

Pe 29 iunie 1966, Sovietul Miniștrilor al RSS Moldovenești a adoptat hotărârea nr. 328 cu privire la construcția unei clădiri noi pentru ateliere, crearea sectorului experimental.

Spitalul de Traumatologie și Ortopedie (STO) al Ministerului Ocrotirii Sănătății al RSSM

La 9 iunie 1975, ministrul Ocrotirii Sănătății al RSS Moldovenești Chiril Draganiuc a emis ordinul nr. 397, prin care modifică denumirea a 20 de instituții medicale din Moldova. La punctul 1.14 citim:

„Spitalul Republican de Traumatologie, Ortopedie și Protezare se va numi Spitalul de Traumatologie și Ortopedie al Ministerului Ocrotirii Sănătății al RSSM și, în corespundere cu scrisoarea nr. 02-8/229 din 24 aprilie 1975 a Ministerului Ocrotirii Sănătății al URSS, va fi păstrat ca instituție de sine stătătoare pe contul bugetului republican, stabilindu-i-se statele de personal medical și de altă destinație conform normativelor de state în vigoare ale secțiilor traumatologico-ortopedice ale staționarelor spitalicești”.

Atelierele de proteze, prin ordinul nr. 558-70 din 27.08.1975 al ministrului Ocrotirii Sănătății al RSSM, au fost transferate în subordonarea Ministerului Asigurărilor Sociale al RSSM.

În octombrie 1977 ni s-au transmis clădirile în care IMSP SCTO activează și în prezent. Către 1 ianuarie 1978, în republică a crescut considerabil numărul paturilor de profil ortopedic și traumatologic – până la 1.465 – pe contul deschiderii secțiilor specializate în spitalele orașenești și raionale. Funcționau deja secții de traumatologie de sine stătătoare nu numai în orașe, ci și în centrele raionale Briceni, Dubăsari, Cahul, Camenca, Orhei, Rezina, Râbnița, Râșcani, Slobozia și Soroca. Asistența medicală în cazurile de traumă se acorda 24 din 24 de ore în cabinetele, secțiile și punctele traumatologice, chirurgicale și de asistență urgentă din toate orașele și raioanele republicii.

La 31 ianuarie 1978, Boris Strelețchi a depus cerere și, prin ordinul ministrului Ocrotirii Sănătății al RSSM, a fost eliberat din funcția de medic-șef al STO, rămânând să activeze în calitate de medic ordinator în secția nr. 1.

Câteva luni mai târziu, în postul vacant de medic-șef al STO a fost numit Niciolae I. Dolghi, transferat din funcția de medic-șef al Spitalului central raional Ceadâr-Lunga.

În același răstimp a fost inițiată construcția unui spital nou, la Malina Mică. În 1981 s-a reușit elaborarea argumentației tehnico-economice a proiectului.

Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie (SCTO)

Prin 1982, Spitalul de Traumatologie și Ortopedie, care servea, chiar de la începutul activității sale, ca bază clinică a catedrei Traumatologie, Ortopedie și Chirurgie de Campanie, printr-un ordin al ministrului Ocrotirii Sănătății, a fost denumit oficial Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie (SCTO), spune fostul medic-șef adjunct al instituției Boris Donțov.

Pe data de 23 februarie 1983 a fost prezentat colectivului noul medic-șef al SCTO – Clementie Codreanu. Prin 1984 au început lucrările de proiectare a noilor capacități ale SCTO la Malina Mică. Conform argumentării tehnico-economice, elaborate pe timpul lui N. Dolghi, se prevedea edificarea unui complex

spitalicesc cu 540 de paturi-locuri, unei policlinici pentru 500 de vizite pe zi, încăperi pentru serviciile paraclinice, administrație. Prin 1990-1991 au demarat lucrările de construcție a primei tranșe, care includea blocul Centrului de Leziuni Termice cu 70 de paturi și secția Complicații septice în ortopedie și traumatologie cu 50 de paturi, săli de operație, policlinica.

În 1993, în fruntea SCTO a fost numit medicul Nicolae Mihul. Pe ordinea de zi a apărut în mod imperios problema păstrării spitalului și a colectivului, care acumulasă o bogată experiență de muncă în domeniul ortopediei și traumatologiei.

La 28 martie 1995, Legislativul a adoptat Legea nr. 411, prin care a conturat structura și principiile fundamentale ale sistemului de ocrotire a sănătății în țară. Legea prevedea că sistemul respectiv se constituie din unități curativ-profilactice, sanitaro-profilactice, sanitaro-antiepideice, farmaceutice și de altă natură. Legea a stabilit că instituțiile medico-sanitare pot fi publice sau private și că instituția medico-sanitară publică se instituie prin decizia Ministerului Sănătății și Protecției Sociale, cum se numea el atunci, sau a administrației publice locale. Pe 28.02.1998, Parlamentul a adoptat Legea nr. 1585-XIII cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală.

La 23 mai 2003 a fost adoptată Legea nr. 173, prin care Legislativul a introdus un șir de modificări în legea din 1995. Ministerul de resort acum e denumit Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Această lege prevede, că statul Republica Moldova le garantează cetățenilor săi apărarea intereselor lor în domeniul ocrotirii sănătății prin sistemul asigurărilor obligatorii de asistență medicală. În articolul 20 al legii modificate se spune: „**Asigurarea obligatorie de asistență medicală** reprezintă un sistem, garantat de stat, de apărare a intereselor populației în domeniul ocrotirii sănătății prin constituirea, din contul primelor de asigurare, a unor fonduri bănești destinate acoperirii cheltuielilor de tratare a stărilor condiționate de survenirea evenimentelor asigurate (maladie sau afecțiune)”.

Menționăm, că în această perioadă, secțiile de Traumatologie și Ortopedie de la majoritatea spitalelor centrale raionale au fost închise, păstrându-se numai cele din centrele județene. Capacitatea spitalului nostru a fost redusă până la 240 de paturi, baza lui tehnică, materială, precum și aparatajul sunt uzate și nu se reînnoiesc cu mici excepții. În ultimii ani s-au întreprins măsuri legislative, economice, medicale pentru reformarea sistemului de sănătate. De la 1 ianuarie 2004 se implementează asigurările obligatorii de asistență medicală, se schimbă statutul instituțiilor medicale. Deci, 2003 a fost ultimul an al medicinei bugetare în Republica Moldova.

Instituția Medico-Sanitară Publică “Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie” (IMSP SCTO)

Prin ordinul nr. 379 din 25 noiembrie 2003 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, STO a fost reorganizat în Instituția Medico-Sanitară Publică „Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie” (IMSP SCTO). Funcția de medic-șef a fost denumită *director general*.

La 26 noiembrie 2003, prin ordinul nr. 331 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, a fost aprobat statutul Instituției Medico-Sanitare Publice „Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie” (IMSP SCTO). În primăvara anului 2010, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova a anunțat un concurs pentru suplinirea funcției de director general al IMSP SCTO. Au depus documentele doi pretendenți. La 29 martie 2010, ministrul Sănătății al Republicii Moldova Vladimir Hotineanu a emis ordinul nr. 42 cu următorul conținut:

„În temeiul articolului 4 alineat 2-prim al Legii ocrotirii sănătății nr. 411 din 28 martie 1995, procesului-verbal din 24 martie 2010 al Comisiei de concurs pentru ocuparea funcției vacante de director general al Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie, prevederilor punctului 8 al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, structurii și efectivului-limită ale aparatului central al acestuia, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 777 din 27 noiembrie 2009, emit următorul **ordin**:

1. Dl Anatolie Taran, învingător în concurs, se numește în funcția de director general al Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie, începând cu 29 martie 2010”.

În luna martie 2011, în incinta unei clădiri renovate, a fost deschisă secția nr. 3 „Reabilitarea funcțională în traumatologie și ortopedie”, în care există condiții bune pentru munca personalului medical și pentru acordarea asistenței medicale calitative pacienților în conformitate cu standardele sanitaro-epidemiologice. Secția dispune de 20 de paturi, amplasate în trei saloane cu suprafața totală de 111 m², ceea ce corespunde normativelor în vigoare. 10 paturi sunt funcționale, dotate cu bare de protecție. Secția acordă

tratament recuperator pacienților cu maladii ale aparatului locomotor de origine posttraumatică, degenerativ-distrofică, în statusuri postintervenții ortopedice chirurgicale după restabilirea continuității osoase, în deficiențe de atitudine și aliniament, în deficiențe cauzate de imobilizări impuse cu sechele posibile: redori articulare, contracturi musculare și retracții musculoligamentare.

În luna septembrie 2012, în activitatea serviciului de vertebrologie a fost implementată tehnica minim-invazivă de denervare a articulațiilor fasetare vertebrale cu utilaj medical de performanță, finanțat din fondul de dezvoltare și modernizare a prestatorilor publici de servicii medicale. Au fost efectuate primele 4 operații.

Pe data de 28 martie 2013, în cadrul IMSP SCTO a fost inaugurată prima Bancă de țesuturi și celule umane din Moldova. La eveniment au fost prezenți prim-ministrul Republicii Moldova Vlad Filat, ministrul Sănătății Andrei Usatâi, directorul general al CNAM Mircea Buga, directorul Agenției de Transplant Igor Codreanu, directorul general al IMSP SCTO prof. Anatolie Taran și alți savanți și colaboratori ai instituției.

Au fost realizate un șir de măsuri complexe, înscrise în Planul strategic de dezvoltare a IMSP SCTO pentru perioada 2010-2017, care se încadrează în cerințele Politicii Naționale de Sănătate în țară. Este asigurată realizarea standardului de bună calitate. Sporește numărul intervențiilor chirurgicale cu aplicarea metodelor și procedeele moderne avansate. Se respectă prevederile contractului cu CNAM referitor la acordarea asistenței medicale după profiluri. Cresc veniturile instituției, ele formându-se din alocațiile CNAM, sumele obținute de la serviciile contra plată, alocațiile Ministerului Sănătății al Republicii Moldova și din alte surse, cum ar fi granturile.

Toate acestea, în opinia noastră, demonstrează concludent, că instituția, deși pe parcursul a celor 50 de ani de existență s-a confruntat cu greutăți enorme, cu pericolul periodic de a fi lichidată, a progresat neconținut în albia profesionalismului, ceea ce îi asigură în continuare bunul nume și recunoștința populației țării noastre.

ETAPE DECISIVE ÎN DEZVOLTAREA SERVICIULUI TRAUMATOLOGIE ȘI ORTOPEDIE DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Ion Marin – dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Nicolae Caproș – dr. hab. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”**

Rezumat

Articolul conține o sinteză a conținutului principalelor etape desfășurate în cadrul dezvoltării serviciului Traumatologie și Ortopedie în Republica Moldova. Este prezentat aportul profesorului Nicolae Testemițanu în elaborarea strategiei și realizarea științifico-practică a acestei extrem de importante ramuri a medicinei specializate. Sunt oglindite și confirmate principalele rezultate obținute la acest capitol timp de peste 50 de ani.

Summary. The main stages of development of the orthopedic and traumatologic service in the Republic of Moldova

The article contains a synthesis of the main stages in the development of trauma and orthopedic service in the Republic of Moldova, The contribution of professor Nicolae Testemitanu in strategy creation an organization of the practical implementation of this important sector of specialized medicine is presented. The main results obtained in this field over the past 50 years are presented.

Резюме. Основные этапы развития ортопедотравматологической службы в Республике Молдова

Статья содержит синтез содержания главных этапов развития травматолого-ортопедической службы в Республике Молдова. Представлен вклад проф. Николая Тестемитану в создании стратегии и организации научно-практической реализации этой значимой отрасли специализированной медицины. Приведены основные результаты полученные в данной области за последние 50 лет.

Până în anul 1959 în Republica Moldova pacienții afectați de traumatisme erau tratați de medicii chirurghi conform posibilităților de pe atunci. Serviciul specializat în această direcție lipsea. În acea perioadă de timp pe teritoriul fostelor republici sovietice funcționau 20 de institute științifico-practice de acest profil, 5 institute analogice de protezare a aparatului locomotor, peste 50 de catedre de traumatologie și ortopedie în institutele de medicină (spre anul 1990 numărul lor a crescut până la 93), o mulțime de centre raionale și regionale de acest gen, multe complexe sanatoriale etc. O situație analogică era înregistrată în multe țări ale lumii. Aceste centre medicale specializate constituie un compartiment indivizibil al securității oricărui stat, mai ales în situații excepționale. Au fost dramatic simțite de populația moldovenească seismele din anii 1940, 1977, 1986, deoarece Republica Moldova se află într-o zonă seismologică activă.

În anul 1957 republica dispunea numai de 2 medici specialiști în traumatologie și ortopedie [10]: G. Egorov, la Spitalul invalizilor de război, și I. Chirnicanski – în componența corpului profesoral-didactic a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC). Prin urmare, posibilitățile chirurgiei de atunci în republică nu mai erau în stare să satisfacă marile exigențe ale timpului. Succesele științifice depășeau cu

mult problemele arzătoare ale practicii medicale la temă.

O personalitate neordinară și salvator de situație în republică a fost Nicolae Testemițanu, care a inaugurat “pe loc gol” acest extrem de important serviciu personal, începând cu doctoratul în problema osteosintezei a fracturilor osteoarticulare (1951). Pe parcursul anilor Domnia Sa, fiind medic-șef la Spitalul Clinic Republican, ulterior rector al ISMC, șef de catedră, ministru al sistemului de sănătate a deschis larg porțile pentru tinerii medici autohtoni spre Olimpul Traumatologiei și Ortopediei universale. Personal s-a implicat în elaborarea strategiei și realizarea acestui serviciu: a) în anul 1959 este deschisă prima secție specializată din republică (40 paturi) în cadrul Spitalului Clinic Republican; b) în anul 1962 a fost creată catedra Traumatologie, Ortopedie și Chirurgie de Campanie, în cadrul căreia s-a organizat reciclarea specialiștilor în ramură; c) în anul 1962 a fost inaugurat laboratorul de conservare și păstrare a țesuturilor alogene; d) în anul 1964 a fost dat în exploatare Spitalul Clinic Republican de Traumatologie, Ortopedie și Protezare, construit sub egida Domniei Sale. N. Testemițanu personal s-a preocupat intens de pregătirea specialiștilor la această disciplină: prin subordonatură, internatură, secundariat clinic, aspiratură, doctoran-

tură, reciclarea medicilor generaliști și a chirurgilor pasionați de această profesie (rezidențiatul de specialitate a fost legitimat în anul 1991), folosindu-se în acest scop bazele clinice locale și din cele mai prestigioase centre științifice din Moscova, Sankt Petersburg, Kiev, Harkov, Mensk, ulterior București, Iași, Cluj-Napoca, Craiova; mai târziu centre din Franța, SUA, Germania, Italia etc.

În scurt timp, în orașe și în majoritatea raioanelor republicii în staționare au fost deschise secții respective, în policlinici – cabinete de profil; în orașele mari – inclusiv puncte traumatologice. Considerabil au crescut posibilitățile de investigare a pacienților și potențialul cercetărilor științifice. Dispensarizarea pacienților cu afecțiuni ortopedice a devenit obligatorie pentru toate instituțiile în cauză. Astfel, prima etapă a strategiei programată de prof. N. Testemițanu a fost realizată. În anul 1990 în republică activau deja 300 de specialiști în ramură (în anul 1959 erau numai 5), funcționau 2600 de paturi specializate. A progresat considerabil și profesionalismul specialiștilor în domeniu. Fiecare oraș și centru raional era consultat, programat și la necesitate, de curatori-specialiști din clinicile ISMC. Din anul 1961 funcționează Asociația republicană a traumatologilor ortopezi (ATORM), inaugurată de asemenea prin inițiativa prof. N. Testemițanu.

Dirijarea serviciului nominalizat pe parcurs este asigurată de Ministerul Sănătății cu implicarea directă a specialiștilor de frunte (profesorii N. Gladârevski, Larisa Iacunin, I. Marin, S. Stamatin, V. Bețișor, F. Gornea, N. Caproș; P. Moroz – ortopedie pediatrică, A. Taran – combustiologie) și a Spitalului Clinic Republican de Traumatologie și Ortopedie (SCTO) conform legislației în vigoare. De asemenea, și-au adus aport esențial profesorii Șt. Vetrilă, M. Corlăteanu, I. Prisacari, P. Ciobanu, S. Pîslari, V. Remizov, Gh. Croitoru, Gr. Verega, conferențiarilor P. Pulbere, C. Cozub, A. Moraru, A. Manea, P. Țapu, I. Tofan, O. Pulbere, M. Darciuc, I. Vacarciuc, S. Ojog, A. Bețișor, N. Erhan, V. Vetrilă și mulți alți membri ai ATORM în calitate de șefi ai secțiilor specializate din orașele și raioanele republicii.

Nivelul de cunoștințe a specialiștilor la această specialitate este apreciat de Comisia de atestare a Ministerului Sănătății. De rând cu compartimentele tradiționale o amplă dezvoltare în republică au căpătat chirurgia mîinii, chirurgia plastică, aloplastia osteoarticulară, chirurgia oncoortopedică, chirurgia vertebrală, intervențiile chirurgicale la nervii magistrali a locomotorului; s-au lărgit posibilitățile

de folosire a dispozitivelor pentru osteosinteză, de implantare a endoprotezelor moderne, folosirii tehnicii microchirurgicale, endoscopice etc. A avansat mult colaborarea științifico-practică cu diferite centre internaționale de profil din Europa, SUA, Asia, Africa. Corpul profesoral-didactic prin lucrările sale publicate în ediții prestigioase (articole, monografii, manuale) și participarea la foruri de specialitate din multe țări a făcut Republica Moldova cunoscută în lume. Pe parcursul a peste 50 de ani în republică au avut loc 14 conferințe și 7 congrese naționale pe teme actuale în specialitate cu participare internațională, peste 420 de ședințe a ATORM (prezentări de management, științifico-practice, informații la zi, demonstrarea cazurilor clinice cu scop științifico-didactic, discutarea tezelor de doctorat – 38 și postdoctorat – 16, primirea noilor membri în Asociație etc). Impunătoare sunt invențiile autohtone în traumatologie și ortopedie, multe din ele apreciate cu medalii la expoziții internaționale. Prin urmare, școala basarabeană în Traumatologie și Ortopedie, inițiată de prof. N. Testemițanu, prodigios își realizează misiunea [1,2,3,4,5,6,7,8,9,11]. Cu regret, din motive bine cunoscute, nu s-a rezolvat etapa finală a strategiei programate de prof. N. Testemițanu – inaugurarea Institutului de Traumatologie, Ortopedie și Protezare în care era prevăzut un centru de importanță statală: perspectivele de dezvoltare a științei, instruirea studenților și rezidenților, menținerea și creșterea continuă a specialiștilor, recuperarea modernă a pacienților afectați de traumatisme și boli ortopedice, “Templu” de cultură profesionistă, “Stat major” în organizarea și dirijarea ajutorului medical și de tratament specializat sinistraților în caz de cutremure de pământ și a altor dezastre. Reieșind din strategia de dezvoltare și reformare continuă a medicinei primare și specializate în republică, sperăm că această rețineră în dezvoltarea serviciului dat va fi în timpul apropiat realizată, deoarece ea este o problemă arzătoare nu numai a Ministerului Sănătății, dar și a Conducerii Statului, Ministerului Apărării, Ministerului de Interne și a altor diviziuni guvernamentale și nonguvernamentale. Prin urmare, aceasta este o problemă a întregii societăți.

În acest context pare straniu tendințele unor demnitari, care consideră că Spitalul Clinic Republican Traumatologie și Ortopedie (50 de ani de activitate s-au împlinit în anul 2014) să fie lichidat (Ministerul Sănătății așa ceva nu acceptă!), iar compartimentele clinice să fie transferate în spitale polivalente. În acest unic centru specializat anual se efectuează peste

3500 din cele mai complicate intervenții chirurgicale ortopedo-traumatologice și se asigură consultații la peste 25000 de pacienți din toate localitățile republicii. Așa tendințe sunt dăunătoare și inadmisibile, ele contrazic principiile internaționale în această direcție. Nu trebuie de uitat, că acest centru de ortopedie și traumatologie împreună cu catedra-mamă, prezintă MATCA întregului sistem a medicinei specializate la această disciplină în republică. El este opera marelui savant, medic, cetățean și OM de Stat, Nicolae Testemițanu, care și-a jertfit sănătatea și viața pe altarul medicinei autohtone. Aportul dumnealui este la Superlativ apreciat de popor și înveșnicit postmortem de Istorie.

În această situație cea mai rațională rezolvare a problemei apărute comunitatea ortopezilor-traumatologi din republică consideră reintegrarea SCTO (cum a fost la inaugurare în anul 1964) cu localizarea serviciului reintegrat în localul Centrului de Protezare și recuperare ortopedică, în care teritoriul și spațiul imobil pentru aceasta este suficient. Prin aceasta, ponderea eficacității serviciului în cauză ar deveni incomparabil de avantajoasă pentru pacienți și instituțiile de vârf ale republicii, inclusiv pentru organele de finanțe; păstrarea corpului de specialiști unici în țară, a tradițiilor și experienței profesionale spectaculoase acumulate pe parcursul a jumătate de secol.

Coroana Britanică, în secolul XX a conferit titlul de Lord la 2 personalități proeminente în astfel de servicii. De asemenea, analogice personalități cu merite extraordinare în Traumatologie și Ortopedie din Rusia, Ucraina, Belarusi, România, Polonia, Ungaria, Cehoslovacia, Franța, Germania, SUA, Bulgaria, China, Austria, Japonia, Italia, Egipt etc., au fost "canonizate" de guvernele respective și comunitățile științifice cu înalte titluri statale și academice, iar după trecerea unora din ei în Eternitate, instituțiile respective le poartă numele.

Prin urmare, timpul și imperativul istoric din Tra-

umatologie-Ortopedie dictează necesitatea ca pe Emblema ATORM să fie imprimat numele prof. Nicolae Testemițanu (au expirat peste 28 de ani de la trecerea Dumnealui în Eternitate) – în semn de exprimare a recunoștinței noastre pentru meritele Sale magnifice în Traumatologia și Ortopedia Republicii Moldova.

Bibliografie

1. Gornea F., Marin I., Caproș N., Verega G., Țapu P., Tofan I., Ojog S., Moraru A., Vacarciuc I. Ortopedie și Traumatologie (ediția a doua). Chișinău, 2010, 588 p.
2. Marin I. Școala Nicolae Testemițanu și rolul ei în fondarea și dezvoltarea serviciului Traumatologie și Ortopedie în Republica Moldova. Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină, 2014; 20 (53): 13-15.
3. Marin I., Gornea F. Catedra Ortopedie, Traumatologie și Chirurgie în Campanie la 40 de ani. Chișinău, 2002, 16 p.
4. Marin I., Pulbere O., Caproș N., Ungureanu V. Pagini din Istoria Asociației științifice a Traumatologilor Ortopedi din Republica Moldova. Materialele celui de al VII Congres al Ortopezilor-Traumatologi din Republica Moldova „ATORM – 50 de ani”, Arta Medica, 2011; 2 (45): 9-10.
5. Marin I., Stamatina S., Pulbere P. Chirurgie de Campanie. Chișinău, 1977, 208 p.
6. Novacenco N. P. Ortopedia și Traumatologia. Chișinău, 1970, 272 p. (traducere din rusă de I. Marin, P. Pulbere, C. Cozub, M. Corlăteanu).
7. Stamatina S., Marin I., Pulbere P. Traumatologie și Ortopedie. Chișinău, 1993, 380 p.
8. Taran A., Trofăilă V. Instituția medico-sanitară Publică Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie: Ascensiunea Profesionalismului în Ortopedie și Traumatologie (studiu Documentar). Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2014; 2 (53): 5-8.
9. Trofăilă V. Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie la 50 de ani. Chișinău, 2014, 240 p.
10. Приказ Министра Здравоохранения СССР № 125-м, 12 августа 1957 год. О профилактике травматизма, улучшение травматологической и ортопедической помощи населению. Москва, 1957, 28 стр.
11. Тестемитану Н. А., Гладыревский Н. Л., Стрелецкий Б.С. Состояние и перспективы развития Травматологической и ортопедической службы в Молдавской ССР. Здравоохранение (Кишинев), 1964; 4: 3-5.

ТЯЖЕЛЫЕ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ I ТИПА

Афанасьев А.П., Комолкин И. А., Ледашева Т.А., Капрош Н.Ф.

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский
Университет Минздрава РФ,

ГБОУ ВПО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет
Минздрава РФ,

Кишиневский Государственный Университет Медицины и Фармации
им. «Николае Тестемицану»

Резюме

Проведено обследование и хирургическое лечение 125 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с тяжелыми деформациями позвоночника при нейрофиброматозе I типа. Хирургическое лечение проведено 109 пациентам, которые были разделены на три группы в зависимости от способа хирургического лечения. Проведен анализ результатов. Положительные результаты лечения получены при сочетании вентрального и дорсального спондилодеза.

Ключевые слова: дети, нейрофиброматоз I типа, кифосколиоз, хирургическое лечение деформации позвоночника.

Rezumat. Tratatamentul chirurgical al deformităților grave scolioțice în neurofibromatoza la copii

Au fost examinați și supuși tratamentului 125 de pacienți cu deformități grave scolioțice în neurofibromatoză tip I în vârstă de la 4-17 ani. De tratament au beneficiat 109 pacienți, care au fost repartizați în trei grupe în dependență de metoda aplicată. Rezultatele pozitive au fost obținute la combinarea intervențiilor chirurgicale efectuate din abord anterior și dorsal.

Cuvinte-cheie: neorofibromatoza, cifoscolioza, tratament chirurgical, deformități vertebrale

Summary. Surgical treatment with severe spinal deformities with neurofibromatosis

Carried out an examination and surgical treatment of 125 patients aged 4 to 17 years old with severe spinal deformities with neurofibromatosis type I. Surgical treatment was performed in 109 patients were divided into three groups depending on the method of surgical treatment. The analysis of the results. Positive treatment results obtained by the combination of the ventral and the dorsal spinal fusion.

Key words: children, neurofibromatosis type I, kyphoscoliosis and surgical treatment of spinal deformity

Введение. Ортопедические осложнения при нейрофиброматозе I типа (НФ-I) по данным разных авторов встречаются в 40-80%. Типичными ортопедическими проблемами при НФ-I является деформации позвоночника, деформации длинных трубчатых костей с развитием ложных суставов и другие локальные поражения костей скелета. Для него характерны патологические изменения в костной ткани, в частности позвоночника, встречаемые от 8 до 60%, которые в 20-40% случаев имеют прогрессирующее тяжелое течение. В структуре сколиозов НФ занимает не последнюю роль, составляя от 1 до 8%.

Целью работы являлось повышение эффективности хирургического лечения тяжелых деформаций позвоночника различной локализации у детей с НФ-I.

Материал и методы. Наш материал основан на анализе результатов обследования и лечения 125 детей в возрасте от 4 до 17 лет. Девочек было 78, мальчиков – 47. Диагноз НФ-I был установ-

лен по двум и более критериями диагностики этого заболевания (поражение скелета, светлоржавые пятна, нейрофибромы, первая степень родства, интергенозные пятна, пятна Лиша). У всех детей имелась тяжелая деформация позвоночника, в 7 случаях она сочеталась с деформацией и образованием ложного сустава костей голени и предплечья, тяжелой воронкообразной деформацией грудной клетки.

Деформация позвоночника чаще выявлялась в возрасте 4-5 лет, быстро прогрессировала, достигая к 10-12 годам IV степени. Проводимое консервативное лечение у большинства больных оказалось неэффективным.

Величина сколиотической деформации составила от 50° до 175°, при наибольшей частоте от 75° до 90°. Кифотическая деформация в среднем составила 84°. Общими особенностями деформации позвоночника у детей при НФ-I было быстрое её прогрессирование, разнонаправленность короткой (олигосегментарной) дуги ис-

кривления, отсутствие или слабовыраженность компенсаторных дуг. При лучевом исследовании позвоночника отмечалась локальная дистрофия костной ткани, остеопороз, вогнутость стенок тел позвонков (скаллопинг), неравномерность позвоночного канала, расширение межпозвоночных отверстий, наличие кифотического компонента.

Наиболее частой локализацией деформации позвоночника был грудной отдел – у 102 пациентов. Направленность дуги искривления: левосторонняя – 39, правосторонняя – 60, комбинированная – 3. Характерным для этой деформации было короткая (олигосегментарная) кифосколиотическая дуга искривления, при этом кифотический компонент встречался в 71 случае. Помимо выше перечисленных характеристик, отмечалась дистрофия реберных концов на уровне деформации по типу «сосулек или острых карандашей».

Для 18 пациентов дистрофический процесс имелся в грудопоясничном отделе. Направленность преимущественно была левосторонней (12 наблюдений). Во всех случаях имелась схожесть клинического течения и изменений в позвонках как при поражении позвоночника в грудном отделе. Отмечалась более выраженная торсия позвонков на короткой дуге искривления, дистрофия задних отрезков нижних ребер и более выраженная декомпенсация деформации позвоночника.

Деформация позвоночника при НФ-1 в поясничном отделе наблюдалась в 3 случаях. Типичным для этого варианта являлась крутая короткая дуга искривления, с выраженной альтернирующей ротацией, торсией, вплоть до подвывиха позвонков и выраженным остеопорозом позвонков. Имелся выраженный перекокс таза с декомпенсацией искривления позвоночника, появление неврологических нарушений.

Шейный отдел поражался в 2 случаях. Для этой локализации дистрофического процесса характерно исключительно быстрое прогрессирование деформации позвоночника, при этом кифотический компонент деформации доминировал. Рано появлялись неврологические нарушения. При лучевом исследовании – ярко выраженная локальная дистрофия 3-4 позвонков, вплоть до их лизиса и разрушения, развитие гиперкифоза.

Хирургическое лечение проведено 109 пациентам в возрасте от 6 до 17 лет. Средний возраст оперированных больных составил 11,7 лет.

Хирургическое лечение, проведенное пациентам, можно разделить на три группы:

1. Одномоментная коррекция и стабилизация позвоночника инструментарием Харрингтона, а

также с галлотракцией по методу Харрингтона-Люка с дорсальным спондилодезом – 47 больных (архивный материал).

2. Комбинированный трехкомпонентный вариант хирургического лечения детей со сколиозом по Ю.И. Позднику (42 пациента), который включал в себя:

- дискэктомия, вентральный спондилодез;
- кранио-тибиальное скелетное вытяжение в течение 20-40 суток;
- коррекцию и стабилизацию сколиоза многоопорным эндокорректором.

3. Комбинированное вмешательство на вентральных и дорсальных отделах с использованием инструментария CDI (20 пациентов). Величина деформации позвоночника у детей во всех трех группах была примерно одинаковой (88°, 91°, 89° соответственно).

Результаты: Результаты лечения прослежены в сроки от 1,5 до 20 лет. В первой группе оперативная коррекция деформации позвоночника составила от 15 до 50° (в среднем $32 \pm 1,5\%$ от исходной величины). В дальнейшем у большинства пациентов происходила значительная потеря коррекции от 50% и более на фоне различных осложнений (нестабильность металлоконструкции, псевдоартрозы, воспалительные осложнения). Дорсальный спондилодез сформировался только в 16 случаях. Значительно лучшие показатели были получены во второй группе: коррекция деформации позвоночника – 25-84° (в среднем $50,1 \pm 1,59\%$). В дальнейшем у большинства больных (39) сформировался вентральный и дорсальный спондилодез. Потеря полученной коррекции составила от 0 до 80%, в среднем 35-40%. Следует отметить, что потеря коррекции наблюдалась в основном у детей с незавершенным ростом. Характерным было смещение крюков, чаще верхних, прогрессирование дистрофических процессов в позвонках. Наилучшие результаты были получены в третьей группе. Коррекция деформации позвоночника достигала от 30 до 80° (в среднем $52,4 \pm 2,2\%$ от исходной величины). Наиболее существенная коррекция была получена у больных с грудопоясничной и поясничной локализацией деформации. Отдаленные результаты лечения показали наличие стабильности полученной коррекции. Потеря коррекции составляла от 5 до 35°. Во всех случаях сформировался вентральный и дорсальный спондилодез. Лучшие показатели имелись у больных с транспедикулярной фиксацией позвоночника. Коррекция кифотического компонента была в пределах 30-80%, в среднем – $45 \pm 1,4\%$.



Фото и спондилограмма Ш., 12 лет до операции



Фото и спондилограмма Ш., 13 лет после операции

Заключение: Приведенные данные показывают общность дистрофических процессов в костной ткани и ряд особенностей в зависимости от локализации поражения у пациентов с тяжелыми деформациями позвоночника при НФ-1. Имеется необходимость дифференцированного подхода к выбору и тактике лечения с учетом локализации деформации позвоночника при НФ-1. Определяющей особенностью в тактике оперативного лечения являлись дистрофические изменения в позвоночнике. Наилучшие результаты лечения получены в третьей группе. Данная методика хирургического лечения тяжелых деформаций позвоночника у детей

при НФ-1 (с комбинированным вмешательством на вентральных и дорсальных отделах позвоночника, скелетным вытяжением и использованием транспедикулярной фиксации), позволяет добиться эффективной и безопасной коррекции, снизить до минимума риск неврологических осложнений, получить долгосрочный, стабильный результат.

Литература

1. Абальмасова Е.А., Бунятов Р.Н. Сколиоз при нейрофиброматозе //Актуальные вопросы травматологии и ортопедии: Сб. трудов ЦИТО: Вып.22. – М., 1980. – С. 26-29.
2. Афанасьев А.П. Хирургическое лечение детей

с деформацией позвоночника при нейрофиброматозе: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 156 с.

3. Михайловский М.В., Зайдман А.М., Лебедева М.Н. Хирургическая коррекция деформаций позвоночника при нейрофиброматозе. Опыт применения CDI. // Хирургия позвоночника – 2008. - №3. - С. 8-15.

4. Поздникин Ю.И. Хирургическая коррекция деформаций позвоночника при системных заболеваниях // Вестн. травматол. ортопед. – 1996. - № 4. – С.7-11.

5. Фищенко В.Я., Улещенко В.А., Вовк Н.И. Сколиоз на почве нейрофиброматоза // Ортопед. травматол. – 1981. - № 12. – С. 23-27.

6. Betz R.R et al. Scoliosis surgery in neurofibromatosis //Clin. Orthop. – 1989. –Vol.245, N8. - P. 53-56.

7. Crawford A.H. Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children //Clin. Orthop. – 1989. Vol.245. - P. – 29-42.

8. Durrani A.A., Crawford A.H., Choudhry S.N. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1 //Spine. – 2000. – Vol. 25, N1. – P. 69-75.

9. Holt R.T., Johnson J.R. Cotrel-Dubouset instrumentation in neurofibromatosis spine curves. A

preliminary report //Clin. Orthop. – 1989. - Vol.245. – P.19-23.

10. Joseph K.N., Boven J.R., Mc Even G.D. Unusual orthopedic manifestations of neurofibromatosis //Clin. Orthop. – 1992. Vol.278. - P. – 17-28.

11. Kim H.W., Weinstein S.L. Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis //Spine. - 1997. – Vol. 22, N23. - P. 2770-2776.

12. Metz-Stavenhagen P. Operative Behandlung von Scoliosen und Scoliokyphosen bei Patienten mit Neurofibromatosis Recklinghausen: Klinische und rontgenologische Ergebnisse von 50 Fallen. – Bonne: Diss., 1985. – 109 p.

13. Parizini P. and al. Surgical correction of dystrophic spinal curves in neurofibromatosis. A review 56 patients // Spine – 1999. – Vol.24, N21. - P. 2247-2253.

14. Vandenbroucke J. and al. Dystrophic kyphoscoliosis in neurofibromatosis type I: a report of two cases and review of the literature //Eur. Spine J. – 1997. – Vol.6, N4. - P. 273-277.

15. Wilde P.H., Upadhyay S.S., Leong J.C. Deterioration of operative correction in dystrophic spinal neurofibromatosis //Spine – 1994. – Vol.19, N11. - P. 1264-1270.

SCOLIOZA ADULTULUI: PARTICULARITĂȚI CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI TRATAMENT COMPLEX

Nicolae Caproș¹, Ana Cimil¹, Aurel Bodiul², Andrei Olaru¹, Grigore Zapuhliș²,
Petru Cojocaru², Andrei Usafii¹,

¹Catedra Ortopedie și Traumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu", Republica Moldova,

²Catedra Neurochirurgie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Tel: 022-34-63-97, Tel:069137161

Rezumat

Scopul studiului a constat în evaluarea particularităților clinico-diagnostice și rezultatelor tratamentului complex la 50 de pacienți cu scolioză adultului. În conformitate cu criteriile de diagnostic, 32 pacienți au fost cu scolioză degenerativă primară (I tip), 7 pacienți cu scolioze idiopatice cu creșterea osoasă finisată (tip II), care au beneficiat de intervenții chirurgicale de endocorecție vertebrală și 11 pacienți cu scolioză degenerativă secundară (tip III). Analiza rezultatului tratamentului complex al bolnavilor maturi cu diformități scoliotice operați au menționat îmbunătățirea calității vieții pe toți indicii funcționali practic la toți pacienții cu trecerea lor într-o clasă funcțională mai înaltă. O deosebită importanță a avut sistemul de reabilitare complex elaborat pentru reabilitarea medico-socială bolnavii cu dereglări neurologice în diformități scoliotice avansate asociate cu dereglări cardio-respiratorii.

Cuvinte-cheie: scolioză, endocorecție vertebrală, kinetoterapie, stenoză lombară

Summary. Adult scoliosis: clinical-diagnostic characteristics and complex treatment

The aim of this study was to assess the clinical features and treatment outcomes in 50 patients with adult scoliosis. According to diagnostic criteria, 32 patients were with primary degenerative scoliosis (I type), 7 patients - with idiopathic scoliosis with bone growth structures (II), which benefited from endocorection spinal surgery and 11 patients with secondary degenerative scoliosis (type III). Analysis of complex treatment of adult patients with scoliotic deformities mentioned quality in all functional indices in all patients with their transition to a higher functional class. Of special importance

was the rehabilitation system developed for medical and social rehabilitation of patients with neurological disorders in advanced scoliotic deformities associated with cardio-respiratory disorders.

Key word: scoliosis, endospinal correction, kinetotherapy, lumbar stenosis

Резюме. Сколиоз у взрослых: Клинико-диагностические особенности и комплексное лечение

Цель исследования в анализе результатов лечения 50 больных со сколиотическими деформациями у взрослых. Исходя из диагностических критериев, 32 пациента были с первичным дегенеративным сколиозом (I тип), 7 больных с идеопатическим сколиозом с завершённым ростом (II тип), и 11 больных с вторичным дегенеративным сколиозом (III тип). Анализ результатов лечения показал значительное улучшение качества жизни практически у всех больных. Особое значение для восстановительного лечения этой группы больных имеет комплексная реабилитация, особенно при наличии неврологической симптоматики.

Ключевые слова: сколиоз, эндокоррекция позвоночника, лечебная гимнастика, поясничный стеноз

Introducere. Conform datelor lui Schwab F. (2005), incidența scoliozei la adulți constituie cca 32%. Scolioza adultului se definește prin deformația coloanei vertebrale în plan frontal cu unghiul deformației mai mult de 10° și creșterea osoasă finisată [1].

Clasificarea contemporană a diformităților scoliotice la adulți include 3 tipuri: I tip – scolioza degenerativă primară (de novo), tipul II – scolioza idiopatică progresantă, tipul III – diformități secundare a coloanei vertebrale ca sindrom în diferite patologii ale aparatului locomotor cu excluderea proceselor osoase metabolice. În practica medicală se întâlnește mai des tipul I de scolioză a adultului, deoarece în toate 3 tipuri de scolioză se apreciază schimbări degenerative ale coloanei vertebrale, ce determină tabloul clinic al acestor patologii [2,3].

Scolioza adultului diferă principial de diformitățile scoliotice la copii și adolescenți, unde manifestarea clinică principală este deformația cosmetică a coloanei vertebrale și toracelui ale pacientului. Scolioza adultului se caracterizează prin prezența sindromului algic vertebral de diferit caracter și intensitate în asociere cu dereglări neurologice de diversă gravitate. Diagnosticarea patologiei date este anevoiasă din cauza diversității simptomelor clinice și datelor imagistice, iar manifestările neurologice sunt atașate altor perturbări ale coloanei vertebrale, ceea ce împiedică aprecierea corectă a tacticii de management și întârzie tratamentul oportun [3-5].

Scopul studiului a constat în evaluarea particularităților clinico-diagnostice și rezultatelor tratamentului complex în scolioza adultului.

Material și metode. În studiu au fost incluși 50 de pacienți cu vârsta medie de 37,4±5,8 de ani cu scolioză adultului. În conformitate cu criteriile de diagnostic, 32 pacienți au fost cu scolioză degenerativă primară (I tip), 7 pacienți cu scolioze idiopatice cu creșterea osoasă finisată (tip II), care au beneficiat de intervenții chirurgicale de endocorecție vertebrală și 11 pacienți cu scolioză degenerativă secundară

(tip III). La 15 pacienți a avut loc asocierea scoliozei adultului cu hernie de disc, cu spondilolisteză la 8 și la 17 cu stenoză mixtă la nivel toracic și lombar. Toți pacienții au fost examinați conform clinicii și criteriilor imagistice. Pacienților cu hernie de disc, stenoză vertebrală li s-a efectuat examen prin tomografie computerizată (CT) și imagistică prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). S-a apreciat timpul apariției diformității scoliotice, vârsta, localizarea curbării primare, prezența curbării secundare și altor patologii ortopedice ca indezvoltarea membrilor inferioare, asimetria bazinului. Radiologic s-a apreciat mărimea unghiului și orientarea apexului diformității scoliotice, prezența deplasării vertebrale în laterolistează. La examenul radiologic, TC și RMN s-a apreciat prezența proceselor degenerative în discurile intervertebrale, sclerozei subchondrale vertebrale și spondiloartritei, instabilității segmentare și laterolistezei, spondilozei diformante, stenozei canalului rahidian sau canalelor radiculare.

Rezultate și discuții: Mărimea diformității scoliotice după Cobb a alcătuit în poziție ortostatică în medie 12,2±1,4° pentru I lot, 42,4±2,3° în lotul II și 14,3±0,8° în lotul III. La toți pacienții s-a depistat deplasarea laterală vertebrală (laterolistează) la o vertebră sau câteva nivele. Orientarea apexului diformității scoliotice spre dreapta s-a depistat în 24, spre stânga – în 26 cazuri.

În aprecierea radiologică s-a apreciat păstrarea balanței coloanei vertebrale deasupra bazinului. În majoritatea cazurilor (82%) scolioza adultului era decompensată static, diformitățile erau rigide, din care cauză puteau fi corijate foarte puțin la teste funcționale. Compensarea statică a trunchiului în raport cu bazinul s-a apreciat nu numai în plan frontal dar și sagital. Bolnavii manifestau formarea unor hiperlordoze lombare în segmentele L2-L3-L4 la 16 pacienți. Hipercifoza lombară s-a depistat la 4 pacienți, în rest curbura fiziologică era în limitele normei. La pacienții în vârstă de peste 50 ani erau prezente semnele de osteoporoză vertebrală. Prin examen CT și RMN

s-au confirmat procesele degenerativ-distrofice vertebrale, se aprecia torsia și localizarea stenozei vertebrale. Bolnavii prezentau acuze de dureri în coloana vertebrală cu iradiere în membrele inferioare până la nivelul articulațiilor genunchiului și gleznei. Sindromul algic se prezenta prin caracter cronic cu acutizări frecvente. Sindromul algic era condiționat de procese degenerativ-distrofice în articulațiile zigoapofizare cu hipertrofia capsulei articulare și dislocarea articulară. Durerea permanentă în formă de lumboischialgii s-a manifestat în 85% cazuri. La bolnavii adulți cu scolioze idiopatice sindromul algic avea caracter de durere spondilozică cu intensificări după eforturi fizice.

Deregări neurologice au fost depistate la 27 pacienți. La ei se aprecia claudicație intermitentă, dereglări în sfera reflectorie manifestate prin hiporeflexie sau areflexie în regiunea tendonului achilian și reflexelor rotuliene, simptome pozitive de elongație radiculară Lassegue, Bonnet, Chavany. La 12 bolnavi s-au depistat perturbări ale funcției organelor pelviene, condiționate de stenoza degenerativă a canalului rahidian. Clinica de instabilitate vertebrală s-a apreciat la 6 bolnavi. La acești pacienți s-au efectuat radiografii funcționale de flexie-extensie a trunchiului, iar pentru aprecierea laterolistezei s-au efectuat radiografii funcționale cu înclinarea laterală a trunchiului. Regiunea de instabilitate vertebrală în majoritatea cazurilor era situată în segmentele L2-L3. Sindromul algic apărea la bolnavi în poziția verticală cu iradiere pe partea anterioară a coapsei și regiunea inghinală cu ameliorare în poziție orizontală sau poziții acomodată de pacient.

Efectuarea intervențiilor chirurgicale în scolioze la adulți prezintă un risc deosebit, condiționat de pierderea capacităților plastice ale coloanei vertebrale și țesuturilor paravertebrale. La efectuarea intervențiilor chirurgicale în diformitățile scoliotice la adulți necesită a considera și patologia concomitentă a altor organe și sisteme. O problemă greu de realizat prezintă corecția formelor rigide ale diformităților scoliotice la maturi. Spre deosebire de copii și adolescenți, unde perturbările funcției organelor interne au un caracter funcțional, la bolnavii maturi aceste schimbări în urma stabilizării diformității coloanei vertebrale și toracelui au caracter organic și se corijază greu, chiar și după cele mai eficiente intervenții chirurgicale. În același timp corijarea diformităților coloanei vertebrale și toracelui în timpul intervenției chirurgicale schimbă topografia organelor interne, deja adaptată la poziția inițială a scheletului deformat. Acești factori pot influența negativ decurgerea perioadei postoperatorii la acești bolnavi, fapt ce necesită a fi luat în considerație la planificarea preoperatorie. Indicații la tratamentul chirurgical al scoliozelor la adulți au

servit: prezența diformității scoliotice, progresarea diformității în urma proceselor degenerativ-distrofice cu îngustarea canalului rahidian și orificiilor neurale, prezența sindromului algic vertebral de lungă durată, asocierea diformității scoliotice cu hernia discului intervertebral, asocierea cu spondilolisteză degenerativă sau progresarea simptomaticei ortopedice vertebrale și neurologice la bolnavii cu scolioză asociată cu spondilolisteză displazică la adulți.

La bolnavii cu diformitate scoliotică asociată cu hernie de disc cu simptomatice radiculară, dereglări de statică și mers s-au efectuat operații de înlăturare a herniei discale prin abord interlaminar cu sau fără fasetectomie parțială sau prin hemilaminectomie.

În scoliozele asociate cu stenoză și simptomatice neurologice de diferită gravitate și sindrom algic vertebral pronunțat au fost indicate intervenții chirurgicale de decompresie ale elementelor sacului dural prin hemilaminectomie unilaterală la nivelul unuia sau a mai multor segmente vertebrale sau hemilaminectomii decompressive la diferite nivele efectuate din abord posterior în formă de careuri de șah și elemente de reconstrucție a canalului rahidian. În stenoza vertebrală avansată pe fon de diformități scoliotice au fost indicate laminectomii decompresiv-reconstructive, în cazuri unice cu decompresia orificiilor neurale.

În diformității scoliotice ale adultului complicate cu mielopatii discirculatorii s-au efectuat elemente de decompresie medulară la vârful diformității scoliotice, care cuprindea câteva segmente vertebrale cu remodelarea canalului rahidian pe partea concavă. Deoarece medula spinală în timpul torsiei vertebrale este deplasată spre partea concavă a diformității scoliotice și în majoritatea cazurilor nu corespunde liniilor apofizelor spinoase, fapt ce necesită a fi luat în considerație pentru prevenirea lezării intraoperatorii a măduvei spinării sau traumatizării pleurei parietale. Aceste intervenții chirurgicale necesită a fi efectuate cu o deosebită precauție.

La efectuarea intervențiilor chirurgicale în diformități scoliotice la adulți în asociere cu stenoză am folosit abordul unilateral și metoda modificată de decompresie a structurilor vasculo-nervoase medulare. Procedul constă în scheletarea părților dorsale ale coloanei vertebrale unilateral, efectuarea laminectomiei decompressive cu fasetectomie și înlăturarea structurilor osoase posterioare implicate în stenoză din același abord unilateral. De obicei, această intervenție se efectuează cu scheletarea apofizelor spinoase, lamelor și apofizelor articulare bilateral, ceea ce duce la traumatizarea suplimentară a țesuturilor moi, mărirea hemoragiei intraoperatorii, duratei intervenției chirurgicale și riscului complicațiilor septice postoperatorii. Intervenția chirurgicală este mai bine tole-

rată de pacient, timpul de reabilitare postchirurgicală este mai scurt cu posibila verticalizare a pacientului la a 2-3-a zi și o reabilitare medico-socială mai scurtă.

La dezvoltarea clinicii mielopatiei compresive în diformități scoliotice la adulți un rol important revine schimbărilor degenerativ-distrofice pe fondal de creștere a diformității scoliotice. Momentul declanșator de dereglări neurologice severe la acești pacienți poate fi traumatismul neînsemnat, surmenajul, pierderea ponderală datorită maladiilor intercurrente ale organelor interne. Dereglările neurologice la bolnavii cu mielopatie compresiv-discirculatorie s-au dezvoltat în termeni de la câteva săptămâni până la câteva luni. La acești pacienți se menționa: scăderea forței musculare până la clinica de parapareză inferioară sau paraplegie spastică cu dereglări de sensibilitate și trofice. Noi pledăm pentru înlăturarea chirurgicală a factorului compresiv în mielopatiile compresive discirculatorii vertebrale, condiționate de diformități scoliotice, prin intervenții la curbura primară sau compensatorie cu o prealabilă pregătire preoperatorie timp de 3-5 zile, cu folosirea preparatelor reologice și neuroprotectoare. Această perioadă este suficientă pentru investigarea detaliată a pacientului (examen clinic, paraclinic, imagistic) și aprecierea corectă a nivelului diformităților vertebrale, la care necesită a fi efectuată intervenția chirurgicală.

De menționat, că în diformitățile scoliotice grave cu torsia pronunțată, aprecierea nivelului de efectuare de decompresie și reconstrucție vertebrală nu este atât de simplu din motivul torsiei pronunțate a coloanei vertebrale și corelațiile topografice ale toracelui, ce schimbă vădit rezultatele explorării imagistice. În acest caz este bine venită efectuarea examenului tomografic prin 3D-reconstrucție, CT – mielografie sau RMN – cu substanță de contrast.

Eficiența tratamentului pacienților cu diformități scoliotice la adulți depinde nu numai de reușita intervenției chirurgicale efectuate, dar și de măsurile de reabilitare postoperatorie. Măsurile de reabilitare necesită de a fi individualizate și adaptate conform vârstei pacientului, dezvoltării fizice, patologiilor somatice asociate, duratei, gravității abordului operației, tipului și duratei intervenției chirurgicale efectuate. Un rol important în complexul de reabilitare al pacienților cu diformități scoliotice la adulți revine măsurilor de profilaxie a complicațiilor postoperatorii, înlăturarea stress-ului operațional, compensarea hipochineziei, restabilirea actelor fiziologice controlate de micțiune și defecație. Pentru aceasta în perioada postoperatorie precoce (primele 1-5 zile) au fost indicate antibioterapie, anticoagulante și dezagregante, preparate anticholinesterazice și reologice. Am efectuat profilaxia dereglărilor funcției vezicii urinare, parezei in-

testinale, flebotrombozelor, hipotrofiei și atoniei musculare prin indicația gimnasticii respiratorie, kinoterapiei și procedurilor fizioterapeutice. Începând cu primele zile la unii bolnavi în secția terapie intensivă am indicat exerciții de mobilizare în pat, gimnastică curativă a membrelor superioare și inferioare, gimnastică respiratorie și tonizare generală. În perioada postoperatorie tardivă (5-12 zile) s-au indicat exerciții pentru pregătirea ridicării din pat, mărirea toleranței musculare la eforturi fizice, antrenamentul poziției ortostatice al pacientului și reluarea mersului. Scopul măsurilor de reabilitare în această perioadă a fost axat pe îmbunătățirea proceselor reparative în plagă, ameliorarea stereotipului poziției ortostatice, mersului, restabilirea funcției de suport a coloanei vertebrale, includere a diferitor grupe de mușchi ale spatelui, membrelor inferioare în acte simple de locomoție, antrenarea mușchilor spatelui, membrelor inferioare pentru efectuarea mișcărilor active. În dependență de volumul chirurgical efectuat am mărit timpul verticalizării și menținerii poziției ortostatice de la 3-5 min până la 20-30 min pe zi.

La bolnavii cu dereglări neurologice s-au efectuat măsuri de înlăturare a consecințelor compresiei medulare și de mărire a stabilității coloanei vertebrale, de familiarizare a pacientului cu mișcări active de adaptare psihologică și habituală. S-au indicat poziții de ședere în pat de la 3-5 min până la 20-30 min pe zi. Pentru restabilirea mersului sau folosit dispozitive ortopedice (cadranul ortopedic, cadranul ortopedic cu roți, cărje). Pentru întărirea mușchilor trunchiului și membrelor, crearea unui corset muscular puternic și desăvârșirea deprinderilor de locomoție și compensarea maximală a funcției motorie dereglate sau pierdute, am indicat un complex individualizat de exerciții kinoterapeutice, masaj a trunchiului și membrelor și proceduri fizioterapeutice (magnetoterapie, electroforeză cu analgetice și glucocorticoizi, electrostimularea mușchilor membrelor inferioare, amplipuls-terapie).

Scopul măsurilor de reabilitare la etapa reziduală a fost readaptarea pacientului la eforturi habituale și profesionale, întărirea mușchilor trunchiului și membrelor inferioare, desăvârșirea deprinderilor de auto-deservire, mersului și restabilirea deplină a funcției motorie a membrelor. La bolnavii operați s-a menționat îmbunătățirea stării funcționale a aparatului locomotor în baza a 10 indici funcționali: intensitatea sindromului algic, capacitatea deplasării sinestătătoare, folosirea dispozitivelor de deplasare și suport adăugătoare, stabilitatea coloanei vertebrale, dereglarea funcției măduvei spinării și radiculare, calitatea vieții, efectuarea funcțiilor motorii, statutul psihoemoțional, corecția diformității și autoaprecierea rezultatului tratamentului chirurgical.

Concluzii:

1. Diformitățile vertebrale la bolnavii maturi sunt asociate de dezvoltarea stenozei vertebrale, mielopatiei discirculatorie, manifestând semne de dereglări neurologice de diferit grad.

2. În scoliozele avansate complicate cu mielopatie compresiv-discirculatorie este indicată intervenția de decompresie medulară la apexul curburii prin laminectomie cu reconstrucția canalului rahidian.

3. Tratamentul de elecție al formelor severe de scolioză rămâne corecția chirurgicală a deformației scoliotice a coloanei vertebrale, ce permite micșorarea unghiului deformațiilor scoliotice, corecția poziției pulmonare, a cordului și vaselor.

4. Eficacitatea tratamentului chirurgical este apreciat nu numai prin datele cosmetice obținute dar și restabilirea funcției organelor vitale.

5. O deosebită importanță îi revine sistemului de reabilitare complex pentru recuperarea medico-socială la bolnavii cu diformități scoliotice avansate asociate cu dereglări neurologice și cardio-respiratorii.

Bibliografie

1. Vital J., Biot B., Vadier F. Scoliose idiopathique de l'adulte. *Encycl Méd Chir. Appareil locomoteur*, 2002, 15, 24.

2. Schwab F. Adult scoliosis: prevalence, SF-36, nutritional parameters in elderly volunteer population. *Spine*, 2005, 30 (9):1082-85.

3. Takahashi S., Delecrin J., Passuti N. Surgical treatment of idiopathic scoliosis in adults: an age-related analysis of outcome. *Spine*, 2002, 27:1742-48.

4. Oskouian R., Shaffrey C.. Degenerative lumbar scoliosis. *J. neurosurg. Clin N Am*, 2006, 17(3):299-315.

5. Aebi M. The adult scoliosis. *Eur Spine J.*, 2005, 14:925-48.

TERAPIA CELULARĂ ÎN TRATAMENTUL CIROZEI HEPATICE PRIN PRISMA UNOR PARAMETRI BIOCHIMICI (Reviu)

Mariana Jian^{1*} – doctorand,

Oleg Slivca¹ – doctorand,

Viorica Sarmaniu¹ – masterand,

Olga Macagonova¹ – doctorand,

Nacu Viorel¹ – dr. hab., prof. univ.

¹Laboratorul Inginerie Tisulară și Culturi Celulare,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

E-mail: marianajian@yahoo.com Tel: +37322205324; + 373068974524

Rezumat

Ciroza hepatică a fost considerată o boală ireversibilă, deoarece este aproape imposibil de a substitui țesutul fibrotic aplicând tratamentele convenționale. Astfel, descoperirea unei metode eficiente de tratament a cirozei ficatului este un imperativ al timpului. În prezent se conturează o nouă strategie terapeutică ce presupune utilizarea celulelor stem, acestea reprezintă celule nespecializate capabile de a se diferenția într-o varietate de celule, inclusiv hepatocite. În lucrarea de față sunt colectate informații referitoare la funcția metabolică a ficatului, sindroamele metabolice evidențiate în ciroza hepatică și parametrii biochimici ce suferă remanieri la instaurarea acesteia, cât și modificările acestor parametri după tratamentul cu celule stem. Nivelul schimbărilor patologice în ficat este evaluat în urma studierii unor parametri ai metabolismului proteic, lipidic, glucidic, precum și al markerilor fibrozei hepatice. Studiile recente au relevat că terapia celulară determină o majorare a funcției de secreție a ficatului, o diminuare a citolizei, precum și o ameliorare în menținerea homeostazei glucozei. La infuzia cu celule stem din sângele periferic s-a observat un nivel semnificativ mai ridicat de colesterol și trigliceride la pacienți cu ciroză hepatică decompensată și o îmbunătățire a profilului lipidic.

Cuvinte-cheie: ciroza hepatică, celule stem, fibroză, regenerare, metabolism

Summary. The cell therapy in treatment of liver cirrhosis in terms of biochemical parameters

The liver cirrhosis was considered an irreversible disease, because it is almost impossible to reverse the changes of fibrosis applying conventional treatments. The discovery of effective methods of treatment of liver cirrhosis is an imperative of the time. Currently seems to be a new therapeutic strategy that involves the use of stem cells, that are unspecialized cells capable to differentiate into a variety of cells, including hepatocytes. In this study is collected information about the metabolic function of liver, the metabolic syndromes shown in cirrhosis and biochemical parameters changed in its

establishment as well as changes in these parameters after treatment with stem cells. The level of pathological changes in the liver is evaluated by studying of the parameters of protein metabolism, lipid, carbohydrate, and markers of liver fibrosis. Recent studies have shown that the cell therapy has caused a stimulation of the secretion function, a reduction of the hepatic cytolysis, and improvement in the maintenance of normal glucose homeostasis. After the infusion of peripheral blood stem cells was observed significantly higher levels of cholesterol, triglycerides in patients with decompensated cirrhosis and an improved lipid profile.

Key words: liver cirrhosis, stem cells, fibrosis, regeneration, metabolism

Резюме. Клеточная терапия в лечении цирроза печени через призму некоторых биохимических параметров

Цирроз печени считается необратимой болезнью, из-за невозможности изменения фиброза применив обычные методы лечения. Открытие эффективных методов лечения цирроза печени необходима. В настоящее время развивается новая терапевтическая стратегия которая предполагает использование столовых клеток, что являются неспециализированными клетками, способные дифференцироваться в различные клетки, включая гепатоциты. В данной работе собраны сведения о метаболической функции печени, метаболических синдромах при циррозе и о изменении биохимических показателей в циррозе, а также изменения этих параметров после лечения стволовыми клетками. Уровень патологических изменений в печени оценивается путем изучения параметров метаболизма белка, липидов, углеводов, и маркеров фиброза печени. Недавние исследования показали, что клеточная терапия вызвала стимуляцию функции секреции, сокращения печеночного цитолиза, и поддержании нормального гомеостаза глюкозы. После инфузии стволовых клеток периферической крови наблюдались значительно более высокие уровни холестерина, триглицеридов у больных с декомпенсированным циррозом и улучшение липидного профиля.

Ключевые слова: цирроз печени, стволовые клетки, фиброз, регенерация, метаболизм

Introducere

Cirozele hepatice de diversă etiologie sunt afecțiuni cronice frecvent întâlnite și extrem de periculoase, numărul cărora este în creștere permanentă în majoritatea țărilor [12, 35, 40, 42]. Conform datelor statistice Moldova este lider mondial după mortalitatea de ciroză hepatică. Anual, în Moldova, sunt înregistrate aproximativ 5.000 de persoane cu hepatită cronică și ciroză hepatică, 200 de oameni devin invalizi, iar peste 2.000 își pierd viața din cauza complicațiilor [49]. Transplantul de ficat este singura modalitate existentă pentru tratarea cirozei hepatice decompensate. Mai mulți factori, cum ar fi numărul de donatori mic, riscurile operative, complicațiile asociate cu respingerea, utilizarea de medicamente imunosupresoare, precum și costurile înalte, fac această strategie la dispoziția a unui număr limitat de oameni. Cu o creștere destul de mare în rata mortalității pacienților cu afecțiuni hepatice la nivel mondial, există nevoia de a căuta un instrument terapeutic alternativ, care poate combate limitările sus-menționate și va servi ca o terapie de susținere în managementul bolilor de ficat [17]. Astfel, conturarea unei noi strategii terapeutice în direcția soluționării problemei date este iminentă. Transplantarea hepatocitelor în cazurile hepatopatiilor în decursul ultimelor decenii este considerată ca o metodă terapeutică de perspectivă [8, 27, 32, 42], care precede transplantul de ficat ortotopic [46] și prezintă o etapă premergătoare a unei proceduri chirurgica-

le în temeiul disponibilității tehnice, reversibilității și posibilității de utilizare a celulelor unui donator pentru mai mulți recipienți [22, 50]. Terapia cu celule stem, care au capacitatea de auto-reînnoire și potențial de diferențiere în mai multe linii de celule, este o abordare alternativă promițătoare [16]. Mai multe studii au demonstrat că transplantul de celule stem progenitoare hepatice sau hepatocite derivate din celule stem multipotente conduc la repopularea ficatului și creșterea ratei de supraviețuire pe modelele experimentale a bolilor hepatice [19]. Mecanismul de acțiune al celulelor stem în regenerarea ficatului constă, în geneza trombocitelor din megacariocite care la rândul lor se diferențiază din celule stem hematopoietice. În trombocite se conțin granule de secreție (HGF, IGF-1, VEGF) care se eliberează la contactul direct cu hepatocitele și astfel contribuie la regenerarea ficatului prin efectul proliferativ al trombocitelor. Creșterea trombocitelor inhibă activarea celulei hepatice stelate (HSC) și reduce aria fibrotică a ficatului cirotic [41]. Ciroza hepatică se caracterizează prin citoliza hepatică, insuficiența celulară, fibroză hepatică, inflamație. Aceste sindroame pot fi diagnosticate la nivelul markerilor hepatici enzimatici și non-enzimatici ca: albumina, transaminazele, lactadehidrogenaza, colagenaza, colagenul, trigliceridele, colesterolul, glucoza și glicogenul.

Această revizuire rezumă înțelegerea generală a potențialului terapeutic al celulelor stem în ciroza hepatică prin studiul modificărilor unor parametri

esențiali ai principalelor căi metabolice a ficatului: metabolismul proteic, lipidic și glucidic. Explorarea biochimică a ficatului cirotic supus terapiei cu diferite tipuri celule stem permite evidențierea schimbărilor acestor parametri biochimici al căror dezechilibru cantitativ în asociere provoacă ciroza hepatică (Fig. 1).

Metabolismul proteic

Albumina, transaminazele, lactatdehidrogenaza, colagenul și colagenaza sunt parametri cheie ai metabolismului proteic care indică funcționarea normală a ficatului. Majorarea nivelului seric al transaminazelor și diminuarea nivelului seric al albuminei determină apariția sindroamelor de citoliză hepatică și hepatopriv. În sindromul hepatopriv apar perturbări în funcțiile metabolice ale hepatocitului prin reducerea sintezei de albumină. Aceasta este o importantă proteină sintetizată de ficat în cantitate de 12-15g/zi la un adult [5]. Descreșterea nivelului de albumină serică a fost observată la pacienții cu ciroză hepatică și constituie un semn al dereglării funcționale a ficatului [24, 27]. Într-un studiu clinic, Terai S. și col., (2006) au raportat că după 24 de săptămâni de la realizarea terapiei cu celule stem mezenchimale derivate din maduvă osoasă la un grup de nouă pacienți cu ciroză hepatică s-a evidențiat o îmbunătățire semnificativă în producția de albumină serică și o diminuare a severității cirozei [45].

Ciroza hepatică este frecvent întâlnită în cazurile

de citoliză hepatică [36]. Sindromul de citoliză hepatică explorează perturbările survenite în funcționarea membranei hepatocitului prin înlocuirea transporturilor active transmembranare cu difuzia pasivă. Acestea determină creșterea permeabilității membranei celulare și a concentrației serice a unor enzime eliberate din hepatocit: transaminazele, lactatdehidrogenaza care sunt înlocuite prin sodiu și calciu. Valorile serice ale transaminazelor corelează direct cu severitatea leziunii, cele mai utile fiind determinările în dinamică. Valorile serice ale aminotransaminazelor sunt crescute în ciroza hepatică, iar izoenzimele hepatice LDH4 și LDH5 ale lactatdehidrogenazei determină creșteri moderate în ciroza hepatică [6]. Conform unor cercetări recente, transplantul intraportal cu celule stem mezenchimale *in vivo* după 24 ore de la administrare a determinat reducerea semnificativă a concentrațiilor serice ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei comparativ cu grupul de control [18]. În cercetarea efectuată de Lepehova S., (1999), la injecțarea subcutanată a culturii de hepatocite embrionare de origine xenogenă, s-a activat funcția de sinteză a proteinelor ficatului intoxicat cu CCl₄ ceea ce a condus la diminuarea citolizei [49]. Rezultatele analizei biochimice ale lui Seo K. și col., (2014) au arătat că după aplicarea tratamentului cu celule stem mezenchimale din sângele cordonului ombilical s-au modificat nivelurile aminotransferazelor indicând îmbunătățirea funcției hepatice [38]. Transplantul de celule stem

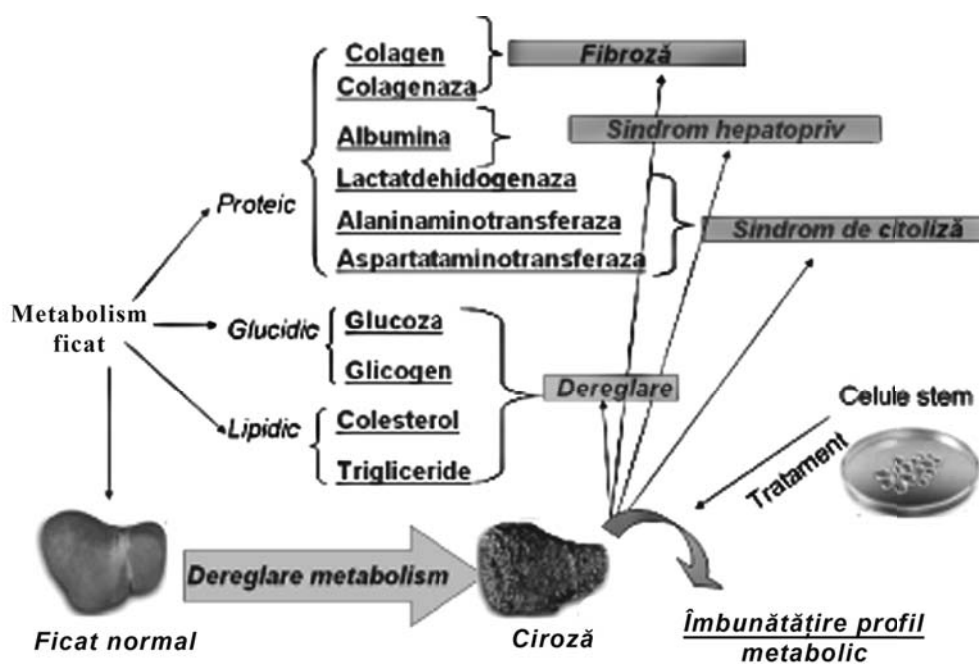


Figura 1. Efectul terapiei celulare asupra unor parametri ai metabolismului hepatic

efectuat de Nakamura T., (2012) a permis evidențierea unei remodelări a țesuturilor afectate de fibroză hepatică după teste ale transaminazelor [26]. A fost studiat efectul celulelor stem mezenchimale umane din gelatina Wharton a cordonului ombilical asupra fibrozei hepatice induse la șobolani cu tetraclorură de carbon CCl₄. Șobolanii cu transplanturi de celule stem au prezentat o reducere semnificativă a fibrozei hepatice și au avut un nivel semnificativ mai mic al transaminazelor serice. Descoperirile date sugerează că transplantul xenogen de celule stem mezenchimale umane din gelatina Wharton a cordonului ombilical este o abordare nouă pentru tratarea fibrozei hepatice și poate fi o intervenție terapeutică promițătoare în viitor [45, 47].

Ciroza hepatică apare atunci când în țesutul hepatic apare fibroza și hipertensiunea portală. Fibroza este caracterizată printr-o creștere de 3-6 ori a valorii tuturor componentelor matricei extracelulare, unele dintre care cresc disproporționat și induc schimbări subtile la nivel molecular prin creșterea conținutului de colagen [6, 7, 34, 46]. Modificarea conținutului de colagen este rezultatul activării celulelor hepatice stelate, care sunt celule producătoare de colagen primar în ficat [9, 11, 43, 44]. Astfel, în condițiile patologice echilibrul între procesele de biosinteză și degradare a colagenului este dereglat și conduce la dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv [30]. O importanță primordială în resorbția țesutului fibros este atribuită enzimelor lizozomale [1]. Enzime-cheie în biodegradarea matricei extracelulare și, în special, a colagenului sunt considerate a fi endopeptidazele matriceale [2]. Datorită structurii lor de triplu helix organizat în fibre compacte puternic crosslinkate, colagenii fibrilari (tip I, II, III și X) sunt extrem de rezistenți la acțiunea majorității proteinazelor. Totuși, există metaloproteinaze Zn-dependente capabile de a iniția degradarea colagenului, cele mai importante dintre ele fiind colagenazele [15, 23].

Pretula R. și col., (2013) au demonstrat că la etapa dezvoltării maxime a cirozei conținutul colagenului se majorează în comparație cu valorile specificate pentru ficatul neafectat [31]. În procesul de regresie a cirozei experimentale activitatea colagenazei în ficat sporește la maximum la a doua zi după încetarea intoxicațiilor și revine la normal după o săptămână [22]. Din datele lui Jang Y., (2014) nivelul de transformare a colagenului de tip 1 s-a îmbunătățit la 90,0% pacienți după terapia celulară. Astfel, s-a demonstrat că celulele stem mezenchimale induc în ciroza alcoolică îmbunătățirea histologică și cantitativă a fibrozei hepatice [13].

Există dovezi care sugerează că transplantul de celule stem este capabil de a reduce indicele fibrotic

având drept consecință dizolvarea fibrozei existente și îmbunătățirea funcției hepatice [4]. Conform investigațiilor lui Terai S., (2006) s-a evidențiat că infuzia de celule de măduvă osoasă autologă la pacienții cu ciroză hepatică a raportat ameliorarea simptomelor de hipertensiune portală și îmbunătățirea funcției hepatice prin conversia celulele stem mezenchimale în hepatocite sau prin modularea fibrozei hepatice. În ciroza hepatică severă, numărul de hepatocite este redus în mod semnificativ [45].

Peterson B. și col., (2013) au demonstrat că celulele stem mezenchimale derivate din maduva osoasă, în ficatul cu ciroză hepatică s-ar putea diferenția în hepatocite și ar putea astfel diminua fibroza [28, 3, 33, 38]. Transdiferențierea celulelor stem donatoare în hepatocite parenchimotoase a fost demonstrată în mod repetat. În încercarea de a descoperi mecanismul de bază de diferențiere a celulelor, Prosser C. și col., (2006) au demonstrat că celulele stem mezenchimale au fost capabile să producă factorul de creștere a hepatocitelor (HGF), care la rândul său ar putea promova celulele stem să fie supuse procesului de transdiferențiere în hepatocite parenchimotoase [32]. Din cercetările lui Yovchev M., (2014) s-a dovedit că transplantul de celule stem progenitoare epiteliale poate restabili parenchimul vătămat într-un ficat cu fibroză avansată și prezintă efecte antifibrotice [49]. În 2012 Harn H. și col. a constatat, după tratamentul cu celule stem derivate din țesut adipos, o degradare intensă a fibrelor de colagen într-un ficat fibrotic [10].

Metabolismul glucidic

Rolul esențial al ficatului în metabolismul glucidic constă în reglarea asimilației și dezasimilației glicogenului și depunerea lui în ficat. În ciroza ficatului, adesea, se modifică nivelul glucozei în sânge. Perturbarea metabolismului glucozei este o trăsătură comună în ciroza hepatică, care este asociată cu rezistența la insulină și este un factor de risc stabilit pentru progresia bolii și supraviețuirea pacienților cu boli hepatice cronice [14]. Alte cercetări au relevat că celulele stem mezenchimale derivate din sângele cordonului ombilical au un efect asupra metabolismului glucozei și a gluconeogenezei hepatice la șobolani cu ciroză hepatică. Infuzia de celule stem mezenchimale derivate din sângele cordonului ombilical a îmbunătățit rezistența la insulină asociată cu un nivel crescut de glucoză și scăderea sensibilității la insulină la șobolanii cu ciroză hepatică indusă cu CCl₄. Introducerea de celule stem mezenchimale derivate din sângele cordonului ombilical a determinat creșterea activității în partea proximală a cascadei de semnalizare a insulinei. Rezultatele date au arătat că celulele stem pot îmbunătăți rezistența la insulină în ciroza hepatică

indusă de CCl₄, contribuind astfel la menținerea homeostaziei glucozei [20].

Metabolismul lipidelor

Ficatul joacă un rol esențial în metabolismul lipidic, precum și în mai multe etape de sinteză și de transport a lipidelor. Prin urmare, la pacienții cu ciroză de ficat se evidențiază un profil lipidic anormal. Studii recente au demonstrat că cantitatea de diminuări a nivelului de colesterol seric total la pacienții cu ciroză este legat de progresul cirozei hepatice. De asemenea, micșorarea conținutului de trigliceride prezintă un mijloc de estimare a gradului de leziuni a hepatocitelor la pacienții cu ciroză hepatică [22]. Investigații recente au arătat că după infuzia cu celule stem din sângele periferic s-a observat un nivel semnificativ mai ridicat de colesterol, trigliceride la pacienți cu ciroză hepatică decompensată [18]. Cercetarea lui Pelz S., (2012) a relevat, că nivelul trigliceridelor s-a majorat după aplicarea tratamentului cu celule stem [29].

Concluzii

1. După terapia celulară se îmbunătățește semnificativ nivelul secreției de albumină, transaminaze și lactatdehidrogenază pe modele de ciroză hepatică.

2. Diferite tipuri de celule stem modifică activitatea colagenazei și reduce numărul fibrelor de colagen diminuând fibroza hepatică.

3. Tratamentul cu celule stem a determinat normalizarea profilului lipidic a ficatului cirotic prin majorarea nivelului seric al colesterolului și trigliceridelor.

4. Celulele stem au contribuit la menținerea homeostaziei glucozei în țesutul cirotic.

Bibliografie

1. Barrett A.J. *Introduction: the classification of proteinases* In: *Protein Degradation in Health and Disease*, Amsterdam-Oxford-New-York, 1980; p.1-13.
2. Barrett A.J., Kirschke H. *Cathepsin B, cathepsin H, and cathepsin L* In: *Methods in Enzymology*, 1981; 80, p.535-561.
3. Campard D. et al. *Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells*, *Gastroenterology*, 2008 Mar;134(3), p. 833-48.
4. Chobert M., Couchie D. et al. *Liver precursor cells increase hepatic fibrosis induced by chronic carbon tetrachloride intoxication in rats*, *Lab Invest*, Jan 2012; 92(1), p.135-150.
5. Daina Cristian Marius. *Interrelații anatomoclinice în studiul morfologic al hepatopatiilor cronice inflamator-distrofice*, Rezumatul tezei de doctor în medicină. Oradea, 2012; 7 P.
6. Gabrielli G., Corrocher R. *Hepatic fibrosis and its serum markers: a review*, *Digestive Diseases*, 1991; 9(5), p. 303-316.

7. Gillham B. ș.a. *Will's biochemical basis of medicine*, 2000, 3rd ed Butter worth-Heinmann. UK.

8. Gupta S., Rajvanshi P., Sokhi R. et al. *Entry and integration of transplanted hepatocytes in rat liver plates occur by disruption of hepatic sinusoidal endothelium*, *Hepatology*, 1999; 29(2), p. 509-519.

9. Hayes B., Riehle K. et al. *Activation of platelet-derived growth factor receptor alpha contributes to liver fibrosis*, *PLoS One*, 2014 Mar 25; 9(3), p. 92925.

10. Harn H., Lin S. et al. *Adipose-derived stem cells can abrogate chemical-induced liver fibrosis and facilitate recovery of liver function*, *Cell Transplant*, 2012; 21(12), p. 2753-64.

11. Hodge A., Lourensz D. et al. *Soluble factors derived from human amniotic epithelial cells suppress collagen production in human hepatic stellate cells*, *Cytotherapy*, 2014 Mar 15; (14), p. 00025-5.

12. Hong J., Jin H et al. *Infusion of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells effectively relieves liver cirrhosis in DEN induced rats*, *Mol Med Rep*, 2014 Apr;9(4), p. 1103-11.

13. Jang Y., Kim Y. et al. *Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study*, *Liver Int*, 2014 Jan; 34(1), p. 33-41.

14. Jung K. et al. *Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis*, *Int J Oncol*, 2011 Jul; 39(1), p. 137-43.

15. Kirschke H., Barret AJ. *Proteinases I: lysosomal cysteine proteinases*, In: *Protein Profile*, 1995; 2(14), p.1581-1643.

16. Khan A., Shaik M. et al. *Human fetal liver-derived stem cell transplantation as supportive modality in the management of end-stage decompensated liver cirrhosis*, *Cell Transplant*, 2010;19(4), p. 409-18.

17. Lam S. et al. *Activation of interleukin-6-induced glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3 pathway in mesenchymal stem cells enhances hepatic differentiation, proliferation, and liver regeneration*, *Pub Med. Liver Transpl*, 2010 Oct;16(10), p.1195-206.

18. Li Yan, Ying Han et al. *Therapeutic potential of peripheral blood stem cell transplantation in one cirrhotic patient caused by HBV combined with HCV*, *EXCLI Journal*, 2008;7, p.13-18.

19. Li J., Li M. et al. *Therapeutic potential of stem cell in liver regeneration*, *Front Med*, 2011 Mar; 5(1), p. 26-32.

20. Lin H. et al. *Prospective controlled trial of safety of human umbilical cord derived-mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis*, *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2012 Jul;20(7), p. 487-91.

21. Maruyama K. et al. *Different appearance of hepatic collagenase and lysosomal enzymes in recovery of experimental hepatic fibrosis*. In: *Bioch. Exp. Biol*, 1978; 14(3), p.191-201.

22. Miki C., Mayer A.D., Buckels J.A. et al. Serum

- hepatocyte growth factor as an index of extensive catabolism of patients awaiting liver transplantation, 1999; 44(6), p. 862-886.
23. Mohammad R. et al. *The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients*, Hepat Mon, 2010 Autumn; 10(4), p. 285-288.
 24. Murphy G., Reynolds J.J. *Current views of collagen degradation*, In: BioEssays, 1985; 2 (2), p. 55-60.
 25. Nadkarni G., D'Souza N. *Bio Med and Metabolic Biol*, 1988; 40(1), p. 42 - 45.
 26. Nakamura T., Torimura T. et al. *Prevention of liver fibrosis and liver reconstitution of DMN-treated rat liver by transplanted EPCs*, Eur J Clin Invest, 2012 Jul; 42(7), p.717-28.
 27. Oren R. *Restoration of serum albumin levels in nagase analbuminemic rats by hepatocyte transplantation*, Hepatology, 1999; 29(1), p. 75-81.
 28. Ovidius M. Explorarea funcțională a ficatului. 2011;1 p.
 29. Pelz S., Stock P. et al. *A methionine-choline-deficient diet elicits in the immunodeficient mouse featuring a model for hepatic cell transplantation*, Exp Cell Res, 2012 Feb 1; 318(3), p. 276-87.
 30. Petersen B., Bowen W. *Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells*, Science 1999 May; 284(5417), p.1168-70.
 31. Pretula R. *Participarea colagenazei la biodegradarea colagenului în normă și patologie (studiu experimental)*, Chișinău, 2013; 92 p.
 32. Prosser C., Yen R., Wu J. *Molecular therapy for hepatic injury and fibrosis: where are we*, World J Gastroenterol, 2006 Jan; 12(4), p. 509-15.
 33. Recknagel R.O., Glende E.A. *Effect of carbon tetrachloride on liver cell calcium homeostasis. Calcium-Dependent Processes in the Liver: Proc. Falk Symp*, 48 held during Gastroenterology Week, Titisee, June 13-15, 1987; p. 229-236.
 34. Sakaida I. et al. *Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis*, Med Mol Morphol, 2005 Dec; 38(4), p. 197-202.
 35. Sakena Rashed H. *Antioxidant status and Some Biochemical parameters in cirrhotic liver patients*. *National Journal of Chemistry*, 2010; 40, p. 742- 751.
 36. Schuppan D., Afdhal N. *Liver cirrhosis*, Lancet, 2008 Mar; 371(9615), p. 838-51.
 37. Schuppan D. *Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins*, Sem. Liver Dis, 1990; 10, p.1-10.
 38. Seki A. et al. *Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model*, Hepatology, 2013 Sep; 58(3), p.1133-42.
 39. Seo K., Sohn S. et al. *Therapeutic effects of hepatocyte growth factor-overexpressing human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on liver fibrosis in rats*, Cell Biol Int, 2014 Jan; 38(1), p.106-16.
 40. Smith A. *Liver cirrhosis mortality rates in Britain*, Lancet, 2006; 367, p. 1898 - 1899.
 41. Soichiro M. et al. *Signal Transduction of Platelet-Induced Liver Regeneration and Decrease of Liver Fibrosis*, *Int. J. Mol. Sci*, 2014; 15, 5412-5425.
 42. Sommer B., Sutherland D., Matas A. et al. *Hepatocellular transplantation for treatment of D-galactosamine induced acute liver failure in rats*, Transplant, 1977;11.
 43. Tagadiuc O., Rîvneac O. et al. *Cathepsin D Activity in Experimental Liver Chirrosis and After the Administration of Copper Coordination Compounds and Bacterian Remedy BioR*, Curierul medica.
 44. Tacke F., Weiskirchen R. et al. *Update on hepatic stellate cells: pathogenic role in liver fibrosis and novel isolation techniques*, Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012 Feb; 6(1), p. 67-80.
 45. Terai S. et al. *Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy*, Stem Cells, 2006 Oct; 24(10), p. 2292-8.
 46. Thomas P., de Sousa G., Nicolas F. et al. *In vitro evaluation of donor liver preservation fluids on human hepatocyte function*, Transpl. Int., 1995; 8(6), p. 426-433.
 47. Tsai P. et al. *The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis*, Liver Transpl, 2009 May; 15(5), p. 484-95.
 48. Williams M., Clouston A. et al. *Links between hepatic fibrosis, ductular reaction, and progenitor cell expansion*, Gastroenterology, 2014 Feb; 146(2), p. 349-56.
 49. Yovchev M., Xue Y. et al. *Repopulation of the fibrotic/cirrhotic rat liver by transplanted hepatic stem/progenitor cells and mature hepatocytes*, Hepatology, 2014 Jan; 59(1), p. 284-95.
 50. http://www.gov.md/public/files/ordinea_de_zi/08.02.2012/Intr03.pdf
 51. Лепехова С. *Ксенотрансплантация криоконсервированной культуры эмбриональных клеток печени в коррекции острой печёночной недостаточности (экспериментальное исследование)*, Иркутск 1999, 108 p.

SOLUȚIONAREA CHIRURGICALĂ A LEZIUNILOR TRAUMATICE POLISEGMENTARE A COLOANEI CERVICALE PE FUNDAL DE DEGENERESCENTE AVANSATE: (Prezentare de caz)

Oleg Pulbere – dr. în med., conf. univ.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
e-mail: opulbere@gmail.com tel.: 022 205339

Summary. Surgical solution of multilevel traumas in degenerated cervical spine: (A case report)

We are presenting the results of treatment performed on a 43-year-old patient with traumatic subluxation of C3 vertebra and a traumatic rupture of the C5 disc complicated by hernia with compression of the CVI spinal nerve and upper mono-paresis. These changes were observed on the background of severe spondylotic changes of the cervical spine and kyphotic deformity. Patient was consulted by orthopedists and neurosurgeon, the above-mentioned symptoms was appreciated as insignificant and conservative immobilization treatment was recommended despite the painful condition and neurologic deficit. An appropriate surgical treatment was carried out by way of interbody fusion of C3-4 and C5-6 segments and anterior fixation C3-6 by plate. After surgery the radicular syndrome and instability in the cervical spine was eliminated, the patient embarked on a early recuperation treatment. In the author's opinion, patients with this type of pathology undergoing such active processes recuperate more effectively and tend to recover from functional and social rehabilitation much sooner.

Key words: cervical spine, fusion, plate, cage, deformity

Резюме. Хирургическое решение многоуровневых травматических повреждений шейного отдела позвоночника на фоне выраженных дегенеративных изменений: (Клинический случай)

Представлен результат лечения пациента 43 лет с травматическим подвывихом C3 позвонка и травматическим разрывом диска C5 с компремирующей грыжей спинального нерва CVI, верхним монопарезом. Эти изменения имели место на фоне выраженных спондилезных изменений шейных сегментов и кифотической деформацией. На предыдущих консультациях у специалистов ортопедов и нейрохирургов совокупность указанных симптомов была признана несущественной и рекомендовано консервативное лечение иммобилизацией, несмотря на боли и неврологический дефицит. Проведено хирургическое лечение – межтеловой спондилодез сегментов C3-4 и C5-6 и корригирующая фиксация передней пластиной C3-6. Корешковый синдром и нестабильность устранены, восстановлены физиологические взаимоотношения в шейном отделе, пациент начал восстановительное лечение в раннем послеоперационном периоде. По мнению автора подобная активная тактика у больных с такого рода патологией более эффективна и приводит к раннему функциональному и социальному восстановлению.

Ключевые слова: шейный отдел, позвоночник, спондилодез, пластина, кейдж, деформация

Introducere

Conduita tratamentului în circumstanțele „clasice”, izolate ale traumatismelor sau ale maladiilor este în majoritatea cazurilor mult mai facilă, decât la o prezență a asocierii simptomatice din mai multe condiții patologice. Dacă ne referim la patologia coloanei cervicale, unele semne clinice și imagistice în cadrul degenerescentelor pot fi subapreciate drept nesemnificative, care pot fi neglijate datorita modificărilor prezente drept fundal al patologiei. Dar în asociere cu un traumatism, mai ales, polietajat al coloanei, acest fapt – subestimarea valorii clinice – trebuie evitat. Totodată, apare o motivație de soluționare chirurgicală a comorbidităților, axată pe posibilitatea de a ameliora unele modificări patologice de geneză degenerativă, care de obicei este supusa tratamentului conservator kineto-fizioterapic.

Material și metode

Este prezentat cazul pacientului G., 43 ani, care a suportat un traumatism recent, de 2 zile, la o cădere din remorca tractorului. S-a adresat la specialistul din Spitalul raional, unde au fost efectuate radiografii (fig. 1) și aplicată imobilizarea cu cervicostat moale. Îndreptat ulterior la neurochirurg, care a recomandat tratament conservator cu cervicostat și analgezice. Pacientul a insistat la îndreptare în clinica din Chișinău, unde a fost efectuată suplimentar scanarea CT (fig. 2). Diagnosticul: *Traumatism asociat – TCCI, comoție cerebrală; Traumatism vertebromedular – luxație rotațională unilaterală C3, kifoza traumatică C3-4, ruptură traumatică de disc C5 cu herniere laterală pe dreapta, pareza radiculară CVI dreapta, cervicobrahialgie. Discartroza degenerativă cervicală polisegmentară, ligamentoză osificanță anterioară, spondilartroza.*

Operat după indicații de urgențe amânate peste 2 zile după traumatism, anestezie generală: *Dissectomie C3-4, C5-6, herniectomie C5 pe dreapta, spondilofitectomie anterioare, spondilodeză intersomatică C3-4, C5-6 cu cage-uri blocante și substituent de os din tricalciuofosfat, rahisinteză anterioară de remodelare fiziologică cu placă înșurubată C3-C4-C5-C6.*

Durata intervenției a fost de 118 min, hemorație circa 120,0 ml. Complicații generale și locale în perioada postoperatorie nu au fost, plaga a cicatrizat obișnuit. Radiografia postoperatorie este prezentată în fig. 3.

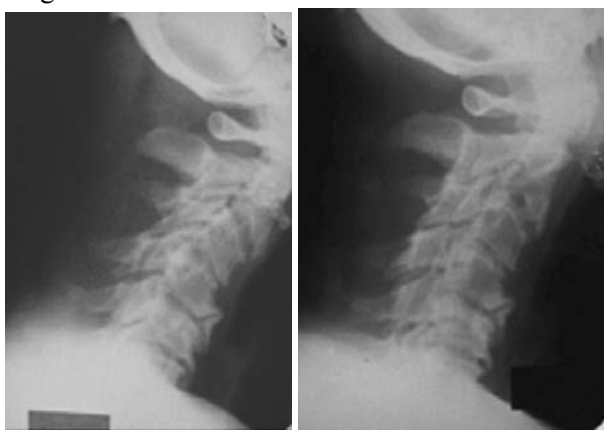


Fig. 1. Spondilografia funcțională după traumatism

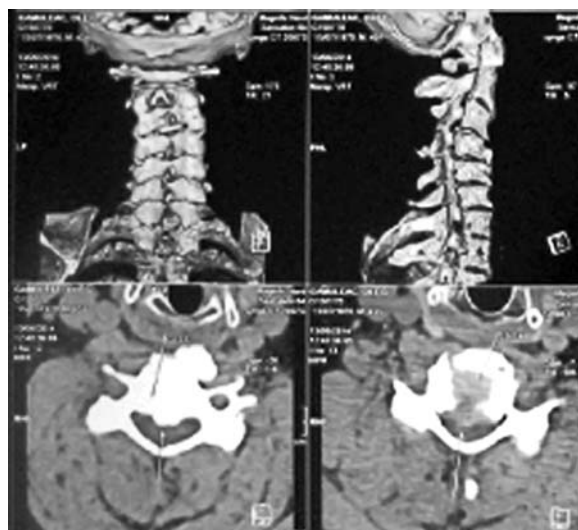


Fig. 2. Tomografia computerizată cu reconstrucție 3-D. preoperator



Fig. 3. Spondilografia postoperatorie

Rezultate

Pacientul a fost verticalizat, fiind imobilizat în cervicostat *Philadelfia* peste 8 ore după anestezie. Postoperator, deja la a 2-a zi a menționat dispariția durerii și un regres al hiposteziei și slăbiciunii musculare a policelui pe dreapta – de la forța musculară cu 2 puncte la 4. Poziția pacientului – în ortostatism sau în decubit – nu avea răsfrângere asupra statutului local, pe când preoperator se agrava în poziția verticală și la tentativele de mișcări, fie și în cervicostat. Externat peste 2 zile după operație în stare satisfăcătoare. Înlăturarea firelor – ziua a 9-a. Cervicostat pentru 6 săptămâni postop.

Discuții

Există diferite opinii privitor la conduita curativă în privința traumatismelor cu impact neural minimal, o bună parte din care sunt adepții tacticii conservatoare, pentru a nu destabiliza prin manevre chirurgicale homeostază locală în stadiul de compensare sau subcompensare [3]. Argumentarea mai este spriginită și de studii ale rezultatelor la distanța de peste 2-5 ani, care demonstrează nivelarea rezultatelor tratamentului chirurgical cu cel conservator [4,6]. Totuși, rigidizarea precoce a focarelor de instabilitate, reaxarea curburei fiziologice cu repartizarea, corectă a solicitărilor mecano-kinetice, redobândirea capacității de autodeservire mai largă a pacientului, recuperarea mai precoce nu pot fi considerate drept fapt cu o beneficiere neimportantă [1,2,5,7,8]. Drept o speranță pe viitor, discul C4, dacă placa va fi înlăturată, poate rămâne funcțional între 2 blocuri adiacente de vertebre.

Recomandații

Autorul îndeamnă la o tactică chirurgicală precoce și argumentată de tratament a bolnavilor cu traumatisme ale regiunii cervicale a coloanei vertebrale pe fundal de modificări degenerativ-destructive, care ar putea contribui la ameliorarea atât a statusului local, cât și a celui general al pacientului.

Conflict de interese Nu este.

Bibliografie

1. Boos N., Aebi M. (editors): *Spinal disorders. Fundamentals of Diagnosis and Treatment*. Springer-Verlag. 2008. 1166 p.
2. Galbusera F, Bellini CM, Costa F, Assietti R, Fornari M. *Anterior cervical fusion: a biomechanical comparison of 4 techniques. Laboratory investigation*. J Neurosurg Spine. 2008 Nov;9(5):444-9.
3. Kasimatis GB, Panagiotopoulos E, Gliatis J, Tyllianakis M, Zouboulis P, Lambiris E. *Complications of anterior surgery in cervical spine trauma: an overview*. Clin Neurol Neurosurg. 2009 Jan;111(1):18-27.
4. Kerwin AJ, Griffen MM, Tepas JJ 3rd, Schinco MA, Devin T, Frykberg ER. *Best practice determination*

of timing of spinal fracture fixation as defined by analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma*. 2008 Oct;65(4):824-30.

5. Patel V.V., Burger E., Brown C.W. (Editors) *Spine Trauma. Surgical Techniques*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010. 413 p.

6. Vaccaro A. R. *Fractures of the Cervical, Thoracic, and Lumbar Spine*. Marcel Dekker, Inc. New York-Basel. 2003. 751 p.

7. Vieweg U., Grochulla F. (editors). *Manual of spine surgery*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012. 405 p.

8. Корж Н. А., Пульбере О.П., Михайлов С.Р., Чертенкова Э.В. *О потере коррекции деформации шейного отдела позвоночника после межтелового спондилодеза*//Ортопед. Травматол. – 1990. - № 11. – С. 17-22.

FRACTURILE DE RADIUS – TEHNICI CHIRURGICALE DE RECUPERARE

Ion Vacarciuc – dr. în șt. med., conf. universitar,

**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova**

Dr. Ion Vacarciuc@yahoo.com, tel 079454583

Rezumat

Experiența noastră (2003-2014) se bazează pe tratamentul a 206 de pacienți cu fractura de radius. În studiul nostru fracturile de radius s-au întâlnit la femei în 123 cazuri și la bărbați – 83. Diapazonul vârstei este de la 14 ani până la 79 de ani. La 27 a fost fractura ambelor oase a antebrațului, iar la 4 o leziune bilaterală, la 12 o fractură deschisă de radius. Din 206 bolnavi: la 38 au fost cu o fractură diafizară și la 168 – o fractură a extremității distale de radius. La 23 bolnavi a fost un politraumatism. În 55 de cazuri s-a dezvoltat sindromul de canal carpian. Osteosinteza cu placă metalică s-a efectuat la 38 bolnavi și la 168 osteosinteza cu broșe. Rezultatele la distanță de la 1 an până la 5 ani a fost urmărită la 84 bolnavi cu fractura recentă și la 34 cu fractura vicios consolidată: excelente și bune s-au înregistrat în 87% (74 bolnavi) cazuri din fracturile recente și în 79% (27 bolnavi) cu fractura vicios consolidată.

Cuvinte-cheie: radius, osteosinteza intrafocară, canal carpian

Summary. Management of surgical treatment in radius fractures

Our experience (2003-2014) is based on the treatment of 206 patients with radius fracture. In our study 123 cases related to women and 83 to men. Age range is from 14 to 79 years. 27 patients had the fracture of both bones of the forearm, 4 patients - bilateral lesion, and 12 - open radius fracture. According to the survey based on 206 patients, were recorded the following types of fractures: 7 cases at the proximal third level, 14 cases at the medium third level, 17 cases - at the distal third level and 168 - at the distal end of radius. 21 patients had a multiple trauma. In 41 cases the carpal tunnel syndrome has been developed. Metal plate fixation was performed to 38 patients and to other 168 - osteosynthesis with brooches. The distance results, 1 to 5 years after the treatment, was followed at 84 patients with fresh fractures and 34 patients with vicious consolidated fractures. Excellent and good results were scored in 87% (74 patients) cases of fresh fractures and in 79% (27 patients) with vicious consolidated fracture.

Key words. radius, intrafocal fixation, carpal tunnel

Резюме. Переломы лучевой кости и хирургические методы лечения

Наш опыт (2003-2014) основан на лечение 206 больных с переломом лучевой кости. Переломы лучевой кости встречались у 123 женщин и у 83 мужчин, в возрасте от 14 до 79 лет. У 27 больных был перелом обеих костей предплечья, в 4 случаях двухсторонний перелом лучевой кости, а у 12 был открытый перелом. Из 206 больных: у 38 был диафизарный перелом а у 168 больных перелом дистального метаэпифиза лучевой кости. У 23 пострадавших была выявлена политравма. В 55 случаев у больных с переломом лучевой кости развился синдром карпального канала. Остеосинтез фрагментов лучевой кости металлической пластиной произвели у 38 больных, а у 168 остеосинтез спицами. Отдаленные результаты изученные от 1 до 5 лет у 84 больных со свежими переломами и у 34 больных с неправильно срастающейся переломами лучевой кости выявили: отличные и хорошие результаты в 87% (74 больных) случаев со свежими переломами и в 79% (27 больных) случаев с неправильно срастающейся переломами лучевой кости.

Ключевые слова: лучевая кость, внутри очаговый остеосинтез, карпальный канал

Introducere

Fracturile osului radial ocupă a șasea parte din fracturile ce se întâlnesc în secțiile de urgență traumatologică⁴. Fracturile radiusului în loc tipic constituie până la 27% din toate fracturile scheletului⁵.

Experiența noastră (2003-2014) se bazează pe tratamentul a 206 de pacienți cu fractura de radius. În studiul nostru fracturile de radius s-au întâlnit mai frecvent la femei (123 cazuri) ca la bărbați (83), raportul constituind 1,48:1,0. Acest raport corespunde datelor din literatură^{1,3,4,5}.

Diapazonul vârstei întâlnit în studiul nostru este de la 14 ani până la 79 de ani, însă conform tabelului 1 frecvența se mărește de la vârsta de 40 ani fiind cea mai înaltă în diapazonul de 41 – 60 de ani.

Tabelul 1

Vârsta pacienților cu fractura de radius

Vârsta	Până la 20 ani	21-30 ani	31-40 ani	41-50 ani	51-60 ani	Mai mult de 60 ani
Numărul de pacienți	12	20	13	38	57	39
%	6,7	11,17	7,26	21,23	31,84	21,79

Din 206 de pacienți la 27 a fost o leziune a ambelor oase a antebrațului, iar la 4 bolnavi leziunea – bilatreală. La 12 bolnavi a fost o fractură deschisă de radius.

Una dintre cele mai detaliate clasificări și folosită și de noi este clasificarea AO a fracturilor diafizare de radius. În fracturile extremității distale noi utilizăm clasificarea, care a fost propusă în 1987 de A. Kapandji care actualmente este pe larg utilizată^{2,7}. Ea concomitent conține și recomandări de tratament pentru fiecare tip de fractură.

Tip 0 – fractura fără deplasare a fragmentelor de radius în studiul nostru nu au intrat.

Tipul I – fractură fără cominuție posterioară cunoscută ca fractura Pouteau-Colles, fractură în extensie cu compresie și deplasare posterioară, cu basculare posterioară, ascensiune și angulare posterioară cu orizontalizarea liniei bistiloidiene și survenirea deformității în „baionetă” – s-a întâlnit la 19 bolnavi. Dintre ei la 5 s-a dezvoltat și sindromul de canal carpian, compresia nervului median în canalul carpian.

Tipul II – fractura extensorică cu un fragment suplimentar medial, ce survine la un traumatism mai violent, căderea cu sprigin în mână în extensie. Acest tip de fractură a fost înregistrat la 29 de bolnavi. La 6 dintre ei leziunea a evoluat și cu sindromul de compresie a nervului median.

Fractura de radius tipul III – fractura supra-intra-

articulară cu traiect intraarticular frontal și cu formarea a două fragmente distale: anterior și posterior s-a întâlnit la 16 bolnavi, la doi fractura fiind însoțită de sindromul de canal carpian.

Fractura de radius tipul IV – fractura supra-intraarticulară cu traiect intraarticular sagital și două fragmente distale: medial și lateral s-a întâlnit la 17 bolnavi. La 6 din ei s-a dezvoltat și sindromul de compresie a nervului median.

Cu fractura intraarticulară a stiloidei radiale tipul V, cunoscută ca fractura Hutchinson, în secția noastră s-au tratat trei bolnavi.

Un singur bolnav s-a tratat cu fractura tipul VI – fractura marginii posterioare a osului radial, cunoscută în literatură ca fractura tip Rhea-Barton posterioară.

Prezintă un interes deosebit fracturile flexorii de radius, greu de redus ortopedic și greu de menținut în poziția corectă pentru toată perioada de consolidare.

Fractura marginii anterioare de radius tipul VII, cunoscută în literatura de specialitate ca leziunea Letenueur – depistată la 8 dintre bolnavii noștri. La 2 s-a dezvoltat și sindromul de canal carpian.

În 5 cazuri a fost o fractură tipul VIII – fractură flexorică Goyrand-Smith, cu basculare anterioară, cu ascensiune-angrenarea anterioară, orizontalizarea liniei bistiloidiene și proemenarea posterioară a capului ulnei.

Fracturile complexe de radius, tipul IX – intraarticulare cu două planuri perpendiculare pe fața articulară și formarea a trei fragmente distale. Fragmentul lateral-stiloidian și două fragmente mediale: un fragment anterior și altul posterior. Acest tip de fracturi de radius au fost înregistrate la 19 bolnavi, dintre care la 16 a fost și sindromul de canal carpian.

Fractura ambelor oase ale antebrațului, tipul X – survin la acțiunea unui agent mecanic de intensitate înaltă și s-a întâlnit la 13 bolnavi. Fractura extremității distale a ambelor oase antebrațului în 10 cazuri a fost la persoanele cu o vârstă ce depășește 60 de ani.

Cu fractura vicios consolidată de radius au fost 43 de adresări, dintre care la 18 – a fost însoțită de sindromul de canal carpian.

Din 38 bolnavi cu fractura diafizară de radius: la 7 – a fost la nivelul 1/3 proximale, la 14 – 1/3 medie și la 17 pacienți la nivelul 1/3 distale.

La 11 bolnavi fractura de radius a fost însoțită de subluxația posterioară a capului ulnei, care după reducerea fragmentelor s-a poziționat corect, iar la 17 – de fractura stiloidei ulnare.

Scopul lucrării este analiza structurală a fracturilor de radius și metodelor de osteosinteze funcțional – stabile utilizate.

Material și metode

În studiul nostru adresarea în primele 24 ore au fost în 24 de cazuri, în primele 7 zile – 97 bolnavi, iar de la 8 până la 30 zile – 50, la 26 pacienți traumatismul a fost de la o lună până la 3 luni, mai mult de 3 luni au fost în 15 cazuri.

Pentru a alege metoda de tratament e necesar de verificat următoarele întrebări:

1. Care este tipul fracturii?
2. Gradul de stabilitate?
3. Tipul și unghiul deplasării fragmentelor?

În 39 de cazuri s-a utilizat – osteosinteza fragmentelor de radius cu placă metalică, iar la 3 bolnavi s-a folosit metoda de ligamentotaxis în fixatorul Ili-zarov.

Cea mai utilizată metodă de osteosinteză a fragmentelor în fracturile distale de radius a fost cea intrafocară Kapandji cu broșe.

Punctele de proiectare a broșelor sunt următoarele:

- 1) Prima broșă (externă) se introduce pe raza pollicelui între tendoanele extensoriene.
- 2) A doua broșă (posteroară) în raza celui de-al II metacarpian, între extensorul lung al pollicelui și tendonul extensor propriu al indicelui.
- 3) A treia broșă se introduce în afara axului metacarpianului III, între extensorii degetelor III și IV.

Esențialul este de a realiza această reducere lent și progresiv. Punctul de introducere este determinat prin studiul minuțios al radiogramei preoperator și de traiectul fracturei, planul deplasării. Broșa se introduce prin incizia pielii de până la 1 cm, după îndepărtarea țesuturilor până la os. Lunecând cu broșa pe suprafața osului din proximal, la nivelul fracturii ea se introduce intrafocar, continuând deplasarea unghiulară spre distal până la 45 – 60° și ne oprim la corticalul proximal. Finala – este perforarea corticalului cu motorul electric.

După controlul radiografic capetele broșelor se ciupesc și se lasă subcutan. Plăgile se suturează și se aplică o atelă ghipsată scurtă în poziție fiziologică pe partea volară a mâinii și antebrațului.

Indicația ideală pentru osteosinteza Kapandji sunt fracturile Colles extraarticulare (tipul 1-2). Ea este metoda de elecție și contemporană⁷.

Din 168 de pacienți la care s-a practicat osteosinteza intrafocară Kapandji sau utilizat două broșe la 11 bolnavi. Cel mai frecvent s-au utilizat trei broșe, în 122 (72,61%) cazuri. Patru broșe au fost folosite la 26 bolnavi, iar la 9 pacienți pentru a reduce perfect și a stabili fragmentele de radius s-au utilizat 5 broșe.

La 55 bolnavi cu fractura de radius la care s-a dezvoltat „sindromul de canal carpian” s-a practicat cu succes și excizia ligamentului carpian cu decompresia nervului median.

Dificultăți în tratament prezintă fracturile complexe de tipul IX a extremității distale de radius. În studiul nostru acest tip de fracturi au fost la 19 bolnavi.

Reducerea fragmentelor în aceste tipuri de fracturi este dificilă. La reducerea fragmentelor stiloidian și medial posterior – rămâne deplasat fragmentul medial anterior. Acest fragment se rotește cu 90° dorsal, suprafața articulară contactând cu focarul fragmentului medial dorsal.

Aceste tipuri de fracturi frecvente la bolnavi s-au asociat cu sindromul de canal carpian, fiind depistat la 16 (81,25%) din 19 bolnavi cu fractura de tip IX.

Intervenția chirurgicală de osteosinteză a fragmentelor de radius o divizăm în două etape efectuate într-o ședință chirurgicală. La I etapă – reducerea închisă și osteosinteza intrafocară cu broșe a fragmentelor stiloidian și medial posterior al metaepifizei distale de radius. În etapa II – reducerea deschisă și osteosinteza cu broșe (una sau două) a fragmentului medial-anterior al metaepifizei distale a osului radial. În această etapă excizăm și ligamentul carpian cu decompresia nervului median. Broșele introduse din partea anterioară, după perforarea corticalei dorsale o introducem până o palpăm subcutan pe partea dorsală a antebrațului. După controlul R-logic și poziția satisfăcătoare ciupim broșa (broșele) la nivelul corticalei fragmentului distal. Plaga o suturăm în planuri anatomice. La consolidarea fragmentelor, confirmată R-logic broșele se înlătură ușor prin mici incizii pe partea dorsală (toate patru-cinci broșe).

Această intervenție chirurgicală am practicat-o cu succes la 16 bolnavi.

Osteocrazia închisă și osteosinteza intrafocară cu broșe a fragmentelor osului radial am folosit-o cu succes în consolidările vicioase de radius. La 13 bolnavi vechimea traumatismului fiind până la 14 zile, la 10 bolnavi – de la 14 zile până la 30 zile, la 12 pacienți – de la 30 zile până la 45 zile și la 8 – mai mult de 45 zile. În aceste cazuri frecvent folosim două țepușe cu ajutorul cărora reducem deplasarea fragmentelor distale, iar paralel cu ele în imediata apropiere introducem intrafocar broșele.

Din 52 bolnavi în 11 cazuri s-a practicat osteocrazia deschisă, cu deschiderea focarului fracturii, osteocrazia și osteosinteza osteoplastică cu broșe.

Reabilitarea pacienților cu politraumatisme este o problemă ce implică mulți specialiști din diferite discipline și, de obicei, este un proces etapizat^{5,10}. E important ca etapizarea tratamentului să fie bine structurată¹⁰. Dacă în perioada acută e indiscutabilă asistența medicală – după principiul traumei dominante, este încă discutabilă consecutivitatea tratamentului în perioada a III a maladiei traumatice

Principiul care ne poate orienta în alegerea tacticii de tratament este: **gradul de risc** – care include posibilitățile survenirii complicațiilor locale și generale în folosirea acelei sau altei metode de tratament. E ne de conceput și **prețul riscului** – adică efectul prognozat la folosirea acelei sau altei intervenții chirurgicale^{3,10}.

Experiența noastră ce include 23 de bolnavi cu politraumatism, reușita și nereușita tratamentului mult a scontat pe etapizarea tratamentului. La 1 etapă s-a rezolvat problema: la un bolnav – leziunea splinei și intestinului de chirurgul generalist, iar la 7 bolnavi – prelucrarea chirurgicală a plăgilor. Din 6 bolnavi internați în primele 48 de ore, în prima etapă s-a rezolvat stabilizarea fragmentelor prin diferite procedee, sutura tendoanelor flexorilor sau extensorilor degetelor lizați, neuroliza sau sutura epiperineurală a nervilor. La 7 bolnavi cu fractura de paletă humerală și fractura extremității distale de radius s-a practicat osteosinteza într-o etapă a fragmentelor paletei humerale prin diferite procedee și osteosinteza intrafocară a fragmentelor de radius cu broșe. La 5 pacineți cu fractura de humerus și fractura extremității distale de radius s-a efectuat osteosinteza în aceeași ședință chirurgicală osteosinteza fragmentelor de humerus cu placă metalică și osteosinteza intrafocară a extremității distale de radius cu broșe. La 7 bolnavi paralel cu osteosinteza de radius s-a efectuat și osteosinteza oaselor metacarpiene fracturate.

Rezultate și discuții

Osteosinteza intrafocară a fragmentelor, propusă de A. Kapandji (1987), în tratamentul fracturilor metaepifizei distale de radius rezolvă 3 momente de bază:

- joncțiunea osoasă bine poziționată și profilaxia deplasării secundare a fragmentelor;
- obținerea readaptării funcționale imediate a membrului cu profilaxia și evitarea tulburărilor neuro-trofice;
- tratament grație unei metode chirurgicale simple și rapide.

Reușita restabilirii funcționale a mâinii depinde în mare măsură de intervenția chirurgicală minuțios efectuată, cât și de participarea activă a pacientului în perioada de recuperare^{2,6,9}.

Osteosinteza fragmentelor la două și mai multe segmente la politraumatizați se practică de mulți ani într-o singură ședință chirurgicală^{2,7,10}. În practica noastră noi am efectuat osteosinteza a două segmente la 14 bolnavi. Din ei la 7 bolnavi cu fractura paletei humerale și fractura osului radial și la alți 5 bolnav cu fractura osului humeral și a extremității distale a osului radial s-a efectuat osteosinteza fragmentelor

osului humeral cu placă și osteosinteza intrafocară Kapandji a fragmentelor.

Durata imobilizării în fracturile de radius este în funcție de gravitatea fracturii și vârsta pacientului. În cazurile de fracturi clasice imobilizarea a fost de 3-4 săptămâni, la cele în consolidare vicioasă și după osteoclazie – până la 5-6 săptămâni.

Broșele se înlătură ambulator sub anestezie locală la a 6 – 7-a săptămână. La momentul înlăturării funcția mâinii este restabilită complet în fracturile proaspete. În fracturile vicios consolidate, după osteoclazie, tratamentul de recuperare continuă încă 4 – 5 săptămâni.

Rezultatele la distanță urmărite de la un an până la 5 ani au fost testate și evaluate după metoda Abilitățile mâinii și testul MNQ – testul stării mâinii Michigan. În fracturile proaspete rezultatele excelente și bune s-au obținut în 89%, în fracturile vicios consolidate – doar în 82%

La 9 bolnavi după 7 săptămâni s-a constatat o limitare de mișcări în articulațiile degetelor. O deplasare laterală de 1,5 – 2 mm a fost constatată la 7 bolnavi cu fracturi epimetafizare cominutive.

Experiența acumulată în secție demonstrează elocvent complexul de rezolvări pozitive a procedurii Kapandji în tratamentul fracturilor epimetafizei distale de os radial și osteosinteza cu placă metalică în fracturile diafizare, care asigură reabilitarea precoce anatomică și funcțională maximal în termeni mult mai optimali.

Concluzii:

1. Osteosinteza intrafocară Kapandji rezolvă în primul rând – joncțiunea osoasă bine poziționată, exclude deplasarea secundară și, readaptarea imediată funcțională a mâinii.
2. Reușita restabilirii funcționale a mâinii depinde în mare măsură de intervenția chirurgicală minuțios efectuată, cât și de participarea activă a pacientului în perioada de recuperare.

Bibliografie

1. Casting J. „Le fractures recentes de l’extremite inferieur du radius chez l’adulte”. Rev. Chir. Orthop. 1994. p. 582-596.
2. Coonez W.D. „Management of Colles fractures”. J. Hand Surgery. 1990. p. 137-142.
3. Dinu M. Antonescu. Patologia aparatului locomotor. Editura Medicală, București, 2006, V. 1, p. 314 – 336.
4. David P. Green, Robert N. Hotchkiss. Operative Hand Surgery, New York, 1993.
5. Gornea F. Ortopedie și traumatologie. Chișinău, Medicina, 2010.
6. Gummesson et alt. The quality of reporting and outcome measures in randomized clinical trials related to upper – extremity disorders. Hand Surgery, 2004, N 29A.

7. Kapandji J.A., Epinette J.A. „Fracture de Pouteau – Colles treatment por la metode de double embrochage intrafocal de Kapandji”. Amer. Chir. 1987. N 30. p. 72 – 80.

8. Lutz M., Rudish A., Kralinger F.- Sagittal wrist motion of carpal bones following intraarticular fractures of the distal radius. The journal of Hand Surgery. 2005.30B. p. 282 – 287.

9. Orbay J.L., Fernandez D.L.-Volar fixed angle plate fixation for unstable distal radius fractures in the elderly patient. The journal of Hand Surgery. 2004.29A. p 96 – 102.

10. Бецишор В.К. Множественные переломы костей конечностей и их последствия. Кишинев, «Штиинца», 1985, 207 с.

SCORUL GRAVITĂȚII LEZIUNILOR DESCHISE ALE MÂINII

Ion Vacarciuc – dr. în șt. med., conf. universitar,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

Dr_Ion_Vacarciuc@yahoo.com tel 079454583

Rezumat

Restabilirea anatomo-funcțională a mâinii în leziunile deschise rămâne până în prezent destul de dificil în deosebi dacă trauma este asociată: leziunea tendoanelor cu leziunea nervilor periferici, cu fracturi sau/ și cu vase sanguine magistrale, defecte tegumentare etc. Experiența noastră în anii 1999 – 2014 de tratament a 129 bolnavi, 107 (83%) bărbați și 22 (17%) femei, cu traumatisme deschise ale mâinii, 83 (70,34%) din ei au fost cu fracturi. La 97 (75,19%) din accidentați a fost determinată leziunea tendoanelor flexorilor degetelor: în zona I la 4 (4,12%) bolnavi, zona II – 41 (42,26%), III – 17 (17,52%), IV – 7 (7,21%) și 28 (28,86%) leziuni în zona V. La 21 (16,27%) bolnavi a fost leziunea extensorilor degetelor sau/ și a mâinii. La 86 (66,66%) pacienți s-a diagnosticat leziunea nervilor periferici: dintre care la 13 (13,95%) – leziunea nervului median, la 10 (10,46%) – ulnar la nivelul antebrăului și în 18 (20,93%) cazuri a fost leziunea ambelor nervi. În 21 (24,41%) cazuri au fost lezați nervii digitali comuni și în 29 (33,72%) cazuri – a nervilor digitali proprii. Osteosinteza cu broșe s-a efectuat la 74 (89,15%), la 6 (7,22%) – osteosinteza cu placă înșurubată și la 3 (3,61%) – s-a aplicat fixatorul Ilizarov. Suturi epiperineurale s-a practicat la 71 (91,02%) pacienți și numai în 7 (8,98%) cazuri – epineurale în leziunile nervilor digitali proprii, iar la 8 pacienți s-a efectuat neuroлиза. La aprecierea severității leziunilor deschise ale mâinii noi utilizăm „scara scorului severității leziunii deschise ale mâinii” propusă de Campbell D.A., Kay S.P.J., 1996. Conform studiului nostru a pacienților cu leziuni deschise ale mâinii am determinat gradul leziunii: minor în 14 (10,85%) cazuri, mediu în 62 (48,06%) cazuri, major în 36 (27,9%) cazuri, sever în 17 (13,17%) cazuri. Rezultatele la distanță au fost urmărite la 67 bolnavi (64,38%) după scara scorului stării mâinii Michigan (Michigan Hand Outcomes Questionnaire, 1998). Rezultate excelente sunt înregistrate la 22 (32,8%) pacienți, bune la 28 (41,8%), satisfăcătoare la 12 (17,9%) și nesatisfăcătoare la 5 (7,5%) bolnavi.

Cuvinte-cheie: mâna, traumatism asociat, leziunea de nervi, leziunea de tendoane, fracturi deschise

Summary. The severity scoring system of the hand injury

Morphofunctional hand rehabilitation after hand injuries of the hand represents a difficult task, especially if they are associated with tendons, skeletal, peripheral nerves or vascular injuries. Our experience for the period 1999 – 2014 includes 129 cases aged between 16 and 65 year, 107 male and 22 female patients. In 83 cases we diagnosed a bone fracture. In 97 cases flexor tendon injuries were located as it follows: zone I – 4, zone II – 41, zone III – 17, zone IV – 7 and zone V – 28. In 21 cases were extensors injuries. The nerve lesions were associated a hand injuries in 86 cases. Nerve injuries consisted in multiple lesions of the proper digital nerves – 29 cases, lesions of the common digital nerves at palm level – 21 cases, lesions of the median and ulnar nerves in the forearm – 24 cases, combined injuries of median and ulnar nerves were found in 18 cases. Surgical management included: bone fixation (K wires) – 79 cases, in 6 cases – plates and bones screws and in 3 cases – Ilizarov fixation. The tendon's reconstruction and neurolysis – in 48 cases, in 3 cases we used a superficially tendon for profound tendon and in 15 cases we used a Paneva-Holevich method. In 86 the nerve reconstruction was also performed utilizing epiperineurolysis in 71 cases, and the epineurolysis in 7 cases neurolysis and the neurolysis in 8 cases. The hand injury severity scoring system have been successfully used in our investigation, and minor injury where – in 14 (10,85%) cases, moderate in 62 (48,06%), major in 36 (27,9%) and severe in 17 (13,17%) cases. The long term follow – up included 67 patients and results were considered: as excellent in 22 cases (32,8%) as good in 28 cases (41,8%), satisfactory in 12 cases (17,9%) and poor in 5 cases (7,5%).

Key words: hand injury, associated trauma, tendon injury, nerve injury, open fracture

Резюме. Шкала определения тяжести открытых повреждений кисти

Анатомическое и функциональная реабилитация больных с открытыми травмами кисти до сих пор проблематично если это сочетанное повреждения: скелета, сухожилия сгибателей, периферических нервов, магистральных сосудов. Наш опыт 1999-2014 основан на лечения 129 больных с открытыми повреждениями кисти, 107 – мужского и 22 женского пола. В 83 (70,34%) случаев – были выявлены открытые переломы костей. У 97 (75,19%) – были повреждения сухожилия сгибателей: в I- зоне - 4, во II- зоне - 41, в III-зоне -17, в IV-зоне-7 и в V-зоне – 28 больных. У 21 пострадавших были повреждения разгибателей на различных уровнях. Открытые повреждения кисти у 86 (66,66%) больных были с повреждениями периферических нервов. При переломах костей: остеосинтез спицами произвели у 74 (89,15%), остеосинтез пластиной – у 6 (7,22%) и у 3 (3,61%) – стабилизация фрагментов аппаратом Илизарова. У 48 (52,74%) – произвели первичное сшивание сухожилие сгибателей. Эпипериневральный шов периферических нервов использовали у 71 (91,02%) больных и только у 7 (8,98%) пострадавших с повреждениями пальцевых нервов использовали эпиневральный шов, у 8 больных произвели некролиз периферического нерва. Для определения тяжести открытых повреждений кисти мы использовали «шкалу открытых повреждений кисти» предложенной Campbell D.A., Kay S.P.J., 1996. По этой шкале: с минимальной травмой были - 14 (10,85%) больных, с травмой средней тяжести - 62 (48,06%), с тяжёлой травмой - 36 (27,9%) и крайне тяжёлые травмы – 17 (13,17%) пострадавших. Отдалённые результаты изучены у 67 (64,38%) больных по шкале Мичиганского опросника (Michigan Hand Outcomes Questionnaire, 1998) и отличные результаты были у 22 (32,8%) больных, хороших у 28 (41,8%), удовлетворительных у 12 (17,9%) и неудовлетворительных у 5 (7,5%) больных.

Ключевые слова: кисть, сочетанная травма, повреждения сухожилие, повреждения нервов, открытые переломы

Introducere

Leziunile mâinii ocupă circa 34,3% din toate leziunile aparatului locomotor și 20,8% din leziunile osteoarticulare, din ele, leziunile deschise ocupă 46,3 – 65,2%^{9,11}.

Restabilirea anatomofuncțională a mâinii în leziunile deschise rămâne până în prezent destul de dificil, în deosebi dacă trauma este asociată: leziunea tendoanelor cu leziunea nervilor periferici, cu fracturi sau/ și cu vase sanguine magistrale, defecte tegumentare etc.

Sistemul de punctaj și evaluare a scorului traumatismelor a fost folosit cu succes de mai mulți ani în gestionarea leziunilor deschise. Informația care este furnizată în punctajul severității leziunilor deschise ale mâinii este de neprețuit atunci când se evaluează prognosticul leziunii, dar poate oferi, de asemenea, o tactică de audit al alocărilor materiale și financiare în serviciul asistenței medicale la etapele de tratament și, în deosebi, la etapa specializată de asistență medicală^{1,3}.

În sistemul de scoruri al leziunilor deschise ale mâinii este esențial atunci când se evaluează această leziune și e important ca în considerație să se ia toate formațiunile anatomice lezate în ansamblu^{3,8,9}.

Pronosticul funcțional al tratamentului chirurgical al acestor leziuni deschise ale mâinii este determinată de: consolidarea focarului fracturii, de gradul aluneării tendonului, de gradul restabilirii funcției motore, senzitive sau trofice în leziunile nervilor periferici, de amplituda mișcărilor în articulațiile mâinii^{2,3,5,6,10}.

Una din particularitățile mâinii este mobilitatea ei dinamică, voluminoasă în diverse segmente și planuri

anatomice, principalul fiind deservirea maximală a organismului.

Material

Experiența noastră în anii 1999 – 2014 de tratament a 129 bolnavi, 107 (83%) bărbați și 22 (17%) femei, cu traumatisme deschise ale mâinii, 83 (70,34%) din ei au fost cu fracturi: cu fractura osului radial – 9 (10,84%) bolnavi, a osului ulnar – 4 (4,81%) bolnavi, oaselor carpiene – 3 (3,61%), oaselor metacarpiene – 18 (20,48%) și 49 (59,04%) cu fracturi ale falangelor degetelor, la 15 (18,07%) – fractura a fost intraarticulată, iar la 23 (27,71%) o fractură cu cominuție.

La 97 (75,19%) din accidentați a fost determinată leziunea tendoanelor flexorilor degetelor: în zonă I la 4 (4,12%) bolnavi, zona II – 41 (42,26%), III – 17 (17,52%), IV – 7 (7,21%) și 28 (28,86%) leziuni în zona V.

La 21 (16,27%) bolnavi a fost leziunea extensorilor degetelor sau/ și a mâinii.

La 86 (66,66%) pacienți s-a diagnosticat leziunea nervilor periferici: dintre care la 13 (13,95%) – leziunea nervului median, la 10 (10,46%) – ulnar la nivelul antebrațului și în 18 (20,93%) cazuri a fost leziunea ambelor nervi. În 21 (24,41%) cazuri au fost lezați nervii digitali comuni și în 29 (33,72%) cazuri – a nervilor digitali proprii.

În I etapă la majoritatea pacienților cu fracturi s-a restabilit scheletul, efectuând diferite metode de osteosinteză: la 74 (89,15%) – osteosinteza cu broșe, la 6 (7,22%) – osteosinteza cu placă înșurubată și la 3 (3,61%) – s-a aplicat fixatorul Ilizarov.

Restabilirea integrității tendoanelor și neurorafia într-o etapă a fost efectuată la 48 (52,74%) acciden-

tați, în 3 cazuri s-a folosit flexorul superficial de la degetul vecin pentru restabilirea flexorului profund. Plastia flexorului profund în două etape conform metodei Paneva-Holevich modificată a fost efectuată la 15 bolnavi. Tenodeza articulației interfalangiene distale s-a efectuat în 3 cazuri.

Reinsertia extensorului s-a efectuat la 3 (15,79%) bolnavi, sutura extensorilor după diferite procedee la 18 (85,71%) pacienți, dintre care la 2 a fost nevoie de autogrefă tendinoasă.

În tualeta chirurgicală primară a plăgilor odată cu restabilirea integrității anatomice a scheletului, tendoanelor în 44 (51,16%) de cazuri au fost restabiliți și nervii lezați. În 6 (7,14%) cazuri a fost nevoie de o amânare a aplicării suturilor la nervi din cauza traumatismului imens, edemului pronunțat sau a procesului inflamator care deja se dezvoltase în plagă. Acești pacienți au fost reoperați cu aplicarea suturilor și la nervii lezați după cicatrizarea plăgilor. În majoritatea cazurilor s-a aplicat suturi epiperineurale la 71 (91,02%) pacienți și numai în 7 (8,98%) cazuri – epineurale în leziunile nervilor digitali proprii, iar la 8 pacienți s-a efectuat neuroлиза.

Metode

În alegerea tacticii de tratament cât și aprecierea eficacității tratamentului și rezultatelor funcționale în leziunile deschise ale mâinii se practică aprecierea severității leziunilor deschise. La aprecierea severității leziunilor deschise ale mâinii noi utilizăm „scara scorului severității leziunii deschise ale mâinii” propusă de Campbell D.A., Kay S.P.J. Expunem această metodă propusă în 1988 și perfectată în dinamică în 1996 și în 2009.

Pentru determinarea scorului severității leziunii deschise ale mâinii³ structurile anatomice separate ale mâinii au fost împărțite în următoarele categorii bine determinate: tegumentele, scheletul, mușchii și tendoanele locomotorului, nervii periferici.

Fiecare categorie este divizată în detaliu, fiind atribuită o valoare bazată pe importanța anatomică și funcțională. Fiecare rază digitală este examinată separat luându-se în considerație fiecare formațiune lezată pentru raza dată. Fiecare categorie a scorului severității leziunii deschise ale mâinii are două tipuri de puncte. Puncte care trebuie să fie înmulțit cu factorul de pondere pentru raza digitală dată, precum și valori absolute alocate, care nu necesită nici o modificare în continuare. Valorile absolute se aplică în domeniile în care atribuirea la o rază particulară specială nu ar fi posibilă, ca exemplu: leziunea trunchiului nervos al medianului sau al ulnarului, defecte tegumentare partea dorsală sau palmară a mâinii.

În schema de referință (tabelul 1) care detaliază scorul ISMN (Integumen, Scheletul, Motor, Nerv),

completat pentru fiecare rază digitală. Aceste valori sunt folosite pentru a fi introduse în diagrama de ansamblu (tabelul 2), și în final se obține Scorul Severității Leziunii Mâinii (SSLM).

Integument, leziunile tegumentare cu/fără defecte tegumentare se calculează după următorul principiu:

- Defect tegumentar absolut partea dorsală:
 - < 1 cm = 5 puncte,
 - > 1 cm = 10 puncte,
 - > 5 cm = 20 puncte.
- Defect tegumentar absolut partea palmară se calculează conform schemei de mai sus, dar rezultatul se înmulțește cu 2.
- Defect tegumentar partea dorsală a degetelor:
 - < 1 cm = 2 puncte,
 - > 1 cm = 3 puncte.
- Defect tegumentar partea palmară, indicele expus mai sus se înmulțește cu 2.
- Defect la nivelul pulpei digitale:
 - < 25% = 3 puncte,
 - > 25% = 5 puncte.
- Excoriații tegumentare:
 - < 1 cm = 1 puncte,
 - > 1 cm = 2 puncte.
- Loja unghială = 1 punct.

În cazul în care raza digitală este strivită spre deosebire de o rană prin incizie, curată și o rană contaminată microbial, scorul tegumentar trebuie să se dubleze.

Dacă leziunea se extinde pe mai multe raze digitale se calculează indicele pentru fiecare rază digitală.

Scheletul. Indicele pentru scheletul mâinii traumatizat se calculează:

- Fracturi:
 - Simplă = 1 punct,
 - Cominutivă = 2 puncte,
 - I/articulară AIFD = 3 puncte,
 - I/articulară AIFP sau police = 5 puncte,
 - I/articulară AMCF = 4 puncte.
- Leziunea aparatului ligamentar:
 - Entorsie = 2 puncte,
 - Ruptura completă = 3 puncte.
- Dislocarea fragmentelor:
 - Închisă = 2 puncte,
 - Deschisă = 4 puncte.

O fractură deschisă contaminată microbial, cu plagă strivită, ruptă, indicele calculat se va dubla.

Motor, leziunea tendoanelor mușchilor extensori sau flexori ai degetelor mâinii se calculează după următorii indici:

- Extensorii degetelor:
 - Proximal de AIFP = 1 punct,
 - Distal de AIFP = 3 puncte.

- Flexorul profund al degetului:

- Zona 1 = 5 puncte,
- Zona 2 = 6 puncte,
- Zona 3 = 5 puncte,
- Zona 4 = 4 puncte,
- Zona 5 = 3 puncte,

- Flexor superficial = 2 puncte.

Neural, leziunea nervilor periferici se calculează după următorii indici:

- Trunchi al nervului median = 30 puncte,
- Trunchi al nervului ulnar = 30 puncte,
- Leziunea nervilor digitali comuni = 10 puncte,
- Leziunea nervului digital propriu (1 nerv) = 3 puncte,
- Leziunea nervului digital propriu (2 nervi) = 4 puncte.

În amputarea, dezmembrarea degetului se iau în considerație toate structurile deteriorate, ca în orice altă leziune.

Gradul leziunii este apreciat conform sumei totale de baluri, apreciate pentru fiecare rază digitală și pentru fiecare leziune (tabelul 1):

Tabelul 1

Raza digitală

Raza digitală	Integument	Schelet	Motor	Nervi	Total
Police					
Indice					
Lungul					
Inelarul					
Mezinul					

După această examinare, scorul total al leziunilor deschise este înmulțit cu un factor de pondere pentru raza digitală specificată (tabelul 2).

Tabelul 2

Factorul de influență

Raza digitală și factorul de influență		
Raza digitală	Factorul de pondere	Total puncte
Policele	X 6	
Indicele	X 2	
Lungul	X 3	
Inelarul	X 3	
Mezinul	X 2	
Alte leziuni (Trunchi nervos, defect tegumentar)	X 1	
		Suma totală de puncte

Scorul severității leziunii mâinii:

- Minor până la 20 puncte,
- Mediu 21 - 50 puncte,
- Major 51 - 100 puncte,
- Sever mai mult de 100 puncte.

Conform studiului nostru a pacienților cu leziuni deschise ale mâinii am determinat gradul leziunii:

- Minor în 14 (10,85%) cazuri;
- Mediu în 62 (48,06%) cazuri;
- Major în 36 (27,9%) cazuri;
- Sever în 17 (13,17%) cazuri.

Rezultate și discuții

David P. Green, 1998 accentuează că restabilirea anatomofuncțională a mâinii trebuie de început cu restabilirea scheletului, deoarece, chiar și o fractură a unei falange a unui deget a mâinii vicios consolidată poate deregla esențială funcția întregii mâini.

În I etapă la majoritatea pacienților, în 76 (92,68%) cazuri, noi am efectuat restabilirea scheletului folosind diferite metode de osteosinteză.

După părerea chirurgilor de specialitate^{2,4,6,7,9} suturarea primară a tendoanelor este evidentă, deoarece în aparatul capsulo-ligamentar, cât și în mușchi încă nu au survenit schimbări degenerative – distrofice, iar articulațiile sunt mobile fără contracturi. Tenorafie în I etapă noi am efectuat-o la 56 bolnavi (57,73%).

Unul din momentele de bază pentru obținerea rezultatelor bune^{1,4,6,8,10} este adaptarea optimală și suprapunerea simetrică a capetelor nervilor lezați. Aceasta se poate obține folosind tehnica microchirurgicală. Mărind câmpul operatoric, în 71 (91,02%) din cazuri sau aplicând suturi epiperineurale.

Pentru recuperarea eficientă în perioada post-operatorie la majoritatea bolnavilor s-a indicat un tratament în complex^{4,10}: medicamentos și fizioterapeutic.

Rezultatele la distanță au fost urmărite la 67 bolnavi (64,38%) după scara scorului stării mâinii Michigan (Michigan Hand Outcomes Questionnaire, 1998). Rezultate excelente sunt înregistrate la 22 (32,8%) pacienți, bune la 28 (41,8%), satisfăcătoare la 12 (17,9%) nesatisfăcătoare la 5 (7,5%) bolnavi.

Concluzii:

1. La tuatea chirurgicală primară a leziunilor deschise ale mâinii în prima etapă e necesar de restabilit scheletul osos, apoi tenorafie și neurorafie.

2. Zona focarului fracturii cât și zona tenorafiei sau neurorafiei trebuie să fie acoperită cu tegumente întregi.

3. Tratamentul bolnavilor cu leziuni deschise ale mâinii e necesar de etapizat și de structurat în dependență de gravitatea leziunilor, iar pacienții cu traumatisme grave de concentrat în clinicile specializate.

4. La analiza materialului nostru conform scorului severității leziunilor deschise ale mâinii majoritatea pacienților 89,14% (115 cazuri) au fost cu traumatism mediu, major sau sever. Cu traumatism mediu – 48,06% (62 cazuri), traumatism major –

27,9% (36 cazuri) și traumatism sever – 13,17% (17 cazuri).

5. Rezultatele bune și excelente la distanță urmăriți după scara scorului Micigan s-au înregistrat în 74,6% (50 cazuri).

Bibliografie

1. Anderson I.D. et al. // A retrospective study af 1000 deaths from injury in England and Wales. British Medical Journal. 1988. 296. P.1305-1308.

2. Brand P W et al. // Biomechanics of tendon transfer. Orthop Clin North Am. 2004. N 29A.

3. Campbell D.A., Kay S.P. // The Hand injury severity scoring system. J. Hand Surgery. 1996. V. 21B. 3. p. 295-298.

4. David P. Green, Robert N. Hotchkiss. // Operative Hand Surgery. New York. 1993.

5. La Salle W.B., Strickland J.W. // An evaluation of

the 2 stage flexor tendon reconstruction tehnique. J. Hand Surg. 2005 N.35B.

6. Julie E. Adams, Scott P. Steinmann. // Nerve injuries about the elbow. Hand Surgery. 2006. N 31A. N 2.

7. Gummesson et al. // The quality of reporting and autcome measures in randamized clinical trials related to upper – extremity disorders. Hand Surgery. 2004. N 29A.

8. Lundborg G. // A 25 year perspective of peripheral nerv surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. J. Hand Surg. 2000. N 25. p. 391-414.

9. Paillard P.J., Amadio P.C., Zhao C. Et al. // Pulley plasty versus resection of one slip of the flexor digitorum superficialis after repair of both flexor tendons in zone II. J. Bone Joint Surg. 2002. N 84A. P.2039-2045.

10. Teodor Stamate. // Microchirurgia reconstructivă a nervilor periferici. Editura Tehnppress. Iași. 1998.

11. Ашкинази А.И. // Хирургия кистевого сустава. Москва. Медицина. 1990.

FRACTURILE PERIPROTETICE ÎN ARTROPLASTIA ARTICULAȚIEI ȘOLDULUI

Gornea Filip¹, Chirilă Vitalie¹, Starțun Vasile²,
Dogaru Grigore², Ciobanu Sergiu²,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Catedra de Ortopedie și Traumatologie,

²Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic de Ortopedie și Traumatologie

vitalie_chirila@yahoo.com +373-79711777 // +373-68355599

Rezumat

Fracturile periprotetice ale femurului pot varia de la leziuni minore, cu efect minim asupra rezultatului final și până la probleme de reconstrucție care nu permit fixarea stabilă a cozii protezei. Autorii articolului au avut drept scop împărtășirea experienței clinicii nr.1 în tratamentul fracturilor periprotetice de șold pe o perioadă de 4 ani și rezultatele obținute la distanță. Deși, tratamentul acestor fracturi are un istoric plin de o incidență mare a complicațiilor, experiența noastră pe 7 pacienți cu fracturi periprotetice din totalul de 549 de protezări, a confirmat că aceste fracturi pot fi tratate cu succes. Frecvența fracturilor periprotetice în studiul nostru este de 1,27% și se înscrie în limitele studiilor internaționale unde aceste fracturi se întâlnesc de la 0,1% la 4%, iar consolidarea a avut loc în mediu la 3,5±0,3 luni postoperator, în timp ce funcția în articulația șoldului s-a restabilit complet conform Scorului Harris fiind de 86±3,1 puncte, fără necesitatea artroplastiilor de revizie la nici un caz.

Cuvinte-cheie: protezare de șold, fracturi periprotetice, artroplastii de revizie

Summary. HIP arthroplasty periprosthetic femoral fractures

Periprosthetic femoral fractures can range from minor injuries, with minimal effect on the final outcomes, until reconstruction problems which not allows a stable fixation of prosthetic tail. The aim of the authors, were to share their experience in the treatment of periprosthetic fractures of the hip in Clinic no.1 for a period of four years and final outcomes. Although the treatment of these fractures has a history filled with a high incidence of complications, our experience in 7 patients with periprosthetic fractures of the total number of 549 prosthesis, confirmed that these fractures can be treated successfully. Frequency of periprosthetic fracture in our study is 1.27% and is within the limits of international studies where these fractures are found from 0.1% to 4%, consolidation occurred on average 3.5±0.3 months postoperatively, while the hip joint function was fully restored according to Harris hip score 86 ± 3.1 points, without need for revision surgery in any case.

Key words: periprosthetic femoral fractures, total hip arthroplasty, revision arthroplasty

Резюме. Перипротезные переломы при протезировании тазобедренного сустава

Перипротезные переломы бедренной кости могут варьировать от незначительных травм, с минимальным

влиянием на конечный результат и до реконструктивных проблем, которые не позволяют стабильную фиксацию стержня протеза. Цель авторов, обмен опытом в лечении перипротезных переломов бедра в клинике № 1 в течение четырех лет и их результаты. Хотя лечение этих переломов имеет свою историю, наполненную высоким уровнем осложнений, наш опыт с 7 больными с перипротезными переломами поясничного сустава из общего числа в 549 протезов поясничного сустава подтвердили, что эти переломы могут быть успешно вылечены. Частота перипротезных переломов в нашем исследовании составляет 1,27% и находится в пределах международных исследований, в которых эти переломы находятся от 0,1% до 4%, консолидация произошла в среднем $3,5 \pm 0,3$ месяцев после операции, в то время как функция тазобедренного сустава была полностью восстановлена в соответствии с счетом Харрис который был $86 \pm 3,1$ баллов, без необходимости хирургического вмешательства и ревизии протеза поясничного сустава.

Ключевые слова: перипротезные переломы, протезирование поясничного сустава, ревизии тотального протеза поясничного сустава

Introducere

Fracturile periprotetice ale femurului reprezintă o provocare reconstructivă și o alegere dificilă pentru chirurgul ortoped-traumatolog. Aceste fracturi pot varia de la leziuni minore, cu efect minim asupra rezultatului funcțional al pacientului, dar câte odată ele pot crea probleme de reconstrucție care nu permit fixarea stabilă a cozii protezei ceea ce va avea un efect negativ asupra rezultatului funcțional final al pacientului [10,11].

Prevalența fracturilor femurale periprotetice post-operator variază de la 0,1% până la 4% în funcție de o serie de factori ca: tipul protezei folosite (totală, bipolară, monopolară), cimentată sau necimentată, protezare primară sau de reluare, cu o rată mai mare la protezele de revizie.

Prevalența fracturilor postoperatorii în artroplastii primare cimentate este de 0,6% și 0,4% pentru artroplastii necimentate primare [2,3,9,10,11].

În grupul artroplastiilor de reluare prevalența fracturilor periprotetice a fost mai mare, în jur de 2,4% din totalul de 4397 de protezări efectuate, din care 2,8% fracturi periprotetice din 3265 proteze de revizie cimentate și 1,5% de fracturi din 1132 de proteze de revizie necimentate [1,10,11 (autorii)]. Din cauza creșterii numărului de artroplastii de revizie în țările Europei occidentale și SUA pe fondul îmbătrânirii populației, se așteaptă un val în creștere de fracturi periprotetice.

În Mayo Clinic Total Joint Registry study și Swedish National Hip Arthroplasty Registry study, studii desfășurate pe o perioadă de 8,1 ani și, respectiv, 7,4 ani de la artroplastie primară și 3,9 ani de la artroplastia de revizie, au fost înregistrate rezultate în care 94% și, respectiv, 70% dintre pacienți cu fracturi periprotetice femurale au prezentat un grad de instabilitate a tijeii femurale înainte de apariția fracturii periprotetice [4,5].

Factorii de risc principali în apariția fracturilor femurale periprotetice sunt: osteoporoza și osteoliza asociată cu pierderea stabilității implantului, alte condiții pe os patologic cum ar fi: artrita reumatoidă, boala Paget, polineuropatiile, tumorile, defecte corti-

cale, traumatisme, intervenții chirurgicale de revizie, cimentul care a ieșit în exces din canal și cotil și nu asigură o stabilitate bună a componentelor protezei, poziția tijeii protezei în varus [5,9].

Vârsta, sexul și indicele de masă corporală nu au fost demonstrate ca fiind factor important de risc [5].

Mecanismul de producere a acestor fracturi sunt traumatisme de intensitate redusă, pacienții cad de obicei în condiții habituale, fie din picioare sau de pe șezute, reprezentând 75% pentru artroplastii totale primare și 56% din artroplastii de revizie.

Nu putem nega nici impactul economic care va impune niște costuri suplimentare la acești pacienți, dar și dizabilitățile asociate fracturii femurale periprotetice. De aceea pentru medicul ortoped care va trata pacientul cu acest tip de fractură un management pre-operator minuțios este esențial.

De-a lungul anilor au fost dezvoltate mai multe sisteme de clasificare a fracturilor periprotetice [6,8,9]. În prezent, sistemul de clasificare Vancouver este universal aplicabil și acest sistem unește avantajele sistemelor de clasificare existente, se bazează pe localizarea fracturii, stabilitatea implantului femural și calitatea stocului osos înconjurător. Acest sistem este raportat a fi de încredere și valid, este simplu și reproductibil, este util pentru elaborarea unei strategii de tratament bazat pe caracteristici ușor de identificat [7,10,11].

Clasificarea Vancouver (fig.1):

- Fracturile de tipul A sunt cele care implică trohanterul mic sau trohanterul mare. Aceste fracturi sunt cele mai frecvent asociate cu osteopenie a femurului proximal.

- Fracturi de tipul B apar fie în jurul tijeii sau distal de tija femurală. Fracturile de tipul B sunt împărțite în subtipuri:

- B1- adiacent la tija femurală bine fixată;

- B2 - adiacent sau mai jos de tija femurală, dar cu stoc osos adecvat;

- B3 - fractură cominutivă adiacentă la tija femurală și asociată cu osteopenie marcată și pierderea de stoc osos.

Această subclasificare este importantă pentru luarea deciziei corecte de către medicul chirurg: fie osteosinteza fracturii periprotetice cu implant stabil, fie artroplastie de revizie în fractură cominutivă cu instabilitatea cozii protezei.

- Fracturile de tipul C sunt la nivelul femurului distal mai jos de coada protezei, deci, tratamentul lor este relativ independent de artroplastia de șold.

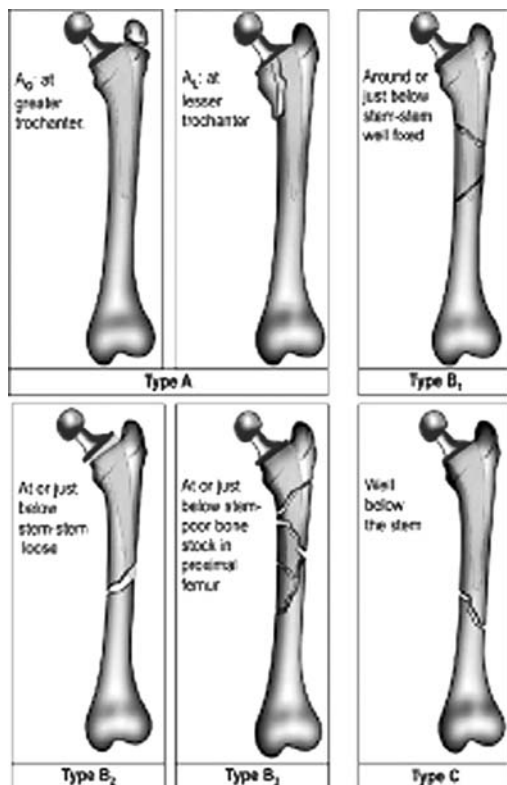


Fig. 1. Clasificarea Vancouver a fracturilor femurale periprotetice în artroplastia de șold

Ca pregătire preoperatorie este importantă anamneza traumatismului, evaluarea clinică și a statusului neurologic a membrului fracturat al pacientului completate de radiografii calitative în două incidențe antero-posterioară și laterală a articulației șoldului și părții femurale afectate la care se adaugă și o radiografie în proiecția antero-posterioară a bazinului.

Din metodele de tratament chirurgical folosite pentru reducerea și fixarea fracturilor periprotetice sunt: fixarea interfragmentară cu cerclaj, fixarea cu diferite tipuri de plăci (plăci cu contact limitat, lamă-placă 95°, plăci cu stabilitate unghiulară și blocaj), fixarea cu un tip de placă cu utilizarea de alogrefe corticale, sau intervenții chirurgicale de revizie, fiind utilizate fie tije femurale de revizie necimentate, sau artroplastie de revizie cu utilizarea tije femurale cimentate [8].

Metoda de tratament se va alege în funcție de calitatea osului, de tipul fracturii și va cuprinde tratament ortopedic după caz, reducerea și fixarea cu un

implant al fracturii, sau intervenții chirurgicale de revizie a protezei.

Tratamentul acestor fracturi are un istoric plin de o incidență mare a complicațiilor, eșecuri a tratamentului chirurgical și ortopedic, precum și o serie de rezultate compromițătoare.

Cu toate acestea tratamentul chirurgical a devenit un standard în tratamentul majorității fracturilor femurale periprotetice.

Scopul studiului:

Scopul studiului a fost examinarea experienței clinicii noastre în tratamentul fracturilor periprotetice de șold pe o perioadă de 4 ani și rezultatele obținute la distanță.

Material și metode

Am efectuat un studiu retrospectiv al pacienților tratați în Clinica nr. 1, secția nr.2, a IMSP Spitalul Clinic de Ortopedie și Traumatologie pe o perioadă de 4 ani, începând cu 2010. Intervențiile au fost efectuate de 3 chirurghi diferiți.

Fișele medicale au fost evaluate după următoarele criterii: vârstă, sex, mediu rural sau urban, tipul protezei, perioada scursă de la momentul protezării primare și până la apariția fracturii periprotetice, durata imobilizării, durata consolidării, tip de fixator utilizat pentru stabilizarea fracturii periprotetice, starea pacientului înainte și după intervenția chirurgicală.

Au fost efectuate radiografiile în plan antero-posterior a articulației șoldului protezat, precum și radiografiile ale bazinului în plan antero-posterior pentru a stabili tipul de fractură, tipul de proteză (cimentate sau necimentată), prezența osteopeniei și a osteoporozei preexistente, starea tije femurale și a protezei în general pe ultima radiografie pre-operator.

Toți pacienții din studiu au fost tratați exclusiv chirurgical și, toți pacienții au prezentat fractură periprotetică după artroplastie totală primară de șold.

Tabelul 1

Criteriile Beal and Tower

Rezultate	Proteza (artroplastia)	Fractura
Excelente	Stabilă	Consolidează cu deformitate minimă fără scurtare.
Bune	Stabilă dar cu fractură	Consolidează cu deformitate moderată și scurtare.
Slabe	Cu pierderea tije (instabilă)	Pseudoartroză sau fractură nouă cu deformitate severă și scurtare.

Toate fracturile au fost clasificate după sistemul Vancouver. Evaluarea radiologică s-a făcut utilizând

criteriile Beal and Tower care cuprinde următorii indici (tab. 1):

Studiul nostru a cuprins 7 pacienți operați pe parcursul anilor 2010-2014 din care 4 bărbați și 3 femei cu vârsta medie pentru bărbați de 56 de ani și 68 de ani pentru femei. 2 bărbați sunt din mediu rural și 2 din mediul urban, în timp ce toate cele 3 femei sunt din mediu rural.

Conform clasificării Vancouver: 2 pacienți prezintă fractură tipul A2, 1 pacient cu fractură B1, 3 pacienți prezintă fractură de tipul B2 și 1 caz cu fractură de tipul C. În 3 cazuri au fost fracturi periprotetice a femurului drept și toate la femei, în 4 cazuri fracturile au afectat femurul stâng la bărbați. Toți pacienții au fost primar protezați utilizându-se proteză totală de sold din care 5 necimentate și 2 cimentate.

Perioada de timp scursă de la momentul protezării și până la momentul traumatismului care a dus la apariția fracturii periprotetice a fost în mediu de 59,33 de zile la 6 pacienți și doar 1 pacient a prezentat fractură periprotetică la 5 ani și 10 luni de la protezarea primară. Perioada de timp scursă de la momentul fracturii periprotetice și până la osteosinteza fracturii a fost în mediu de 11,85 zile.

Ca fixatoare de bază au fost folosite plăcile cu contact limitat femurale în 6 cazuri, iar în cazul fracturii periprotetice de tipul C Vancouver a fost efectuată osteosinteza cu lamă-placă 95°. La toți pacienții post-operator s-a aplicat imobilizare gipsată în cizmă derotatorie în mediu 6 zile, doar la un pacient cu fractura Vancouver de tipul B2 s-a păstrat imobilizarea și la domiciliu timp de 1,5 luni, restul pacienților au fost mobilizați și ridicați în cărje la 6 zile post-operator.

Rezultate și discuții

În studiu au fost 7 pacienți cu fracturi periprotetice cu diferite grade de fractură. Conform clasificării Vancouver, fixarea acestor fracturi în clinică s-a efectuat cu plăci femurale cu contact limitat.

Abordul îl efectuăm pe linia cicatricei postoperatorii primare după protezare. Deoarece în fracturile Vancouver de tipul B (B1, B2, B3) coada protezei umple canalul femural pe deplin în jurul fracturii, fixarea acestor fracturi prezintă o serie de particularități de utilizare a plăcii femurale cu contact limitat.

Astfel noi preferăm plăcile cu contact limitat cu orificiile de fixare așezate în diferite planuri laterale, ceea ce ne permite să evităm intrarea șurubului de osteosinteză prin centrul canalului medular și omitem să utilizăm plăci a căror orificii sunt aliniate pe centrul plăcii.

De asemenea placa este modelată conform curbării anatomice a femurului, în funcție de tipul fracturii și zona femurului afectată. Placa este măsurată pre-operator astfel, încât să avem un număr de cel puțin

câte 4 șuruburi proximal și distal de fractură. Șuruburile se introduc oblic dinspre orificiul plăcii spre corticala externă și internă, astfel, ca șuruburile să fie fixate în corticala sănătoasă și să asigure un grad satisfăcător de stabilitate a fracturii periprotetice. În fracturile de tipul B2 Vancouver, unde avem un traiekt oblic a fracturii, șuruburile de osteosinteză, pot fi orientate în așa mod ca să se realizeze atât o fixare șurub-placă-corticala osului, cât și o fixare inter-fragmentară corticală-corticală.

Deficiență apare în zona proximală a femurului, în fracturile Vancouver de tipul B1, unde avem țesut spongios, dar putem utiliza doar șuruburi corticale. În aceste cazuri osteosinteza cu placă femurală cu contact limitat este completată cu cerclaje de fir metalic după necesitate.

Experiența noastră pe 7 pacienți cu fracturi periprotetice din totalul de 549 de protezări cu rezultate pozitive, efectuate în sec. 2, pe parcursul anilor 2010-2014, a confirmat că aceste fracturi pot fi tratate cu succes în cazul pacienților care s-au adresat precoce, prin alegerea și utilizarea fixatoarelor care să asigure o osteosinteză stabilă și cu efectuarea corectă a tratamentului de recuperare.

În studiul nostru frecvența fracturilor periprotetice este de 1,27% ceea ce se înscrie în limitele studiilor internaționale Mayo Clinic Total Joint Registry study și Swedish National Hip Arthroplasty Registry study, realizate în SUA și Suedia, unde aceste fracturi se întâlnesc de la 0,1% la 4%.

Consolidarea fracturilor periprotetice indiferent de tipul fracturii, a fost constatată la toți cei 7 pacienți, în mediu la 3,5±0,3 luni postoperator. Funcția în articulația șoldului s-a restabilit complet, conform Scorului Harris este de 86±3,1 puncte. Nu a fost nevoie de artroplastii de revizie la nici un caz.

Concluzii:

1. Tratamentul standard pentru majoritatea fracturilor femurale periprotetice este cel chirurgical, cu osteosinteză sau la necesitate artroplastie de revizie, dar care necesită o clasificare corectă a tipului de fractură și a stabilității protezei pentru a evita un eșec a osteosintezei, care ar rezolva mult mai ușor „problema” existentă decât o intervenție chirurgicală de revizie.

2. Deși, în literatura de specialitate, tratamentul fracturilor periprotetice prezintă un istoric de eșecuri și complicații a tratamentului chirurgical, în studiul nostru toți pacienții prezintă rezultate bune la distanță.

3. Este imperativă realizarea unei fixări stabile a acestor fracturi de care depinde rezultatul final al pacientului cu începerea precoce a tratamentului de recuperare funcțională și revenirea la independența de până la fractură.

Bibliografie

1. Lewallen D.G., Berry D.J. Periprosthetic fracture of the femur after total hip arthroplasty - Treatment and results to date. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Dec;79A(12):1881-90.
2. Berry D.J. (2002) Management of periprosthetic fractures: the hip. *J Arthroplasty* 17(4 Suppl 1):11-13[PubMed].
3. Clift B. (2000) Periprosthetic fracture of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 82(3):446-447 [PubMed].
4. Lindahl H., Malchau H., Oden A., Garellick G. Risk factors for failure after treatment of a periprosthetic fracture of the femur. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Jan;88(1):26-30.
5. Lindahl H., Malchau H., Herberts P., Garellick G. Periprosthetic femoral fractures classification and demographics of 1049 periprosthetic femoral fractures from the Swedish National Hip Arthroplasty Register. *J Arthroplasty.* 2005 Oct;20(7):857-65.
6. Kelley S.S. Periprosthetic Femoral Fractures. *J Am Academician Orthop Surg.* 1994 May;2(3):164-72.
7. Brady O.H., Garbuz D.S., Masri B.A., Duncan C.P. The reliability and validity of the Vancouver classification of femoral fractures after hip replacement. *J Arthroplasty.* 2000;15(1):59-62. [PubMed].
8. Engh C.A., Massin P., Suthers K.E. (1990) Roentgenographic assessment of the biologic fixation of porous-surfaced femoral components. *Clin Orthop* 257:107-128 [PubMed].
9. Keith Holley, Jonathan Zelken, Douglas Padgett, George Chimento, Andrew Yun, Robert Buly. *HSS J.* Sep 2007; 3(2): 190-197. Published online Apr 25, 2007. doi: 10.1007/s11420-007-9045-4.
10. Sung Ki Park, Young Gun Kim, Shin Yoon Kim. Treatment of Periprosthetic Femoral Fractures in Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Surg.* Jun 2011; 3(2): 101-106. Published online May 12, 2011. doi: 10.4055/cios.2011.3.2.101.
11. Ran Schwarzkopf, Julius K. Oni, Scott E. Marwin. Total Hip Arthroplasty Periprosthetic Femoral Fractures. A Review of Classification and Current Treatment. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2013;71(1):68-78.
12. Kim E. Wamper, Inger N. Sierevelt, Rudolf W. Poolman, Mohit Bhandari, Daniël Haverkamp. The Harris hip score: Do ceiling effects limit its usefulness in orthopedics? A systematic review. *Acta Orthop.* Dec 2010; 81(6): 703-707. Published online Nov 26, 2010. doi: 10.3109/17453674.2010.537808.

METODELE MODERNE DE DIAGNOSTIC OBIECTIV AL SCOLIOZEI LA COPII

**Anna Kusturova – asistent, catedra Ortopedie și Traumatologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”**

E-mail: anna.kusturova@gmail.com GSM: +373 686 57 444

Rezumat

Scolioza rămâne o problemă actuală a ortopediei contemporane. Pentru rezolvarea ei în multe țări sunt dezvoltate programe de diagnosticarea precoce al scoliozei la copii și adolescenți. Radiografia este metoda de diagnostic de bază dar nu poate fi folosită în screening din cauza efectului său cancerogen asupra organismului în creștere. Pe scară largă au fost adoptate dispozitive non-invazive și metode moderne de diagnosticare, concepute pentru a determina parametrii biomecanici ai aparatului locomotor fără daune asupra organismului, care ne permit evaluarea obiectivă a deformităților coloanei vertebrale.

Cuvinte-cheie: scolioza, diagnosticarea precoce, metodele moderne, criteriile obiective

Summary. Modern methods for objective diagnostic of scoliosis in children

Scoliosis remains one of the most actual problems of the contemporary orthopedics. To solve it, many countries develop the early diagnostic scoliosis programs targeted on the children and teenagers. Radiology is one of the base diagnostic methods but it cannot be used in screening because of the high risk of cancerous effect for the growing body. Many modern non-invazive diagnostic devices and methods were developed to help the determination of biomechanical parameters of musculoskeletal system, inoffensive to the health, which permit the objective evaluation of the spine deformities.

Key words: scoliosis, early diagnostics, modern methods, objective criteria

Резюме. Современные методы объективной диагностики сколиоза у детей

Сколиоз остается актуальной проблемой современной ортопедии. Для ее решения во многих странах мира используются программы для ранней диагностики сколиоза у детей и подростков. Рентгенография является основным методом диагностики, но не может быть использована при скрининге из-за канцерогенного влияния на растущий организм. В настоящее время широко используются неинвазивные устройства и современные методы диагностики, направленные на определение биомеханических параметров опорно-двигательного аппарата без вреда здоровью, что позволяет объективно определить деформации позвоночника.

Ключевые слова: сколиоз, ранняя диагностика, современные методы, объективные критерии

Actualitatea temei: Scolioza prezintă o problemă serioasă a ortopediei contemporane în toată lumea, este larg răspândită la copii și adolescenți cu o rată de până la 27,6% (H.V. Корнилов, 2001): în SUA – 0,5–3% (F. Montgomery, 1997), în Marea Britania – 1,2% (A. J. Stirling et al., 1996), în Norvegia – 1,3% (A. Miller, 1978), în Japonia – 1,37% (A. Shiooto, 1977), în Grecia – 1,5–1,7% (D. Soucacos, 1997), în Iran – 7,8% (F. Dehghan Manshadi et al., 2003), în Rusia – 15,3% (Э.В. Ульрих, 2002), în România – aproape 20% (I. Ciortan, 2009) [5].

Trebuie de menționat că formele inițiale ale scoliozei sunt destul de frecvente în rândurile copiilor și adolescenților (25-40% din numărul copiilor) [17, 21]. Din fericire pentru copiii și părinții lor, majoritatea acestor cazuri, de obicei, nu sunt progresive și nu au nevoie de tratamentul scoliozei. Cu toate acestea, nu au fost încă găsiți indicatori suficient de siguri pentru diagnosticul diferențial al formelor progresive și non-progresive ale scoliozei. Prin urmare, pentru fiecare copil diagnosticat cu un grad inițial al deformării coloanei vertebrale există un risc de progresie în perioada de creștere și formare a scheletului. Aceste cazuri de scolioză necesită o observare dinamică anuală având obiectivul înregistrării statutului coloanei vertebrale de la detectarea inițială a scoliozei și până la finisarea creșterii scheletului. Cea mai periculoasă din punct de vedere a progresiei diformității coloanei vertebrale este perioada pubertății, deoarece creșterea morbidității scoliozei idiopatice se observă preponderent la copiii de vârsta școlară.

Actualmente cu intensificarea procesului de învățământ, pe fon de condiții nefavorabile social-igienice și ecologice, organismul copilului are necesitate stringentă de activitate fizică care, din păcate, este limitată (С.Т. Ветрилэ, 2004; М.Д. Дидур, 2007). Potrivit examinării medicale efectuate în Rusia în 2002 (30 milioane 400 mii sau 94,6% din copiii din Rusia, în vârstă de 0-18 ani), postura incorectă a fost găsită la 17,6% din copii, cu frecvență aproape egală la băieți și fete. După datele prezentate de Rosstat (2005), incidența dereglărilor ținutei înainte de școală era 97,3, dar după absolvire – 113 de cazuri din 1000 de copii examinați [18]. După datele diferitor autori, progresia scoliozei este observată de la 23 – 27% la 50% din cazuri, iar torsia precoce și pronunțată și deformarea clinoidală – în 70-75% [15]. Invaliditatea primară din copilărie, ca urmare a scoliozei idiopatice este de 8-9% în structura generală de handicap a copiilor (В.И. Бондарь, 1995). Tendința de creștere a numărului de bolnavi cu forme progresive grave ale maladiei, ineficiența tratamentului conservator au ca rezultat faptul că 23-25% din pacienți necesită intervenție chirurgicală la diferite etape ale vieții [3].

Problema scoliozei este destul de serioasă pentru că deformările statice necorectate la timp prezintă un factor determinant pentru dezvoltarea schimbărilor structurale în coloana vertebrală și a bolilor organelor interne, ce ulterior rezultă în scăderea sau lipsa capacității de muncă la maturitate (Л.Ф. Васильева, А.М. Михайлов, 2002; А.Г. Аболишин, 2006) [18]. Deformarea cutiei toracice determină modificări în plămâni, unde pot apărea regiuni de atelectaze și emfizem. Patologia duce la o încălcare a funcției respirației externe: scade capacitatea vitală a plămânilor, rata maximă de ventilație, crește volumul de respirație pe minut. Apar tulburări hemodinamice, care conduc la “inima cifoscoliotică” varianta “inimii pulmonare” [14]. Fluxul insuficient de oxigen pentru organismul în creștere afectează creierul: copiii învață mai rău, mai repede obolesc, suferă de dureri de cap, iritabilitate. Cu scolioză adesea se asociază încălcări în organele abdominale, deosebit de greu tratate standard, fără a privi la biomecanica scoliozei. În cazurile scoliozei de formă gravă sunt prezente și complicații neurologice [16].

Pentru depistarea precoce a diformităților coloanei vertebrale în multe țări ale lumii se utilizează programe de screening în școli, ce reduce în mod semnificativ necesitatea de tratament chirurgical. Măsurile non-operative sunt mai eficiente în cazul în care scolioza este depistată în faza inițială. Aceste argumente sunt confirmate de către numeroase studii privind costul și economia timpului unui program eficient de screening [1, 8, 11, 12]. Torell et al., (1989) au raportat că eforturile de detectare precoce a scoliozei au dus la o creștere de trei ori a numărului de pacienți care ar putea fi tratați conservator: prin urmare se scade procentul de pacienți care necesită intervenție chirurgicală. Pe lângă toate avantajele, o problemă secundară a fost evidențiată de aceste programe: obiectivitatea insuficientă și multe rezultate fals-pozitive, ce rezultă în adresări la medicii radiologi sau ortopezi, sau ambele, a unui număr mare de copii cu scolioză de un grad ușor sau fără patologie, care nu necesită tratament. Problema are potențialul de a face programele de screening ale coloanei vertebrale cost-ineficiente. Din moment ce nu există criterii comune de selectare, numărul de copii care sunt identificați în programele de screening variază în funcție de criteriile clinice alese. Criteriile diferite sunt cauza unei mari variabilități a incidenței scoliozei, care variază de 1 la 21 la sută [9]. Rezultatele supra-trimiterii creează cheltuieli inutile, deci este evident, nevoie de o metodă de screening mai eficace și mai exactă.

Scopul acestei lucrări este analiza metodelor de diagnostic obiectiv al scoliozei la copii și adolescenți.

Scolioza este o deformare complexă a coloanei vertebrale cu încurbarea laterală stabilă și torsie vertebrală, schimbări în țesutul neuro-muscular și conjunctiv, distopia organelor interne, cu dereglări funcționale și organice cu greutate diferită [5]. Mai mult de 80% din cazurile acestei maladii constituie scolioza idiopatică. Cercetările în domeniu, din ultimii ani, dau prioritate teoriilor ereditare de dezvoltare a scoliozei idiopatice (Miller, 1996, Wise et al., 1998). Deasemenea se presupune că în etiologia scoliozei idiopatice joacă un rol important disfuncția sistemului nervos vegetativ simpatic (I.Savastik, 2000), dereglarea creșterii primare vertebrale (И.А.Мовшович, 1994), alterarea statutului hormonilor osteotropi (М.Г.Дудин, 1993). Necăutând la multitudinea teoriilor etiologice, la momentul dat cauza apariției scoliozei idiopatice nu este clară, deaceia tratamentul acestei patologii complexe este una din problemele actuale ale medicinei contemporane.

Metode de cercetare: La examinarea copiilor cu diformități ale coloanei vertebrale și monitorințul eficienței tratamentului sunt tot mai des folosite metode de cercetare manuale și ortopedice, bazate pe analiza biomecanicii sistemului locomotor [14, 18]. Această tendință se datorează necesității de evaluare mai completă și obiectivă a tulburărilor funcționale pentru a justifica tactica și a controla eficacitatea tratamentului. Succese reale ale biomecanicii aplicative se datorează studiilor științifice cu privire la structura, mobilitatea și mecanogeneza diformităților coloanei vertebrale. Un interes considerabil pentru cercetătorii și medicii practicieni prezintă întrebările de mecanogenază a diformităților vertebrogene și modelarea matematică a cinematicii coloanei vertebrale. Pe baza analizei matematice a fost dovedit că încurbarea laterală a coloanei vertebrale trebuie să fie considerată ca fiind factor de compensare și de descurajare a rotației coloanei vertebrale [14, 18].

Necăutând la dezvoltarea intensivă a diferitor metode instrumentale de examinare a pacienților ortopedici, metoda principală este examenul clinic [2, 5, 14, 15, 21]. Examenul ortopedic se realizează în poziție ortostatică - din spate, din fața și din profil, în poziția șezândă și în decubit dorsal. Se constată o serie de semne speciale caracteristice pentru scolioză ca: asimetria umerilor, denivelarea și bascularea vârfurilor scapulei, ghibozitatea costală, bureletul lombar, asimetria și denivelarea pliurilor interfesiere și subfesiere. Cu ajutorul examenului neurologic se determină dereglările de sensibilitate și motricitate [5]. Recunoscând accesibilitatea și utilitatea metodelor vizuale de diagnostic, trebuie de remarcat că acestea nu sunt lipsite de subiectivitate.

Diagnosticul diferențial al simptomelor de scoli-

oză cu dereglarea ținutei în plan frontal nu este o sarcină ușoară, pentru că de la succesul soluționării sale depinde faptul dacă un copil sănătos primește o diagnoza care îl va urma toată viața, sau un copil cu scolioza se va duce acasă, fără tratament necesar [14]. Lipsa de delimitare clară a modificărilor funcționale în configurația coloanei vertebrale (defecte de ținută) și a maladiilor (scolioza structurală) a dus nu numai la reducerea exactității datelor statistice și denaturarea imaginii reale a incidenței, dar și la erori de diagnostic și măsuri terapeutice și profilactice inadecvate [18].

În plus, pe lângă metodele de inspecție și palpare, pentru evaluarea elementelor sistemului locomotor și analiza mișcărilor pasive și active în articulații, au fost îmbunătățite metodele de diagnostic vizual și metodele instrumentale. Ele permit identificarea legăturilor în variația relațiilor spațiale dintre elementele individuale ale coloanei vertebrale și a componentelor aparatului locomotor ca un întreg [18].

În arsenalul de diagnostic instrumental este inclusă radiografia (spondilografia standardă și funcțională), tomografia computerizată (CT), rezonanța magneto-nucleară (RMN), ecospondilografia (ESG), precum și metode relativ noi - topografia computerizată optică, evaluarea micromișcărilor etc.

De la sfârșitul secolului al XIX până la momentul actual, pentru a studia forma spațială a coloanei vertebrale se utilizează metodele radiologice de diagnostic. Este mai mult cunoscută metoda de analiză a radiogramelor cu scolioză în proiecție anteroposterioară după Fergusson. "Standardul de aur" în radiodiagnostic este unghiul Cobb (1948), care descrie unghiul diformității scoliote. Dacă nu se pot determina vertebrele neutre, unii cercetători utilizează metoda Lekum. Este comodă din punct de vedere practic tehnica radiografiei cu „firul de plumb” precum și cu grila de măsurare [2, 3, 5, 7].

Pentru depistarea precoce a deformării coloanei vertebrale și reducerea examenelor radiologice repetate în prezent sunt utilizate multe tehnici neinvazive și simple ca: siluetografia, metoda sferosomatică, goniometria, fotometria implicând fotografia prin ecranul gradat, evaluarea rotației trunchiului prin intermediul scoliometru lui etc. [1, 4, 9, 12, 20].

Cu introducerea în practica medicală a metodelor optice fără contact au apărut caracteristici noi în evaluarea parametrilor biomecanici ai coloanei vertebrale. De la începutul anilor '70 în multe țări din întreaga lume pentru soluționarea problemei screeningului s-au folosit metode optico-topografice ale forme suprafeței corpului care au fost dezvoltate din lucrarea științifică de pionierat a lui Takasaki [13], care a aplicat pentru prima dată metoda de topografie moiré

pentru evaluarea pacienților. Această metodă permite înregistrarea formei tridimensionale a corpului în formă de linii, identic hărților topografice. Principalele avantaje ale acestei și ale altor metode optico-topografice sunt: nu dăunează sănătății, fără contact, obiectivizarea rezultatelor [17]. Experiența autorilor de peste hotare în utilizarea metodei de topografie moiré pentru screeningul diformităților coloanei vertebrale, împreună cu eficiența mare, a prezentat și unele dintre neajunsurile sale: evaluarea vizuală a diformității coloanei vertebrale este “calitativă”, există un procent mare de rezultate fals-pozitive; comparația cantitativă a rezultatelor examinării dinamice este dificilă datorită complexității mărite de prelucrare a topogramelor moiré [1].

Tehnologia computerelor a jucat un rol-cheie în eforturile savanților de a realiza o înțelegere globală a diformităților coloanei vertebrale și care ne vor oferi multe oportunități de a explora în viitor. Noile evoluții de sisteme de imagistică medicală, cum ar fi CT și RMN, ne oferă o oportunitate de a evalua situația în măduva spinării și rădăcinile ei, care este o cauză majoră de îngrijorare pentru chirurghi-vertebrologi. Evoluțiile recente în stereoradiologie au dus la o nouă abordare în obținerea imaginii stărilor fiziologice și modificărilor patologice ale sistemului musculo-scheletar. În acest caz putem obține reconstrucția bi- și tridimensională a pacientului într-o poziție ortostatică, pentru evaluarea scheletului întreg [3, 6, 10].

Evaluarea obiectivă a funcțiilor statico-dinamice ale coloanei vertebrale dă metoda de diagnosticare biomecanică – scanarea tridimensională cu ultrasunete. Rezultatele scanării reperelor anatomice cu un marker ultrasonor sunt automat prelucrate și afișate într-un grafic [18].

Diagnosticarea cauzelor primare ale tulburărilor percepției semnalelor de reglementare la nivelul sistemului musculo-scheletar poate fi efectuată prin evaluarea micromișcărilor. În caz de scolioză această investigație determină perturbarea inițială la nivelul cerebelului și analiza gradului de schimbări la periferie [14].

O contribuție importantă în studiul biomecanicii sistemului musculo-scheletar a fost introdusă prin dezvoltarea și punerea în aplicare a stabilometriei. Această metodă de investigare a balanței de suport vertical conține o serie de fenomene tranzitorii cu înregistrarea poziției, anomaliilor centrului comun de greutate pe planul de sprijin, în cazul scoliozei [18].

Rezultate și discuții. Analiza datelor din multe surse de literatură ne-a arătat că rezultatele diagnosticului vizual, efectuate în timpul examinărilor medicale de masă, nu pot pretinde la obiectivitate și servi ca bază pentru planificarea măsurilor curativ-profilacti-

ce individuale. De aceea metodele radiologice, bine cunoscute și folosite pe larg în ortopedia pediatrică, rămân de bază în diagnosticul scoliozei. Dar spondilografia nu este recomandată pentru examinarea în masă și de observare dinamică a copiilor și adolescenților datorită nivelului înalt de risc cancerogen la organismul în creștere. Potrivit lui Lonstein (1987), pacientul tipic care urmează un curs de corsetoterapie pe perioada de 3 ani, este nevoit să facă până la 22 de imagini radiologice la nivelul coloanei vertebrale. Evaluarea riscului cancerogen pentru diferite organe la pacienții cu scolioza, după Nash (1979), a arătat o creștere semnificativă a riscului de cancer a glandei mamare, comparativ cu manifestarea lui naturală. În lucrarea lui Sridhar (1983) s-a constatat că riscul suplimentar de leucemie la pacienții cu scolioză crește cu 5%. Hoffmann (1989) a studiat un grup de 1030 de femei cu scolioză, la care se efectuau radiografii ale coloanei vertebrale și a demonstrat creșterea frecvenței de cancer mamar cu 50% față de “normă”.

Evident, problema de selecție a pacienților pentru monitoring dinamic, pentru control al sistemului musculo-scheletar, este legată în primul rând de introducerea și îmbunătățirea metodelor instrumentale de investigații. În acest context, sunt actuale problemele de reducere sau de excludere a influenței factorilor negativi în cadrul examinării instrumentale. Metode noi non-contacte, pe bază de topografie optică sau scanare cu ultrasunete au obiectivitate suficientă pentru evaluarea precoce a diformităților coloanei vertebrale. Aceste metode contemporane în multe cazuri necesită utilaj special și costisitor, software adițional, pregătirea complicată și îndelungată a personalului medical, de aceea ele rar se folosesc în efectuarea screeningului pentru detectarea scoliozei, la etapa inițială a examenului medical.

Pentru efectuarea screeningului în școli mulți autori folosesc metode simple și rapide de diagnosticare a scoliozei idiopatice [1, 3, 4, 11, 18]. Ca standart al multor programe de screening rămâne testul lui Adams (descriș pentru prima dată în 1865) – pacientul în „poziție-îndoită înainte”, care se determină asimetria trunchiului – un aspect al deformării scolioțice. Examinarea pacientului în poziție îndoită este destinată detectării unui grad de curbură ușoară la examenele de screening în masă. Din păcate, testul înclinării înainte nu permite o documentație cantitativă a deformării coloanei vertebrale, iar eficacitatea testului depinde de nivelul și de calificarea examinatorului [10]. În această situație, au fost propuse diferite metode neinvazive, simple și contacte ca: “The formula- tor body tracer” (R.G Burwell, 1983), “Scoliometer” (W.P.Bunnell, 1984), “flexible curve” (W.Pun, 1987), “Spinal pantograph” (S.Willner, 1983) etc. Lipsa de

precizie și repetabilitate a metodelor de contact, precum și natura lor indirectă nu permite acestor metode de a înlocui complet razele X.

În Europa și SUA este pe larg folosit scoliometrul, eficacitatea căruia în programele de screening a scoliozei a fost dovedită de mulți autori [3, 4, 8, 18]. Bunnell (1984), dezvoltător al scoliometrului, a propus utilizarea lui pentru măsurări obiective care pot determina în mod eficient necesitatea evaluării ortopedice în continuare. Din studiul prospectiv al 1065 pacienți cu scolioză, Bunnell a concluzionat că unghiul rotației trunchiului (URT) de 5 grade (măsurat de scoliometru) este un bun criteriu pentru identificarea curburilor laterale ale coloanei vertebrale cu unghiuri de 20 grade după Cobb sau mai mult. Bunnell a declarat că scoliometrul este simplu, fiabil și necostisitor în utilizare și că această metodă de măsurare este ușor de învățat pentru personalul care execută screeningul în școli. El a sugerat că metoda ar putea fi folosită pentru măsurările clinice la următoarele vizite și că aceste date, mai degrabă decât studiile suplimentare radiologice, ar putea servi la documentarea progresării curburilor.

În rezultatul studiului metodelor utilizate în screening a fost dovedit că valabilitatea ridicată a testelor pozitive folosind scoliometrul la criteriul de 5 grade a rotației asimetrice a trunchiului (RAT) și înalta fiabilitate indică faptul că scoliometrul poate contribui la screeningul scoliozei pentru prezentarea măsurărilor obiective [1]. Bazându-se pe coeficientul scăzut de corelație găsit pentru RAT comparativ cu unghiul Cobb și pentru RAT față de rotația pediculară, autorii cred că măsurările doar cu scoliometrul sunt insuficiente pentru ar fi folosite ca bază a deciziilor de tratament, cum ar fi corsetoterapia sau intervenția chirurgicală. Adăugător la evaluarea ortopedică subiectivă și testul înclinării înainte, măsurările cu scoliometrul ar oferi date obiective pentru o evaluare mai amănunțită. Pe baza rezultatelor acestor teste, fizioterapeuții și ortopezii pot alege să trateze un pacient conservator sau pot cere studii radiologice suplimentare [1, 9].

Concluzii: Actualmente există multe metode moderne pentru diagnosticul precoce al scoliozei [11, 12, 14, 19]. Mulți practicieni folosesc câteva metode în ansamblu pentru depistarea precoce a diformităților coloanei vertebrale. Adoptarea pe scară largă a dispozitivelor și metodelor moderne de diagnosticare, concepute pentru a evalua parametrii biomecanici ai aparatului locomotor, fără daune asupra organismului, ajută la rezolvarea mai multor probleme. Metodele contemporane non-invazive pot fi utilizate pentru efectuarea screeningului, monitorizării dereglărilor de ținută și diformităților coloanei vertebrale, elabo-

rarea programelor individuale, îmbunătățirea calității măsurilor de tratament și reabilitare,

Bibliografie

1. Amendt L.E., Ause-Ellias K.L., Eybers J.L., Wadsworth C.T., Nielsen D.H., Weinstein S.L. *Validity and reliability testing of the scoliometer*. Phys Therapy, 1990;70(2):108-117.
2. Antonescu D. *Diformitățile coloanei vertebrale: scolioze-cifoze*. Patologia aparatului locomotor. București, Editura medicală, 2008;2:164 – 265.
3. Burnei Gh., Gavrilu St., Vlad C., Georgescu Ileana, Logeanu M. *Idiopathic Scoliosis and its Treatment - Personal Experience*. SICOT / SIROT 2005, XXIII World Congress, 2-9 September 2005, Istanbul, Turkey. Abstract book: 76-77.
4. Burwell R.G., Aujla R.K., Grevitt M.P., Dangerfield P.H., Moulton A., Randell T.L., Anderson S.I. *Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls*. Scoliosis, 2009;31(4):24.
5. Caproș N. *Elemente de patologie a coloanei vertebrale*. Chișinău; Edit-Prest, 2009;152 p.
6. Devedzic G., Ristic B., Stefanovic M., Cukovic S., Lukovic T. *Development of 3D parametric model of human spine and simulator for biomedical engineering education and scoliosis screening*. Computer Applications in Engineering Education, 2010;18(1):157-161.
7. Marin I. *Defectele ținutei, scoliozele, prevenirea și tratamentul lor la copii*. Chișinău, Cartea moldovenească, 1969;12 p.
8. Montgomery F., Willner S. *The natural history of idiopathic scoliosis. Incidence of treatment in 15 cohorts of children born between 1963 and 1977*. Spine, 1997;22:772-774.
9. Murrell G.A.C., Coonrad R.W., Moorman C.T., Fitch R.D. *An Assessment of the Reliability of the Scolio-meter*. Spine, 1993;18:709-712.
10. Pazos V., Cheriet F., Danserau J., Ronsky J., Zernicke R.F., Labelle H. *Reliability of trunk shape measurements based on 3-D surface reconstructions*. European Spine Journal, 2007;16(11):1882-1891.
11. Smyrnis P., Alexopoylos A., Sekouris N., Katsourakis E. *Screening for preadolescent and adolescent Idiopathic Scoliosis of the spine in a Greek population*. Scoliosis, 2009;4(Suppl 1):O4.
12. Stirling AJ, Howel D, Millner PA, et al. *Late-onset idiopathic scoliosis in children six to fourteen years old. A cross-sectional prevalence study*. J Bone Joint Surg Am. 1996;78:1330-1336.
13. Takasaki H. *Moire Topography*, Appl. Opt., 1970;9:1467-1472.
14. Дудин Г.М. *Идиопатический сколиоз*. В кн. Травматология и ортопедия. Под редакцией Корнилова Н.В., Грязнухина Э.Г. Спб.: Гиппократ, 2006; 4: 624 с.
15. Казьмин А.И., Кон И.И., Беленький В.Е. *Сколиоз*. М.: Медицина, 1981; 272 с.
16. Михайловский М.В., Фомичев Н.Г. *Хирургия деформаций позвоночника*. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2002; 430 с.

17. Сарнадский В.Н., Фомичев Н.Г. *Мониторинг деформации позвоночника методом компьютерной оптической топографии*. Пособие для врачей МЗ РФ. Новосибирск: НИИТО, 2001; 44 с.

18. Сквознова Т.М. *Комплексная коррекция статических деформаций у подростков с дефектами осанки и сколиозами I и II степени*. Дис. Москва, 2008; 281 с.

19. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. *Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках*. СПб.:ЭЛБИ-СПб, 2002; 185 с.

20. Фищенко В.Я., Улещенко В.А., Вовк Н.Н. *Консервативное лечение сколиоза*. Киев: МФ УНІТІ-Атлант, 1994; 188 с.

21. Цивьян Я.Л. *Хирургия позвоночника*. Новосибирск: Наука, 1993; 363 с.

INSTABILITĂȚILE ANTERIOARE ALE UMĂRULUI, ASPECTE CLINICE ȘI DE TRATAMENT ARTROSCOPIC

Nicolae Erhan – conferențiar universitar

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Ortopedie și Traumatologie

e-mail: drerhan.nicolae@gmail.com Mob. +37379627401

Rezumat

În lucrare este expusă experiența de tratament a 82 de bolnavi cu instabilitate anterioară a umărului la care a fost efectuată stabilizarea artroscopică între anii 2004-2013. Sunt analizate, indicațiile, contraindicațiile, complicațiile postoperatorii, elucidate rezultatele tratamentului și recuperării funcționale la distanță.

Cuvinte-cheie: artroscopie, instabilitate anterioară a umărului

Summary. Anterior shoulder instability clinical, prevention and arthroscopic treatment aspects

In this work is exposed the experience of treatment of 82 patients with anterior shoulder instability, arthroscopic stabilization was performed between 2004-2013. There are analyzed and elucidated from distance the indications, contraindications, postoperative complications, outcomes and functional recovery.

Key words: arthroscopic treatment, anterior shoulder instability

Резюме. Артроскопическое лечение передней нестабильности плечевого сустава

В работе представлен опыт лечения 82-х пациентов с передней нестабильности плечевого сустава которым была произведена артроскопическая стабилизация, с 2004 по 2013 года. Освещены показания, противопоказания, послеоперационные осложнения, исследованы отдаленные результаты лечения и функциональной реабилитации.

Ключевые слова: артроскопия, нестабильности плечевого сустава

Introducere

Articulația umărului este cea mai mobilă articulație a corpului uman și cu un contact minim dintre suprafețele articulare osoase. Structurile țesuturilor moi ce contribuie la stabilitatea și mobilitatea articulației umărului sunt mușchii ce înconjoară articulația umărului și centura scapulară, ligamentele, tendoanele, labriumul glenoidal ce sunt divizați în stabilizatori activi și pasivi.

Frecvența instabilităților anterioare ale umărului este destul de înaltă, datorită particularităților anatomofuncționale ale umărului, recidivelor frecvente după tratamentul ortopedic a luxațiilor traumatiche de humerus, mai ales, la persoanele de vârstă tânără,

ajungând până la 40-70% din cazuri. Din aceste considerente mulți ortopezi optează pentru tratament chirurgical artroscopic după luxația traumatică primară a capului humeral la pacienții cu vârsta până la 30 de ani [4,5]. Instabilitatea anterioară posttraumatică persistă la 90% din pacienți ce au suportat o dislocare în articulația glenohumerală [6]. A.S.Bankart în 1923 a studiat și a descris leziunile care se produc în luxațiile de humerus. Cea mai frecventă leziune în dislocațiile de humerus este, după părerea autorului, detașarea labrumului glenoidal împreună cu complexul capsulo-ligamentar de la marginea anterioară a glenei. A.S.Bankart a propus o metodă chirurgicală de tratament bazată pe fixarea complexului capsulo-

ligamentar pe marginea suprafeței articulare a glenei [1]. Operația Bankart permite restabilirea stabilității articulare prin repararea anatomică a complexului capsulo-labral anterior detașat la glenă. Tehnicile tradiționale descrise de tratament sunt bine expuse în literatură, rata de recidive fiind mai mică de 10% [4].

Tehnică artroscopică de tratament a acestei patologii devenind uzuală la momentul actual și cea mai frecvent utilizată. Stabilizarea artroscopică oferă avantaje net superioare chirurgiei tradiționale cum ar fi: diagnosticarea leziunilor concomitente intraarticulare cu rezolvarea lor în aceeași ședință, traumatizarea minimă a țesuturilor, reducerea durerilor și morbidității postoperatorii, rezultate funcționale și cosmetice mai optimale. Tehnicile recente artroscopice, includ utilizarea ancorelor de sutură moderne și duplicarea capsulei prin diferite metode, astfel a scăzut și rata recidivelor de instabilitate după intervenție constituind de la 4% până la 17% [5,10]. Rezultatele tratamentului sunt influențate de mai mulți factori: vârsta pacientului, sexul, numărul de dislocări până la intervenție, activitatea sportivă; factorii tehnici – tipul de ancore, numărul ancorelor, metoda de sutură; factorii patoanatomici – prezența fracturii glenei (Bankart osos), leziunea Hill-Sachs, laxitatea ligamentară, leziunea de tip (ALPSA), leziunea concomitentă a coafei rotatorilor și capsulei articulare [2,8,9,10].

Obiectivele: Evaluarea rezultatelor și posibilității tratamentului artroscopic a bolnavilor cu instabilitate anterioară ale brațului în clinica noastră.

Material și metode: Experiența proprie include tratamentul a 82 bolnavi (74 bărbați și 8 femei cu media de vârstă de 27 ani) la care a fost efectuată stabilizarea artroscopică a instabilității anterioare a umărului între anii 2004-2013. Confirmarea diagnosticului efectuat prin examenul clinic (testul de nesiguranță Rowe și Zarins, testul Jobe, Gerber și Ganz), radiologic, ultrasonografic și RMN. S-a practicat reinsertia părții antero-inferioare a labrumului și capsulei articulare la glenă folosind 2-3 ancore bioresorbabile (3 bolnavi), metalice (30 pacienți), sutura transglenoidală cu fir nerezorabil (49 bolnavi). La 3 bolnavi leziunea Bankart a fost asociată cu leziunea SLAP, practicându-se fixarea cu o ancoră suplimentară. Leziunea Bankart de tip 1 a fost diagnosticată la 15 pacienți; tipul 2 - la 24; tipul 3 - la 16; tipul 5 - la 27 pacienți. Corpi condromici intraarticulări liberi s-au depistat la 17 pacienți, cu extragerea lor. Leziunea Hill-Sachs a fost depistată în 11 cazuri.

Rezultate: Postoperator pacienții au fost evaluați la un interval de 12-44 luni utilizând scorul Rowe și Zarins (1981). Din lotul total de studiu am obținut

rezultate excelente sau bune la 66 pacienți (76,5%), satisfăcător - 15, nesatisfăcător - 1 pacient. Toți pacienții care anterior au practicat sportul peste 4-6 luni au revinit la eforturile practicate până la dislocarea brațului.

Protocolul de reabilitare în perioada postoperatorie:

- 3-săptămâni imobilizarea cu orteze, fiziokinetoterapie pasivă;
- după 3 săptămâni fiziokinetoterapie cu reluarea mișcărilor;
- după 8 săptămâni mișcări active cu efort în articulația gleno-humerală;
- după 12 săptămâni antrenarea activă a mușchilor stabilizatori ai umărului și coordonarea mișcărilor în articulație;
- la 4-5 luni – activitatea sportivă cu implicarea umărului operat.

Recidivă de instabilitate au fost la 3 pacienți: - 2 bolnavi după sutura transglenoidală. Rezultat negativ am constatat la pacienta care peste un an după intervenție a suportat un traumatism minor și s-a produs luxația de humerus cu recidiva semnelor de instabilitate. Pacienta a fost supusă tratamentului chirurgical repetat, s-a efectuat transpoziția procesului coracoid pe partea anterioară a rimului glenoidal (operația Bristow-Letarget). Al 2-lea bolnav, la 3 ani după intervenție suportă un traumatism sportiv major cu dislocarea antero-inferioară a brațului, peste 10 zile după traumatism s-a practicat sutura artroscopică a labrumului, capsulei anterioare și fixare cu 3 ancore. La moment pacientul s-a reîntors la activitatea sportivă. Un bolnav la care s-a practicat suturarea labrumului și capsulei fixare cu ancore, după 6 luni de la operație au apărut semne de instabilitate unde am aplicat tratament conservativ. La doi pacienți s-au înregistrat complicații neurogene: neuropraxia plexului brahial cauzată de tracțiunea pe membrul toracal care este necesară pentru efectuarea intervenției chirurgicale în decubit lateral. După aplicarea tratamentului medicamentos semnele neurologice au regresat. Nu au fost înregistrate complicații legate cu inflamația tesuturilor moi a plăgii și complicații septice, durata medie de spitalizare a fost 2 zile.

Discuții: În ultimii ani tehnica artroscopică a avansat enorm în tratamentul patologiei umărului și, în special, al instabilităților anterioare apăsând tehnica chirurgicală clasică pe planul doi, fiind rezervată pentru utilizare în caz de recidive. Tehnicile actuale artroscopice, includ utilizarea ancorelor de sutură moderne și duplicarea capsulei prin diferite metode, astfel a scăzut și rata recidivelor de instabilitate post-

operator. Rata recidivelor de instabilitate sunt influențate de mai mulți factori: vârsta pacientului, sexul, numărul de dislocări până la intervenție, activitatea sportivă. Un rol important au și factorii tehnicii chirurgicale: – tipul de ancore, numărul ancorelor, poziționarea și amplasarea corectă a lor, metoda de sutură.

Concluzii:

1. Tratamentul artroscopic a instabilităților anterioare ale umărului este o tehnică pretențioasă care cere o experiență avansată a medicului ortoped în chirurgia artroscopică, însă efectuată corect, după o selectare minuțioasă a bolnavilor, asigură rezultate funcționale și cosmetice bune în majoritatea cazurilor.

2. Traumatismul intraoperator minor permite o recuperare mai rapidă a funcției membrului toracal după perioada de imobilizare și reîntoarcerea mai precoce la activitatea sportivă și profesională.

Bibliografie

1. Bankart A.S.B. *The pathology and treatment of recurrent dislocation of the shoulder dislocation*. Brit.J. Surg., 1938, vol. 26(2), p. 3-29.
2. Flinkkila T., Hyvonen P., Ohtonen P., Leppialhti J. *Arthroscopic Bankart repair : results and risk factors of recurrence of instability*. Knee Surg. Sport Traumatolog. Arthroscopy. 2010; 18(12) :1752-1758.
3. Kandziora F., Jager A., Bischof F., Herresthal J., Stricker M., Mittmeier T. *Arthroscopic labrum refixation for post-traumatic anterior shoulder instability : suture an-*

chor versus transglenoid fixation technique. Arthroscopy. 2000;16(4): 359-366.

4. Kirkley A., Werstine R., Ratjec A., et al. *Prospective randomized clinical trial comparing the effectiveness of immediate arthroscopic stabilization versus immobilization and rehabilitation in first traumatic anterior dislocation of the shoulder: long-term evaluation*. Arthroscopy 2005; 21: 55-63.

5. Larrain M.V., Botto G.J., Montenegro H.J., et al. *Arthroscopic repair of acute traumatic anterior shoulder dislocation in young athletes*. Arthroscopy 2001; 17: 373-377.

6. Shah A.S., Karadsheh M.S., Sekya J.K. *Failure of operative treatment for glenohumeral instability: etiology and management*. Arthroscopy, 2011; 27(5):681-694.

7. Thal R., Nofziger M., Bridges M., Kim J.J. *Arthroscopic Bankart repair using Knotliss or BioKnotliss suture anchors: 2-7-year results*. Arthroscopy, 2011; 23(4):367-375.

8. Randelli P., Ragone V., Carminati S., Cabitza P. *Risk factors for recurrence after Bankart repair a sistematic review*. Knee Surg. Sports Traumatol.Arthroscopy, 2012; 20(11): 2139-2147.

9. Vetrilă V., Erhan N., Darciuc M. // *Sutura artroscopică transglenoidală a leziunii Bankart – o metodă de tratament în instabilitatea anterioară a umărului*.// Revista română de Ortopedie și Traumatologie SOROT, 2010, vol. 20, nr. 2, p. 279-283.

10. Voos J.E., Livermore R.W., Feeley B.T. et al. *Prospective evaluation of arthroscopic bankart repair for anterior instability*. Am. J. Sports Med. 2010; 38(2): 302-307.

RECONSTRUCȚIE NAZALĂ PRIN PLASTIE ITALIANĂ VS LAMBOU FRONTAL PREEXPANSIONAT

**Eugeniu Gaponenco, Anatolie Taran – profesor universitar, doctor habilitat în științe,
Leonid Feghiu,**

IMSP SCTO, Catedra Ortopedie și Traumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

gaponenco@gmail.com, tel 0795 11234

Rezumat

Fiabilitatea lamboului frontal pentru reconstrucții nazale a fost demonstrată prin utilizarea acestuia timp de secole. Însă, pe lângă avantajele, cum ar fi fiabilitatea, asemănarea tegumentului în termen de textură și culoare, acesta are și dezavantaje, cum ar fi limitarea lungimii lamboului de linia de creștere a părului, limitarea lățimii paletei tegumentare, necesare pentru reconstrucția treimii distale a nasului, dificultatea de închidere a zonei donore, datorită disponibilității limitate de tegument. Toate aceste neajunsuri pot fi depășite prin preexpansiunea lamboului frontal cu expander tisular implantat în regiunea frontală. Metoda de reconstrucție nazală prin lambou Tagliacozzi, cunoscută și ca “plastie italiană”, este cunoscută din secolul XVI, oferind o cantitate mare de țesut pentru reconstrucții în care nu pot fi utilizate lambourile locale sau din imediata vecinătate.

Cuvinte-cheie: reconstrucție nazală, plastie italiană, lambou frontal preexpansionat

Summary. Nasal reconstruction by italian method vs preexpanded frontal flap

The reliability of forehead flap for the nasal reconstruction has been proved by using it for centuries. However, in addition to advantages such as reliability, the match of skin color and texture, it also has disadvantages, such as limiting

of the length of the flap by the line of hair growth, limiting the width of the skin palette needed for reconstruction of the distal nose and the difficulty of closing the donor area due to the limited availability of the skin. All these drawbacks can be overcome by the preexpansion of the frontal flap with a tissue expander implanted in the frontal region. The nasal reconstruction by Tagliacozzi flap, also known as “Italian method” is known since the XVIth century, providing a large amount of tissue for reconstructions, in which local flaps can not be used.

Key words: nasal reconstruction, Italian method, preexpanded forehead flap

Резюме. Реконструкция носа итальянской пластикой и прерастянутым фронтальным лоскутом

Надежность фронтального лоскута реконструкции носа была доказана, использованием его в течение многих столетий. Тем не менее, в дополнение к преимуществам таких как надежность, соответствие цвета и текстуры кожи, он также имеет недостатки, такие как ограничение длины лоскута по линии роста волос, что ограничивает ширину доступной кожи, необходимой для реконструкции дистального носа и трудность закрытия донорской области в связи с ограниченной доступностью кожи. Все эти недостатки можно преодолеть с помощью прерастяжения лобного лоскута тканевых расширителем, имплантированным в лобную область. Реконструкция носа по Таглиякоци, также известный как “итальянская пластика” известен с XVI-го века, обеспечивая большее количество ткани для реконструкции, в которых не могут быть использованы местные лоскуты.

Ключевые слова: реконструкция носа, итальянская пластика, прерастянутый лобный лоскут

Introducere. In cazul pierderilor tisulare la nivelul nasului, reconstrucțiile pot fi efectuate prin mai multe procedee. Dacă permite dimensiunea defectului, acesta poate fi suturat primar. În cazul defectelor masive poate fi efectuată închiderea prin grefare tegumentară, cu toate că acest procedeu necesită un substrat bine vascularizat, iar rezultatele estetice sunt departe de a fi perfecte.

O altă opțiune pentru reconstrucția nazală o reprezintă lambourile locale sau loco-regionale. Lamboul frontal este utilizat din cele mai vechi timpuri, mai exact, istoricul acestuia poate fi urmărit din India, sec. I î.C. Acest tip de lambou era utilizat în reconstrucții după amputații nazale. Odată cu introducerea expansiunii tisulare, aceasta a început să fie utilizată pentru preexpansiunea lamboului frontal.¹

Însă, atunci când tegumentul din vecinătatea defectului este cicatriceal schimbat, drept unica sursă de tegument intact pot servi lambourile de la distanță. Acestea pot fi transferate microchirurgical sau, în lipsa utilajului și deprinderilor necesare, pot fi transferate după tipul plastiei Tagliacozzi, în mai multe etape. Această metodă este cunoscută din secolul XVI, dezvoltată de Gustavo Branca și popularizată de Gasparo Tagliacozzi.²

Scopul acestui articol este de a compara cele două metode de reconstrucție nazală, utilizate în clinica noastră, din punct de vedere estetic, funcțional și tehnic și de a discuta indicațiile, contraindicațiile, riscurile, avantajele și dezavantajele și posibilitatea de combinare cu alte procedee ale chirurgiei reconstructive.

Material și metode: În perioada 2010-2013, în cadrul Centrului de Leziuni Termice a Republicii Moldova au fost efectuate 6 reconstrucții nazale totale sau subtotale pe motiv de defecte nazale sau cicatrici postcombustionale. Reconstrucțiile au fost efectuate

prin 2 metode: fie prin lambou brahial (plastie italiană) fie prin lambou frontal preexpansionat, ceea ce a determinat împărțirea pacienților în două grupuri. Primul grup a fost constituit din 4 pacienți intervenți prin plastie italiană, iar cel de-al doilea din 2 pacienți, care au suportat reconstrucții prin lambou frontal paramedian preexpansionat.

Rezultatele au fost apreciate din punct de vedere estetic (atât de pacient, cât și de chirurg), funcțional (doar de pacienți) și tehnic (numărul intervențiilor și complexitatea acestora).

Din punct de vedere estetic pacienții au fost apreciați cu ajutorul Scalei Îmbunătățirii Estetice Globale – Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS)³. Scala Îmbunătățirii Estetice Globale (GAIS) este un test subiectiv pentru analiza eficienței cu cinci grade. Medicul și pacientul, au comparat independent fotografia preoperatorie cu rezultatul tratamentului și au răspuns la întrebarea: “Cum ați descrie gradul de îmbunătățire?”. Răspunsurile posibile au fost (5) foarte mult îmbunătățit, (4) moderat îmbunătățit, (3) oarecum îmbunătățit, (2), nici o schimbare sau (1) mai rău (Tabelul 1).

Tabelul 1

Scala Îmbunătățirii Estetice Globale (GAIS)

<i>Evaluare</i>	<i>Descriere</i>
Foarte mult îmbunătățit	Rezultat estetic optim pentru pacientul dat
Moderat îmbunătățit	O îmbunătățire evidentă, dar nu optimă pentru pacientul dat. Posibil de îmbunătățit puțin prin intervenții suplimentare (chirurgicale și cosmetice)
Oarecum îmbunătățit	Este observată o îmbunătățire, comparativ cu situația inițială, însă o intervenție suplimentară este indicată.

Nici o schimbare	Aspectul este în mare măsură similar celui preoperator.
Mai rău	Aspectul este mai rău decât aspectul preoperator

Din punct de vedere funcțional, rezultatele au fost evaluate subiectiv de fiecare pacient în parte atât preoperator, cât și postoperator, pe o scală din 5 puncte, unde 5 reprezintă excelent, iar 1 – foarte rău.

Factorii enumerați au fost apreciați în timp – imediat după reconstrucție și la 3 luni de la reconstrucție.

Rezultate. Toți pacienții din studiu au fost interveniți pe motiv de consecințe a traumatismului termic: cicatrici postcombustionale sau defecte nazale rezultate din trauma termică. Pacienții din lotul I au necesitat de la 3 la 5 intervenții, tratamentul de bază fiind divizat în 3 etape: 1. Formarea lamboului brahial, 2. Transferul capătului proximal a lamboului la nivelul defectului, 3. Secționarea capătului distal a lamboului brahial cu formarea neonasului. În dependență de rezultatul obținut și de aprecierea estetică și funcțională a rezultatului, pacienții din acest lot au necesitat de la 0 la 3 intervenții de corecție.

Pacienții din lotul II au suportat tratament în patru etape după cum urmează: 1. Implantarea expanderului tisular, 2. Expansiunea (gonflarea expanderului tisular), 3. Plastia cu lambou frontal paramedian preexpansat, 4. Insularizarea lamboului. În acest lot nu a fost nevoie de intervenții suplimentare de corecție.

Din punct de vedere estetic toți pacienții la spitalizare au fost nemulțumiți de aspectul său. La aprecierea rezultatelor estetice pacienții din grupul I, la externare au fost apreciați de către chirurg cu câte 3,5,4 și 5 puncte GAIS (media 4,25). La autoevaluare, în

același moment temporar, punctajul a fost de 4,5,4 și 5 puncte (media 4,5). Vizita repetată peste 3 luni a crescut media de autoevaluare estetică la 4,75 puncte GAIS, punctajul expus de chirurg fiind identic punctajului la externare.

La aprecierea rezultatelor estetice pacienții din grupul II, la externare au fost apreciați de către chirurg cu câte 4 și 5 puncte GAIS (media 4,5). La autoevaluare punctajul a fost de 5 și 5 puncte (media 5). La vizita repetată punctajul de evaluare estetică nu a suferit schimbări.

Din punct de vedere funcțional, pacienții din grupul I, la spitalizare inițială nu simțeau dificultăți de respirație, apreciind funcția de respirație a nasului în 3 cazuri cu punctaj maxim – 5, iar într-un caz cu 4 (media 4,75).

La evaluarea postoperatorie imediată (externare) punctajul a fost 2,4,4 și 5 (media 3,75), iar peste 3 luni – 3,4,4 și 5 (media 4).

În lotul II, punctajul evaluării scorului funcțional a fost același la toți termenii de evaluare, reprezentând 4 și 4 (media 4).

Partea tehnico-chirurgicală este greu de comparat, dat fiind tipul diferit de intervenții și de anestezii. Pacienții din lotul I au beneficiat de anestezie generală numai la etapa inițială – formarea lamboului tip Filatov la nivelul brațului – o intervenție relativ simplă, pentru care pacienții au avut nevoie doar de investigații de rutină. La celelalte 2 etape pacienții au fost interveniți cu anestezie combinată – infiltrație locală cu Sol Lidocaină 0,5% cu potențare intravenoasă. La intervenții suplimentare, (acestea fiind necesare în 3 din 4 cazuri (75%)), de care a fost necesitate, în două cazuri – 2 și într-un caz – 1, anestezia de asemenea a



Fig. 1. Aspectul preoperator, interoperator și postoperator a unui pacient din lotul I



Fig. 2. Aspectul preoperator și postoperator a unei paciente din lotul I



Fig. 3. Aspectul preoperator și postoperator a unui pacient din lotul II

fost combinată. Astfel, media de intervenții per-pacient în lotul I a fost de 4,25, pe când în lotul II acest număr este 3, totodată acestor pacienți fiind necesare vizite suplimentare pentru gonflarea expanderului.

În lotul II, pacienții au beneficiat de anestezie generală cu respirație spontană la inserția expanderului în regiunea frontală, la etapa 2 fiind nevoie de anestezie generală cu respirație dirijată, ca la etapa 3 să se revină la anestezie generală cu respirație spontană.

Discuții. Ambele metode de reconstrucție folosite în lotul de pacienți sunt cunoscute de secole, au fost perfectate de-a lungul timpului și adaptate la progresul tehnologiilor medicale. Ambele metode au oferit rezultate bune din punct de vedere estetic, media pe grupuri fiind de 4,5 și 4,75 puncte. Din punct de vedere funcțional, plastia italiană oferă rezultate mai proaste, îngreunând respirația nazală a pacienților intervenți. Aceasta poate fi motivat prin faptul că metoda a fost folosită în cazul defectelor mari, care necesitau o cantitate mare de țesut pentru reconstrucție, deseori lipsind suportul osteo-cartilaginos.

Complexitatea efortului depus de echipa chirurgicală nu poate fi obiectivizată, dat fiind că este foarte mult dependentă de experiența chirurgului operator, frecvența intervențiilor de acest tip, dexterități. Tipul intervențiilor pentru pacienții din lotul II impune intubarea oro-traheală, care presupune un efort suplimentar pentru echipa anesteziologică.

Satisfacția pacienților a fost practic deplină, punctajul evaluat de aceștea fiind chiar mai mare decât cel apreciat de chirurghi.

Aspectul psihologic nu a fost ținta acestui studiu, nefiind aplicate careva teste de evaluare psihologică. Însă, a fost observată creșterea comunicabilității,

confidenței și apariția unei vieți sociale (ce e adevărat desul de specifică).

Concluzii: 1. Ambele metode sunt eficiente pentru reconstrucția nazală, cu condiția selecției atente a pacienților.

2. Plastia italiană oferă rezultate foarte bune în cazul defectelor mari, care necesită cantități mari de țesut, pe care lamboul frontal nu le poate oferi, dar prezintă un dezavantaj major, fixarea membrului superior donator într-o poziție afuncțională, incomodă pe un timp îndelungat.

3. Lamboul frontal paramedian oferă o piele care are o textură, pliabilitate și culoare perfectă pentru reconstrucția nazală, ceea ce este imposibil de atins în cazul plastiei italiene.

4. Prezența sensibilității lamboului frontal paramedian chiar după etapa de recoltare este alt criteriu care avantajează această metodă. Ca dezavataj al acestei metode putem menționa riscul major de necroză precoce postoperatorie, ceea ce implică o calificare în domeniu a personalului medical și, prezența cicatricelor uneori inestetice în regiunea frontală.

5. Sunt necesare studii psihologice suplimentare pentru aprecierea evoluției statutului psihologic a pacienților înainte și după reconstrucție.

Bibliografie

1. Argenta L.C., Watanabe M.J., Grabb W.C. The use of tissue expansion in head and neck reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1983;11:31-7.
2. Prochno T. Principles of rhinoplasty. The "Indian" and "Italian" method. [Article in German] *HNO.* 1994 Dec;42(12):730-3.
3. Converse J.M. Corrective and reconstructive surgery of the nose. In: Converse JM, ed. *Reconstructive plastic surgery.* Vol 2. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1977.

MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI DE RECUPERARE A PACIENŢILOR DUPĂ ARTROPLASTIE DE ŞOLD

Anişoara Cimil,

IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie şi Ortopedie

docim.@ mail.ru 079038939

Summary

The evaluation of efficacy of rehabilitation program in patients after total knee replacement was performed at the orthopedic Department of Functional Rehabilitation in Traumatology and Orthopedics. The study included 88 patients who underwent primary total hip replacement, after all patients were recommended to take an outpatient rehabilitation course during the period from 20.03.2011 to 20.03.2014. In the post-rehabilitation group of patients statistically trustworthy improvement of hip joint function were noted directly after completion of the rehabilitation program.

Key words: rehabilitation, hip replacement

Резюме. Реабилитация больных после эндопротезирования тазобедренного сустава

Рассмотрена динамика функциональных показателей для оценки результатов в раннем периодах реабилитации после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у 88 больных в период с 20.03.2011 по 20.03.2014 в отделении функциональной реабилитации в травматологии и ортопедии КБТО. Достоверные преимущества в функции тазобедренного сустава в группе прошедших курс реабилитации в раннем периодах.

Ключевые слова: реабилитация, эндопротезирование тазобедренного сустава

Artroplastia de şold reprezintă tratamentul de elecție al maladiilor degenerativ-distrofice cronice al articulațiilor coxofemorale și altor afecțiuni invalidante, soldate cu impotență funcțională marcată iar tratamentul recuperator este predecesorul indispensabil tratamentului chirurgical. Prin recuperare se urmărește restabilirea cât mai deplină a capacității funcționale pierdute, precum și dezvoltarea unor mecanisme compensatorii, care ar asigura independența verticalității și mersului funcțional [2,4,7].

Evaluarea rezultatelor artroplastiei cu endoproteze de şold la diverse loturi de pacienți în perioada postoperatorie, a permis aprecierea stării funcționale în dinamică a acestora, dovedind indispensabilitatea tratamentului recuperator în perioada precoce. Principiul precocității în condițiile unei etiologii stabilite, este bazat pe obiectivele recuperării: refacerea supleții articulare, tonifierea musculaturii deficitare și combaterea durerii, reeducarea mersului la diferite etape, restabilirea sensibilității proprioceptive.

Material și metode

În grupul de cercetare au fost evaluați 88 pacienți (22 bărbați – ceea ce constituie 25% și 66 femei respectiv, 75%) interveniți chirurgical cu artroplastie de şold internați în secția de Reabilitare IMSP SCTO în perioada 20.03.2011-20.03.2014.

În perioada postoperatorie pacienții lotului respectiv au beneficiat de un complex terapeutic-medicamentos, fizical și kinetic adaptat manifestărilor clinice fiecărui pacient în parte. Anterior s-au aplicat

metodici standarde de testare: goniometrie, testare manuală a forței musculare și aprecierea rezistenței mușchilor periarticulari, gradul insuficienței funcționale și sensibilitatea proprioceptivă, precum și analiza tulburărilor degenerativ-distrofice conform examenului radiologic.

În primele zile postoperator pacientul este posturat în poziție neutră pentru a evita dezvoltarea flexiunii articulației coxofemorale, asociate cu exerciții de întindere musculară (stretch) intervenim cu exerciții izometrice a mușchilor gambieri și cvadriceps. După necesitate asociem factori fizici cu efect analgetic sau antiinflamator, ameliorând substanțial gradul de mobilitate al membrului. Exercițiile izodinamice se efectuează în toate planurile limitând flexia exagerată (peste 55°) și adducția bruscă [5, 8].

Verticalizarea precoce se inițiază la a 2-3-ea zi postoperator cu sprijin unipodal pe membrul sănătos câte 10-15 min. de 2 ori pe zi, membrul operat fiind menținut în poziție de abducție; treptat timpul se prelungește în funcție de starea pacientului. În cazul protezei cimentate, la sfârșitul celor șase săptămâni se schimbă cadrul de mers cu cârja cubitală în mâna controlaterală, peste 4-6 luni; În cadrul protezei necimentate mersul cu cadrul desfășurat între 6 și 12 săptămâni. Poziția activă în pat cu sprijin pe membre se permite, exepțând membrul operat, care e menținut în poziție de extensie. Reeducarea mersului începe mai devreme decât așezarea, care este permisibilă în cazul unui bilanț articular coxofemural de 50°-60° (volum

articular care poate fi atins la aproximativ 7 zile după aplicarea tratamentului kinetic) pentru a preîntâmpina flexia exagerată a articulației.

Programul de recuperare a mersului debutează prin recuperarea menținerii echilibrului în ortostatism, cu exersarea la bare paralele. Terapia fizică cu scop antalgic și de îmbunătățire a mobilității articulare s-a realizat la toți pacienții lotului nostru, urmărindu-se rezultatele semnificative și s-a putut aplica segmentar sau general. Fizioterapia se adresează în primul rând simptomelor algice, hiperemiei, edemului și limitării mobilității care realizează un cerc vicios, iar intensitatea lor este modificată în acord cu evoluția clinică și posibilele modificări radiologice [2,3].

La a 6-7 zi permitem mișcări pasive izodinamice rezistive în articulațiile coxofemorale și genunchi, iar de la a 9-10 zi se permit exerciții la veloergometru cu sprijin unipodal. Paralel pacientul este reeducat pentru flexia activă în articulația coxofemorală, genunchi și ridicarea membrului în extensie. La 12-14 zi după înlăturarea suturilor sunt indicații mai ample pentru reeducarea mersului în cârje, cu încărcare progresivă, utilizând planul înclinat la o înclinație de 30 grade. Această înclinație asigură o încărcare a șoldului cu 25% din greutatea corpului. Criteriul după care se stabilește progresivitatea încărcării este durerea. Dacă durerea este intensă, programul de recuperare se întrerupe [1,6,8].

Numai la săptămâna a 3-ea se permit exerciții pentru reeducarea adducției se evita mișcările bruște a adducției/ se inițiază mersul sprijinit în cârje pe suprafețe denivelate și coborâtul-urcatul scărilor; se reeducă mersul cu sprijin în cârje axilare: înaintarea sincronă a membrului neoperat cu cârja din partea membrului operat și invers care continuă timp de 6-8 săptămâni.

Rezultate și discuții

Conform datelor goniometriei bilanțul articular coxofemoral al pacienților tratați la a 2- 3-ea săptămână atinge în medie 65 grade (**45-80 grade**) ceea ce corespunde cu 60% din bilanțul articular deplin [4,8]. Recuperarea precoce a permis obținerea unui bilanț articular major în protezarea de șold ceea ce confirmă eficiența curei de recuperare.

Dacă preoperator a persistat un deficit de volum articular, este așteptat și un oarecare grad de redoare și postoperator. În primele 3 săptămâni după endoprotezare de șold, se atinge aproximativ 65-75% din volumul articular total, care urmează a fi restabilit. Construcția endoprotezei de șold permite un volum de flexie de 90 grade, asocierea abducției permite atingerea unui volum de 110-120 grade. Acest volum articular este suficient pentru efort diurn, iar încercarea de a forța volumul articular dăunează potențialul

articular [6,7]. Pentru a preîntâmpina redorile în adducție se efectuează balansări anterioare-posterioare a bazinului în decubit dorsal.

Aprecierea funcției articulației protezate se efectuează prin intermediul scalelor Judet, D' Abignie, Shepherd care sunt selective pentru aprecierea funcției în recuperarea artroplastiei de șold [4,6]. Metodele includ în sine analiza funcției articulației axate pe intensitatea durerii, mobilitatea articulară, calitatea mersului.

Scala Harris nu este selectivă pentru aprecierea funcției șoldului protezat, dar permite analiza capacității funcționale a articulației coxofemorale în diverse maladii și se focusează pe următorii parametri: intensitatea durerii cuantificată în variația de la 44 până la 1 puncte; funcția mersului (claudicație, mers cu sprijin sau fără, distanța parcursă) cuantificată în limitele gradației de la 47 până la 1 puncte. Amplituda articulară și prezența diformităților sunt cunoscute în limitele gradației de a câte 5 puncte. ADL (activities of daily living) este cuantificat în limitele gradației de la 10 la 1 puncte [1,3,5].

S-au efectuat evaluări standardizate al intensității durerii și dinamicii potențialului funcțional în perioada pre-recuperare și post-recuperare conform parametrilor scalei Harris; s-a stabilit diferența de punctaj de la 56 puncte pre-recuperator, în dinamică ascendentă până la 74 puncte post-recuperator la aproximativ 38% pacienți, creșterea punctajului de la 65 până la 83 puncte la aproximativ 36% din pacienți și respectiv creșterea punctajului de la 80 la 89 puncte la 26% pacienți conform scalei Harris.

Concluzii

Studiul în cauză a permis elucidarea eficienței tratamentului recuperator al artroplastiei de șold precum și necesitatea aplicării recuperării la etapa precoce postoperatorie. Programele recuperatorii utilizând mijloacele sale specifice, prin aplicarea obiectivelor complexe permit, conform evaluărilor de prognostic și identifică perspective de recuperare eficientă a funcțiilor alterate în cadrul tratamentului artroplastiei de șold.

Bibliografie

1. Darmonov A.V., Zagora S.-Clinical screening for congenital dislocation of the hip, J.Bone Joint Surg.,1996 78(3):383.
2. King L.-Case study:physical therapy management of hip osteoarthritis prior to total hip arthroplasty, J,Orthop. Phys. Therapy, 1997, 26.
3. Hugh U., Cameron S., Brent Brotzman, Marylyle Boolos -Rehabilitation After Total Joint Arthroplasty, 2010, 78.
4. Steinberg M.E., Lotke P.A.,- Postoperative Management of Total Joint Replacement, Orthop. Clinic. North Am., 1988, 19.

5. Sbenghe T., - Kinetologie profilactică, terapeutică și de recuperare, Edit. Medicală, București, 1987.

6. Gelu Onose – Recuperare, Medicină, Fizică și Balneoclimatologie, Edit. Medicală, București, 2008, 63-98.

7. Dinu M. Antonescu – Patologia Aparatului Locomotor vol. II, Edit. Medicală, București, 2010, 847.

8. Iaroslav Kiss – Fiziokinetoterapia și Recuperarea Medicală, Edit. Medicală, București, 2012, 98.

ARTRODEZA METATARSO-HALUCIANĂ ÎN TRATAMENTUL CORECȚIEI CHIRURGICALE A ANTEPICIORULUI REUMATOID

Sergiu Ciobanu,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Catedra de Ortopedie și Traumatologie,

²Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic de Ortopedie și Traumatologie

Mob. 069142900, Em-il: sergiu.ciobanu.1983@mail.ru

Rezumat

În ultimii ani, datele literaturii atrag atenția la corecția chirurgicală a deformațiilor antepiciorului în Artrita Reumatoidă. Scopul acestei lucrări este determinarea eficacității artrodezei metatarso-haluciene în tratamentul chirurgical al antepiciorului reumatoid. Tratamentul chirurgical dă posibilitatea stabilizării articulației, suprimând sindromul algic și înlăturarea deformației. Artrodeza metatarso-haluciană prezintă metoda cea mai eficace de reconstrucție chirurgicală într-un picior reumatoid.

Cuvinte-cheie: artrita reumatoidă, tratament chirurgical, artrodeza metatarso-haluciană

Summary. Arthrodesis of the first metatarso-phalangeal joint in the surgical treatment of the rheumatoid forefoot.

In recent years, literature draws attention to the surgical correction forefoot deformities with rheumatoid arthritis. The purpose of this research is to determine the effectiveness of metatarso-phalangeal arthrodesis in the surgical treatment of the rheumatoid forefoot. Surgical intervention provides stability for the weight bearing joints of the forefoot and reduces pain. Arthrodesis of the first metatarso phalangeal joint is the most efficient surgical correction of the rheumatoid foot.

Key words: rheumatoid arthritis, surgery, arthrodesis metatarso phalangeal joint

Резюме. Артродез первого плюснефалангового сустава в хирургическом лечении ревматоидной стопы

Последние годы данные литературы обращают внимание на хирургическое лечение деформации переднего отдела стопы при ревматоидном артрите. Целью данного исследования явилось оценить эффективность артродеза плюснефалангового сустава первого луча при хирургическом лечении ревматоидной стопе. Хирургическое лечение дает возможность стабилизации сустава, подавляя болевой синдром и устранения деформаций. Артродез плюснево-фалангового сустава является самым эффективным хирургическим методом коррекции переднего отдела стопы при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хирургическое лечение, артродез плюснефалангового сустава

Introducere

Poliartrita reumatoidă este cea mai frecventă boală reumatismală, autoimună, sistemică, cu o natură cronică și progresivă.

În pofida faptului că până în prezent în literatura de specialitate sunt expuse un număr mare de cercetări, totuși, până la urmă nu este o opinie determinată referitor la tipul de intervenție chirurgicală de reconstrucție a antepiciorului reumatoid. Acest fapt este explicat prin prezența diverselor metode de intervenție, în care de fapt nu este argumentată tactica chirurgicală prin neglijența față de această patologie

unde mersul și statica sunt dereglate de consecințele acesteia.

În planificarea unei intervenții de reconstrucție asupra primei raze a antepiciorului reumatoid este foarte important de a lua în calcul unghiul de înclinare a suprafețelor articulare ale capului primului metatarsian (PASA), care în normă are un unghi de 3-6 grade. Ignorarea acestui indice este sortită eșecului [1,2].

Indiscutabil este totuși faptul că metoda de elecție a tratamentului antepiciorului deformat în artrita reumatoidă rămâne a fi cea chirurgicală. Afectarea antepiciorului este raportată la aproximativ 80% din

numărul total de pacienți cu poliartrită reumatoidă, fiind de 3-3,5 ori mai des întâlnită la femei [3].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății prevalența acestei maladii în rândul populației generale se estimează aproximativ în jurul 1%. Distrugerea articulației metatarso-falangiene pune la evidență în fața chirurgului necesitate în efectuarea unei artrodezări [4].

Suprasolicitarea articulației metatarso-haluciene este diminuată, în timp ce deformitatea progresează, pe marginea unui lanț patogenetic. Metatarsalgiile insuportabile ce survin în cadrul Artritei Reumatoide apar încă în stadiul de debut și determină slăbirea aparatului capsulo-ligamentar care este supus fenomenului de distrucție. Fig 1.

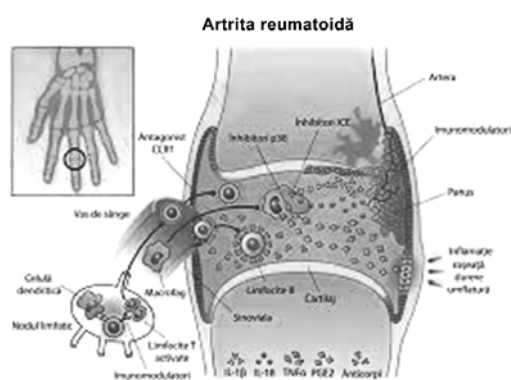


Fig 1. Distrucția articulară în cadrul artritei reumatoide

Tratamentul conservativ nu înlătură nicidecum cauza acestei maladii, ci doar oferă un efect temporar de ameliorare simptomatică, date confirmate de specialiștii reumatologi [5]:

Efectuarea incorectă și târzie a intervenției chirurgicale duce la scăderea capacității de muncă și desigur la invaliditate [6].

Tratamentul chirurgical este recunoscut de mulți ortopezi-reumatologi, cu rezultate bune [7] și este aplicat în toate fazele având ca scop prevenirea ulterioară a deformațiilor cu corecția pozițiilor vicioase și a sechelelor Fig. 2.

În ultima sută de ani sunt practicate în jur de 300 metode de intervenții în această direcție, dar nu este totuși un algoritm diferențial întru alegerea metodei optime și maxim efective [8,9].

Sunt propuse multe metode asupra primei raze a piciorului reumatoid de tipul artroplastie tip Swanson „finger – joint, implante pentru baza falangei proximale, artroplastii totale, rezecția capului metatarsian, rezecția bazei falangei proximale (op. Keller sau Brandes), însă rata eșecurilor este mult prea mare [10].



Fig. 2. Artrodeza metatarso-haluciană

Material și metode:

În baza celor expuse ne-am propus efectuarea unui studiu retrospectiv, care a constatat în evaluarea a 16 pacienți cu antepicior reumatoid.

Pacienții au fost supuși metodei chirurgicale de tratament prin excizia exostozei de pe capul primului metatarsian (op. Schede), Artrodeza metatarso-haluciană (op. Mc Keever), și rezecția bazei falangei proximale în două cazuri (op. Keller-Brandes) în perioada anilor 2006-2014. Din numărul total de pacienți cercetați 14 au fost femei și 2 bărbați cu vârsta cuprinsă:

- între 20-40 ani, 3 pacienți
- între 40-60 ani, 12 pacienți
- mai mult de 60 ani, 1 pacienți

Pacienții supuși examinării stau la evidență la medicul specialist reumatolog și urmează tratament antireumatic. Diagnosticul de picior reumatoid a fost confirmat prin:

1. Examen clinic: redori articulare, dureri la mers și hipersensibilitate, tumefacție articulară, simetrică, caldă, roșie, mai ales, pe timp de primăvară-toamnă.

2. Imagistic: deformații a halucelui în valgus, subluxații sau luxații a falangelor proximale, o steoporoză regională, decalcificări subcondrale, distrucții osoase epifizare, osteopenie (osteoporoză și osteomalacie).

3. Plantografic determinăm: deviațiile angulare, depistăm direct tulburările pur funcționale.

4. Paraclinic: anemie, VSH crescut, prezența factorului reumatoid IgM, prezența anticorpilor antinucleari, prezența crioglobulinelor, prezența celulelor RA-Hollander în sinovială, creșterea numărului polimorfonuclearelor în sinovială.

5. Histologic: sinoviala articulară este hipertrofiată, viloză, proliferarea celulelor sinoviale în palisadă, infiltrație inflamatorie cronică de tip limfocitar sau plasmocitar.

6. Concluzia medicului reumatolog.

Intervenția Schede s-a efectuat la 16 bolnavi care

constă în: incizie longitudinală Schede – Lelievre, capsulotomie, culcat cu baza distală, luxarea capului metatarsian în plagă, ridicarea exostozei de jos în sus cu ajutorul beschiei ondulate, tracția halucelui în varus până obținem o capsuloligamentoclazie medială, tracționarea lamboului capsular cu suturarea lui.

Intervenția W.L. Keller-M. Brandes la 2 bolnavi cu următorii timpi operatori: Aceeași incizie Schede – Lelievre, capsulotomie în y cu baza distală, luxarea bazei falangei proximale în plagă, se rezecă 1/3 sau 2/3 din baza falangei proximale în dependență de gradul de afectare și deformitate, artrosinteză cu o broșă Kirschner, capsulorafie cu tracționarea lamboului capsular.

Intervenția Mc Keever la 14 bolnavi care constă în:

Incizie mediodorsală, longitudinală de 5-6 cm la nivelul articulației metatarso-haluciene, izolarea nervului mediodorsal al haluxului, capsulotomie medială, izolarea capului metatarsian cu rezecția panusului inflamator, rezecția cartilajului articular al metatarsianului, izolarea bazei falangei proximale cu luxarea dorsală, rezecția cartilajului, reducerea oaselor avivate cu fixare ulterioară cu broșe Kirschner sau scoabe în poziție de flexie dorsală de 15-20 de grade și valgus de 10 grade, capsulorafie și suturarea țesuturilor moi.

Ca material de artrodeză au fost folosite broșe Kirschner la 11 bolnavi, și scoabe la 3 bolnavi.

La toți pacienții postoperator s-a aplicat imobilizare gipsată. Pe 3 săptămâni în cazul operației Schede-Keller-Brandes, și 6 săptămâni după efectuarea operației de Mc Keever de artrodezare metatarso-haluciană. Bolnavul poate relua mersul a 3-a zi postoperator fără sprijin pe piciorul operat. Firele de sutură s-au înlăturat la 14±1,2 zile.

Rezultate și discuții

Conform datelor modeste ale cercetării noastre efectuate, putem susține că rezultatele clinice la distanță pe care le-am obținut în urma anchilozării a articulației metatarso-haluciene sunt bune, ceea ce ne confirmă relatările de către pacienți a dispariției durerilor și deformațiilor. La nivelul antepiciorului.

Timpul mediu pentru efectuarea intervenției a fost de 25 ± 5 minute. Durata medie de spitalizare este de 8 ± 1,2 zile cu scop de supraveghere a cicatrizării plăgii postoperatorii.

Complicațiile postoperatorii s-au menționat în două cazuri, la bolnavii cărora li s-a efectuat intervenția chirurgicală tipul Schede-Keller-Brandes au dat eșec prin recidiva deviației a halucelui în valgus.

Într-un caz am avut o cicatrizare defectuoasă. Care a fost generată după părerea noastră de o hemostază neglijentă sau de o sutură necorespunzătoare care trebuie să fie una hemostatică dar nu și ischemică.

Rezultatele la distanță au fost apreciate conform scorului Kitaoka unde sunt evaluate următoarele criterii:

- Durerea
- Limita activității și efortul piciorului
- Cerințele către încălțăminte
- Mersul
- Suprafața terenului de mers
- Dereglarea mersului
- Corecția anatomică.

Evaluarea se apreciază de la 0- 100 puncte. Așa deci am obținut:

- a) 1 pacient - 85 puncte
- b) 3 pacienți - 83 puncte
- c) 2 pacienți - 80 puncte
- d) 2 pacienți - 78 puncte
- e) 6 pacienți - 65 puncte
- f) 2 pacienți – 33 puncte

Concluzii:

1. Din modesta noastră evaluare a cazurilor, putem relata că în tratamentul chirurgical efectuat prin metoda Schede- Keller-Brandes, este pericol de recidivare a halucelui în valgus cu persistarea durerilor la nivelul antepiciorului, datorită slăbirii aparatului capsulo-ligamentar, pierderii integrității, deoarece sinoviala reumatologică este un țesut foarte agresiv.

2. Artrodeza metatarso-haluciană, este o alternativă sigură și rezonabilă în alegerea modalității de tratament chirurgical al pacienților cu deformații a antepiciorului în artrita reumatoidă, care asigură o reabilitare funcțională, înlătură deformația, dar cel mai important durerea.

Bibliografie

1. Stockley I. Betts R P. Rowley D I. Getty C J. Duskworth. The importance of the valgus hindfoot in forefoot surgery in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg. vol 72-B. N.4. July 1990.*
2. Sharma M. Ard online.2007. Changes in load in the rheumatoid foot. *Annals the rheumatic diseases. Ann.Rheum.Dis. 1979;38;549-552. doi:10.1136/ard:38.6.549.*
3. The management of the first metatarsophalangeal joint in reconstruction of the rheumatoid forefoot. 2006. *J Bone Joint Surg.*
4. Bentzon, P.G.K (1935) After eyamination of halluz valgus patients treated with arthroplasty resection of the head of the First Metatarsal Bone. *Acta Ort. 6:1, 195-206.*
5. Kardanov A.A 2012. Chirurgia antepiciorului. 2008-103.N.1 35-56.
6. Kirkup R J. Vidigal E. Jacoby R K. The hallux an rheumatoid arthritis. NOV.2008. *Acta orthopedica. 48:5,527-544.*
7. Hunder G.G 2000. București. Clinica Mayo despre

artrită. Recuperarea funcțională în practica reumatologică. N2. 10-54.

8. Mincenco N, 1996; Levin A.N 2000; V.V Sergheeva; A.V Popov 2001; N.V Bezrodnaia 2004,ș.a). Tratatamentul deformatărilor piciorului.

9. Hoffman P. An operation for severe grades of con-

tracted or clawedtoes Am. J.Ortop. Surg. 1912; 9: 441-9.

10. Weiss.R.J., A.Stark, Wick.M.K., Ehlin.A., Palmbland.K., Wretenberg. P. Orthopedic surgery of the lower limbs in 49.802 rheumatoid arthritis patients. An. Rheum. Dis 2006:65:335-341: published 3 august 2005. doi:10.1136/ard.2005.039420.

APRECIEREA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU FRACTURI PATOLOGICE VERTEBRALE PE FOCAR METASTATIC DUPĂ STABILIZARE PRIN TEHNICA MINIM INVAZIVĂ COMBINATĂ (COBLATION® + AUGMENTARE VERTEBRALĂ)

Nicolae Caproș¹, Andrei Olaru¹, Larisa Spinei²,
USMF „Nicolae Testemițanu”,

¹Catedra Ortopedie și Traumatologie,

²Școala de Management în Sănătate Publică

Tel. +373 60272272 e-mail: spinalmetastases@mail.ru

Rezumat

Prezenta cercetare are ca scop evaluarea în dinamică a calității vieții pacienților cu fracturi patologice vertebrale necomplicate pe focar metastatic, după aplicarea metodei combinate de stabilizare. Metoda combinată de tratament a pacienților cu fracturi patologice vertebrale necomplicate pe focar metastatic este o metodă chirurgicală minim invazivă, care necesită o cercetare clinică prospectivă.

Cuvinte-cheie: metastaze în coloana vertebrală, fractură patologice, vertebroplastie, calitatea vieții, SF-36

Summary. Quality of life assessment in patients with metastatic vertebral compression fractures after minimal invasive surgical treatment with the combined method of stabilization (Coblation® + vertebroplasty).

We aimed to evaluate pain and quality of life in patients with uncomplicated metastatic pathological vertebral fractures, undergoing to combined treatment method of stabilization. Combined method of treatment in patients with uncomplicated metastatic pathological vertebral fractures is effective minimal invasive surgery that needs continuous clinical research.

Key words: spinal metastases, pathological fractures, vertebroplasty, quality of life, SF-36

Резюме. Определение качества жизни больных с неосложненными патологическими переломами позвоночника на фоне метастатического поражения после стабилизации комбинированным малоинвазивным методом (Coblation® + вертебропластика).

Данная работа посвящена определению качества жизни больных с неосложненными патологическими переломами позвоночника на фоне метастатического поражения после стабилизации комбинированным малоинвазивным методом (Coblation® + вертебропластика). Комбинированный метод лечения больных с неосложненными патологическими переломами позвоночника на фоне метастатического поражения является эффективным малоинвазивным методом, нуждающейся в дальнейшем клиническом исследовании.

Introducere

Analizând datele literaturii de specialitate referitoare la frecvența diseminării metastatice, putem menționa că atingerile metastatice scheletare ocupă locul trei, fiind devansate de cele pulmonare și hepatice. În structura distribuției atingerilor metastatice scheletice, coloana vertebrală este interesată în până la 90% cazuri. Printre acestea, după diferiți autori, până

la 65% din tumorile vertebrale secundare se complică cu fracturi patologice pe focar metastatic. Astfel, una din cele mai importante probleme ale chirurgiei vertebrale moderne este tratamentul tumorilor vertebrale secundare complicate cu fracturi patologice.

Obiectivul primordial în tratamentul acestei grupe de pacienți este ameliorarea calității vieții prin recuperarea stabilității segmentului vertebral afectat,

menținerea sau restabilirea statutului neurologic, diminuarea sindromului algic și obținerea unui control tumoral local de durată [3, 7, 8].

Actualmente, din ce în ce mai pe larg sunt utilizate metodele minim invazive de tratament chirurgical al pacienților cu fracturi patologice vertebrale pe focar metastatic, cum ar fi – vertebroplastia percutană asociată ablației țesutului tumoral cu radiofrecvențe mediate prin plasmă rece (cold-plasma mediated radiofrequency ablation - pmRFA = Coblation®). Această tehnică este o alternativă chirurgiei de volum pentru tratamentul fracturilor patologice vertebrale pe focar metastatic [2].

Material și metode

Studiul de cohortă transversal a fost inițiat în baza evaluării rezultatelor tratamentului a 27 pacienți diagnosticați cu fracturi patologice vertebrale pe focar metastatic necomplicate, aflați la tratament în perioada octombrie 2013 – mai 2014.

Drept criterii de includere a participantului în cercetare au servit prezența durerilor de spate refractare la medicație nespecifică (AINS), secundare fracturilor patologice vertebrale pe focar metastatic, confirmate imagistic, fără manifestări neurologice speciale, cu un unghi de cifotizare locală $> 15^\circ$ și tasare vertebrală $> \frac{1}{4}$ din înălțimea corpului vertebral și/sau atingere tumorală secundară cu un volum $> 25\%$ din corpul vertebral, speranța de viață > 3 luni, apreciată după scara Tokuhashi, criteriile de stabilitate vertebrală apreciate după Scorul de Instabilitate Neoplazică Spinală [1, 9].

În cercetare au fost incluși 16 bărbați și 11 femei cu vârsta cuprinsă între 29 și 72 ani (media de 61 ani). Toți pacienții, după obținerea consimțământului de participare la studiu, au fost minuțios evaluați preoperator prin examinări de laborator și imagistice (spondilografie, CT, RMN, scintigrafie scheletică, ecografia organelor interne, examinarea termografică a regiunii fracturilor patologice vertebrale), evaluarea statutului neurologic după scara ASIA etc., stabilind, astfel, bilanțul biologic individual și bilanțul imagistic vertebral [4]. La selectarea candidatului ideal pentru aplicarea tehnicii chirurgicale minim invazive combinate (Coblation® + augmentare vertebrală) a fost utilizată clasificarea anatomo-chirurgicală a tumorilor vertebrale după Tomita (10). Toate evaluările clinico-paraclinice și tehnicile de tratament practicate pe parcurs au fost efectuate de aceeași echipă multidisciplinară.

Per total s-a intervenit la 55 segmente vertebrale patologice fracturate, de la Th_{V1} până la L_{V7}, majoritatea cu localizare în regiunea șarnierei dorso-lombare (Th_{XI}, n = 9; Th_{XII}, n = 13; L_I, n = 12; și L_{II}, n = 7). La momentul aplicării tratamentului chirurgical doar 5 pacienți au prezentat fractură la un singur nivel, 16 pacienți la două nivele și în 6 cazuri la 3 nivele.

După etiologia tumorii primare diseminate în coloana vertebrală s-a obținut următoarea repartizare: cancer de prostată 5 cazuri, cancer pulmonar 7 cazuri, cancer de glandă mamară 4 cazuri, cancer colo-rectal 2 cazuri, cancer renal 1 caz, tumoare fără focar primar identificat 8 cazuri.

Tehnica chirurgicală minim invazivă a fost realizată sub protecția anesteziei locale sau neuroleptanalgeziei, percutan, ghidată cu ajutorul roentgen-TV-ului. Intervenția chirurgicală a fost divizată în 4 etape. La prima etapă are loc reperarea anatomică a segmentului vertebral afectat și accesarea percutană transpediculară a focarului tumoral metastatic din corpul vertebrei cu un ac canulat de 13 Gauge. Etapa a II-a corespunde fazei de prelevare a materialului tumoral pentru examinare morfologică și bacteriologică ulterioară. În cadrul etapei a III-a este aplicată sonda activă Cavity™ SpineWand (Arthrocare®), care este cuplată la consola de bază și trecută în regimul 6 de lucru. Sonda activă Cavity™ SpineWand (Arthrocare®) este activată în regim de tăiere (CUT) la avansare și trecută în regim de coagulare (COAG) la retragere, parcurgând, astfel, 6 cicluri și delimitând 6 canale de acces în cadran la orele 2, 4, 6, 8, 10 și 12. Volumul obținut în urma unei astfel de „prelucrări” corespunde unei cavități de cca 1 ml. Controlul imagistic al zonei tratate a pus în evidență apariția unor microbule, fapt ce demonstrează dezvoltarea necrozei focarului tumoral. În cadrul etapei a IV-a este preparat cimentul acrilic până la consistența necesară și introdus în corpul vertebral. În cazul când tumoarea metastatică invadează spațiul epidural, volumul obținut prin tehnica Coblation® ne-a permis introducerea dozată a cimentului acrilic în corpul vertebral până la un volum de 2-5 ml (media de 3,2 ml), evitând, astfel, complicațiile neurologice a fracturii prin impingement epidural și extravazare a cimentului acrilic.

Pentru analiza stării de sănătate a pacienților incluși în studiu am folosit scara vizual analogică de evaluare a durerii (VSA) și scorul de măsurare a calității vieții Short Form SF-36 (SF-36 v 2 - română și rusă), care prezintă 36 elemente împărțite în 8 domenii (funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, vitalitatea, durerea somatică, starea generală de sănătate) (5, 6). Chestionarele de evaluare a calității vieții au fost aplicate în perioada preoperatorie și la distanță de 1, 4 și 8 săptămâni după intervenția chirurgicală. Pentru prelucrarea rezultatelor obținute la analiza chestionarului SF-36 a fost utilizat software-ul SPSS vers. 20. Pentru aplicarea testelor statistice a fost utilizat Wilcoxon signed rank test și adoptat de testul de semnificație ”p” de 5%.

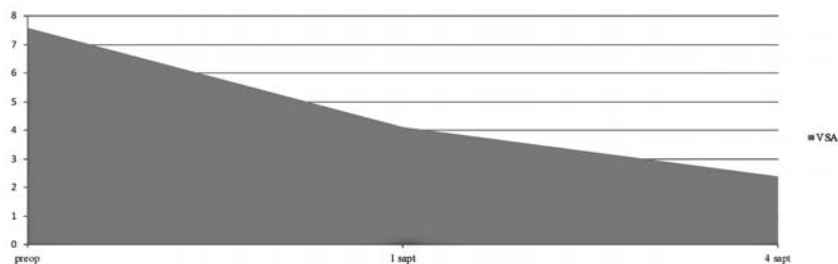


Figura 1. Dinamica sindromului algic apreciat conform scării vizuale analogice (VSA) pre- și postoperator (săptămâni)

Rezultate

Drept criterii de eficiență a tehnicii chirurgicale minim invazive combinate (Coblation® + augmentare vertebrală) de tratament a pacienților cu fracturi patologice vertebrale pe focar metastatic a servit dinamica sindromului algic, restabilizarea segmentului vertebral fracturat, obținerea unui control tumoral local de durată și, respectiv, dinamica calității vieții pacientului.

Sindromul algic a fost obiectivizat prin aplicarea scării vizuale analogice (VSA). Măsurătorile VSA au pus în evidență ameliorarea sindromului algic de la valoarea medie de 7,6 în perioada preoperatorie până la 2,4 la 4 săptămâni ($p < 0,001$) (Figura 1).

Restabilizarea segmentului vertebral fracturat a fost obiectivizată prin măsurarea unghiului de cifotizare (C) după metoda Cobb și a pierderii înălțimii corpului vertebral (P_h) pe examinările imagistice pre- și postoperatorii (în prima zi și la 8 săptămâni (Figura 2). Pierderea înălțimii (minus-țesut) corpului vertebral fracturat a fost înregistrată ca raportul dintre diferența dintre înălțimea posterioară (B) și înălțimea anterioară (A) și a înălțimea posterioară corpului vertebral fracturat – $P_h = (B-A)/B$.

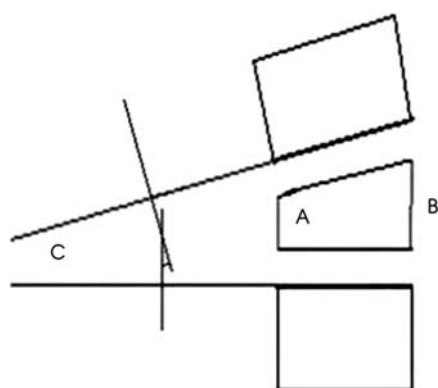


Figura 2. Modelul schematic de apreciere a unghiului de cifotizare și raportul de compresie vertebrală după Cobb

Astfel, după practicarea tehnicii chirurgicale minim invazive combinate (Coblation® + augmentare vertebrală) de tratament a pacienților cu fracturi pa-

tologice vertebrale pe focar metastatic, unghiul de cifotizare s-a modificat de la valoarea medie de $17,35^\circ$ preoperator la $9,03^\circ$ (postoperator la o zi) și $8,64^\circ$ (la 8 săptămâni). Raportul de compresie, de asemenea, a evoluat de la valoarea medie de 0,73 în preoperator la 0,86 (postoperator la o zi) și 0,88 (la 8 săptămâni) (Figura 3).

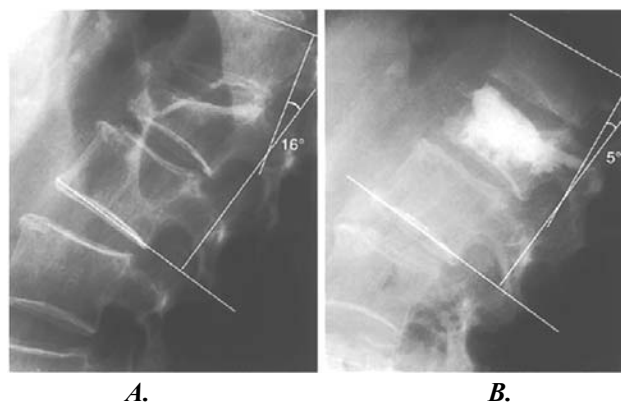


Figura 3. Unghiul de cifotizare (metoda Cobb) pre- și postoperator (A) și postoperator (B)

Pe perioada de follow-up de 8 săptămâni nu a fost estimată nici o creștere tumorală în segmentele vertebrale prelucrate după tehnica descrisă. Acest fapt a fost confirmat prin examinările imagistice postoperatorii prin metoda termografică și la CT la 8 săptămâni (Figura 4).

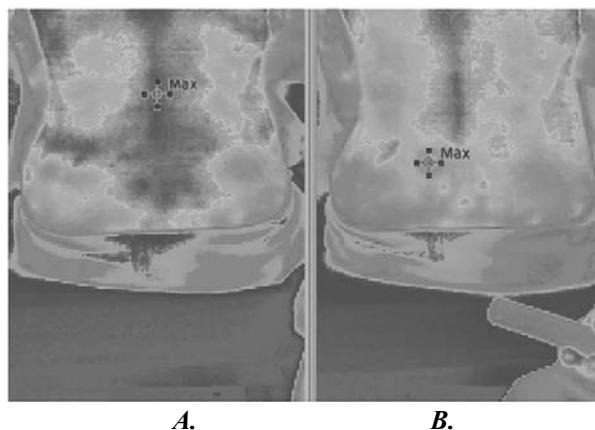


Figura 4. Pacienta cu fractură patologică LIII secundară unei tumori fără focar primar identificat. Examinare termografică pre- (A) și postoperator (B)

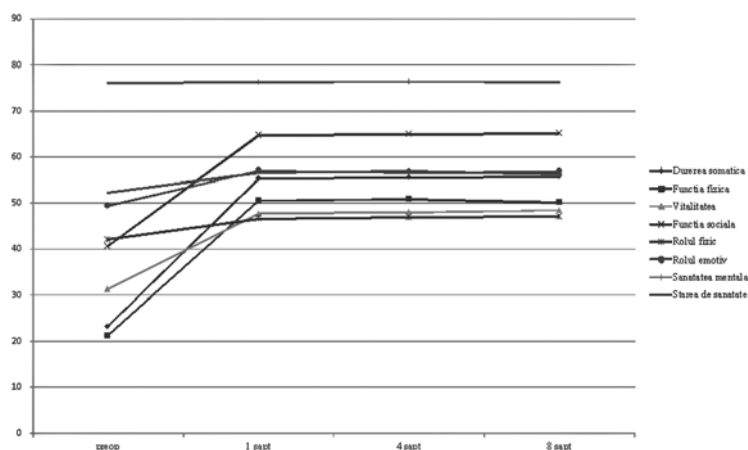


Figura 5. Dinamica scorului SF-36 pre- și postoperator

Măsurătorile în preoperator și la distanță de 1, 4 și 8 săptămâni a scorurilor SF-36 au prezentat o ameliorare semnificativă pentru durerea somatică, funcția fizică, vitalitate și funcția socială. Analiza chestionarelor SF-36 a pus în evidență faptul că ameliorarea semnificativă se instalează, de obicei, în prima săptămână, măsurătorile ulterioare, la 4 și 8 săptămâni, neevidențind careva schimbări esențiale ale celor 8 domenii.

Astfel, scorul durerii somatice s-a îmbunătățit de la valoarea medie de 23,2 la 55,4 ($p = 0,0008$). Funcția fizică s-a îmbunătățit de la valoarea medie de 21,3 la 50,6 ($p = 0,0010$). Scorul de vitalitate s-a îmbunătățit de la valoarea medie de 31,3 la 47,5 ($p = 0,012$). Funcția socială s-a îmbunătățit de la valoarea medie de 40,6 la 64,8 ($p = 0,014$) (Figura 5). Starea generală de sănătate, sănătatea mentală, rolul fizic și emoțional nu au prezentat o îmbunătățire semnificativă.

Discuții

Odată cu dezvoltarea problemei tratamentului pacienților cu fracturi patologice vertebrale pe focar metastatic, o amploare tot mai mare o capătă metodele chirurgicale minim invazive de stabilizare. Combinarea metodelor intervenționale de tratament chirurgical permit distingerea unei eficacități maxime într-un interval restrâns de timp. Avantajele de bază sunt: riscuri chirurgicale și anestezice minime, traumatizarea intraoperatorie minimă, perioada de recuperare mai scurtă, cheltuieli mai puține legate de tratamentul chirurgical și recuperarea postoperatorie.

În categoria de pacienți la care diseminarea metastatică nu permite efectuarea tratamentului chirurgical radical se impune efectuarea augmentării vertebrale percutane a fracturilor patologice vertebrale pe focar metastatic.

Tehnica chirurgicală minim invazivă combinată (Coblation® + augmentare vertebrală) este una din metodele efective de tratament chirurgical minim invaziv contemporan al pacienților cu tumori vertebrale

osteolitice, complicate cu fracturi patologice. Metoda reduce semnificativ riscul de extravazare a cimentului osos și permite soluționarea unimomentană a sindromului algic prin stabilizarea fracturii patologice și „termoablația” focarului neoplazic, obținându-se, astfel, controlul tumoral local de durată. Acest procedeu acționează sinergic, oferind o analgezie eficientă și sporind semnificativ stabilitatea vertebrală pe parcursul primelor 24 de ore de la efectuarea procedurii.

Mecanismul de acțiune se explică prin distrugerea fibrelor nervoase senzoriale, trombarea venelor corpului vertebral și reducerea dimensiunilor focarului neoplazic prin distrugerea celulelor tumorale.

Prezentul studiu a demonstrat că această tehnică chirurgicală este orientată spre ameliorarea calității vieții pacientului oncologic prin înlăturarea sindromului algic și păstrarea sau restabilirea stabilității coloanei vertebrale. Toate acestea urmăresc scopul nobil de a crește speranța de viață a pacientului oncologic prin crearea unui confort psihic și fizic, dar și de a permite reluarea tratamentului oncologic special.

Concluzii

1. Perioada de follow-up de 8 săptămâni a demonstrat recuperarea stabilității segmentului vertebral prin micșorarea unghiului de cifotizare și ameliorarea raportului de compresie.

2. Analiza scorurilor VSA și SF-36 a demonstrat ameliorarea sindromului algic și sporirea calității vieții pacienților oncologici tratați după metoda indicată.

3. Tehnica chirurgicală minim invazivă combinată (Coblation® + augmentare vertebrală) este o opțiune nouă în tratamentul pacienților cu fracturi patologice vertebrale pe focar metastatic, care a permis ameliorarea calității vieții acestora prin recuperarea stabilității segmentului vertebral afectat, menținerea sau restabilirea statutului neurologic, diminuarea sindromului algic și obținerea unui control tumoral local de durată.

Bibliografie

1. Fourney DR., Frangou EM., DiPaola CP. Spinal Instability Neoplastic Score: An Analysis of Reliability and Validity from the Spine Oncology Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:3072-3077.
2. Georgy B.A., Wong W., Plasma-Mediated Radio-frequency Ablation Assisted Percutaneous Cement Injection for Treating Advanced Malignant Vertebral Compression Fractures. *Am J Neuroradiol.* Apr. 2007; 28:700 – 05.
3. Harel R., Angelov L. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 2696-2707.
4. http://www.asia-spinalinjury.org/elearning/ASIA_ISCOS_high.pdf
5. <http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf>
6. <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>
7. Practice guideline for the performance of vertebroplasty. American College of Radiology. 2009.
8. Prasad D., Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol.* 2005; 6(1):15-24.
9. Tokuhashi Y., Ajiro Y., Umezawa N. Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis. *Spine.* 2009; 34:69-73.
10. Tomita K., Akamaru T. Surgical Strategy for Spinal Metastases. *Spine:* 2001; 26(3):298-306.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR VÂRSTNICI CU FRACTURI TROHANTERIENE: EXPERIENȚA ȘI UNELE DEDUCȚII CLINICE PENTRU PERSPECTIVĂ

**Prof. univ. Filip Gornea^I, Vasile Starțun^{II}, dr. în șt. med. Vitalie Chirilă^I,
Grigore Dogaru^{II}, Sergiu Ciobanu^{II},**

**I – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
II – Spitalul Clinic Ortopedie și Traumatologie**

Rezumat

În articol este expusă experiența autorilor de diagnosticare și tratament chirurgical a 107 pacienți vârstnici cu fracturi instabile a masivului trohanterian prin 2 metode: osteosinteza cu trei forme de fixatoare (lamă – placă 95° și 130°; DHS) – 74 pacienți și în grupul II – prin artroplastie de șold cu 3 variante de proteze (MOORE, Zimmer bipolară, totală) – 33 pacienți. Scopul studiului este de a defini prioritățile acestor tehnologii în funcție de vârsta pacienților, comorbiditățile lor. Rezultatele bune și satisfăcătoare obținute la bolnavii tratați prin osteosinteza fragmentelor trohanteriene (92,7%) au confirmat corecta alegere a indicațiilor, precum și în cazurile cu artroplastie de șold (90%). Concluziile expuse în publicație reflectă momentul esențial că osteosinteza fragmentelor trohanteriene este indicată la pacienții cu vârsta până la 70 ani, iar cei după 70 ani – mai preferată este artroplastia de șold.

Cuvinte-cheie: fractură trohanteriană, osteosinteză, artroplastie

Summary. Surgical treatment of elder patients with trochanteric fractures: experience and some prospective clinical inferences

This paper describes the author's experience in diagnostic and treatment of 107 elder patients with unstable fracture of trochanteric massif by 2 methods: osteosynthesis using three types of mechanical devices (plates 95° and 130°; DHS) – in 74 patients and hip arthroplasty using three variants of prosthesis (MOORE, bipolar, total Zimmer) – in 33 patients. The aim of this study is to define the priorities of these technologies depending of the age of patients and their comorbidities. Good and satisfactory results obtained in patients treated using osteosynthesis of trochanteric fragments (92,7%) confirmed the correct way of treatment as well as in case of hip arthroplasty (90,0%). The conclusions put in evidence that osteosynthesis of trochanteric fragments is indicated for patients below 70 y/o, while hip arthroplasty is better choice in patients older than 70 y/o.

Key words: trochanteric fracture, osteosynthesis, arthroplasty

Резюме. Хирургическое лечение пожилых пациентов с вертельными переломами: опыт и некоторые перспективные клинические дедукции

В работе отражен опыт авторов в диагностировании и хирургическом лечении 107 пожилых пациентов с нестабильными переломами вертельного массива двумя методами: остеосинтез с использованием фиксаторов 3-х типов (пластинка 95° и 130°, DHS) – у 74 пациентов и эндопротезирование тазобедренного сустава (MOORE, биполярный, тотальный Zimmer) – у 33 пациентов. Цель работы является определение приоритета этих методов в зависимости от возраста пациентов и сопутствующих заболеваний. Хорошие и удовлетворительные результаты,

полученные при лечении путем остеосинтеза вертельных фрагментов (92,7%) подтверждают правильность выбранных методов, также, как и в случаях эндопротезирования тазобедренного сустава (90,0%). Выводы отражают основное положение, что остеосинтез вертельных фрагментов показан пациентам моложе 70 лет, в то время как эндопротезирование тазобедренного сустава – пациентам старше 70 лет.

Ключевые слова: переломом вертела, остеосинтез, эндопротезирование тазобедренного сустава

Introducere

Avansarea longevității populației, preponderent a femeilor, multitudinea de patologii a organismului ce îmbătrânește, sedentarismul și adesea obezitatea favorizează declanșarea și agravarea osteoporozei de tipul I la început, apoi și cea senilă (tipul II), motiv care este cauza de bază a multor fracturi ale aparatului locomotor prioritar a țesutului spongios al corpilor vertebrali, metafizelor oaselor tubulare (col chirurgical al osului humeral, osul radial în "loc tipic", masivul trohanterian și colul femural ș.a.). În literatură este expusă cifra de 1,66 milioane de persoane cu fracturi de șold în lume în 1990 și se estimează că anual către 2050 acest traumatism va avea loc la 6,26 milioane de oameni vârstnici [1,2,3]. Acest fenomen este explicat prin creșterea speranței de viață a oamenilor preponderent a femeilor, și majorarea cetățenilor cu vârstă peste 70 – 75 ani [4,5].

Frecvența acestor fracturi a masivului trohanterian și a colului femural la etapa contemporană de acum este o problemă nu numai medicală ca un component valoros în geriatrie, dar și o problemă socio-economică. Societatea are perfecta motivație de a insista la efectuarea activă a profilaxiei acestor traumatisme la vârstnici, iar în cazurile de acum de fractură – de efectuat tratamentul adecvat cu activizarea acestor persoane, cu reîntoarcerea lor la regimul precedent de activitate, autodeservire, de evitare a unor comorbidiități, complicații.

În baza acestor deziderate ortopedice – traumatologice contemporane de rînd cu ameliorarea procesului de diagnosticare nu numai a acestor fracturi, dar și a multor patologii de ordin general care, se constată la acești pacienți vârstnici, tot mai frecvent și insistent lărgeste indicațiile pentru efectuarea tratamentului chirurgical prin osteosinteza fragmentelor în fracturile trohanteriene sau efectuarea artroplastii de șold în fracturile de col femural și în unele din cele instabile cervico – trohanteriene.

Și dacă în fracturile de col femural la pacientul vârstnic cu certitudine este clară indicația pentru artroplastia de șold, în fracturile trohanteriene individualizarea metodelor curative se limitează la doua variante: osteosinteza fragmentelor sau artroplastia de șold. Osteosinteza masivului trohanterian a devenit o realitate pe larg efectuată numai în anii 80 – 90 a secolului XX odata cu elaborarea școlilor occidentale

de traumatologie, preponderent gruparea AO, a noilor fixatoare (DHS, DHS și șurub adițional, DCS, lamă – placă condiliană și 130^o, tijă Gama, ș.a.) au permis scăderea considerabilă ($\approx 20\%$) a celor decedași din cauza complicațiilor timpurii, acutizării comorbidițiilor ș. a. [2,6], dar nu toate componentele acestei probleme s-au dovedit rezolvate, motiv pentru a căuta și alte procedee, metode de salvare a pacientului vârstnic cu o fractură instabilă trohanteriană. Din acest motiv în ultimii 10 – 15 ani au apărut publicații cu expunerea experienței de tratament a acestor pacienți prin artroplastia de șold – intervenție mai complexă, cu un grad mai avansat de riscuri, dar cu un șir de priorități în special crearea posibilității de a mobiliza traumatizatul începînd cu ziua II – III postoperatorie și evitarea multor complicații [7,8,9,10].

În acest studiu ne-am pus scopul de a evalua rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților vârstnici cu fracturi trohanteriene prin osteosinteza fragmentelor și prin artroplastia primare de șold și concretizarea indicațiilor pentru fiecare modalitate de tratament aplicat.

Material și metode

În studiu au fost incluși 107 pacienți cu fracturi a masivului trohanterian tratați chirurgical în Clinica II a Spitalului Clinic Ortopedie și Traumatologie pe parcursul anilor 2009 – 2013. Absoluta majoritate a pacienților (n = 96) au fost transferați din Spitalele raionale a țării după examinarea lor prealabilă și aprecierea diagnosticului complex și posibilităților de suportare a actului chirurgical. Vârsta lor a variat de la 57 la 89 ani (media $72 \pm 3,2$ ani), 74 (69,1%) din ei avînd pînă la 70 ani, ceilalți 33 (30,9%) – pînă la 89 ani, cu o ușoară prevalență a femeilor (n=58) față de numărul bărbaților (49) în structura generală. Dar cu mărirea vârstei pacienților coraportul după sexul pacienților diferă: cu vârstă pînă la 70 de ani, numărul bolnavilor operați a fost la același nivel – bărbați 38, femei – 36, iar în vârsta de peste 70 de ani preponderent au fost bolnave (n=22) față de bărbați (n=11), coraportul fiind 2:1. În perioada preoperatorie au fost studiate tipul fracturii, evidențiate comorbidițiile împreună cu medicul-internist, neurolog, anesteziolog ce activează în secție.

În primele 24 – 48 de ore au fost internați numai 11 pacienți, ceilalți au fost transferați din alte instituții medicale la 8 – 10 zile după traumatizare prin căde-

re de la propria înălțime în condiții casnice (n=29), în stradă (n=32), în diverse accidente. Absoluta majoritate a pacienților incluși în studiu (n=93-86,2%) sufereau de un șir de maladii cronice: cardiovasculare (n=81), pulmonare (n=34), hepatopancreatice (n=37), urogenitale (n=23), endocrinene (n=26) ș.a. aceste patologii somatice necesitau o perioadă de examinare preoperatorie, consultațiile altor specialiști (cardiolog, hepatolog, endocrinolog, nefrolog și alții), adesea și cu o pregătire preoperatorie timp de 3 – 5 zile.

Studierea tabloului radiologic pe imaginile în două incidențe au constatat că la toți pacienții au loc fracturi instabile: Evans de tipul III – 14, IV – 19, V – 68 și VI – 6, care a și fost indicația pentru tratamentul chirurgical.

În funcție de intervenția chirurgicală efectuată pacienții au fost divizați în două grupuri:

I – 74 (69,1%) pacienți la care s-a efectuat osteosinteza fragmentelor trohanteriene cu diverse implantate;

II – 33 (30,9%) pacienți cărora s-a efectuat artroplastia șoldului cu diverse proteze.

În grupul I osteosinteza s-a efectuat la pacienții cu vârsta până la 70 ani (n=74) utilizând – lama – placă 95° în 67 de cazuri, lama – placă 130° – 3 pacienți, fixatorul DHS – 4 bolnavi. Alegerea fixatorului a fost în baza tipului de fractură și în funcție de dotația instituției noastre la timpul respectiv. Prioritate au avut lama-placă condiliană (mai frecvent procurată de spital) care are și unele facilități la implantare. Tehnica intervenției cu acest fixator a fost cu poziționarea pacientului în decubit lateral, deschiderea focarului fracturii trohanteriene din abord lateral, reducerea deschisă a fragmentelor și stabilizarea lor cu lama-placă condiliană (n=67) sau 130° (n=3). În 12 cazuri de cominuție a apexului marelui trohanterian după sinteza cu lama-placă fragmentele trohanteriene reduse - adaptate la segmentul stabilizat și fixate cu două broșe și hoban din fir metalic.

În grupul II la 33 pacienți s-a efectuat artroplastie de șold, vârsta lor fiind peste 70 ani în mediu 77±1,2 ani. Studiarea minuțioasă preoperatorie a tabloului radiologic anteroposterior a ambelor șolduri, efectuate la distanța tubului la 115 cm de la obiect, constituirea obligatorie a pleningului preoperatoriu cu determinarea dimensiunilor aproximative ale implantelor, ulterioare lor poziție și offsetul posibil, fapt care ne-a permis pregătirea și o înzestrare optimală pentru efectuarea corectă a artroplastiei de șold fiecărui pacient.

Au fost aplicate următoarele proteze:

- Proteza monopolară MOORE cimentată – 15 pacienți.

- Proteza Zimmer bipolară cimentată – 10 pacienți.

- Proteza Zimmer totală cimentată – 6 pacienți.
- Proteza Zimmer bipolară necimentată – 2 pacienți.

În 31 din cazuri am recurs la protezare cimentată din motivul osteoporozei evidente la acești vârstnici, uneori (n=23) cominutivității fracturii, și ce este deosebit de valoros de a asigura mobilitatea precoce a pacientului în perioada postoperatorie cu povară pe membrul operat. Am utilizat cimentul PALAMED, iar în ultimii 2 ani – cimentul medical Le Pine care are o durată mai extinsă (~4-5 min) până la începerea polimerizării, timp necesar pentru o mai bună instalare, adaptare a fragmentelor osoase în jurul tije implantate și o menținere a lor până la solidarizarea cimentului aplicat.

În 23 din cazuri a fost necesară reconstrucția masivului trohanterian, în deosebi, a corticalei interne (n=10) cu fragmentele trohanteriene, sau grefoane formate din fragmentul proximal cervical, fixate cu cerclaj (-je) din fir metalic.

Utilizarea antibioticelor profilactice sunt obligatorii la pacienții ambelor grupe intravenos la începutul intervenției, apoi și postoperator timp de 5 zile. Postoperator din ziua a II-a toți pacienții sunt așezați în pat, efectuează mișcări în șoldul operat, în genuchi, cu respectarea regimului de pat timp de 4 – 5 zile pentru pacienții după artroplastie de șold și 5 – 7 zile pentru cei cu osteosinteza cu lamă-placă, apoi mersul în cârje axilare cu povară pe membrul operat pentru cei cu proteză cimentată (sau în cadru) și fără povară pentru cei după osteosinteza sau după artroplastie necimentată (n=3). După osteosinteza efectuată cu lama-placă povara parțială am permis-o la 10 – 12 săptămâni postoperatoriu (în funcție de evoluția consolidării pe clișeele radiologice), iar totală – după consolidarea completă (peste 12 – 14 săptămâni).

Rezultate

Evoluția postoperatorie în majoritatea (n=99) cazurilor a fost simplă, fără complicații, cu cicatrizarea primară a plăgilor. Imobilizarea temporară (până la 2 zile – în cazurile de artroplastie și până la 5 - 7 zile - după osteosinteza) cu o botină antirotatorie până la minimalizarea sindromului algic o socotim obligatorie, cu atât mai mult că la unii pacienți vârstnici pot avea loc unele dregări psihice (n=3) cauzate de encefalopatii, ateroscleroza cerebrală ș.a. în perioada precoce postoperatorie au decedat 3 pacienți (2 – după artroplastie de șold și 1 – după osteosinteza cu lama-placă) din cauza tromboemboliei arterei pulmonare pe fonul profilaxiei efectuate în perioada preoperatorie (element obligatoriu efectuat la toți pacienții cu fracturi metaepifizare proximale de femur). Complicații infecțioase au avut loc la 2 pacienți după osteosinteza, motiv pentru extragerea implantului la un

pacient, în alt caz – rezolvat conservator și într-un caz de artroplastie deasemenea rezolvat local și medicamentos. Într-un caz a avut loc luxația capului protezei după 10 luni de la protezarea totală cimentată de șold la cădere și rezolvată prin reducerea ortopedică, iar un alt caz au migrat broșele după osteosinteza fragmentelor trohanteriene, broșele au fost extrase.

Rezultatele la distanță de 6 -12 luni au fost studiate la 58 (78,3%) pacienți din grupul I după osteosinteza efectuată și la 30 – din cei după artroplastie de șold. În grupul I – în 55 cazuri (din 58) a avut loc consolidarea fragmentelor în termenii optimali pentru acest sector (12 – 16 săptămâni) cu restabilirea satisfăcătoare (n=18 - 32,7%) și bună (n=33 – 60,0%) anatomică și funcțională a membrului traumatizat. În 2 cazuri a avut loc degradarea osteosintezei cu ruperea plăcii 95° rezolvați prin reosteosinteza osteoplastică. În alt caz de rupere a plăcii după 2 osteosinteze s-a efectuat artroplastia totală de șold.

În grupul II după artroplastie de șold la cei 30 pacienți studiați la distanță au fost apreciați prin scorul Harris, care a constituit în mediu 80,3±4,9 puncte:

- Bune (70 – 90 puncte) - 11 pacienți;
- Satisfăcătoare (50 – 70 puncte) – 17 pacienți;
- Nesatisfăcătoare (sub 50 puncte) – 3 pacienți.

Discuții

Litetratura contemporană (10,11) și propria experiență ne conving că mulți pacienți cu fracturi trohanteriene pot fi tratați cu succes (≈80 – 85%) prin fixație internă (fixator dinamic DHS, lamă-placă condiliană și 130°, tijă Gama ș.a), deși tehnica chirurgicală nu este simplă și regimul postoperator nu întotdeauna asigură o dinamizare timpurie a bolnavului pentru prevenirea complicațiilor hipostatice, mai ales, la pacientul vârstnic. În studiul nostru osteosinteza fragmentelor în fracturile instabile trohanteriene (tipul III, IV, V și VI Evans) am efectuat-o pacienților până la 70 de ani, care înainte de traumatismul suportat erau mobili, mulți din ei activau profesional, se autodeserveau, cu osteoporoza moderată a sectorului trohanterian, în care implantele aplicate erau capabile să asigure stabilitatea necesară pentru viitoarea consolidare.

La pacienții de o vârstă înaintată (peste 70 de ani) și în fracturile cominutive, cu osteoporoza avansată am efectuat artroplastia de șold care tot mai insistent este propagată și de alți autori (11,12), dar sunt și adepți ai osteosintezei și la această vârstă (13), motivul fiind rata mortalității (≈15%) postoperatoriu după artroplastii. Datele literaturii (14) și modesta noastră experiență ne-au convins că artroplastia de șold, mai ales, cea cimentată la pacientul vârstnic (peste 70 – 75 de ani) cu fracturi instabile de masiv trohanterian, chiar și cu unele mai mari riscuri intra-

și postoperatorii, este pe deplin indicată și asigură o mobilitate precoce (din ziua IV – VI postoperator) a pacienților cu evitarea multor complicații hipostatice și acutizarea patologiilor somatice concomitente, care în general permit obținerea rezultatelor bune anatomice și funcționale la majoritatea pacienților (90%).

Concluzii

1. Tratatamentul chirurgical al pacienților vârstnici cu fracturi trohanteriene la etapa actuală este indicat și pe larg aplicat, cu scopul de a mobiliza acești pacienți, îndeosebi în fracturile instabile pentru a obține consolidarea lor sau restabilirea funcțională prin artroplastie de șold.

2. Osteosinteza fragmentelor trohanteriene este indicată pacienților cu vârsta până la 70 de ani, la care comorbiditățile sunt mai puțin decompensate, osteoporoza este minoră sau moderată și fixatorii aplicați pot asigura stabilitatea până la consolidarea fragmentelor masivului trohanterian.

3. Pacienților cu vârsta peste 70 de ani cu fracturi cominutive, cu grad avansat de osteoporoză, cu patologii somatice pronunțate, mai indicată este artroplastia de șold, preferabil cimentată, care permite mobilizarea precoce a suferindului cu profilaxia complicațiilor hipodinamice și acutizarea maladiilor concomitente somatice.

Bibliografie

1. Kannus P., Parkkari J., Sievänen H., Heinonen A., Vuori I., Järvinen M. Epidemiology of hip fractures. *Bone*. 1996;18:57S-63S.
2. Koval K.J., Zuckerman J.D. Hip fractures are an increasingly important public health problem. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;348:2.
3. Rockwood P.R., Horne J.G., Cryer C. Hip fractures: A future epidemic? *J Orthop Trauma*. 1990;4:388-93.
4. Frandsen P.A., Kruse T. Hip fractures in the county of Funen, Denmark: Implications of demographic aging and changes in incidence rates. *Acta Orthop Scand*. 1983;54:681-6.
5. Hedlund R., Lindgren U. Trauma type, age, and gender as determinants of hip fracture. *J Orthop Res*. 1987;5:242-6.
6. Cobelli N.J., Sadler A.H. Ender Rod versus. Compression Screw Fixation of Hip Fractures. *Clin, Orthop* 1985; 201: 123-129.
7. Esser M.P., Kassab J.Y., Jones D.H.A. Trochanteric Fractures of the Femur. A Randomised Prospective Trial Comparing the Jeweu Nail-Plate with the Dynamic Hip Screw. *J Bone Joint Surg* 1986; 68-B (4): 557-560.
8. Rodop O., Kiral A., Kaplan H., Akmaz I. Primary bipolar hemiprosthesis for unstable intertrochanteric fractures. *Int Orthop* 2002; 26:233-237.
9. Kyle R.F., Cabanela M.E., Russell T.A., Swiontkowski M.F., Winquist R.A., Zuckerman J.D., Schmidt

A.H., Koval K.J. Fractures of the proximal part of the femur. Instr Course Lect 1995; 44:227-253.

10. Haidukewych G.J., Israel T.A., Berry D.J. Reverse obliquity fractures of the intertrochanteric region of the femur. J Bone Joint Surg Am 2001; 83:643-650.

11. Rodop O., Kiral A., Kaplan H., Akmaz I. Primary bipolar hemiprosthesis for unstable intertrochanteric fractures. Int Orthop 2002; 26:233-237.

12. Waddell J.P., Morton J., Schemitsch E.H. The role

of total hip replacement in intertrochanteric fractures of the femur. Clin Orthop Relat Res 2004; (429):49-53.

13. J Surg Orthop Adv. 2005 Winter, 14 (4) :185-9. Artroplastia de șold acut pentru tratamentul fracturilor intertrochanterice la vârstnici. Berend K.R.¹, Hanna J., Smith T.M., Mallory T.H., Lombardi AV.

14. Chan KC, Gill GS. Cemented hemiarthroplasties for elderly patients with intertrochanteric fractures. Clin orthop 2000; 371:206 - 215.

MARKERII MOLECULAR-GENETICI ȘI EPIGENETICI ÎN PATOLOGIIILE METABOLICE UMANE (Revista literaturii)

Victor Popescu – dr. în biologie, cercet. șt. superior,
Eugen Simionică – dr. în biologie, lector superior universitar
USMF „Nicolae Testemițanu”

Tel.068555076, 022-205-374

Rezumat

Articolul reprezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate cu privire la markerii molecular-genetici și epigenetici în unele patologii metabolice umane: definiții, stadiul actual al domeniului, clasificări ale markerilor de referință, utilitate, tehnici de evidențiere, perspective. În diabetul zaharat de tip 1 și 2, precum și în unele cancere umane, sunt redată genele sau porțiunile ADN care s-au dovedit a fi asociate cu fenotipul unui anumit proces patologic al organismului uman și rezultatele sau perspectivele elaborării măsurilor de intervenție în vederea prevenirii complicațiilor sau în precizarea diagnosticului, dar și predicția răspunsului individual al organismului la un anumit tratament.

Cuvinte-cheie: markeri molecular-genetici, markeri epigenetici, *screening*, diagnostic, prognostic, predicție

Summary. Molecular genetic and epigenetic markers of human metabolic diseases (Review)

This paper is a synthesis of literature data on molecular-genetic and epigenetic markers associated with some pathologies in human: definition, present state of the field, classification of the markers, utility, screening technics, perspectives. In type 1 and 2 diabetes mellitus and some human cancers we list the genes or DNA sites which were shown to be associated with the phenotype of a pathological process of human organism and the results or perspectives of providing interventional tools in order to prevent some complications or correct diagnosis and predict individually the response of the organism to a treatment.

Key words: molecular-genetic markers, epigenetic markers, screening, diabet zaharat, cancer, prognosis

Резюме. Молекулярно-генетические и эпигенетические маркеры нарушений обмена веществ человека (Обзор литературы)

Данная статья – обзор литературы в области молекулярно-генетических и эпигенетических маркерах некоторых нарушений обмена веществ человека: определения, объем знаний в данном направлении, классификация, применения, методы для выявления, перспективы. В сахарном диабете 1-го и 2-го типа, а также в раковых заболеваниях, перечислены гены или участки ДНК которые, как подтвердилось, ассоциированы с фенотипом определенных патологических процессов человеческого организма, а также приведены результаты или перспективы разработки действий для предотвращения осложнений или для уточнения диагноза и, в частности, предикции индивидуального ответа организма на определенное лечение.

Ключевые слова: молекулярно-генетические маркеры, эпигенетические маркеры, скрининг, сахарный диабет, рак, прогнозирование

1. Markerii molecular-genetici

1.1. Definiție. Stadiul actual al domeniului

Biomarker – particularitate care se supune înregistrării și evaluării obiective și servește în calitate de indicator al momentului inițierii, stării curente, etapei

sau finalității proceselor biologice normale, proceselor patogenetice sau al răspunsurilor farmacologice la o anumită intervenție terapeutică.

Markerii molecular-genetici care nu codifică nemijlocit componenți ai procesului biologic vizat, pot

fi secvențele înalt polimorfe, de exemplu: minisateliții, microsateleții care, de regulă, se găsesc în limitele secvențelor ADN (acid dezoxiribonucleic) spațiate, din afara genelor.

Pe de altă parte, markerii molecular-genetici intragenici pot fi secvențele ADN în care s-au produs mutații cu implicarea unui singur nucleotid (mutații punctiforme) și ele se numesc SNP (engl. *Single nucleotide polymorphisms*) sau mutații cu implicarea unei secvențe mai mici sau mai mari de ADN, de exemplu: inserții, deleții, inversii, translocatii, care reprezintă chiar factorul cauzal al procesului vizat, odată ce gena respectivă servește drept substrat informațional-genetic al componentului metabolic celular sau extracelular, iar la nivel de organism se manifestă prin o funcție sau o structură normală sau patologică.

Cel mai nou și promițător tip de markeri molecular-genetici sunt markerii SNP, care se caracterizează prin cea mai mare densitate în genomul uman, în comparație cu alți markeri cunoscuți până în prezent. Aceasta este caracteristica care se impune, în primul rând, în cazul studiilor de asociere a fenotipurilor bolilor polifactoriale cu anumiți markeri molecular-genetici [1, 111].

Polimorfismele SNP implică variații la nivelul doar a unui nucleotid în ADN, iar în dependență de frecvența unui nucleotid sau altul, alelele corespunzătoare au frecvențe diferite în populație.

Pentru ca o alelă să fie clasificată la categoria markerilor SNP, ea trebuie să aibă frecvența de cel puțin 1%. Fenomenele care stau la baza acestor mutații sunt, în primul rând, substituțiile bazelor azotate (tranzițiile și transversiiile), dar și inserțiile/delețiile nucleotidelor [1].

În prezent, baza de date NCBI dbSNP conține peste 72 de milioane SNP-uri ale genomului uman, din care mai mult de jumătate sunt nesinonime (au semnificații funcționale diferite) [2].

Cu referire la un proces biologic normal sau o patologie în studiere, sarcina este de a selecta acele SNP care posedă densitatea maximă în genomul uman. Totodată, se vor selecta pentru studii mai aprofundate SNP-urile care se caracterizează printr-un *quantum* minim al dezechilibrului de linkaj.

Studiul unei secvențe din 135 kb din interiorul a 9 gene a demonstrat că există amplitudini relativ mari ale dezechilibrului de linkaj, iar, astfel, unele SNP nu vor fi mai informative decât orice secvență ancestrală (stabilă) a ADN [1, 3]. În afară de aceasta, dacă o mutație produsă recent este localizată în interiorul unui haplotip ancestral, ea va fi cu atât mai dificil de identificat.

Pentru o reprezentare generală a diversității haplotipurilor, se cere întreprinderea unui studiu siste-

matic al lor, nu doar limitat la evaluarea gradului de implicare al acestora în bolile comune umane [1, 4].

Dat fiind faptul că SNP-urile au, de cele mai multe ori, natură bialelică și fiecare din ele, luată separat, este foarte slab informativă, se impune investigarea un număr cât mai mare de probanzi [1].

1.2. Clasificarea markerilor moleculari-genetici

Biomarkerii pot fi: morfologici, fiziologici sau moleculari (imunologici, biochimici, genetici, epigenetici). Markerii molecular-genetici se caracterizează prin o co-transmitere de-a lungul generațiilor împreună cu substratul molecular al procesului biologic și prin o stabilitate relativ mai mare în timp, dar și prin heterogenitatea cea mai largă, ceea ce face posibilă atât prognozarea/predicția fină cât și diagnosticul diferențiat al stării organismului de care medicul are nevoie pentru luarea deciziilor de profilaxie sau tratament în timp util și cu efect maxim.

Markerii molecular-genetici și capacitățile lor informative sunt expuse în tabelul de mai jos (Tabelul 1) [1].

Tabelul 1

Capacitățile markerilor moleculari genetici

Capacități Markeri	Dominanță	Codominanță bialelică	Codominanță multialelică
RFLP	-	+	+
PCR-RFLP	-	+	-
RAPD	+	-	-
AFLP	+	+	-
SSCP	-	+	+
Microsateliți ADN	-	-	+
SNP	-	+	-

1.3. Utilitatea markerilor moleculari-genetici

Markerii molecular-genetici pot prezenta informații atât despre starea curentă, a unui anumit proces biologic normal sau patologic, dar și de finalitate, în vederea prevenirii sau modulării eventualelor repercusiuni ale acestuia.

Markerii molecular-genetici care ne informează despre viitorul unui proces sau patologii pot fi: prognostici sau predictivi. Markerii prognostici indică asupra decurgerii unui proces sau patologii independent de tratamente, iar markerii predictivi informează asupra răspunsului care urmează să se producă în rezultatul unui tratament. În unele cazuri, unul și același biomarker servește concomitent, atât în calitate de instrument prognostic, cât și predictor.

Unii markeri molecular-genetici constituie elementul cauzal al procesului biologic normal (genele ce codifică: enzime, hormoni, anticorpi etc.) sau pa-

tologic. Alteori, însă, drept marker molecular-genetic servește o genă sau secvență ADN care nu este integrată funcțional în procesul biologic dat, de exemplu, în cancerul de colon, mutațiile genei KRAS nu sunt critice procesului oncogenic, dar indică, în prealabil, asupra rezistenței cancerului dat la eventualul tratament cu anticorpi monoclonali anti-EGFR (engl. *Epidermal growth factor receptors*) – marker predictor.

Există posibilitatea de a identifica copiii nou-născuți care sunt expuși riscului genetic înalt de a dezvolta diabet de tip 1 [5-8], dar acest demers nu este rezonabil, atât timp, cât nu este descoperită o intervenție care, în aceste cazuri, ar preveni sau întârzia manifestarea bolii [5, 9]. Este cunoscut beneficiul diagnosticului precoce în prevenirea ceto-acidozei și protejarea celulelor beta pancreatice rămase integre [5, 10].

Posibilitățile și limitele diagnosticului în diabetul zaharat de tip 1

Actualmente, posibilitățile de evaluare și management al pacienților cu diabet de tip 1, pe baza markerilor genetici, este limitat [111]. Totuși, tehnicile de analiză ADN sunt în proces de dezvoltare rapidă în direcția clasificării moleculare a formelor de diabet, în perioada neonatală [5, 11-13] și la pacienții tineri cu un istoric familial de transmitere ereditară dominantă a diabetului, fenomen care, adeseori, este denumit „Instalarea odată cu maturitatea a diabetului la tineri” (engl. *Maturity-onset diabetes of the young – MODY*) [5, 14].

Diabetul zaharat de tip 1 sau diabetul autoimun este puternic asociat cu genele HLA DR și HLA DQ (engl. *Human leukocyte antigens, HLA*). Genotiparea acestor două gene este metoda utilizată pentru determinarea riscului absolut către diabet. Astfel, haplotipurile HLA DQA1(0301)-DQB1(0302) și DQA1(0501)-DQB1(0201), fiecare separat sau în comun, permit diagnosticul corect la circa 90% dintre copiii și tinerii cu diabet de tip 1 [5, 15].

Totodată, aceste două haplotipuri sunt detectate la circa 30-40% din populația Caucaziană, ceea ce indică asupra existenței și necesității investigării unor markeri complementari ai diabetului în această populație, însă, detecția genotipului HLA DR/DQ poate servi pentru evidențierea modificării riscului către diabet tip 1 la persoanele depistate pozitiv în sângele cărora au fost depistați autoanticorpi anti-celule β , deoarece alelele protective nu preîntâmpină declanșarea producerii autoanticorpilor anti-celule β , dar determină întârzierea manifestărilor clinice ale diabetului.

Drept factori genetici complementari, pentru testarea riscului genetic către diabetul de tip 1, servesc genele: insulinei (INS), protein-tirozin-fosfatazei

non-receptor de tip 22 (PTPN22 limfoid), proteinei tip 4 asociate limfocitelor T citotoxice (CTLA4), receptorului alfa al interleukinei 2 (IL2RA/CD25), interferonului indus de domeniul 1 al heliacei C (IFIH1), factorului activator al precursorului enzimei 1α -hidroxilaza (CYP27B1) și altele [5, 16, 17, 111]. Acești markeri permit stabilirea cu o probabilitate mai înaltă a diagnosticului în diabetul de tip 1 cu etiologie incertă [5, 18, 111].

Posibilitățile și limitele diagnosticului în diabetul zaharat de tip 2

Mai puțin de 5% din rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 a fost posibil de diagnosticat în baza testelor genetice și majoritatea acestor pacienți prezentau forme autosomal-dominante ale bolii sau nivele foarte ridicate ale insulino-rezistenței.

Diabetul tip 2 reprezintă o boală heterogenă, inclusiv, cu etiologie poligenică care se manifestă atât prin rezistența la acțiunea insulinei, cât și secreția defectuoasă a insulinei [5, 19, 20].

Totalitatea factorilor genetici interacționează cu factorii exogeni, de exemplu, obezitatea sau factorii de mediu și determină forma și severitatea manifestării bolii, adică fenotipul ei. Iată de ce, identificarea complexului genetic care stă la baza patogenezei, reprezintă o sarcină foarte dificilă.

În ultimii ani, au fost întreprinse studii la scară genomică (engl. *Genome-wide association studies*) care au stabilit existența a peste 30 de gene umane care măresc riscul către diabetul de tip 2 [5, 21, 22].

Willer C. și echipa sa au confirmat printr-un studiu [112] implicarea a 12 SNP (9 gene) în diabetul zaharat de tip 2, iar cele mai semnificative au fost asocierile mutațiilor genice PPARG Pro12Ala (rs1801282) (P=0,0019), KCNJ11 Glu23Lys (rs5219) (P=0,0019) și în intronul 1 al genei TNF α (engl. *Tumor necrosis factor α*) 1 A/G (rs1800610) (P=0,0073).

Genă PPARG codifică un factor de transcripție responsabil de diferențierea adipocitelor și acumularea de trigliceride, dar și de secreția insulinei dependentă de nivelul glucozei în sânge.

Genă KCNJ11 determină subunitatea Kir 6.2 a canalului pentru potasiu, care, în comun cu receptorul ABCC8 al sulfonilureei, menține potențialul transmembranar al celulelor β , necesar pentru secreția insulinei.

Factorul *Tumor Necrosis α* este important pentru multe procese biologice (proliferarea și diferențierea celulară, apoptoză, coagularea sanguină, metabolismul lipidelor), dar și în obezitate [112].

Posibilitățile și limitele prognosticului în diabetul zaharat de tip 1

Actualmente, riscul către diabet este considerat egal cu media simplă a 2 probabilități calculate sepa-

rat: 1) probabilitatea teoretică a dezvoltării maladiei, 2) rata declanşării acesteia [113].

Deşi, testarea genetică are capacitatea de a ne oferi informaţii pentru prognozarea diabetului şi poate fi utilă pentru consultul genetic, genotipul nu întotdeauna corelează cu fenotipul. Pe lângă interacţiunile care există între genotip şi factorii de mediu, sunt cunoscute şi diverse interacţiuni între gene nealele cum este polimeria, în cazul caracterelor cantitative etc.

În pofida acestui fapt, testările molecular-genetice oricum vor trebui să substituie treptat analizele serologice HLA deoarece anticorpii întotdeauna reprezintă un amestec cu o totalitate vastă de specificităţi şi, de aici, rezultă un număr considerabil (circa 15%) de reacţii fals-pozitive [5].

În dependenţă de mutaţia specifică, MODY poate avea formă uşoară (mutaţia genei glucokinazei) sau afecţiunea poate surveni pe un termen relativ scurt. Alteori, însă, mutaţiile pot conduce către forme foarte severe identificabile cu diabetul tip 1 (mutaţiile genei factorului nuclear al hepatocitelor – HNF, engl. *Hepatocyte nuclear factor*) [5, 24].

În baza mutaţiilor, au fost identificate opt variante de MODY. Variantele 1, 3, 4, 5, 6 şi 7 sunt cauzate de mutaţii ale genelor ce determină factori de transcripţie care răspund de expresia unor gene ale celulelor beta pancreatice. Aceste gene sunt HNF4A (engl. *Hepatocyte nuclear factor 4, alfa*) în cazul MODY-1, HNF1A (engl. *Homeobox A*) - în MODY-3, HNF1B (engl. *Homeobox B*) - în MODY-5, PDX1 (engl. *Pancreatic/duodenal homeobox 1*) - în MODY-4, NEUROD1 (engl. *Neurogenic differentiation 1*) - în MODY-6, KLF1 (engl. *Kruppel-like factor 1*) - în MODY-7.

S-a stabilit, că mutaţiile genei PDX1 în stare homozigotă conduc către agenezia pancreatică, iar în stare heterozigotă cauzează MODY-4 [5, 25].

Mecanismul de acţiune al HNF defectuos în MODY nu este clar, deocamdată. Există ipoteza că mutaţiile în genele HNF1A, HNF1B şi HNF4A provoacă diabetul, deoarece ele dereglează secreţia insulinei.

MODY-2 survine din cauza unei anumite mutaţii în gena GCK (engl. *Glucokinase*). Glucokinaza participă în conferirea capacităţilor receptive ale celulelor beta pancreatice în raport cu glucoza, iar mutaţiile respective în gena GCK împiedică parţial secreţia insulinei.

O altă variantă, MODY-8 este determinată de mutaţiile genei CEL (engl. *Carboxyl-ester-lipase*).

Pentru evidenţierea riscului către diabetul de tip 1 în populaţia generală, cele mai importante gene de analizat sunt cele ale locusului HLA-DQ care contribuie în proporţie de 50% la susceptibilitatea familia-

lă [5, 26]. Celulele prezentatoare de antigeni, dar şi limfocitele B, trombocitele şi limfocitele T activate, posedă pe suprafaţa lor produsele alelelor din locusul HLA-DQ care poate codifica fie un lanţ polipeptidic α , fie unul β . La fel - locusul HLA-DR.

Ulterior, prin combinarea celor 4 polipeptide a câte două, în organism se poate constitui una din cele 4 variante ale dimerilor DQ, fiecare asociindu-se cu un risc mai mare sau mai mic către diabetul de tip 1. Astfel, persoanele care posedă genotipul corespunzător heterodimerului HLA DRB1(04)-DQA1(0301)-DQB1(0302) (oricare 2 componente ale seriei) sau DRB1(03)-DQA1(0501)-DQB1(0201) (oricare 2 componente) au susceptibilitatea cea mai înaltă către diabetul de tip 1 care, în populaţia generală, constituie 1/12.

Persoanele care au haplotipul HLA DRB1(15)-DQA1(0201)-DQB1(0602) sunt protejate de declanşarea diabetului de tip 1 în perioada de vârstă tânără [5, 27], iar persoanele purtătoare ale alelelor DRB1(11) sau DRB1(04), concomitent cu DQB1(0301) au risc scăzut.

Susceptibilitatea către diabetul de tip 1 este stratificată inclusiv în dependenţă de locusul HLA-DR şi anume: o valoare sporită fiind în cazul prezenţei alelelor DRB1(0401) sau DRB1(0405), dar nivel scăzut în cazul alelelor 0403 şi 0406 în combinaţii cu orice alte alele. Lanţul DR α este constant la toată specia umană, iar unele lanţuri, de exemplu, B3, B4, B5 nu sunt importante.

Apare ipoteza că antigenii MHC clasa II determină afinitatea defectuoasă a celulelor prezentatoare de antigeni către limfocitele T helper, iar acestea nu sunt degradate în timp util la nivelul timusului şi, astfel, susţin reacţiile autoimune contra celulelor beta pancreatice.

Alte gene care sunt implicate în diabetul de tip 1 sunt: alelele HLA clasa I, gena INS (poziţionată pe cromozomul 11, braţul q), gena CTLA4, PTPN22, KIAA0350 (CLEC 16A) ş.a. În complex, investigarea acestor gene, permite prognozarea declanşării diabetului de tip 1 cu o rată de succes de peste 1/10 [5, 16, 17, 28, 29, 111].

În dependenţă de secvenţele VNTR (engl. *Variable number of tandem repeats*), localizate în amonte de gena INS, afinitatea limfocitelor T anti-celule β pancreatice, este variabilă.

Totuşi, asocierea unei şi aceleiaşi alele a genei INS cu rate diferite ale declanşării diabetului de tip 1 (chiar dacă şi haplotipul HLA este acelaşi la două persoane), demască faptul că indicele riscului genetic al producerii reacţiilor autoimune nu este unul constant şi definitiv, dar există şi alţi determinanţi ai declanşării şi progresiei bolii [113].

Posibilitățile și limitele prognosticului în diabetul zaharat de tip 2

În afară de genele PPAR γ , KCNJ11, TNF α , în populația Finlandeză [112] au fost identificate și alte asocieri, relativ modeste ale mutațiilor genice punctiforme: SLC2A2 (Ile110Thr=rs5406) (P=0,014), IL6 (-174 G/C=rs1800795 și -598=rs1800797) (P=0,022-0,038), PCK1 (-232=rs2071023) (P=0,031), ENPP1 Lys121Gln=rs1044498 (P=0,038) care ar putea fi importante în precizarea prognosticului diabetului de tip 2.

Gena SLC2A2 codifică transportatorul glucozei (responsabil de secreția insulinei) al membranei celulelor β .

Interleukina 6 (IL6) este o citokină cu multiple funcții biologice, inclusiv participantă în răspunsul imun.

PCK1 determină sinteza unei enzime importante în gluconeogeneză prin catalizarea producerii fosfoenol-piruvatului.

Gena ENPP1 codifică o proteină din membranele celulare. Această proteină are proprietatea de clivare a nucleotidelor.

Recent, au fost stabilite mutații în gena factorului de transcripție GLIS3, care activează în celulele β pancreatice și determină nivelul glucozei în sânge, contribuind atât la susceptibilitatea către diabetul de tip 2 [115], cât și cel de tip 1 [116].

1.4. Tehnici de evidențiere a markerilor molecular-genetici

Mutațiile sunt detectate după ce ADN-ul genomic este extras (în maxim 3 zile) din leucocitele circulante în sângele periferic, care este recoltat în eprubete cu EDTA.

De regulă, ADN-ul este extras prin tratarea celulelor sanguine cu proteinază K (provoacă degradarea membranelor celulare), după care, se purifică cu ajutorul fenolului (denaturează și precipită proteinele) și, ulterior - prin dializă. Ca rezultat, se pot obține circa 100-200 μ g ADN din 10 ml de sânge integral. Soluția de Tris-EDTA cu ADN-ul purificat se păstrează la temperatura de -80 °C pe o perioadă de mai mulți ani.

Metodele pentru detectarea mutațiilor sunt diverse și sunt selectate în dependență de tipul mutației. În cazul MODY au fost descrise inclusiv: substituții, deleții, inserții ale nucleotidelor în regiunea codificatoare a genelor. Aceste mutații pot fi evidențiate prin PCR (engl. *Polymerase chain reaction*) sau alte tehnici.

Cele mai multe SNP-uri au fost generate, în special, prin două tehnici:

1) **Secvențierea Shotgun** - pe un lot din 24 probanzi de etnii diferite [1, 30] a fost realizată de grupul TSC (engl. *The SNP Consortium*), în care au participat instituțiile: *Whitehead Institute*, *Sanger Centre*,

Washington University, precum și câteva companii biotehnologice și farmaceutice;

2) **Analiza comparată a regiunilor comune ale clonelor BAC** (engl. - *Bacterial artificial chromosome*), care, anterior, au fost generate de Proiectul Genomul Uman (HGP – engl. *Human Genome Project*), inițiat în anul 1990 și finalizat în 2003.

Localizarea SNP-urilor descoperite, a fost stabilită prin analiza comparată a secvențelor cercetate cu secvența integrată a genomului uman. O hartă de acest fel, în luna februarie, anul 2001, conținea 1,42 milioane SNP-uri cu o densitate medie de un SNP la fiecare 1,91 kb [1, 31].

Heterozigotitatea (π), care reprezintă probabilitatea ca starea unui anumit nucleotid, să fie heterozigotă, în doi cromozomi luați aleatoriu din populație, în cazul genomului uman, constituie $7,51 \times 10^{-4}$, iar prin compararea aleatorie a doi cromozomi din o anumită populație umană, aceasta este egală cu 1/1331 pb, o densitate relativ înaltă în comparație cu densitatea minisateliților în ADN.

Tehnicile de genotipare a SNP-urilor

În comparație cu microsateleții, care sunt genotipați prin PCR și analiza ulterioară a lungimii fragmentelor de ADN amplificate prin gel-electroforeză, genotiparea SNP se realizează prin două tehnici (Schema 1) [1]:

1) **direct**, prin o singură etapă - tehnicile hibridizării mostrelor ADN cu sonde moleculare ADN;

2) **indirect**, prin două etape (Schema 1): prima etapă – generarea produselor moleculare prin reacții alel-specifice și etapa a doua – detecția separată a produselor moleculare obținute.

Tehnicile hibridizării directe:

Cea care a apărut prima a fost metoda *Dot Blot*, în care ADN-ul testat (ADN genomic, cADN, produs molecular PCR), fixat de o membrană sintetică, era supus hibridizării cu un fragment oligonucleotidic ADN cu secvență cunoscută, numit sondă ADN.

În tehnica alternativă, Reverse Dot Blot, invers, oligonucleotidele sunt cele fixate de membrană. Neajunsul principal al tehnicilor de hibridizare este, adeseori, dificultatea de a alege corect oligonucleotidele alel-specifice (engl. *Alele-specific oligonucleotide*, *ASO*), dar și ajustarea condițiilor reacțiilor de hibridizare, care determină cardinal acuratețea rezultatelor analizelor [1, 32].

Cea mai nouă realizare, care a optimizat această tehnică este cunoscută sub denumirea de engl. *Microarray assay*, în care sunt aplicate *microchip*-uri (analog al membranelor cu sonde) prefabricate, cu densitate foarte mare a sondelor fixate (cu utilizarea fotolitografiei și a moleculelor de mascare) ceea ce intensifică acuratețea rezultatelor analizelor [1, 33].

În plus, pentru aceste *chip*-uri există protocoale elaborate și tehnică automată de citire.

Tehnicile indirecte necesită mai întâi generarea și apoi analiza separată a secvențelor ADN al-el-specifice (Schema 1):

1. Clivarea cu enzime de restricție

Dacă SNP vizat în studiu conține un situs al unei enzime de restricție, tehnica PCR-RFLP (engl. Restriction fragments length polymorphisms) poate servi pentru genotiparea acestui SNP. Aceasta este o tehnică ușor accesibilă pentru orice laborator de biologie moleculară. Produsele moleculare ale PCR, după acțiunea enzimelor de restricție, produc fragmente cu dimensiuni ușor de estimat cu ajutorul gel-electroforezei.

2. Conformații ale ADN monocatenar (homoduplex) și bicatenar (heteroduplex)

Polimorfismele ADN monocatenar (engl. *Single strand conformation polymorphisms, SSCP*) se bazează pe specificitatea conformațiilor proprii ADN-ului monocatenar în condiții non-denaturante. Fiecare diferență de un nucleotid în o porțiune ADN de până la 300 pb determină, de regulă, modificări conformaționale care pot fi decelate prin electroforeză în geluri din poliacrilamidă.

Astfel, se prepară un gel cu gradient denaturant al ADN (engl. *Denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE*), care, în baza punctului de disociere al catenelor ADN diferit în cazul porțiunilor cu baze necomplementare (*homoduplex*) din cauza mutațiilor, generează necorespunderi de complementaritate.

Atunci când fragmentul de ADN, migrând în gel, atinge punctul corespunzător al disocierii, catenele ADN sunt libere, iar mobilitatea lor scade din cauza sarcinii mai mici ale acestor catene libere, în comparație cu ADN-ul bicatenar.

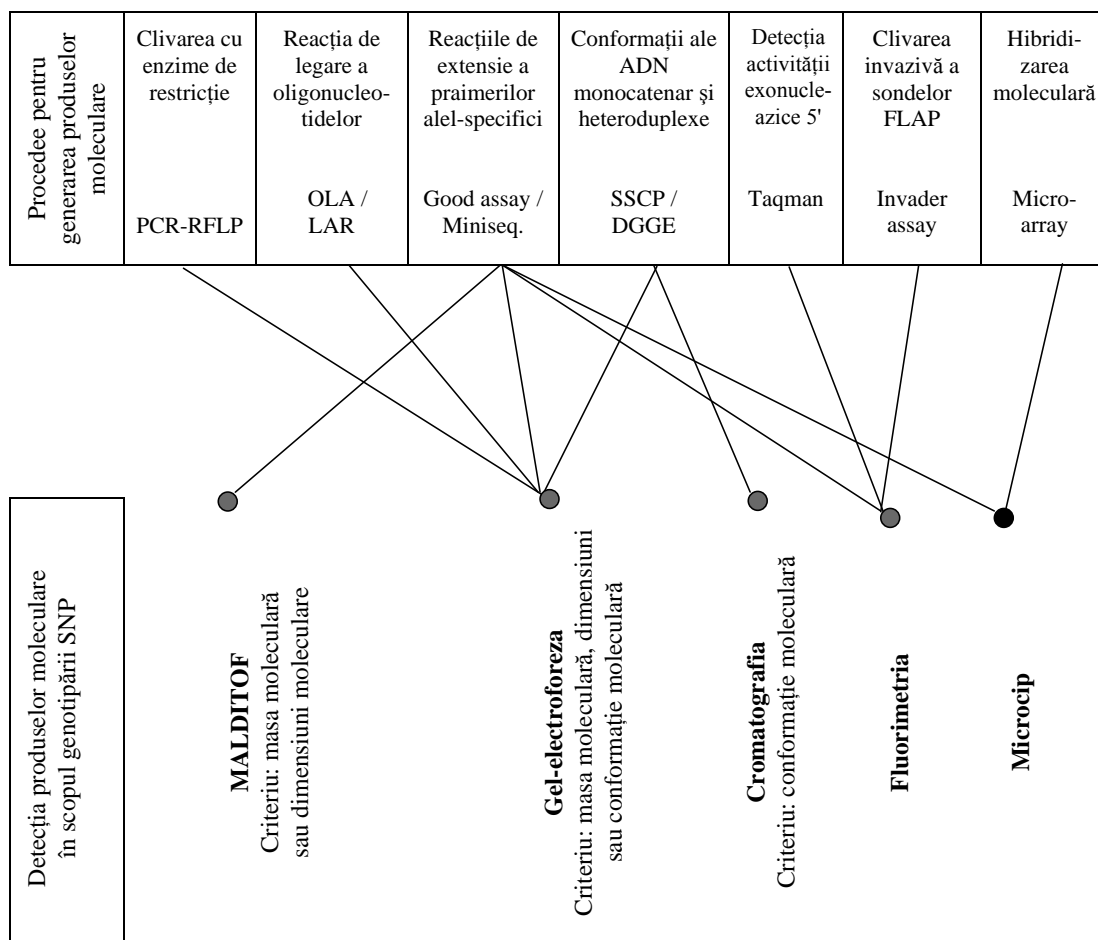
O realizare de ultimă oră, demonstrează posibilitatea utilizării cromatografiei lichide de înaltă performanță (engl. *Denaturing high performance liquid chromatography, DHPLC*) în scopul separării *heteroduplex*-elor de *homoduplex*-e [1, 34].

3. Reacțiile de extensie a *primer*-ilor al-el-specifici

În acest procedeu, se asigură sinteza ADN cu ajutorul polimerazei, la fel ca și în reacțiile PCR, dar, în calitate de matrice, servește produsul PCR al ADN-ului genomic. Două oligonucleotide sunt utilizate, având complementaritate 3' cu fiecare din alelele SNP, iar reacția de sinteză a catenelor noi de ADN

Schema 1

Procedeele de genotipare a SNP-urilor



se produce doar în cazul complementarității stricte între capătul 3' al fiecărui oligonucleotid și catenele-matrice. În plus, se asigură un principiu de distingere a produselor reacției fie prin marcarea *primer*-ilor în prealabil, fie prin dimensiunile lor diferite.

În varianta din urmă, alelele pot fi diferențiate nu în baza marcajului cu fluorocromi, ci prin spectrometrie, asistată de laser cu matrice pentru înregistrarea perioadei desorpție/ionizare (MALDI-TOF – engl. *Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight*) care determină masa precisă (unică) a monomerului ddNTP încorporat.

Există și posibilitatea aplicării dideoxinucleozid-trifosfaților (ddNTP), care permit extinderea *primer*-ilor doar cu un monomer (impediment pentru activitatea de elongare a ADN-polimerazei). Cei 4 ddNTP pot fi marcați cu fluorocromi diferiți care pot fi decelați cu ajutorul cititorului plăcilor în sistem fluorescent.

Actualmente, există inclusiv posibilitatea combinării acestor reacții de polimerizare cu tehnologia *microchip*, adică asigurarea condițiilor de decurgere a PCR direct pe *chip*-urile cu oligonucleotide ADN fixate [1, 35].

Totuși, condițiile pentru PCR sunt stabilite prin încercări multiple pentru a obține rezultate veridice, mai ales atunci când se propune aplicarea reacțiilor multiplex, produsele cărora sunt analizate fie prin separare în gel, fie prin hibridizare pe baza *chip*-urilor [1, 36].

4. Reacția de legare a oligonucleotidelor (engl. *Oligonucleotide ligation assay, OLA*)

Cu ajutorul oligonucleotidelor pot fi asamblate construcții moleculare în care acestea sunt legate covalent la secvența de analizat cu ajutorul ADN ligazei, care produce legături numai atunci când hibridizarea moleculară este perfectă. Ca regulă, pentru fiecare din cele două alele SNP se sintetizează câte un oligonucleotid separat, care se marchează diferențiat pe unul din porțiunile terminale, dar și un oligonucleotid comun pentru celelalte alele, non-SNP.

Detecția alelelor poate fi îndeplinită prin colorimetrie, direct pe microplăci [1, 37], dar și prin gel-elecroforeză [1, 38].

5. Pirosecvențierea

Pirosecvențierea este o metodă rapidă de secvențiere a ADN prin monitorizarea acumulării moleculelor de acid pirofosforic care depinde de încorporarea nucleotidelor de către polimeraza mediată de ADN și *primeri*. Cele patru tipuri de nucleotide se introduc în reacție una după alta și se înregistrează consecutiv pirograme pentru fiecare amestec separat, din care rezultă secvența ADN. Compararea secvențelor obținute cu o secvență de referință permite descifrarea

SNP-urilor [1, 39]. Pentru injectarea celor 4 soluții ale diferitor nucleotide se utilizează instrumente speciale.

Unul din avantajele acestei metode este posibilitatea descifrării polimorfismelor *de novo*, care ar putea fi prezente.

6. Detecția activității exonucleazice 5' (tehnica *Taq Man*)

Activitatea exonucleazică 5' → 3' a *Taq*-polimerazei stă la baza degradării unei sonde fluorescente interne prin rezonanța transferului energetic FRET (engl. *Fluorescence resonance energy transfer*) care conține un colorant pentru emisie și unul pentru împiedicarea semnalului.

Dat fiind că ambii coloranți sunt legați la aceeași sondă, fluorescența este oprită. Pe măsură ce sonda este degradată de la capătul 5', fluoroforul este eliberat și acesta produce fluorescență, care poate fi măsurată. Două alele pot fi diferențiate concomitent, dacă în reacție sunt utilizate două sonde diferite [1, 40].

7. Clivarea invazivă a sondelor oligonucleotidice (engl. *Invader assay*)

Acest test exploatează proprietatea endonucleazelor Flap (engl. *Flap endonucleases, FEN*) de a înlătura porțiunile neinformative bicatenare de la capătul 5' al fragmentului ADN din *aval* (*Flap*), suprapus cu fragmentul ADN din *amonte* (*Invader*).

În prealabil, este sintetizat un oligonucleotid care are capătul 3' corespunzător cu situsul polimorfic analizat. Atunci când sunt analizate două alele concomitent, respectiv, se aplică două astfel de oligonucleotide.

În urma substituirii *Flap*-ului de către *Invader*, se produce clivarea porțiunii neinformative ADN bicatenare a fragmentului *Flap* (emițător al semnalului). Eliberarea fragmentului clivat este monitorizat prin o altă reacție în care acesta are rol de *Invader* în raport cu o sondă, în urma căreia se produce rezonanță a transferului energetic bazat pe fluorescență (*FRET*). Acest test nu implică PCR, iar descifrarea se face cu ajutorul cititorului cu fluorescență în plăci pentru reacție [1, 41].

1.5. Perspectivele markerilor moleculari genetici

Actualmente, SNP-urile au, deocamdată, o valoare complementară în studiile de asociere a genelor (inclusiv la nivelul exonilor, situsurilor de splicing, promotorilor ș.a.) cu un fenotip sau altul, iar odată cu acumularea unui volum tot mai mare de date [1, 42], SNP-urile vor avea, probabil, valoare informativă practică egală sau mai mare decât cea a microsateleților sau altor markeri molecular-genetici convenționali.

Mai mult ca atât, SNP vor permite inclusiv elucidarea mecanismelor care stau la baza variabilității fenotipului vizat, odată ce nucleotidele polimorfe date

vor fi localizate tot mai aproape de *situs*-ul responsabil de devierea procesului.

Acest viitor este predictibil, odată cu acumularea continuă a datelor privind frecvențele haplotipurilor care cuprind două sau mai multe SNP-uri ale unui și aceluiași locus genetic, constituindu-se, în final, sisteme multialelice, înalt informative. În acest proces, se cere și perfecționarea metodelor de laborator pentru elaborarea SNP-urilor noi, dar și aplicarea altor algoritmi de analiză genetică, pe lângă constatările frecvențelor alelelor [1].

Identificarea genotipului pentru fiecare din multitudinea subtipurilor MODY, va permite utilizarea practică a testării genetice în prognozarea și anticiparea bolilor date [111]. De exemplu, copiii la care se va stabili la naștere prognosticul către diabet prin detecția mutației genei *KCNJ11* (engl. *Potassium inwardly-rectifying channel-11*), ar putea fi tratați cu sulfoniluree, dar nu cu insulină [5, 11, 12].

2. Markerii moleculari-epigenetici

2.1. Definiție. Stadiul actual al domeniului

Interdependențele între codul genetic și informația epigenetică din organism, motivează elaborarea tehnologiilor la scară genomică (engl. *Genome-wide*) care vor caracteriza profilurile epigenetice în mod similar cu tehnicile genomice aplicate pentru descifrarea rețelelor genetice.

Astfel, s-a reușit adaptarea tehnologiei *Microarray* la proiectele de cercetare a localizării proteinelor ce formează legături cu ADN-ul (engl. *DNA-binding proteins*) [43-46] și profilurilor ADN metilat [43, 47-50] care sunt considerate principalul substrat al fenomenelor epigenomice [43, 51].

2.2. Clasificarea markerilor epigenetici

Acetilarea și/sau metilarea histonelor

Modificările chimice ale histonelor sunt importante în procesul reglării activității genelor. De exemplu, acetilarea și metilarea histonei H3 Lys 4 sunt asociate cu activitatea transcripțională a genelor, iar metilarea histonei H3 Lys 9 este asociată cu represia genelor [52].

Metilarea ADN

La mamifere, există *situs*-uri ale ADN-ului metilat de care se leagă proteine, de exemplu MeCP2 (engl. *Methyl CpG-binding protein*), care activează deacetilaza [43, 100] și metiltransferaza [43, 101] unei histone.

Cel mai frecvent întâlnit este fenomenul metilării ADN la nivelul citozinei, parte componentă a secvențelor CpG. În acest caz, există un principiu: un *situs* CpG este metilat întotdeauna la nivelul ambelor catene ADN. Astfel, *situs*urile ADN metilat sunt multiple și prezente în moleculele ADN nou sintetizate în procesul replicării și ulterior, în cromozomii care

constituie aparatul genetic al celulelor nou formate în urma diviziunilor mitotice. Există regiuni ale ADN în care sunt concentrate un număr mare de *situs*uri CpG care poartă denumirea de insule CpG (engl. *CpG Islands, CGI*).

Atunci când insula CGI din promotorul unei gene este metilată, expresia genei date este blocată [52, 53]. Supresia dată este cauzată de modificările structurale ale cromatinei care sunt condiționate de legarea unor proteine specifice la ADN-ul metilat și de scăderea afinității unor factori de transcripție către *situs*urile date.

Recent, au fost prezentate rezultatele unor analize la scară genomică [114], care denotă că promotorii genelor *housekeeping* sunt, întotdeauna, lipsiți de abundența grupelor metil, indiferent dacă este cazul promotorilor CGI (bogați în CpG) sau nu.

Pe de altă parte, promotorii genelor care se transcriu doar în anumite țesuturi, posedă densități relativ mici ale CpG, iar aceste dinucleotide în unele țesuturi pot fi metilate, iar în altele – nu [114].

În afară de impactul metilării ADN asupra activității genelor, mai este cunoscut și rolul său în fenomenul de *imprinting* genomic, adică expresia specifică a genei, dependentă de originea parentală a acesteia, prin constituirea unor domene cromatinice specifice [52, 53].

2.3. Utilitatea markerilor epigenetici

La om, pierderea grupelor metil ale ADN sau a *situs*-ului MeCP2 poate cauza Sindromul Craniofacial Imunodeficitar și Sindromul Rett [43, 102] sau pot induce cancerul prin inactivarea genelor tumor-supresoare [43, 103].

În scop de diagnostic precoce al cancerului, ADN-ul metilat a fost detectat atât în celulele maligne și, în paralel, în ADN-ul circulant în sânge (izolat din plasmă sau ser) (Tabelul 1) [54] sau în celule maligne prezente în alte fluide ale organismului uman (Tabelul 2) [54].

Tabelul 1

Detecția ADN metilat în celule maligne umane și, în paralel, în ADN-ul circulant în sânge

Tip tumoră	Gene metilate	Referințe
Cancer de esofag	p16, APC	[54-56]
Cancer colorectal	p16, hMLH1, DAPK	[54, 57-61]
Cancer la ficat	p16, p15	[54, 62-64]
Cancer de stomac	p16, p15, DAPK, GSTP1, RARβ, E-caderina	[54, 65-68]
Cancer de prostată	GSTP1	[54, 69]
Cancer de vezică urinară	p14, p16	[54, 70, 71]
Melanom	MGMT, RASSF1A, RARβ	[54, 72]

ADN metilat - marker prognostic al riscului către cancer

Metilarea genei p16 este adeseori un eveniment precoce în cancerul de plămâni. La fel, metilarea genei p16 a fost înregistrată și la fumătorii din grupul de risc către cancer [54, 85]. În urma unor studii, a fost stabilit că toți subiecții fumători, dar și cei care în trecut au fost fumători, prezintă aceeași incidență (17-35%) a ADN-ului metilat aberant la nivelul genei p16, spre deosebire de nefumători, la care nu a fost găsită această particularitate [54, 86, 87].

Perturbarea *imprinting*-ului genei IGF2 în mucoasa colonului, dar și în limfocitele periferice este asociată cu un risc înalt către cancer colorectal [54, 88-90].

Tabelul 2

Detecția celulelor maligne în lichide biologice umane pe baza ADN metilat

Tip tumoră	Specimene	Gene metilate	Incidență	%	Referințe
Plămâni	Spută	MGMT	5/10	50	[54, 73]
		p16	71/95	75	[54, 74]
		hMLH1	11/29	38	[54, 75]
	Lavaj bronhoalveolar	DAPK	14/26	54	[54, 76]
		MGMT	6/18	33	[54, 76]
		p14, p16, MGMT, GSTP1, RAS-SF1A, RARβ, APC, gena E-caderinei	21/31	68	[54, 77]
	Lavaj pleural	p16	3/99	9	[54, 78]
Prostată	Ejaculat	GSTP1	4/8	50	[54, 69]
	Urină	GSTP1	21/69	30	[54, 79]
Sâni	Fluid ductal	RARβ, Twist, gena ciclului D2	4/6	67	[54, 80]
	Aspirat din mameelon	p14, p16, GSTP1, DAPK, RAS-SF1A, RARβ	18/22	82	[54, 81]
Regiunea cap/gât	Salivă	p16, MGMT, DAPK	11/30	37	[54, 82]
Veziică urinară	Urină	p14, RAS-SF1, APC,	39/45	87	[54, 83]
Cancer colorectal	Scaun	SFRP2	9/10	90	[54, 84]

ADN metilat – marker predictiv al răspunsului la tratamente

Metilarea genei DAPK, care este un mediator pozitiv al apoptozei, este asociată cu recurența precoce a cancerului la vezica urinară (P<0,001) [54, 91].

Metilarea MGMT, genă implicată în repararea O⁶-metilguaninei este un predictor bun al sensibilității gliomelor la acțiunea agenților alchilanți (P<0,01) și este asociată cu recuperarea pacienților după tratamente multidrog (P<0,001) [54, 92].

Rezultate similare au fost înregistrate la pacienții cu limfom B cu celule mari difuze (P=0,01) [54, 93].

Metilarea RASSF1A și/sau APC este asociată cu prognosticul nefavorabil în cancerul de sân (P=0,007) [54, 94].

Metilarea insulelor CpG în celulele de neuroblastom este un predictor ferm al evoluției clinice (P<0,0001) [54, 95].

2.4. Tehnici de evidențiere a markerilor molecular-epigenetici

Diferite tehnici au fost aplicate pentru a detecta nucleotidele ADN metilate [43, 96], inclusiv *in situ*, cu ajutorul anticorpilor anti-m⁵C pentru a localiza aceste grupe moleculare, direct pe cromozomi, iar *in vitro*, fie cu ajutorul endonucleazelor metil-senzitive care poate avea câteva protocoale, deci, Msp I care clivează C-m⁵C-G-G în comparație cu Hpa II care acționează asupra secvenței date nemetilate, C-C-G-G, iar produsele de reacție pot fi analizate prin hibridizare *Southern-blot* sau prin separare electroforetică.

Neajunsul metodei este evidențierea metilării unei secvențe specifice a ADN, iar pentru a înlătura aceste limite, a fost propusă analiza metilării bazelor azotate ale ADN după tratarea acestuia cu bisulfid de sodiu, reacție în care Citozina nemetilată în poziția 5, suferă deaminare, transformându-se în Uracil [43, 97].

Ulterior, în reacția de amplificare, ADN polimeraza în complementaritate cu Uracilul încorporează Adenina, iar în ciclul următor, Adeninei îi va corespunde Timina. Astfel se produce substituția artificială a perechii de baze azotate GC cu AT, modificare ce poate fi înregistrată prin selecția perechilor de *primer*-i specifici, în așa fel, încât pentru secvența ADN metilat să decurgă reacția de amplificare doar în prezența *primer*-ului metil-informativ și viceversa.

O tehnică mult mai performantă, care permite caracterizarea nu doar a unui locus genetic, ci întreg genomul, este cea a *microchip*-urilor ADN (*microarray*), care are la bază proprietatea de hibridizare a ADN-ului investigat cu oligonucleotide imobilizate pe suporturi solide. Aceasta poate fi complementată de reacția de ligare și PCR [43, 47].

Amplificarea ADN-ului nemetilat este exclusă prin tratarea ADN-ului matriță cu enzime de restricție BstU I și Hpa II, înainte de PCR.

Prin această tehnică a fost posibilă implementarea unui principiu de clasificare a tumorilor, dar și evidențierea secvențelor cu densitate mare a CpG („in-

sule CpG”) care ar putea servi în calitate de markeri tumorali epigenetici [47, 98].

Cartarea ADN-ului metilat

5-metil citozina (m^5C) se conține în genomurile tuturor organismelor eucariote. Aceste nucleotide pot constitui profiluri complexe atât prin densitatea lor variabilă în diferite regiuni ale genomului, cât și prin dinamica lor. Unul din principiile stabilite este prezența citozinei metilate preponderent în dinucleotidele CpG [43, 99].

În foarte multe cazuri, metilarea CpG din interiorul promotorului unei gene, cauzează inactivarea acesteia [43].

Asfel, în ultimii ani, se întreprind numeroase studii ale metilării ADN în țesuturile umane sănătoase și maligne.

Cartarea situsurilor responsabile de interacțiunile proteină-ADN prin imunoprecipitarea cromatinei

Imunoprecipitarea cromatinei (engl. *Chromatin immunoprecipitation, ChIP*) a devenit un instrument important pentru studierea cromatinei (cartarea modificărilor histonelor) și interacțiunii ADN-proteine *in vivo*, sub acțiunea agenților chimici sau a luminii ultraviolete.

Cromatina astfel modificată artificial (engl. *Cross-linked*) este mai apoi supusă fragmentării mecanice, după care, complexe ADN-proteine sunt purificate prin imunoprecipitare cu ajutorul unui anticorp anti-proteina modificată testată.

La etapa următoare, complexe (engl. *Cross links*) sunt dezamblate, iar ADN-ul co-immunoprecipitat este secvențiat [43, 104].

Combinarea tehnicii ChIP cu tehnica *microarray* (engl. *ChIP-on-chip*) a făcut posibilă detecția concomitentă a proteinelor în mii de loci, facilitând elaborarea hărților genomice ale modificărilor histonelor și domnelor de interacțiune histone-ADN [43].

Formaldehida este cel mai frecvent utilizată substanță pentru cross-linking în tehnica ChIP. Ea induce legături atât proteină-proteină, cât și proteină-ADN, dar eficiența producerii legăturilor este diferită în dependență de molecula de ADN și proteina vizată [43].

Dat fiind faptul că histonele sunt bogate în aminoacizi bazici (pentru care formaldehida are afinitate înaltă) și formează nucleozomi cu porțiuni din 147 pb ADN, explică faptul legării puternice în special a acestor sectoare ADN [43, 104].

În diferite protocoale, fragmentele de cromatină analizate variază în limitele 400 – 3000 bp [43, 105-108], dar dimensiunile ADN fragmentat sunt diferite în dependență de conformația cromatinei și gradul ei de compactizare locală. Pentru îmbunătățirea re-

zoluției tenhicii date, se cere asigurarea fragmentării exacte a ADN care poate fi complementată prin tratarea cu nucleaze sau alți factori.

Prin tehnica *ChIP-on-chip* au fost cartate unele proteine umane. Weinmann A., Wells J. și echipele lor [43, 108, 109] au aplicat, în culturi de celule umane, un *chip* cu 7776 insule CpG pentru a caracteriza situsurile ADN de legare ale proteinelor Rb și E2F, acești *loci* fiind, ulterior, confirmați prin tehnica convențională ChIP.

Mai târziu, Ren B. și echipa sa [43, 110] a propus un *chip* din 1444 regiuni ale promotorului unei gene umane și a identificat *in vivo* 127 situsuri ale E2F4.

În prezent, aceste colective lucrează în direcția elaborării *chip*-urilor care cuprind regiuni genice mai mari și chiar cromozomi întregi.

2.5. Perspectivile markerilor molecular-epigenetici

În perioada următoare, se vor continua cercetările asupra identificării și definirii rolului diverselor situsuri CpG și statutul metilic al acestora prin studii la scară genomică (engl. *Genome-wide methylation*), în vederea validării markerilor prognostici, diagnostici și predictorii coresponzatori strict unei patologii [43].

Ulterior, va deveni clar cărui situs de inițiere a transcripției i se atribuie situsul CpG caracterizat și, deci, gena căreia posibil îi sunt stabilite proprietățile, efectele de interacțiuni, factorii moleculari-reglatori ce ar permite intervenții de modulare și control a genelor și proceselor biologice normale sau patologice ale organismului.

Bibliografie

1. Vignal A., Milan D., SanCristobal M., Eggen A. (2002) A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genet. Sel. Evol.* 2002;34:275-305.
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp?term=human&cmd=DetailsSearch> (accesat - 21.05.2014).
3. Rioux J.D., Daly M.J., Silverberg M.S. et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease, *Nat. Genet.* 29 (2001) 223_228.
4. Johnson G.C., Esposito L., Barratt B.J. et al. Haplotype tagging for the identification of common disease genes, *Nat. Genet.* 29 (2001) 233_237.
5. Sacks D., Arnold M., Bakris G.L. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, vol. 34, pp. e61-99, 2011.
6. Ziegler A.G., Bachmann W., Rabl W. Prophylactic insulin treatment in relatives at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1993;9:289-93
7. Rewers M., Bugawan T.L., Norris J.M. et al. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 1996;39:807-12.

8. Hagopian W.A., Lernmark A., Rewers M.J. et al. TEDDY—The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:320–6.
9. Kukreja A., Maclaren N.K. Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4371–8.
10. Barker J.M., Goehrig S.H., Barriga K. et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004;27:1399–404.
11. Murphy R., Ellard S., Hattersley A.T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic betacell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:200–13.
12. Edghill E.L., Flanagan S.E., Patch A.M. et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008;57:1034–42.
13. Stoy J., Greeley S.A., Paz V.P. et al. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: a United States experience. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:450–9.
14. Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971–80.
15. Graham J., Hagopian W.A., Kockum I. et al. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1346–55.
16. Concannon P., Rich S.S., Nepom G.T. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:1646–54.
17. Barrett J.C., Clayton D.G., Concannon P. et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009; 41:703–7.
18. Nadler S.T., Stoehr J.P., Schueler K.L. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97: 11371–6.
19. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
20. Sacks DB, McDonald JM. The pathogenesis of type II diabetes mellitus. A polygenic disease. *Am J Clin Pathol* 1996;105:149–56.
21. Saxena R., Voight B.F., Lyssenko V. et al. Genomewide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331–6.
22. Scott L.J., Mohlke K.L., Bonnycastle L.L. et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316: 1341–5.
23. Meigs J.B., Shrader P., Sullivan L.M. et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2208–19.
24. Klein J., Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343: 702–9.
25. Fajans S.S., Bell G.I., Bowden D.W. Maturity onset diabetes of the young (MODY). *DiabetMed* 1996; 13:S90–5.
26. Taylor S.I., Arioglu E. Genetically defined forms of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4390–6.
27. Todd J.A. Genetics of type 1 diabetes. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45:219–27.
28. Redondo M.J., Kawasaki E., Mulgrew C.L. et al. DRand DQ-associated protection from type 1A diabetes: comparison of DRB1*1401 and DQA1*0102-DQB1*0602*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3793–7.
29. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature* 2007; 447:661–78.
30. Todd J.A., Walker N.M., Cooper J.D. et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007;39: 857–64.
31. Collins F.S., Brooks L.D., Chakravarti A. (1998) A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation, *Genome Res.* 8; 1229-1231.
32. Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C. et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms, *Nature* 409 (2001) 928–933.
33. Pastinen T., Kurg A., Metspalu A. et al. Mini-sequencing: a special tool for DNA analysis and diagnostics on oligonucleotide arrays, *Genome Res.* 7 (1997) 606-614.
34. Pease A.C., Solas D., Sullivan E.J. et al. Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994) 5022-5026.
35. Liu W., Smith D.I., Reztzigel K.J. et al. Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) used in the detection of germline and somatic mutations, *Nucleic Acids Res.* 26 (1998) 1396-1400.
36. Pastinen T., Raitio M., Lindroos K. et al. A system for speci_c, high-throughput genotyping by allele-speci_c primer extension on microarrays, *Genome Res.* 10 (2000) 1031-1042.
37. Hirschhorn J.N., Sklar P., Lindblad-Toh K. et al. (2000) SBE-TAGS: an array-based method for efficient single-nucleotide polymorphism genotyping, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97; 12164-12169.
38. Tobe V.O., Taylor S.L., Nickerson D.A., Singlewell genotyping of diallelic sequence variations by a two-color ELISA-based oligonucleotide ligation assay, *Nucleic Acids Res.* 24 (1996) 3728-3732.
39. Grossman P.D., Bloch W., Brinson E. et al. High-density multiplex detection of nucleic acid sequences: oligonucleotide ligation assay and sequence-coded separation, *Nucleic Acids Res.* 22 (1994) 4527-4534.
40. Ronaghi M. Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing, *Genome Res.* 11 (2001) 3-11.
41. Lee L.G., Connell C.R., Bloch W. Allelic discrimination by nick-translation PCR with fluorogenic probes, *Nucleic Acids Res.* 21 (1993) 3761-3766.
42. Lyamichev V., Mast A.L., Hall J.G. Polymorphism identification and quantitative detection of genomic DNA by invasive cleavage of oligonucleotide probes, *Nat. Biotechnol.* 17 (1999) 292-296.
43. Fallin D., Cohen A., Essioux L. et al. Genetic analy-

sis of case/control data using estimated haplotype frequencies: application to APOE locus variation and Alzheimer's disease, *Genome Res.* 11 (2001) 143-151.

43. Van Steel B., Henikoff S. (2003) Epigenomic profiling using microarrays. *Biotechniques* 35: 346-357.

44. Iyer, V.R., C.E. Horak, C.S. Scafe et al. (2001) Genomic binding sites of the yeast cell-cycle transcription factors SBF and MBF. *Nature* 409:533-538.

45. Ren, B., F. Robert, J.J. Wyrick et al. (2000) Genome-wide location and function of DNA binding proteins. *Science* 290:2306-2309.

46. van Steensel, B., Delrow J. and Henikoff S. (2001) Chromatin profiling using targeted DNA adenine methyltransferase. *Nat. Genet.* 27:304-308.

47. Yan, P.S., C.M. Chen, H. Shi et al. (2001) Dissecting complex epigenetic alterations in breast cancer using CpG island microarrays. *Cancer Res.* 61:8375-8380.

48. Tompa, R., C.M. McCallum, J. Delrow et al. (2002) Genome-wide profiling of DNA methylation reveals transposon targets of Chromomethylase 3. *Curr. Biol.* 12:65-68.

49. Novik, K.L., I. Nimmrich, B. Genc et al. (2002) Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr. Issues Mol. Biol.* 4:111-128.

50. Hatada, I., A. Kato, S. Morita et al. 2002. A microarray-based method for detecting methylated loci. *J. Hum. Genet.* 47:448-451.

51. Zweiger, G. and R.W. Scott. 1997. From expressed sequence tags to "epigenomics": an understanding of disease processes. *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:684-687.

52. Jaenish R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003; 33 Suppl: 245-54.

53. Jones P, Baylin S. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3:415-28.

54. Miyamoto K., Ushijima T. (2005) Diagnostic and therapeutic applications of epigenetics. *Jpn J Clin Oncol* 35 (6) 293-301.

55. Kawakami K, Brabender J, Lord RV et al. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1805-11.

56. Hibi K., Taguchi M., Nakayama H. et al. Molecular detection of p16 promoter methylation in the serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:3135-8.

57. Grady W.M., Rajput A., Lutterbaugh J.D., Markowitz SD. Detection of aberrantly methylated hMLH1 promoter DNA in the serum of patients with microsatellite unstable colon cancer. *Cancer Res* 2001;61:900-2.

58. Zou H.Z., Yu B.M., Wang Z.W. et al. Detection of aberrant p16 methylation in the serum of colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002;8:188-91.

59. Lecomte T., Berger A., Zinzindohoue F. et al. Detection of free-circulating tumor-associated DNA in plasma of colorectal cancer patients and its association with prognosis. *Int J Cancer* 2002;100:542-8.

60. Nakayama H., Hibi K., Taguchi M. et al. Molecular detection of p16 promoter methylation in the serum of colorectal cancer patients. *Cancer Lett* 2002;188:115-9.

61. Yamaguchi S., Asao T., Nakamura J. et al. High frequency of DAP-kinase gene promoter methylation in colorectal cancer specimens and its identification in serum. *Cancer Lett* 2003;194:99-105.

62. Wong I.H., Lo Y.M., Zhang J. et al. Detection of aberrant p16 methylation in the plasma and serum of liver cancer patients. *Cancer Res* 1999;59:71-3.

63. Wong I.H., Lo Y.M., Yeo W. et al. Frequent p15 promoter methylation in tumor and peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:3516-21.

64. Wong I.H., Zhang J., Lai P.B. et al. Quantitative analysis of tumor-derived methylated p16INK4a sequences in plasma, serum, and blood cells of hepatocellular carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:1047-52.

65. Lee T.L., Leung W.K., Chan M.W. et al. Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1761-6.

66. Kanyama Y., Hibi K., Nakayama H. et al. Detection of p16 promoter hypermethylation in serum of gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2003; 94:418-20.

67. Ichikawa D., Koike H., Ikoma H. et al. Detection of aberrant methylation as a tumor marker in serum of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2004;24:2477-81.

68. Koike H., Ichikawa D., Ikoma H. et al. Comparison of methylation-specific polymerase chain reaction (MSP) with reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) in peripheral blood of gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2004;87:182-6.

69. Goessl C., Krause H., Muller M. et al. Fluorescent methylation-specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. *Cancer Res* 2000;60:5941-5.

70. Dominguez G., Carballido J., Silva J. et al. p14ARF promoter hypermethylation in plasma DNA as an indicator of disease recurrence in bladder cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002;8:980-5.

71. Valenzuela M.T., Galisteo R., Zuluaga A. et al. Assessing the use of p16(INK4a) promoter gene methylation in serum for detection of bladder cancer. *Eur Urol* 2002;42:622-8; discussion 8-30.

72. Hoon D.S., Spugnardi M., Kuo C. et al. Profiling epigenetic inactivation of tumor suppressor genes in tumors and plasma from cutaneous melanoma patients. *Oncogene* 2004;23:4014-22.

73. Palmisano W.A., Divine K.K., Saccomanno G. et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res* 2000; 60:5954-8.

74. Liu Y., An Q., Li L. et al. Hypermethylation of p16INK4a in Chinese lung cancer patients: biological and clinical implications. *Carcinogenesis* 2003; 24:1897-901.

75. Wang Y.C., Lu Y.P., Tseng R.C. et al. Inactivation of hMLH1 and hMSH2 by promoter methylation in primary non-small cell lung tumors and matched sputum samples. *JClinInvest* 2003;111:887-95.

76. Chan E.C., Lam S.Y., Tsang K.W. et al. Aberrant promoter methylation in Chinese patients with non-small cell lung cancer: patterns in primary tumors and potenti-

- al diagnostic application in bronchoalveolar lavage. *Clin Cancer Res* 2002;8:3741–6.
77. Topaloglu O., Hoque M.O., Tokumaru Y. et al. Detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor and bronchoalveolar lavage of patients with lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:2284–8.
78. Ng C.S., Zhang J., Wan S. et al. Tumor p16M is a possible marker of advanced stage in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2002;79:101–6.
79. Jeronimo C., Usadel H., Henrique R. et al. Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1747–52.
80. Evron E., Dooley W.C., Umbricht C.B. et al. Detection of breast cancer cells in ductal lavage fluid by methylationspecific PCR. *Lancet* 2001;357:1335–6.
81. Krassenstein R., Sauter E., Dulaimi E. et al. Detection of breast cancer in nipple aspirate fluid by CpG island hypermethylation. *Clin Cancer Res* 2004;10:28–32.
82. Rosas S.L., Koch W., da Costa Carvalho M.G. et al. Promoter hypermethylation patterns of p16, O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, and death-associated protein kinase in tumors and saliva of head and neck cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:939–42.
83. Dulaimi E., Uzzo R.G., Greenberg R.E. et al. Detection of bladder cancer in urine by a tumor suppressor gene hypermethylation panel. *Clin Cancer Res* 2004;10:1887–93.
84. Muller H.M., Oberwalder M., Fiegl H. et al. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening? *Lancet* 2004;363:1283–5.
85. Belinsky S.A., Nikula K.J., Palmisano W.A. et al. Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11891–6.
86. Belinsky S.A., Palmisano W.A., Gilliland F.D. et al. Aberrant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers. *Cancer Res* 2002;62:2370–7.
87. Soria J.C., Rodriguez M., Liu D.D. et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in bronchial brush samples from former cigarette smokers. *Cancer Res* 2002;62:351–5.
88. Cui H., Horon I.L., Ohlsson R. et al. Loss of imprinting in normal tissue of colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Nat Med* 1998;4:1276–80.
89. Woodson K., Flood A., Green L. et al. Loss of insulin-like growth factor-II imprinting and the presence of screen-detected colorectal adenomas in women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:407–10.
90. Cui H., Cruz-Correa M., Giardiello F.M. et al. Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003;299:1753–5.
91. Tada Y., Wada M., Taguchi K. et al. The association of death-associated protein kinase hypermethylation with early recurrence in superficial bladder cancers. *Cancer Res* 2002;62:4048–53.
92. Esteller M., Garcia-Foncillas J., Andion E. et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343:1350–4.
93. Esteller M., Herman J.G. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene* 2004;23:1–8.
94. Muller H.M., Widschwendter A., Fiegl H., et al. DNA methylation in serum of breast cancer patients: an independent prognostic marker. *Cancer Res* 2003;63:7641–5.
95. Abe M., Ohira M., Kaneda A. et al. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. *Cancer Res* 2005;65:828–34.
96. Fraga, M.F. and M. Esteller. 2002. DNA methylation: A profile of methods and applications. *BioTechniques* 33:632–649.
97. Frommer, M., L.E. McDonald, D.S. Millar et al. (1992) A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:1827–1831.
98. Wei, S.H., C.M. Chen, G. Strathdee et al. (2002) Methylation microarray analysis of late-stage ovarian carcinomas distinguishes progression-free survival in patients and identifies candidate epigenetic markers. *Clin. Cancer Res.* 8:2246–2252.
99. Bird, A. (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 16:6–21.
100. Razin, A. (1998) CpG methylation, chromatin structure and gene silencing - a three-way connection. *EMBO J.* 17:4905–4908.
101. Fuks, F., P.J. Hurd, D. Wolf et al. 2002. The methyl CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J. Biol. Chem.* 278:4035–4040.
102. Bestor, T.H. (2000) The DNA methyltransferases of mammals. *Hum. Mol. Genet.* 9:2395–2402.
103. Jones, P.A. and S.B. Baylin (2002) The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet.* 3:415–428.
104. Orlando, V. 2000. Mapping chromosomal proteins *in vivo* by formaldehyde-crosslinked chromatin immunoprecipitation. *Trends Biochem. Sci.* 25:99–104.
105. Kurdistani, S.K., D. Robyr, S. Tavazoie, and M. Grunstein. 2002. Genome-wide binding map of the histone deacetylase Rpd3 in yeast. *Nat. Genet.* 31:248–254.
106. Lieb, J.D., X. Liu, D. Botstein, and P.O. Brown. 2001. Promoter-specific binding of Rap1 revealed by genome-wide maps of protein-DNA association. *Nat. Genet.* 28:327–334.
107. Lee, T.I., N.J. Rinaldi, F. Robert et al. 2002. Transcriptional regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 298:799–804.
108. Weinmann, A.S., P.S. Yan, M.J. Oberley et al. 2002. Isolating human transcription factor targets by coupling chromatin immunoprecipitation and CpG island microarray analysis. *Genes Dev.* 16:235–244.
109. Wells, J., P.S. Yan, M. Cechvala et al. 2003. Identification of novel pRb binding sites using CpG microarrays suggests that E2F recruits pRb to specific genomic sites during S phase. *Oncogene* 22:1445–1460.
110. Ren, B., H. Cam, Y. Takahashi, T. et al. 2002. E2F

integrates cell cycle progression with DNA repair, replication, and G(2)/M checkpoints. *Genes Dev.* 16:245-256.

111. Mehers K.L., Gillespie K.M. The genetic basis for type 1 diabetes. *British Medical Bulletin* 2008; 88:115-129.

112. Willer C.J., Bonnycastle L.L. Conneely K.N. et al. Screening of 134 Single Nucleotide Polymorphisms previously associated with type 2 diabetes replicates association with 12 SNPs in nine genes. *Diabetes* 2007; 56:256-262.

113. Ziegler A.G., Nepom G.T. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010; 32: 468-476.

114. Rakyan V.K., Down T.A., Thorne N.P. et al. An

integrated resource for genome-wide identification and analysis of human tissue-specific differentially methylated regions (tDMRs). *Genome Research* 2008; 18:1518-1529.

115. Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I. et al. DIAGRAM Consortium; GIANT Consortium; Global BPgen Consortium; Anders Hamsten on behalf of Procardis Consortium; MAGIC investigators. (2010) New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat. Genet.* 42, 105-116.

116. Todd J.A. Etiology of type 1 diabetes. (2010) *Immunity*: 32; 457-467.

FRACTURILE OASELOR ANTEBRAȚULUI COMPLICATE CU SINDROM DE CANAL CARPIAN ȘI GUYON, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Sergiu Ursu,

Catedra Ortopedie și Traumatologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Fracturile ambelor oase ale antebrațului în 1/3 distală deseori se complică cu sindromul de canal carpian și Guyon. Am propus analiza a 32 de pacienți cu sindrom de canal carpian unde ca factor etiologic au intervenit fracturile de radius în loc tipic și ulnă distală. Conform clasificării după A. Kapandji 1998 am determinat că majoritatea cazurilor de sindrom de canal carpian provocat de fracturile de radius distal au fost determinate de fracturile tip IV-12 ($37,5 \pm 14,5\%$) cazuri. În cazul tipului IV de fractură, deplasarea fragmentelor are loc în sens cranian al fragmentului stiloidian și formare a două fragmente distale ale osului radial care se deplasează anterior, micșorând astfel conținutul canalului carpian.

Summary. Forearm bones fractures complicated by carpal tunnel syndrome and guyon, diagnosis and treatment

Fractures of both bones of the forearm in 1/3 distal often complicates with carpal tunnel syndrome and Guyon We proposed analysis of 32 patients with carpal tunnel syndrome where as etiologic factor intervened typical location radius fractures and distal ulna. According to the classification by A. Kapandji 1998, we determined that most cases of carpal tunnel syndrome caused by typical location radius fractures were caused by type IV fractures - 12 ($37.5 \pm 14.5\%$) cases. In type IV fracture fragments displacement occurs cranially of stiloidian fragment and formation of two distal fragments of radial bone moving above, decreasing so carpal canal contents.

Резюме. Переломы предплечья осложненные туннельным синдромом лучезапястного сустава и гийона, диагностика и лечение

Переломы обеих костей предплечья в 1/3 дистально часто осложняются туннельным синдромом лучезапястного сустава и Гийона. Мы предложили анализ 32 пациентов с туннельным синдромом лучезапястного сустава где этиологическим фактором служили переломы радиуса в типичном месте и дистальной локтевой кости. В соответствии с классификацией А. Каранджи 1998 года, мы установили, что в большинстве случаев туннельного синдрома лучезапястного сустава, вызванного дистальными переломами радиуса были вызваны переломами типа IV-12 ($37.5 \pm 14.5\%$) случаев. В случаях переломов типа IV смещение фрагментов происходит краниально шиловидной кости и образование двух дистальных фрагментов лучевой кости которая движется вперед и сокращает так содержание кистевого канала.

Actualitatea temei

Sindromul de canal carpian reprezintă unul din cele mai frecvente neuropatii caracterizat printr-un tablou clinic pronunțat, tipic pentru neuropatiile canalare [4, 5, 6].

Traumatismele musculo-scheletice, inclusiv sindromul de canal carpian, sunt printre cele mai răspândite cauze medicale din SUA, care afectează 7%

din populație. Aceasta reprezintă 14% din vizitele la medic și 19% din cauzele internării în spital [1,8, 11]. În 62% din persoanele care au prezentat afecțiuni musculo-scheletice au raportat un anumit grad de limitare a activității zilnice în comparație cu 14% din populația generală, conform Institutului Național pentru Securitate și Sănătate.

Studiind mai detaliat cauzele apariției sindromu-

lui de canal carpian se constată după unii autori că etiologia sindromului de canal poate fi grupată în trei categorii importante: reducerea capacității conținătorului (canalul carpian), creșterea în volum a conținutului și idiopatice.

Sindromul de canal carpian este un exemplu clasic de neuropatie compresivă cronică. Patogenia neuropatiilor compresive a fost studiată mai frecvent la animale, însă există câteva cazuri de studii la om (Gelberman) [8]. Evolutiv, patogenia modificărilor nervului median poate fi explicată prin:

- modificări ale presiunii în canalul carpian;
- dereglarea microcirculației sangvine neuronale;
- edem endoneural;
- dereglarea curentului axonoplasmatic anterograd și retrograd.

Dezvoltarea semnelor clinice sunt determinate de dereglările de conducere ale fibrelor nervoase, care apar în urma acțiunii a doi factori. Primul este reprezentat de tulburarea de vascularizare a nervului median, iar al doilea este compresia nervului în canalul carpian. Până în prezent majoritatea autorilor consideră că manifestările clinice sunt determinate de staza în sistemul venos [4,11], însă în urma mai multor observații a fost demonstrat că cauza acroparesteziilor trebuie de căutat nemijlocit în tulburările vascularizării arteriale ale nervului median [11]. Studiile histologice efectuate de Ochoa și Fowler [9] au demonstrat demielinizarea nervului în regiunea compresiei, procesul de demielinizare fiind mai accentuat în zona care corespunde marginilor obiectului care realizează compresia.

Obiectivele lucrării

1. Evaluarea simptomelor clinice la pacienții cu fracturi ale radiusului distal în loc tipic și os ulnar 1/3 distală complicate cu sindrom de canal carpian.

2. Aprecierea perioadei apariției semnelor clinice ale sindromului de canal carpian de la momentul traumatismului (fracturii de radius distal) până la rezolvarea chirurgicală.

3. Determinarea mecanismului dislocării fragmentelor în fiecare tip de fractură de radius în loc tipic și ulnă, ce a dus la apariția semnelor clinice de sindrom de canal carpian și Guyon.

Datele din literatură în privința faptului că fracturile oaselor în 1/3 distală pot duce la apariția sindromului de canal carpian sunt incerte. Astfel, după mai multe date SCC se întâlnește în 25% din cazuri de fracturile de radius în loc tipic (Glavan, 2007), principala cauză fiind imobilizarea fracturilor în poziție de flexie [10]. Conform altor date (Kritz și Pechan), cred că sindromul de canal carpian este o manifestare rară a acestor tipuri de fracturi.

Material și metode

Analiza materialului clinic a pacienților cu fracturi de oase ale antebrațului în 1/3 distală sau în loc tipic complicate cu sindrom de canal carpian tratați în secția a 6-a Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie în perioada anilor 2012-2013.

După analiza pacienților cu sindrom de canal carpian unde ca factor etiologic au intervenit fracturile de radius în loc tipic conform clasificării după A. Kapandji 1998 [88] am determinat că majoritatea cazurilor de sindrom de canal carpian provocat de fracturile de radius în loc tipic cele mai frecvente cazuri au fost determinate fracturile tip IV-12 (37,5±14,5%) cazuri, fracturile tip I-9 pacienți (28,12±15,8%), fracturile tip II-3 (9,37±20,6%) cazuri, fracturile tip III-2 (6,25±24,2%) cazuri, fracturile de radius în loc tipic tip VII și tip IX câte 2 cazuri (6,25±24,2%) și fracturile tip VI și tip XI respectiv câte 1 caz (3,12%). Date despre frecvența sindromului de canal carpian în fracturile de radius în loc tipic clasificate după Kapandji nu sunt prezente. Conform datelor literaturii mecanismul de dezvoltare a sindromului de canal carpian este determinat de dislocația fragmentelor osoase, hematomului perifocal determinat de leziune și edemul în partea distală a antebrațului și a mâinii.

Mecanismului dislocării fragmentelor în fiecare tip de fractură de radius în loc tipic în cazul tipului IV de fracturi deplasarea fragmentelor are loc în sens cranian al fragmentului stiloidian și formare a două fragmente distale ale osului radial care se deplasează anterior, iar în cazurile fracturilor tip I fragmentele se deplasează posterior-dorsal [11].

Rezultate

În urma analizei timpului parcurs de la fractura distală de oase ale antebrațului în 1/3 până la apariția primelor semne a sindromului de canal carpian a bolnavilor am determinat că majoritatea pacienților s-au adresat la termen de 2 luni după fractura de radius. În lotul de pacienți examinați pacienții care s-au adresat la termen de 1,5 luni au constituit 3 cazuri (11,11±22,2%), termen de 2 luni 10 pacienți (37,03±16%), termenul de 3 luni 4 cazuri (14,81±20,5%), 4 luni-2 cazuri (7,4±26,17%), termen de 5 luni-4 cazuri (14,81±20,5%), termenul de adresare de 6, 7, 8, 9 luni au reprezentat respectiv câte 1 caz (3,7%).

Datele obținute de noi coincid cu datele din literatură [4] termenul de adresare a pacienților cu sindrom de canal carpian a constituit de la 3-4 săptămâni până la 5-6 săptămâni. Datele din literatură afirmă de existență a două forme de sindrom de canal carpian: precoce și tardive. Formele tardive apar după 3-4 săptămâni de la înlăturarea imobilizării.

Aceste date sunt similare cu datele din literatură

unde forma acută este cu mult mai frecventă decât forma cronică. Forma acută în cazurile noastre este prevalentă fiind determinată de factori traumatici.

Discuții

Cauzele cele mai frecvente care au determinat forma acută a sindromului de canal carpian în lotul de pacienți au fost cauzele traumatice ce coincid cu datele din literatură [2, 3, 4]. Din acest context reiese că cele mai frecvente cauze ale formei acute a sindromului de canal carpian sunt determinate de factori traumatici, cei mai frecvenți fiind: fractura extremității distale de os radial-31 (43,05±8,8%) cazuri, contuzii ale țesuturilor moi ale pumnului-14 (19,44±10,9%) cazuri, fracturile de os radial în loc tipic vicios consolidate-9 (12,5±11,6%) cazuri și fracturile distale de radius consolidate normal-7 (9,72±12,09%) cazuri.

Concluzii

1. Mecanismul de dezvoltare a sindromului de canal carpian la pacienții cu fractură de radius distal și a osului ulnar este determinat de o deplasare anterioară, a fragmentelor fracturii, un edem secundar al tendoanelor și ligamentelor în regiunea canalului carpian în perioada de activare a mușchilor și tendoanelor antebrațului, ceea ce rezultă creșterea presiunii intracanalare și apariția ischemiei nervului median.

2. Formarea calusului osos vicios poate deregla circulația sanguină a porțiunii distale a nervului median care implicit contribuie la dezvoltarea sindromului de canal carpian.

3. Reducerea întrafocară a fragmentelor, stabilizarea cu broșe, prin diminuarea edemului, poate duce la evitarea sindromului de canal carpian.

Bibliografie

1. Atroshi, I., Gummesson, C., Johnsson, R., Ornstein, E., Ranstam J., Ingmar R. *Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population*. J.A.M.A. 282: 153, 1999.
2. *Acute Carpal Tunnel Syndrome*. J Am Acad Orthop Surg, Vol 16, No 5 May 2008, 276-282.
3. *Acute CTS caused by diffuse giant cell tumor of tendon sheath: a case report*. Iowo Orthopaedic Journal 27:98-103,2007.
4. Березиньш Ю. Э., Бреманис Э. Б., Ципарсоне Р. Т. *Синдром запястного канала*. Рига “ЗИНАТНЕ” 1982.
5. Бреманис Э. Б. *Синдром запястного канала. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Рига, 1966. 15 с.*
6. Bickel, Kyle D. “Carpal Tunnel Syndrome”. *Journal of Hand Surgery* 35 (1): 147–152.
7. Brain W. R. Wright A. D., Wilkinson A. F. *Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel: surgical decompression*. — Proc. Roy. Soc. Med., 1946, vol. 40, p. 83.
8. Evanoff B.A. *Work-related musculoskeletal disorders: examining the research base epidemiology: physical factors*. In: *Work-related musculoskeletal disorders. Report, workshop summary, and workshop papers*. Washington (DC): National Academy Press; 1999. p. 152–4.
9. Fowler T. J., Ochoa J. *Recovery of nerve conduction after pneumatic tourniquet: observations on the hindlimb of the baboon*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975;35:638–645.
10. Glavan Alina. *Tratamentul complex al fracturilor de radius distal și consecințele lui*.
11. Mangini U. *Carpal tunnel syndrome*. J. Bone Joint Surg., 1962, vol. 44A, N 5, p. 1036.
12. Vacarciuc I., Gornea F., Țapu D., Buzu A., Glavan A. *Procedeu intrafocar Kapandji de osteosinteză în tratamentul fracturilor metaepifizei distale de os radial*.

UNELE ASPECTE ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL GONARTROZEI MONOCOMPORTAMENTALE. REZULTATE LA DISTANȚĂ

Sergiu Ojog, conf. univ., Victor Goian șef-sectiie, Igor Coșpormac, Petru Belous, Anatol Belous, Vasile Tulbure, Andrei Cucovici

Rezumat

Gonartroza este cea mai frecventă artropatie a genunchiului, reprezentând peste 50% din cazurile de genunchi dureros. Artroza monocomportamentală a genunchiului este o patologie degenerativă manifestată prin degenerarea cartilajului articular din partea medială a femurului. Această boală a articulației genunchiului, provocată prin diverse mecanisme, a fost și rămâne un motiv pentru avansarea cercetărilor în domeniu Zhim F., Laflamme G.Y., Viens H., et al. [5]; Agneskircher J.D., Hurschler C., Wrann Cd., et al. 2008. [2]; Primele descrieri clinice ale bolii se datorează lui Jones 1909, Stockmann și Fischer. Weissenbach și Francon au descris „lipoartrita uscată bilaterală a genunchiului”. Studiul anatomopatologic al gonartrozei a fost efectuat de Heine 1926, Parker, Keefer, Myers și Irwin 1934, Waine și Bauer 1936-1942.

Cuvinte-cheie: gonartoză, schimbări degenerative

Summary. Some issues in surgical treatment of gonarthrosis. Results from a distance

Gonarthrosis is the most frequent artropaty of the knee, representing circa 50% of all cases of painfull knee. Unicompartemental arthrosis of the knee is a degenerative pathology manifested through the degeneration of articular cartilage of the medial part of the femur. In this article, the authors exanimated frequency of unicompartemental arthrosis

of the knee in the population. The surgeons studied the results from the distance after high tibial osteotomy. Through the study of the results, the researchers concluded that the surgical treatment of unicompartmental arthrosis of the knee is effective in the early stages of the disease.

Key words: gonartroz, degenerative changes

Резюме. Некоторые вопросы хирургического лечения гонартроза. Отдалённые результаты

Гонартроз является наиболее распространенным заболеванием коленного сустава и 50% случаев сопровождается болевым синдромом. Монокомпартментальные дегенеративные изменения проявляются разрушением суставного хряща в области медиального мыщелка бедренной кости. Это заболевание вызванное многочисленными механизмами до настоящего времени остается предметом научных исследований Zhim F., Laflamme G.Y., Viens H. и др. [5]; Agneskircher J.D., Hurschler C., Wrann Cd. и др. 2008. Первое клиническое описание гонартроза было опубликовано Jones 1909, Stockmann и Fischer. Анатомопатологические изменения гонартроза были изучены Heine 1926, Parker, Keefer, Myers и Irwin 1934, Waine и Bauer 1936-1942.

Ключевые слова: гонартроз, дегенеративные изменения

Scopul cercetării:

Determinarea particularităților consecințelor gonartrozelor monocomportamentale cu dezaxare în varus care au fost supuse tratamentului chirurgical în SCTO.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea unor particularități clinice specifice ale afecțiunilor piciorului în gonartroza monocomportamentală cu dezaxare în varus în dependență de vârstă și sex.

2. Determinarea particularităților tratamentului chirurgical în artroza monocomportamentală a genunchiului cu dezaxare în varus.

3. Determinarea consecințelor pe termen lung ale gonartrozelor monocomportamentale cu dezaxare în varus la bolnavii operați.

Material și metode de cercetare:

Obiectul de studiu au fost 73 de pacienți cu diagnosticul de gonartroză de gradul I-II (Kallgren) și dezaxarea gambei în varus, spitalizați și operați în secția № 1 a SCTO din Chișinău în perioada anilor 2009-2012. Fiecare pacient a fost examinat conform unor chestionare pentru obținerea datelor retrospective și prospective ale tratamentului chirurgical.

a) Examinarea pacienților conform vârstei, sex, activitate, diagnoză clinică, prezența sau absența dezaxării în varus cu gradul de deformare, gradul de corecție a genu varum, profesia, locul de trai, prezența invalidității. A fost examinată și perioada postoperatorie a pacienților, gradul de activitate.

b) Evaluarea prospectivă la 35 de pacienți (din cei 73 evaluați) s-a efectuat prin utilizarea scorului Goldberg care include următoarele criterii:

1. Durere.
2. Funcția.
3. Deformitate.
4. Mobilitate.
5. Stabilitate.

6. Revărsat articular sau hemartroză.

c) Examinarea clișeeilor radiologice și ecografiei intraarticulare. Fiecărui pacient s-a efectuat radiografia și ecografia articulației genunchiului pentru evidențierea gradului de dezaxare în varus și a gonartrozei, în 14 cazuri examenul articulației s-a efectuat prin artroscopie concomitentă.



Fig. 1. *Gonartroză monocomportamentală. Imagine artroscopică*

Rezultate și discuții:

În baza studiului efectuat asupra celor 73 de pacienți cu diagnoza de gonartroză cu dezaxare în varus de gradul I-II (Kallgren) au fost evidențiate următoarele:

- Sexul feminin cu 68% (50 pacienți) față de masculin 32% (23 pacienți).
- Vârsta medie a pacienților constituie $56,93 \pm 7,43$ ani.
- Gradul mediu de dezaxare $6,29 \pm 1,56$ grade.
- Gradul mediu de corecție este $8,27 \pm 1,37$ grade.
- Durata medie a intervenției chirurgicale constituie $40,62 \pm 11,89$ minute.
- Durata medie a maladiei este de $7,5 \pm 3,89$ ani.

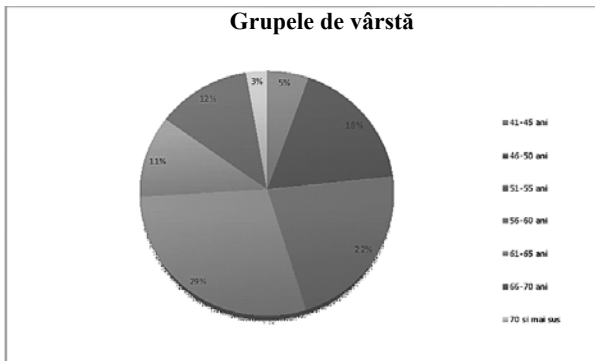


Fig. 2. Incidența gonartrozilor cu dezaxare în varus după grupele de vârstă

- La studierea pacienților cu funcție și ocupația lor, am determinat că printre pacienții operați, angajați sunt 35 de pacienți, ceea ce reprezintă 48% din numărul de operați; neangajați sunt 38 pacienți ceea ce reprezintă 52%.

Repartizarea în funcție de invaliditate

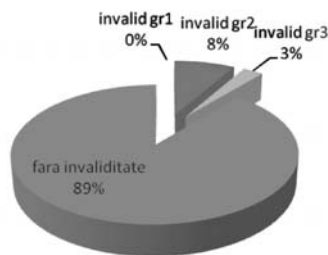


Fig. 3. Clasificarea după grupele de invaliditate

Determinarea rezultatelor la distanță

Din 73 de pacienți operați 35 au fost supuși testului Goldberg efectuat preoperator și postoperator la distanță. Am obținut media preoperatorie 30,77 de puncte, postoperator 82,62 de puncte.

Durerea (44 puncte)

- absentă-44 (8 pacienți);
- neglijabilă-40 (18 pacienți);
- ușoară-30 (7 pacienți);
- moderat-20 (2 pacienți);
- importantă-10 (0 pacienți);
- infirmizantă-0 (0 pacienți).

Funcția:

A.Mersul

a) șchiopătat:

- absent-3 (20 pacienți);
- ușor-2 (10 pacienți);
- moderat-1(5 pacienți);
- sever-0 (0 pacienți).

b) Mers cu sprijin postoperator:

- fără-11(26 pacienți);
- cu baston pe distanțe lungi-7 (7 pacienți);
- cu baston mereu-5 (0 pacienți);
- cârje-4 (2 pacienți);
- 2 bastoane-2 (0 pacienți);
- 2 cârje, mers imposibil-0 (0 pacienți).

c) distanța parcursă:

- nelimitată-11(11 pacienți);
- 1000-2000 m-8 (18 pacienți);
- 100-200 m-5 (6 pacienți);
- limitare în apartament-2 (0 pacienți);
- limitat la pat și scaun-0 (0 pacienți).

B. Activități funcționale

A) urcarea/coborârea scârilor:

- normal-6 (12 pacienți);
- urcă normal dar are dificultăți la coborâre-4 (14 pacienți);

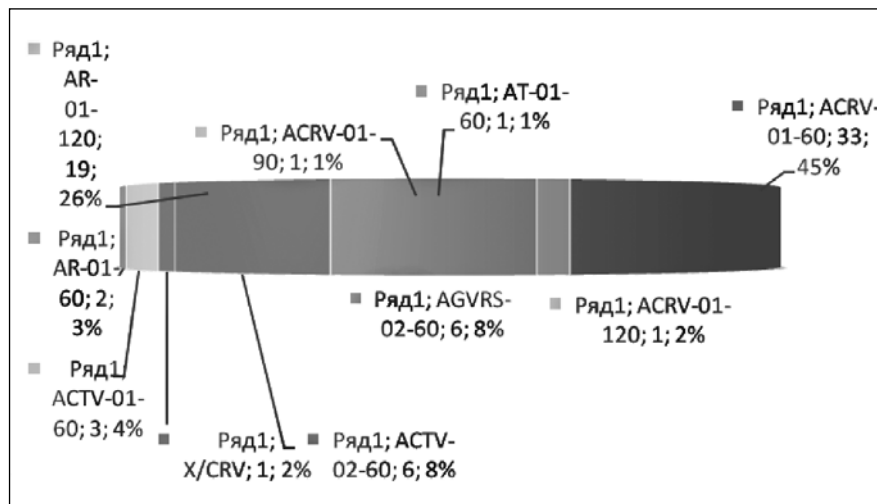


Fig. 4. Diagrama anesteziilor utilizate

- folosește balustrade mereu-2 (9 pacienți);
- imposibil-0 (0 pacienți);
- B) capacitatea de a se ridica din scaun:
- cu ușurință-5 (30 pacienți);
- cu dificultate-3 (5 pacienți);
- imposibil-0 (0 pacienți).

c) poziția șezut:

- șezutul în mașină sau la teatru fără dificultate -1 (35 pacienți);
- șezutul în mașină sau la teatru cu dificultate -0 (0 pacienți).

Diformitate:

- absența-2 (35 pacienți);
- varus sau valgus de 10 grade sau contracture în flexie de 10 grade-0 (0 pacienți).

Mobilitatea:

- flexie;
- 0-15 grade-2 (5 pacienți);
- 14-45 grade-2 (0 pacienți);
- 45-90 grade-2 (10 pacienți);
- 90 sau mai mult-0 (20 pacienți).

Stabilitatea:

- fără blocaje sau senzație de fugă a genunchiului-7 (35 pacienți);
- rareori blocaje sau senzație de fugă a genunchiului-5 (0 pacienți);

- frecvent blocaje sau senzație de fugă a genunchiului-0 (0 pacienți):

Reversat articular:

- absent-3 (35 pacienți);
- prezintă rareori-1(0 pacienți);
- prezintă frecvent-0 (0 pacienți).

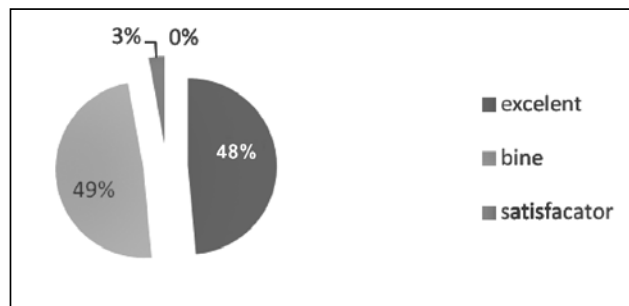


Fig. 5. Diagrama pentru rezultatele postoperatorii obținute conform scorului Goldberg la distanță

Conform datelor relatate mai sus putem constata că starea pacienților postoperator este satisfăcătoare și osteotomia de valgizare a tibiei este o metodă oportună în tratamentul gonartrozei cu dezaxare în varus, osteotomia de valgizare s-a dovedit o metodă eficientă în tratamentul gonartrozelor cu dezaxare în varus, favorizând micșorarea problemei socio-economice create de invaliditate pe gonartroză [1,2,4,7]. În toate

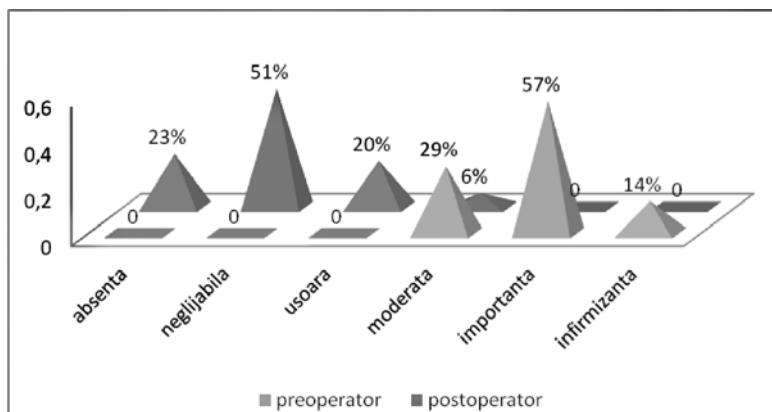


Fig. 6. Diagrama pentru rezultatele aprecierii durerii pre și postoperator conform scorului Goldberg

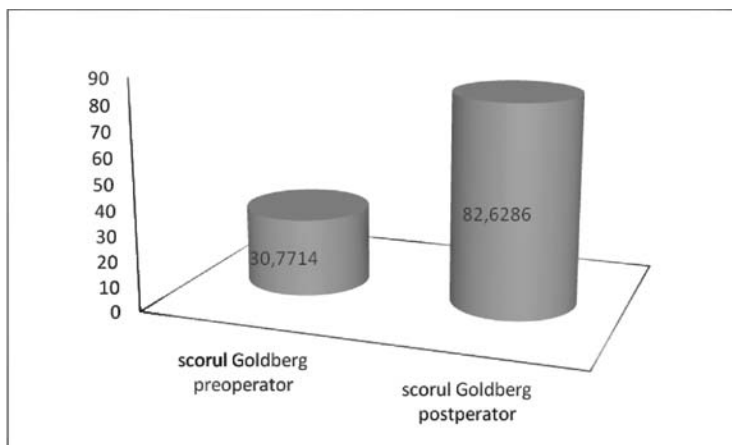


Fig. 7. Evaluarea scorului Goldberg pre și postoperator

cazurile cercetate, în afara tratamentului chirurgical a fost administrat tratamentul conservator prin preparate antiinflamatoare nesteroidice (Clodifen) și preparate de calciu (D-Calcium).

Concluzii:

1. În urma examinărilor efectuate am observat că gonartroza monocompatamentală cu dezaxare în varus domină la genul feminin cu 68% față de genul masculin 32%.

2. Majoritatea pacienților au fost de vârsta medie 56 ani și apti de muncă.

3. Gradul mediu de dezaxare la pacienți constituie în mediu 6,29 grade, iar gradul de corecție 8,27 grade aflându-se în corelație cu stadiile II-III de gonartroză (Kallgren).

4. Rezultatele postoperatorii la distanță sunt "bine" – 49%, "excelent" – 48%, "satisfăcător" – 3%, ne permit folosirea pe larg a acestei metode chirurgicale în tratamentul gonartrozei monocompatamentale.

5. Osteotomia de valgizare a tibiei cu folosirea artroscopiei concomitente fafășorează efectul diagnostic-curativ al operației și ne permite concretizarea managementului postoperator în dependență de gradul afectării articulației.

Bibliografie

1. Agneskircher J.D., Hurschler C., Wrann Cd., et al. The effects of valgus medial opening wedge high tibial osteotomy on articular cartilage pressure of the knee: a bio-

mechanical study [Journal article, Research support, Non-U.S. Gov't] *Arthroscopy* 2007 Aug; 23(8):852-61

2. Laprade R.F., Engebretsen L., Johansen S., et al. The Effect of Proximal Tibial Medial Opening Wedge Osteotomy on Posterolateral Knee Instability: A Biomechanical Study. [JOURNAL ARTICLE] *Am J sports Med* 2008 Jan 28.

3. Millers B.S., Joseph T.A., Barry E.M., et al. Patient satisfaction after medial opening high tibial osteotomy and microfracture. [JOURNAL ARTICLE] *J Knee Surg* 2007 Apr; 20(2):129-33.

4. Esenkaya I., Emali N. Proximal tibial medial opening wedge osteotomy using plates with wedges: early results in 58 cases. [JOURNAL ARTICLE] *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006 Mar 28

5. Zhim F., Laflamme G.Y., Viens H., et al. Biomechanical stability of a retrotubercle opening-wedge high tibial osteotomy. [JOURNAL ARTICLE] *J Knee Surg* 2006 Jan; 19(1):2-32.

6. Briem K., Ramsey D.K., Newcomb W., et al. Effects of the amount of valgus correction for medial compartment knee osteoarthritis on clinical outcome, knee kinetics and muscle co-contraction after opening –wedge high tibial osteotomy. [JOURNAL ARTICLE] *L Orthop Res* 2006 Dec 1.

7. Ompri G., Koga Y., Miyao M., et al. High tibial osteotomy using two threaded pins and figure-of-eight wiring fixation for medial knee osteoarthritis: 14 to 24 years follow-up results. [JOURNAL ARTICLE] *J Orthop Sci* 2008 Jan; 13(1):39-45.

ASPECTE TEORETICO-PRACTICE ÎN FOLOSIREA TIJELOR CONICE RECTANGULARE LA PROTEZAREA ȘOLDULUI

Ana Belous,
USMF "Nicolae Testemițanu",
Catedra Ortopedie și Traumatologie

Tel. +373 792 64 222 e-mail: belous.tolik@gmail.com

Rezumat

Autorul prezintă cunoștințele actuale în domeniul design-ului tijelor protetice de șold. Sunt analizate clasificările acestora apărute în literatura de specialitate. Bazându-se pe studiile biomecanice și modelarea matematică a complexului biomecanic os – implant, sunt explicate procesele de remodelare la nivelul femurului proximal. Pe baza datelor literaturii și propriei experiențe sunt elucidate prioritățile tijelor conice rectangulare.

Cuvinte-cheie: endoprotezare de șold, tije rectangulare, design-ului protezelor

Summary. Theoretical and practical aspects in using rectangular tapered stem in hip prosthesis

The author presents current knowledge in the design of prosthetic hip stem. Classifications present in the literature, based on biomechanical studies and mathematical modeling of complex biomechanical bone-implant, are critically analyzed. Remodeling processes are explained in the proximal femur. Based on data from the literature and on our own experience rectangular stem priorities are outlined.

Key words: hip arthroplasty, rectangular stem, design prostheses

Резюме. Теоретические и практические аспекты в использовании прямоугольных ножек в эндопротезировании тазобедренного сустава

В статье представлены и научно проанализированы, на основании современных данных литературы и собственного опыта, преимущество прямоугольных ножек в эндопротезирование тазобедренного сустава. Также на основании биомеханических исследований и математического моделирования конического имплантата, объяснены процессы интегрирования и ремоделирования на уровне проксимального отдела бедра.

Ключевые слова: эндопротезирования тазобедренного сустава, прямоугольная ножка, дизайн протезов

Actualități

La momentul actual protezarea totală de șold este o metodă radicală de tratament a maladiilor ce duc la invaliditate, cum ar fi coxartroza, NACF, bolile sistemice a țesutului conjunctiv și consecințele traumelor. Odată cu creșterea numărului de intervenții chirurgicale pe prim plan se evidențiază problema instabilității aseptice a componentelor protezei după endoprotezarea primară și ca rezultat creșterea numărului de endoprotezări de revizie [1]. Dorința de a reduce rata acestei complicații, în ultimele decenii a impus confecționarea componentelor femurale mai performante [3]. Aceste componente trebuie să respecte anumite cerințe: fixare primară stabilă, solidă și durabilă la nivelul endoproteză/os; obținerea fixării biologice în viitorul apropiat; compatibilitate biologică; condiții favorabile pentru remodelarea osoasă; rezistență la solicitările articulare, rezistență mare la uzură; rezistență la coroziune sau degradare în mediul ostil al organismului uman; tehnologie de fabricație simplă și cât mai ieftină [2].

Baza pentru proiectarea componentelor femurale reprezintă particularitățile anatomice a regiunii proximale a femurului. Pentru descrierea acestei baze în literatură sunt descriși un șir de indici: *Noble* și coautorii au descris forma anatomică a acestei regiuni cu ajutorul indexului de îngustare a canalului medular (canal flare index – CFI), ce reprezintă raportul dintre lățimea medio-laterală a canalului cu 2 cm mai sus de trohanterul mic, lățimea canalului la nivelul istmusului, care este cuprins între 2,4 și 7, cu o valoare medie de 3,8. Un alt indice similar este indicele morfo-cortical. Acesta este definit ca raportul dintre diametrul

corticalei externe la nivelul trohanterului mic și diametrul corticalei interne la 7 cm sub nivelul trohanterului mic [8]. Există o părere eronată precum că componenta femorală trebuie să aibă o corespundere perfectă cu forma canalului medular al femurului proximal, aceasta ducând la extragerea excesivă de țesut osos și deteriorarea integrității femurului proximal. Tendința exagerată către corespunderea și umplerea canalului medular (fit & fill) pe lângă pierderea excesivă de țesut osos, impune folosirea de implante voluminoase, ceea ce intensifică stress shielding-ul. În dependență de zonele de solicitare maximă implant/os se desting 3 tipuri de cozi după locul de fixare (fig. 1): 1. proximal - metafizar, 2. intermediar – metafizodiazifizar, 3. istmus – diafizar.

În 1995 în Marea Britanie erau în vânzare 62 tipuri de implante dintre care 50% apăruse în ultimii 5 ani și doar 30% reprezentau serii publicate [5].

O clasificare a tijelor protetice în funcție de geometria lor pare a fi utilă pentru a grupa cozile utilizate cu identificarea erorilor de concept și de a compara performanțele construcțiilor neanalizate sau puțin utilizate cu modelele, rezultatele cărora sunt bine documentate. În anul 2011 Chiron a propus o clasificare a tijelor protetice cimentate și necimentate.

Criteriile de clasificare a cozilor protetice după Chiron [1]:

1. Coadă dreaptă sau curbă în plan frontal: SF sau CF.
2. Coadă dreaptă sau curbă în plan sagital: SS sau CS.
3. Coadă protetică de umplere în plan frontal sau și sagital: FPF sau PFS.



Fig. 1. Zone posibile de solicitare și integrare a tijelor femurale

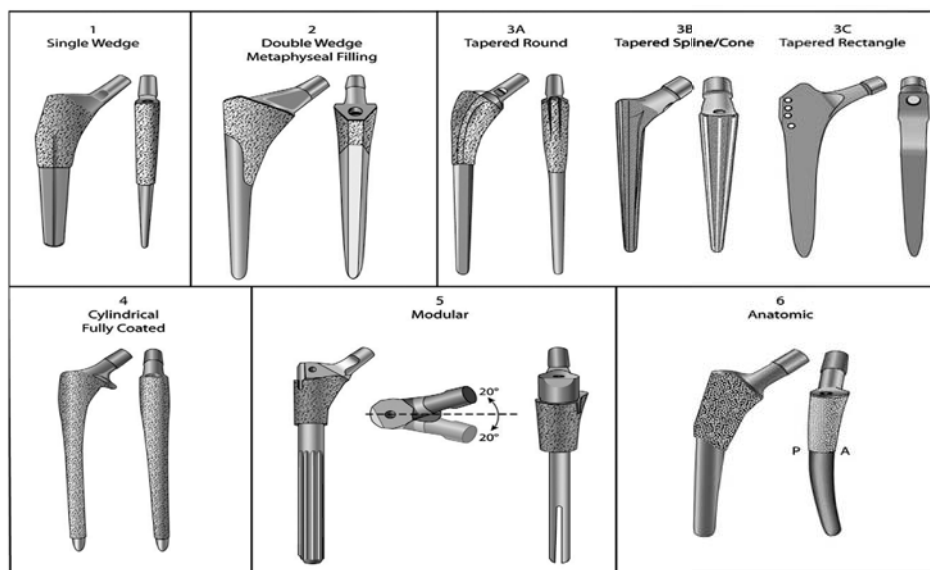


Fig. 2. Clasificarea tijelor protetice după The Rubin Institute for Advanced Orthopedics, Sinai Hospital of Baltimore, Maryland 2011

4. Coadă proteică ovală sau rectangulară în secțiune: Rect și Oval.

5. Coadă proteică cimentată sau necimentată: Cem sau Uncem.

6. Coadă proteică cu sau fără guler de sprijin: Collar.

O altă clasificare a tijelor protetice necimentate a fost elaborată de The Rubin Institute for Advanced Orthopedics, Sinai Hospital of Baltimore, Maryland 2011 (fig. 2).

Deci, după aceste clasificări tijele rectangulare au următoarea formulă: SF, SS, FPF, Rect, Uncem, fără Col sau 3C.

Evoluția cozii rectangulare. Coadă Zweymüller apare în anul 1979 (Formula SF, SS, FPF, Rect, Uncem): coada dreaptă, conică în plan frontal și sagital, de umplere metalizată în plan frontal, rectangulară în plan coronal. Aripă metalizată ce mărește stabilitatea rotatorie și axială transmițând forțele de constrângere a trohanterului mare. Prima generație de cozi Zweymüller așa numita coadă **Hochgezogan (Sulzer)** a fost folosită în anii 1979-1986. **A doua generație de cozi își face apariția în 1986 – 1992.** Coadă Alloclassic – 1986-1992. În 1988 divizată în 2 tipuri în pofida rezultatelor excelente: Alloclassic SL și Hochgezogen-hg, unica diferență între aceste două implante era umplerea mai importantă în zona metafizară mai ales în plan sagital pentru Alloclassic SL. **Coadă SL-Plus** – din 1993. Principiul de fixare a acestei cozi nu s-a schimbat din 1979: coadă dreaptă conică, rectangulară în plan coronal, suprafață rugoasă creată prin sabla cu porozități $\approx 5\mu$ diametru. În 2003 de rând cu coada SL cu unghiul cefalo-cervico-diafizar (CCD) 131° a aparut și varianta de 123° ,

astfel a fost obținută coada *SL-Plus L (lateralizată)*. În 2005 au apărut cozile SL-MIA ST și L pentru LIS (less invasive surgery) [7].

Biomecanica. Funcția tije metalice este de a transmite solicitările ciclice ale femurului. Prezența tije perturbează grav repartiția sarcinilor în femurul proximal. Repartiția neuniformă a încărcării stă la originea remodelării structurale ale osului (stress-shielding), ce se petrece conform legii Ru-Wolff. Sistemul osos se adaptează la încărcările mecanice, crescând în densitate în zonele în care este stimulat mecanic și supus osteoporozei în zonele fără solicitare. Astfel osul periprotetic ce nu este supus solicitărilor mecanice (este protejat de forțele care ar trebui să îi stimuleze proliferarea) este supus degradării – resorbția țesutului osos rezultând în slăbirea prematură a endoprotezei. Resorbția poate duce la operația de revizie, operație cu o rată de succes mai mică decât cea primară [4].

Avantajele cozilor rectangulare.

1. Implantul nu umple complet canalul medular, astfel prezervează țesutul osos endostal și circulația endostală a sângelui.

2. Coadă ce are în plan coronal formă rectangulară, păstrează capitalul osos la nivelul colului femural.

3. Asigură o stabilitate secundară de lungă durată. Osteointegrarea apare prin atașarea fermă a osului către suprafața sablată a cozii, o premiză importantă fiind obținerea stabilității primare. Stabilitatea secundară a fost demonstrată prin multiple studii clinice, care denotă o supraviețuire de 100% la un recul de 15 ani [6].

4. Conservarea țesutului osului prin compactarea

osului spongios, deoarece designul cozii se bazează pe principiul potrivirii (fit) în canalul osos, în timpul broaching-ului osul spongios este mai mult compactat decât înlăturat, aceasta asigurând o stabilitate suplimentară de-a lungul fațetelor protetice (fig. 3).

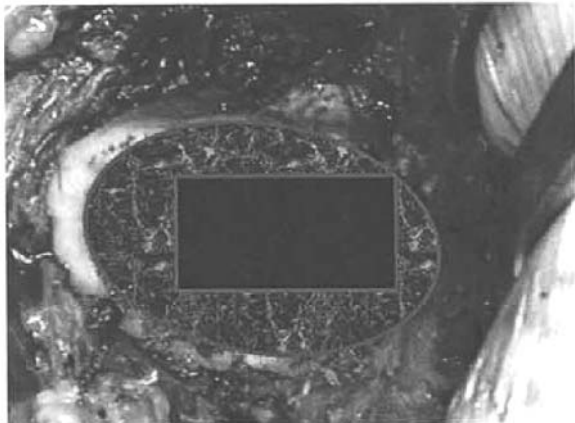


Fig. 3. Os spongios compactat în jurul cozii rectangulare

5. Tehnica chirurgicală simplă: Constă în înserarea succesivă în canalul femural a rașpelor până la obținerea unui contact cu cortexul femural, NU necesită utilizarea de alezoare.

6. Ajustarea lungimii membrului: Datorită proprietăților tăietoare a marginilor rașpelor, în cazuri de discrepanță de lungime a membrului, coada dată permite o avansare suplimentară cu 5-10 mm fără riscul de fracturare a femurului.

7. Ajustarea anteversiei: Deoarece designul cozii nu permite umplerea completă (fill) a canalului medular, ea poate fi poziționată practic în orice grad de anteversie. Dacă în timpul prelucrării se produce o greșeală de anteversie este posibilă schimbarea poziționării rașpei pentru formarea unei noi anteversii. Aceasta se datorează colțurilor instrumentului care taie șanțuri în osul cortical. Stabilitatea rotațională poate fi obținută chiar dacă canalul se alezează repetat, cu un grad diferit de anteversie.

Concluzii:

- Cozile rectangulare moderne au o durată lungă de supraviețuire datorită stabilității primare sigure,

forme conice duble pe ax longitudinal, stabilității rotaționale primare obținută prin contactul colțurilor cozii cu osul cortical și compactarea de os spongios.

- Stabilitatea secundară de lungă durată este asigurată de concreșterea cu suprafața sablată a cozii.

- Designul cozii asigură păstrarea osului prin compactarea țesutului spongios ceea ce prezervează vascularizarea endostală și întârzie apariția stress shielding-ului prin creșterea cantității masei osoase prezente.

- Stress shielding la nivel proximal sugerează o solicitare maximă la nivel distal, însă cozile rectangulare datorită structurii conice și prezenței a 3 puncte de fixare asigură o transmitere fiziologică a forțelor de greutate astfel reducând influența lui la nivel proximal.

- Tehnică chirurgicală simplă ce este asigurată doar de utilizarea rașpelor, cu posibilitatea ajustării anteversiei cozii și lungimii dorite a membrului.

- Forma cozii și posibilitatea de obținere a fixării de-a lungul întregii lungimi face o opțiune atractivă pentru canalele medulare cu structură tip C după Dorr.

Bibliografie

1. Chiron P., Classification des tiges de prothese de hanche selon leurs formes. Charnley evolution 2009, 5eme Symposium International PTH Innovation et Avenir, pag. 143-154.
2. Fung Y. C. Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. Verlag Springer, Berlin, 1993.
3. Lemaire R. Почему ножка должна быть прямой? // Symposium Ceraver «Les 30 ans du couple alumine-alumine»: сб. статей. Paris, 2000.
4. Malhotra Rajesh, Garg Bhavuk, Kumar Vijay – Mastering Orthopedic Techniques Total Hip Arthroplasty.
5. Murray D.W., Carr A.J., Bulstrode C.J. J Bone Joint Surg Br 1995,77:520-7.
6. Todd V. Swanson, M.D. The Tapered Press Fit Total Hip Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty Vol. 20 No. 4 Suppl. 2 June 2005.
7. Zweymüller K.A., Lintner F.K., Semlitsch M.F. Biologic fixation of a press-fit titanium hip joint endoprosthesis. Clin Orthop. 1988;235:195-206.
8. Надеев Ал. А., Надеев А. А., Иванников С. В., Шестерня Н. А. Рациональное эндопротезирование тазобедренного сустава - М. - 2004 - с. 25-50, 162-197.

NEOVASCULARIZAREA ÎN DISCURILE DEGENERATIV-DISTROFICE ȘI SEMNIFICAȚIA EI

Adrian Cociug – doctorand Catedra Morfopatologie USMF „Nicolae Testemițanu”,

**Viorel Nacu – dr. hab. în med., prof. univ., șef Laborator Inginerie Tisulară și Culturi
Celulare USMF „Nicolae Testemițanu”,**

**Nicolae Caproș – dr. hab. în med., profesor universitar, șef Catedra Ortopedie și Traumatologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”,**

**Olga Macagonova – cercetător științific Laborator Inginerie Tisulară și Culturi Celulare
USMF „Nicolae Testemițanu”**

E-mail: adriancociug77@gmail.com, tel: +373079741902

Rezumat

Studiile repetate pe discul intervertebral degenerat, demonstrează că există un nivel înalt de neovascularizare în lamelele terminale sau la periferia conținutului hernial. Au fost studiate 87 de discuri intervertebrale obținute postoperator de la bolnavii operați în secția de vertebrologie a IMSP SCTO în ianuarie 2008 – decembrie 2009 și prelevarea materialului cadaveric (segmente vertebrale lombare) de la 28 cadavre cu diferite patologii somatice, vârstă și sex din SCM „Sfânta Treime”. În peretele arterelor vertebrale lombare la colorarea imunohistochimică CD34 și MCT arată că, în diferite etape de ateroscleroză, în plăcile aterosclerotice sunt prezente mastocite în faza lor de degranulare cu eliberarea enzimelor proinflamatorii care sporesc procesul de neovascularizare în peretele vascular. Sunt bine vizualizate histologic schimbările moderate degenerative în discurile intervertebrale lombare, – o proliferare intensă a fibroblastelor, cu tendință de reorganizare a țesutului nucleului pulpos, cât și inelului fibros, preponderent la nivelul lamelelor terminale unde se observă o abundență de capilare nouformate la acest nivel. Acest lucru lămurește tendința la regenerare a țesutului discal.

Summary. The neovascularization in the disc degenerativ-dystrophic changes and its significance

The repeated studies of the intervertebral disc degeneration pathogenesis shows that there is a high degree of the neovascularization in the terminal lamellas or the periphery of the herniated content. We studied 87 postoperative intervertebral discs obtained from the patients operated in the section of Vertebrology in Republican Clinical Hospital of Orthopedics and Traumatology in January 2008 - December 2009 and after the sampling of the corpse material (lumbar vertebral segments) of 28 cases with various somatic diseases, age and sex in the Municipal Clinical Hospital “Holy Trinity”. The immunohistochemical staining of the lumbar spinal artery wall with CD34 and MCT shows that at different stages of the atherosclerosis development, in the atherosclerotic plaques the mast cells are found in their degranulation phase with the release of the proinflammatory enzymes that enhance the neovascularization process in the vascular wall. Histologically the moderate degenerative changes are better visualized: a high proliferation of fibroblasts, the tissue reorganization trend of the nucleus pulposus as well annulus fibrosus, mainly in the terminal lamellas where there is an abundance of capillaries with the neovascularization at this level. This explains the tendency to the disk tissue regeneration.

Резюме. Неоваскуляризация при дегенеративно-дистрофических процессах в дисках и ее значимость

Повторные исследования патогенеза дегенерации межпозвоночного диска указывают, что существует высокая степень неоваскуляризации в терминальных пластинках или на периферии содержимого грыжи. Мы изучили 87 послеоперационных межпозвоночных дисков, полученных от оперированных больных в отделении Вертебрологии Республиканской Клинической больницы Ортопедии и Травматологии в январе 2008 года - декабрь 2009 года и после отбора материала после смерти (сегменты поясничных позвонков) 28 случаев от различных соматических заболеваний, разного возраста и пола в Городской клинической больнице «Святой Троицы». Иммуногистохимическое окрашивание стенки артерии поясничного отдела посредством CD34 и MCT показывает, что на разных стадиях развития атеросклероза, в атеросклеротических бляшках тучные клетки находятся в фазе их дегрануляции с выделением провоспалительных ферментов, которые повышают процесс неоваскуляризации в сосудистой стенке. Гистологически лучше визуализируются умеренные дегенеративные изменения: высокая пролиферация фибробластов, тенденция к тканевой реорганизации студенистого ядра, а также фиброзного кольца, в основном в терминальных пластинках, где наблюдается обилие капилляров с неоваскуляризацией на этом уровне. Это объясняет тенденцию к регенерации диска.

Introducere

Rătsep T. et al. (2013) [1], în studiile lor pe discul intervertebral degenerat, au dovedit că există nivel înalt de neovascularizare în lamelele terminale sau la periferia conținutului hernial. Nivelul de neovascularizare s-a asociat semnificativ cu scorul degenerării histologice a herniei de disc.

Degenerescențele severe ale discurilor lombare cu herniere sunt însoțite de neovascularizare ceea ce este un factor favorabil în regresarea herniei, inducând procesul de regenerare.

Deși au existat numeroase studii experimentale pe disc – cel mai mult conțineau probe din tesuturile cadaverice umane, modele animale – și investigații de cohort a materialului postoperator din secțiile de vertebrologie. Mai multe studii histologice au demonstrat apariția țesutului de granulație cu neovascularizație abundentă, ce servește drept semn distinctiv exprimat prin prolabarea materialului discal [2, 3, 4, 5]. Weidner N. și colab. [5] au declarat că neovascularizarea are o localizare marginală. Alți autori resping această ipoteză socotind-o ca ne semnificativă pentru cercetare [6, 7, 8]. Unele studii histologice, axându-se pe criteriile histologice de diferențiere, s-au concentrat pe compoziția conținutului herniei (nucleul pulpos, inelul fibros și lamelele terminale) [9, 10, 11, 12, 13, 14].

Nerlich A.G. et al. [15], în 2007, folosind colorarea imunohistochimică cu CD₃₁ a discurilor lombare schimbate degenerativ-distrofic, au dovedit prezența neovascularizării. Cel mai abundent este neovascularizată regiunea posterioară a inelului fibros. Tot ei au făcut examinarea discurilor la nou-născuți și au observat că lamelele terminale sunt perforate de capilare îndreptate spre inelul fibros, ocolind nucleul pulpos.

Hasegawa T. et al. [16], în experiențele pe câini, au arătat că în fragmentele de nucleu pulpos degenerat există o reacție inflamatorie care atrage limfocitele, macrofagele, fibroblastele și mastocitele. Alții au examinat probele umane și au constatat prezența macrofagelor în marea majoritate a inflamațiilor acute și cronice ale herniilor [17, 18, 19].

Mastocitele prezente în inflamație în urma degranulării elimină enzime proinflamatorii – interleuchine, factorul de necroză tumorală (TNF), histamine, prostoglandine, fosfolipaza A2, PGE 46 –, care contribuie la stimularea procesului de neovascularizare [20, 21, 22, 23].

În studiul efectuat am folosit colorarea imunohistochimică MCT a peretelui arterelor vertebrale aterosclerotice și am observat că în arterele cu un grad avansat de afectare sunt prezente mastocitele în diverse faze de degranulare, iar perifocal de plăcile aterosclerotice și vasa vasorum – primordii neovascu-

lare ceea ce ne demonstrează că vasul pretinde la o regenerare patologică.

Din cele expuse este clar că la colorarea imunohistochimică cu CD₃₁ a materialului prelevat postoperator din elementele discului degenerat în el vom găsi formațiuni neovasculare. Eu nu am folosit această colorare, dar în studiul histologic am depistat foarte multe fibroblaste în faza de proliferare ceea ce relevă un indiciu favorabil cu caracter regenerativ și formarea granulațiilor neovasculare.

Material și metode

Au fost studiate 87 de discuri intervertebrale obținute postoperator de la bolnavii operați în secția de vertebrologie a IMSP SCTO în ianuarie 2008 – decembrie, 2009 și din prelevarea materialului cadaveric (segmente vertebrale lombare) de la 8 cadavre cu diferite patologii somatice, vârstă și sex din SCM „Sfânta Treime”. Studiul histopatologic, folosind colorarea cu hematoxelin-eozină și picrofuxină, a fost efectuat în Laboratorul de anatomie patologică al USMF „Nicolae Testemițanu”. Vârsta pacienților operați (figura 1): până la 20 ani – 7 (8,04±1,07%); 21–30 ani – 14 (16,09±3,94%), 31–40 ani – 23 (26,43±4,73%), 41–50 ani – 24 (27,58±4,79%), 51–60 ani – 14 (16,09±3,94%), după 61 ani – 5 (5,73±3,55%).

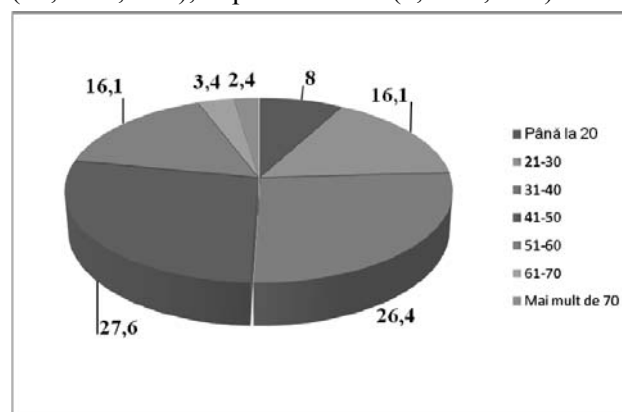


Fig. 1. Structura lotului LII în funcție de grupele de vârstă (ani) (%)

Vârsta medie pentru LII este de 40,1±1,41 de ani.

Studiul histopatologic a urmărit analiza parametrilor de evaluare morfologică a elementelor segmentelor intervertebrale studiate, – de **evaluare macroscopică** (dimensiunea conținutului sacului hernial și aspectul macroscopic) și de **evaluare microscopică** (tipul histopatologic, modificările morfologice la nivelul nucleului pulpos și inelului fibros, modificările morfologice la nivelul lamelelor terminale, aspectul microscopic al marginilor corpurilor vertebrale și starea fibrilară a ligamentelor).

Rezultate

Histologic, la nivelul discului intervertebral colorat cu hematoxilin-eozină se observă forme severe

de degenerescență a discului intervertebral (figura 2, A) cu cartilaj discal hialinizat (a), calcificări intradiscale sau zone de osificare (b), infiltrat limfocitar (c).

Formele medii de degenerescență a discului intervertebral (figura 2, B) pun în evidență: țesut discal fibrozat (a), cu zone de edem interfibrilar (b); țesut cartilagos discal cu condrocite în condroblaste (c), aspect papilar (d) și zone hemoragice (e), zone de hialinizare (f) și, de proliferarea fibroblastelor (g).

Histologic (figura 2, C), colorat cu hematoxilin-eozină, sunt evidențiate schimbările incipiente de degenerescență a discului intervertebral: aspecte de degenerescență mixoidă (a), central – condroblaste cu condrocite (b).

În discul nemodificat, colorat cu hematoxilin-eozină (figura 2, D), sunt bine vizualizate: condrocitele (a) și condroblastele (b) nemodificate, cu elementele structurale ale țesuturilor fibrilare bine conturate (c), persistența substanței fundamentale condrogene (d).

De aici reiese că: histologic, 10 pacienți ($11,49 \pm 3,42\%$) aveau forme incipiente de degenerescență a discului intervertebral, cu aspecte de degenerescență mixoidă, central condroblaste cu condrocite, 32 pacienți ($36,78 \pm 4,32\%$) – forme medii de degenerescență a discului intervertebral, în care s-au depistat: țesut discal fibrozat, cu zone de edem interfibrilar; țesut cartilagos discal cu condrocite în condroblaste, aspect papilar, zone hemoragice și zone de hialinizare. 45 de pacienți ($51,72 \pm 5,36\%$), cu vârsta după 60 de ani, aveau forme avansate de degenerescență a discului intervertebral, în care s-au determinat: carti-

laj discal hialinizat, calcificări intradiscale sau zone de osificare, infiltrat limfocitar.

Este bine vizualizat în schimbările moderate a modificărilor degenerative, – o proliferare intensă a fibroblastelor, cu tendință la reorganizarea țesutului nucleului pulpos, cât și inelului fibros, preponderent la nivelul lamelelor terminale unde este o abundență de capilare nou formate la acest nivel. Acest lucru lămurește tendința la regenerarea țesutului discal.

Un studiu efectuat în Centru Cercetării în Angiogeneză din Timișoara, România, pe un eșantion de 20 cazuri a arterelelor vertebrale lombare L1 până la L5 (100 artere vertebrale lombare) și discul intervertebral L1–L5 la acest nivel, în peretele arterelor vertebrale lombare la colorarea imunohistochimică CD34 și MCT arată că, în diferite etape de ateroscleroză, în plăcile aterosclerotice sunt mastocite în faza lor de degranulare cu eliberarea enzimelor proinflamatorii, ce este determinat [2, 3, 4, 5], că ele sporesc procesul de neovascularizare, în cazul dat în peretele vascular.

Examenul imunohistochimic cu anticorpi MCT (mastocyte cell tryptase) efectuat la 5 artere vertebrale ($5 \pm 1,12\%$), identifică prezența celulelor mastocitare cu fazele lor de activitate. Eșantionul de investigație evidențiază bine modificările avansate aterosclerotice (figura 3), cu prezența mastocitelor în faza de degranulare (a), preponderent în peretele arterelor vertebrale L5 și L4, la nivelul plăcilor cu proliferarea fibroblastelor (b), înconjurată de o intumescență mucoidă (c).

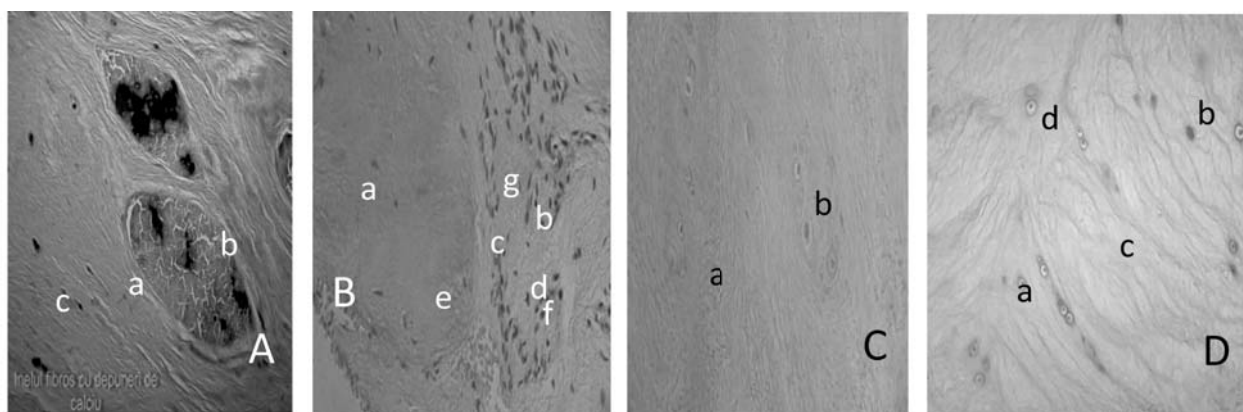


Fig. 2. A. Inelul fibros din discul intervertebral 5: a) cartilaj discal hialinizat, b) calcificări intradiscale sau zone de osificare, c) infiltrat limfocitar; H–E x 140. (Pacientul K., 82 ani).

B. Nucleul pulpos din discurile intervertebrale lombare 4, 5: a) țesut discal fibrozat, b) zone de edem interfibrilar; c) țesut cartilagos discal cu condrocite în condroblaste, d) aspect papilar, e) zone hemoragice, f) zone de hialinizare, g) fibroblaste proliferate; H–E x 140. (Pacientul A., 62 ani).

C. a) Degenerescență mixoidă, b) în centru – condroblaste cu condrocite; H–E x 140, (Pacientul D., 51 ani).

D. Nucleul pulpos din discul intervertebral lombar 2: a) condrocite și b) condroblaste conturate, c) structură fibrilară organizată, cu persistența substanței fundamentale condrogene (d); H–E x 140. (Pacientul C., 32 ani)

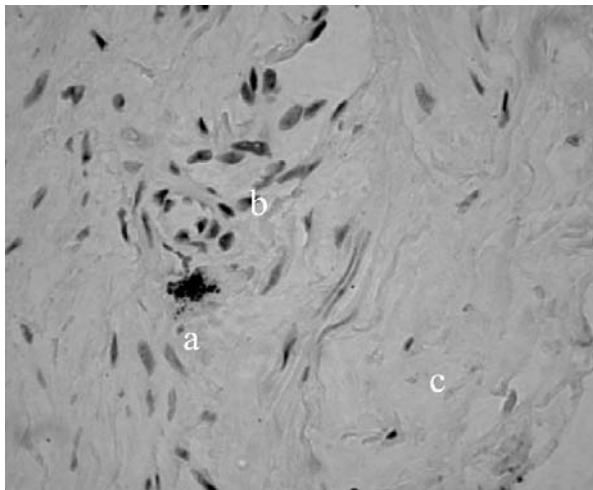


Fig. 3. Artera vertebrală lombară 4: a) mastocit degranulat, b) proliferarea fibroblastelor; c) intumescență mucoidă, IHC MCT x 90; (Pacientul G., 64 ani)

În caz similar și în discul intervertebral sunt prezente multiple elemente celulare inflamatorii cu tendință la sclerozarea țesutului afectat cu substituirea țesutului conjunctiv, iar la periferia discului intervertebral lombar, în lamelele terminale, proliferarea intensă a fibroblastelor în afară de sinteza și secreția proteinelor fibroase ale matricei extracelulare, produce colagenaza care scindează fibrele colagenice, reglând anabolismul și catabolismul țesutului conjunctiv dar și neovascularizarea tisulară patologică, efectuându-se prelungirea viabilității discului intervertebral.

Concluzii:

1. Modificările histopatologice evidențiate în formele incipiente de degenerescență a discului intervertebral, identificate la 10 ($11,49 \pm 2.42\%$) pacienți operați, au fost următoarele: degenerescență mixoidă la nivelul cartilajului discal, cu condroblaste și condrocite în centrul imaginii; – hialinizare și zone de edem interfibrilar în țesutul discal fibrozat.

2. Modificări histopatologice în faza a doua, forme medii de degenerescență a discului intervertebral, au fost depistate la 32 ($36,78 \pm 3.67\%$) pacienți: țesut cartilagos discal cu condrocite în condroblaste de aspect papilar și zone hemoragice condroblaste cu condrocite asociate în zona de degenerescență mixoidă.

3. Modificări histopatologice de tip trei, în formele avansate de degenerescență a discului intervertebral, au fost descoperite la 45 pacienți ($51,72 \pm 5.36\%$) degenerescență mixoidă, cartilaj discal hialinizat cu zone de calcificare intradiscală, prezența celulelor tinere (fibroblaste și condroblaste), țesut cartilagos cu zone de fibroză și infiltrat inflamator cronic.

4. Un element important evidențiat de noi a fost

identificarea celulelor tinere (fibroblaste) în leziunile medii degenerative, oferindu-ne astfel posibilitatea reparării leziunilor discale.

5. Imunohistochimia cu anicorpi MCT (mastocyte cell tryptase) identifică în arterele cu un grad avansat de afectare sunt prezente mastocitele în diverse faze de degranulare, iar perifocal de plăcile aterosclerotice și vasa vasorum-primordii neovasculare ceea ce ne demonstrează că vasul pretinde la o regenerare.

Bibliografie

1. Rätsep T., Minajeva A., Asser T. *Relationship between neovascularization and degenerative changes in herniated lumbar intervertebral discs*. Source Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu. J. Eur Spine. 2013; 510–14.80.
2. Carreon L.Y., Ito T., Yamada M., Uchiyama S., Takahashi H.E. *Neovascularization induced by anulus and its inhibition by cartilage endplate. Its role in disc absorption*. Spine 1997, 22:1429–1434.
3. Ito T., Yamada M., Ikuta F., Fukuda T., Hoshi S.I., Kawaji Y., et al. *Histologic evidence of absorption of sequestration-type herniated disc*. Spine 1996, 21:230–234.262.
4. Repanti M., Korovessis P.G., Stamatakis M.V., Spastris P., Kosti P. *Evolution of disc degeneration in lumbar spine: a comparative histological study between herniated and postmortem retrieved disc specimens*. J Spinal Disord. 1998, 11:41-45.
5. Videman T., Battie M.C. *The influence of occupation on lumbar degeneration*. Spine. 1999; 24:1164–1168.
6. Yasuma T., Arai K., Yamauchi Y. *The histology of lumbar intervertebral disc herniation. The significance of small blood vessels in the extruded tissue*. Spine. 1993, 18:1761–1765.
7. Choy D.S. *Familial incidence of intervertebral disc herniation: an hypothesis suggesting that laminectomy and discectomy may be counterproductive*. J Clin Laser Med Surg. 2000. N1. P.29-32.
8. Moskowitz R.W., Ziv I., Denko C.W. *Degeneration lumbar intervertebral disc tissue*. Spine. 1996, 21:2149-2155.
9. Eckert C., Decker A. *Pathological studies of intervertebral discs*. J Bone Joint Surg Am. 1947, 29:447–454.
10. Willburger R.E., Ehiosun U.K., Kuhnen C., Kramer J., Schmid G. *Clinical symptoms in lumbar disc herniations and their correlation to the histological composition of the extruded disc material*. Spine. 2004, 29:1655–1661.
11. Yasuma T., Makino E., Saito S., Inui M. *Histological development of intervertebral disc herniation*. J Bone Joint Surg Am. 1986, 68:1066–1072.
12. Yasuma T., Arai K., Yamauchi Y. *The histology of lumbar intervertebral disc herniation. The significance of small blood vessels in the extruded tissue*. Spine. 1993, 18:1761–1765.
13. Zortam A., Vettori M.A., Trevisan C.P., Bellini S., Vazza G., Armani M., Simon A., Mostacciolo M.L. *Ge-*

netic mapping of a susceptibility locus for disc herniation, 6q23.3–q24.1 spastic paraplegia on. *J Med Genet.* 2002, 39: p 387–390.

14. Harada Y., Nakahara S. *A pathologic study of lumbar disc herniation in the elderly.* *Spine.* 1989, 14:1020–1024.

15. Nerlich A.G., Schaaf R., Walchli B., Boos N. *Temporo-spatial distribution of blood vessels in human lumbar intervertebral discs.* *J. Eur. Spine.* 2007;16, p 547–555.

16. Hasegawa T., An H.S., Inufusa A., et al. *The effect of age on inflammatory responses and nerve root injuries after lumbar disc herniation: an experimental study in a canine model.* *Spine.* 2000; 25: 937–940.

17. Gronblad M., Virri J., Tolonen J., et al. *A controlled immunohistochemical study of inflammatory cells in disc herniation tissue.* *Spine.* 1994; 19:2744–2751.

18. Habtemariam A., Gronblad M., Virri J., et al. *A comparative immunohistochemical study of inflammatory cells in acute-stage and chronic-stage disc herniations.* *Spine.* 1998; 23:2159–2166.

19. Ikeda T., Nakamura T., Kikuchi T., et al. *Pathomechanism of spontaneous regression of the herniated lumbar disc: histologic and immunohistochemical study.* *J Spinal Disord.* 1996;9:136–140.

20. Doita M., Kanatani T., Harada T., et al. *Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine.* *Spine.* 1996;21:235–241.

21. Gronblad M., Virri J., Ronkko S., et al. *A controlled biochemical and immunohistochemical study of human synovial-type (Group II) phospholipase A2 and inflammatory cells in macroscopically normal, degenerated, and herniated human lumbar disc tissues.* *Spine.* 1996; 21:2531–2538.

22. Saal J.S. *The role of inflammation in lumbar pain.* *Spine.* 1995;20:1821–1827. Saal JS, Franson RC, Dobrow R, et al: *High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations.* *Spine.* 1990;15:674–678.

23. Boutin P., Hogshead H. *Surgical pathology of the intervertebral disc. Is routine examination necessary?* *Spine* 1992, 17:1236–1238.

ARTROPLASTIA DE REVIZIE A ȘOLDULUI

Alexandru Bețișor,

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Ortopedie și Traumatologie,
Chișinău, Republica Moldova

tel.: 079536480, e-mail: alexbats@mail.ru

Rezumat

Autorul expune experiența clinicii în endoprotezarea de revizie a șoldului pentru o destabilizare aseptică. Au fost operați 97 de pacienți la care a survenit destabilizarea componentelor protetice la o perioadă de la 2,5 luni până la 19 ani postoperator. Defectele periprotetice au fost apreciate în conformitate cu clasificarea lui W.G Paproosky. În defectele acetabulare de tip III clinica a propus o metodă originală de plastie osoasă.

Cuvinte-cheie: artroplastia, defecte periprotetice, plastia osoasă

Summary. Revision arthroplasty of the HIP

The author reports clinic experience in hip revision due to an aseptic loosening. A series of 97 patients with aseptic loosening occurred at a period of 2,5 months till 19 years postoperatively. The periprosthetic defects were assessed by W.G.Paprosky classification. In the acetabular defects of the type III, the clinic propose an original method of bone grafting.

Key words: arthroplasty, periprosthetic defects, bone grafting

Резюме. Ревизионное протезирование тазобедренного сустава

Автор излагает опыт клиники в ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава при асептических дестабилизациях. Были прооперированы 97 больных, у которых была отмечена нестабильность компонентов тазобедренного сустава в период от 2.5 месяцев до 19 лет после операции. Степень костных дефектов вокруг сустава была оценена согласно классификации W.Пароски. В случаях дефектов вертлужной впадины III-й степени клиника предложила оригинальный метод костной пластики.

Ключевые слова: артропластика, перимплантные дефекты, костная пластика

Actualitatea. Prevalența artroplastiei de revizie în endoprotezarea șoldului este în permanentă creștere și constituie 18% în SUA [1, 11] și 8% în registrele suedeze, cu un pronostic de majorare considerabilă

pe viitor. În centrele specializate de artroplastii, coraportul dintre artroplastii primare și cele de reluare actualmente alcătuiesc 4:1, cu pronosticul de atingere în viitorul apropiat a coraportului de 2:1.

Cauzele principale ale diminuării capitalului osos aici sunt reprezentate de osteoliza periimplant defectele iatrogene datorate unei tehnici și a cimentului, "stress seldingului" etc.

Scopul studiului. Testarea posibilităților de refacere a pierderilor de capital osos în endoprotezarea de reluare a șoldului.

Material și metode. În perioada anilor 2002-2013 în clinica noastră au fost revizuite, pentru o altă cauză decât infecția, 97 de proteze totale primare de șold. Majoritatea acestor proteze fac parte din primele generații de proteze utilizate în spațiul sovietic și imediat post-sovietic (Virabov, Movșovici-Gavriuşenco, Compoşed și Ghercev). Au fost operați 39 de bărbați și 58 de femei cu variația de vârstă de la 21 până la 79 de ani, cu media de 46 de ani. Timpul scurs de la endoprotezarea primară până la cea de reluare a variat de la 2,4 ani până la 19 ani. Indicații pentru reluare au servit: 91 revizii pentru decimentarea sau destabilizarea protezei, 3 revizii în baza complicațiilor septice, 3 pentru deteriorarea componentelor protetice.

Pentru eșalonarea celor 91 de cazuri de instabilități cotiloidiene aseptice am folosit clasificarea defectelor periacetabulare W.G.Paprosky [7]. Cheia acestei clasificări este determinarea capacității osului gazdă rămas, de a oferi stabilitate primară componentelor acetabulare semisferice necimentate până la integrarea lor.

Evaluarea radiologică a fost efectuată pe baza radiografiilor anteroposterioare ale bazinului și celei axiale a șoldului protezat. În studiul nostru, CT a fost efectuată în 17 cazuri. Pe parcursul ultimilor ani, pentru o evaluare mai precisă a pierderilor de capital osos periacetabular, am folosit suplimentar încă 3 incidențe, propuse de R.Judet și E. Letournel și descendentă propusă de M. Tile [6].

Principalele concluzii radiografice preoperatorii se efectuează pe baza a patru criterii:

- 1) Migrarea superioară a centrului de rotație a șoldului.
- 2) Poziția implantului în funcție de linia Kohler.
- 3) Osteoliza ischiadică.
- 4) Osteoliza lacrimii.

Conform clasificării lui W.G. Paprosky, cazuistica noastră include următoarele tipuri de defecte acetabulare: 25 de tipul I, 48 de tipul II și 18 de tipul III. Defectele acetabulare de tipul II au fost cele mai numeroase, 26 fiind de tipul IIA, 13 de tipul IIB și 9 de tipul IIC. Defectele de tipul III au fost cele mai grave și problematice, 13 fiind de tipul IIIA și 5 de tipul IIIB.

Pe parcursul studiului a evoluat principiul de utilizare a abordurilor chirurgicale. La începutul studiului intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin calea de abord laterală, folosită la intervenția primară. Din anul 2007, în artroplastii de revizie, am trecut spre

utilizarea aborudului postero-lateral. La pacienții cu instabilitatea protezelor cimentate, pentru a ușura înlăturarea componentelor și a cimentului, în 4 cazuri a fost efectuată trohanterotomia glisantă și în 7 cazuri s-a pledat spre utilizarea trohanterotomiei extinse.

Cele mai mari și mai agresive pierderi de capital osos au fost depistate la protezele "Componed". Cauzele eșecului acestor proteze sunt cuplul de frecare titan-polietilen, calitatea joasă a polietilenei și unele particularități constructive ale lor.

În defectele de tipul I s-au aplicat cupe necimentate semisferice cu diametrul mare, defectele osoase cavitate au fost substituite în 23 cazuri cu autoos morselat din creasta iliacă, în 2 cu preparatul "osteomatrix forte".

În defectele de tipul II, metodele folosite variază pe parcursul acumulării experienței: de la aplicarea cupelor cimentate - până la refacerea sfericității cotilului și aplicarea cupelor necimentate, de regulă, cu fixarea adăugătoare cu șuruburi. În defectele de tipul IIA, după aplicarea cupei necimentate cu o migrare superioară neînsemnată a centrului de rotație, defectul osos a fost substituit cu autoos morselat din aripa iliacă. În defectele de tipul IIB, refacerea inelului și a sfericității cotilului a fost obținută prin plasarea unei alogrefe corticale prelevată din creasta tibială și conservată în soluții de 0,5% formaldehidă. Astfel, defectul osos segmentar este transformat într-un defect cavitat, care a fost substituit cu grefă osoasă morselată prelevată din creasta iliacă. În defectele de tipul IIC, peretele medial al cotilului a fost substituit cu o grefă structurizată din condilii femurali, conservată în soluție de 0,5% de formaldehidă, analogic precum se practică în coxartrozele protruzive.

În defectele de tipul IIIA, pentru coborârea și restabilirea centrului de rotație au fost folosite allo-transplante corticale din creasta tibială și autogrefe morselate din creasta iliacă prin metoda propusă de clinică și înaintată spre brevetare. În această situație, după înlăturarea implantului instabil și a țesuturilor patologice schimbate, se apreciază mărimea defectului. Se alege două alogrefe corticale masive prelevate din creasta tibială, care se fasonează după lungime și formă, pentru a substitui defectul segmentar. În pereții restanți ai cotilului și tavanul defectului se creează logiile pentru aplicarea transplantelor corticale în așa fel ca contactul allotransplant-os viabil să devină mai bun. Prima grefă osoasă se instalează începând de la vârful defectului cotiloidean până la ramura superioară a pubisului, iar a doua - de la vârful cavității cotiloide spre peretele acetabular posterior, ambele fixându-se prin impactare și cu șuruburi. Cu ajutorul frezelor semisferice de mărime ascendente, alogrefele se modelează pentru refacerea afericității cotilului.

După aceasta, cupa avită sau "press-fit" se aplică în cotilul nou-format, fixându-se adăugător cu 2-3 șuruburi. După aplicarea insertului de polietilenă se instalează celelalte componente ale noii endoproteze cu reducerea capului în cotil și controlul stabilității și mobilității articulare. Efortul pe piciorul operat a fost admis după osteointegrarea clinică și radiologică a cupei.

În defectele de tipul IIIB refacerea defectului de capital osos a fost realizată printr-o altă metodă dezvoltată la noi în clinică. Analogic metodei descrise mai sus se înlătură componentele protetice deteriorate și țesuturile devitalizate din regiunea cavității acetabulare. După aprecierea defectului, se pregătesc lojele pentru alotransplantele corticale din creasta tibială, care se fuzionează conform mărimii defectului. Începând din vârful defectului periacetabular, un alotransplant cortical masiv se plasează spre ramura iliopubiană restantă a cotilului. Altul este plasat din tavanul defectului spre ramura ilioschiadică a cotilului, astfel, restabilindu-se pereții anterior și posterior ai cotilului. Pentru formarea tavanului și spincenei acetabulare, un al treilea alotransplant osos cortical se instalează între primele două la înălțimea necesară pentru a coborî centrul de rotație al viitoarei proteze de șold. Alotransplantele se fixează prin impactare în osul gazdă și cu ajutorul frezelor semisferice. Peretele medial și cavitățile restante între alotransplante și bazin se tapetează cu alotransplante corticale mici. În noua cavitate acetabulară formată se plasează un inel de ranfort și susținere de mărimea corespunzătoare cotilului nou-format și se fixează cu 5-6 șuruburi de pereții restanți ai acetabulului. O cupă de polietilenă se cimentează în inelul de ranfort și susținere. Reeducarea mișcărilor este începută în primele zile postoperator. Deplasarea cu ajutorul a 2 cârje este admisă peste o săptămână. Efortul pe membrul operat a fost preluat la 2 luni.

Din cele 91 cazuri de reluări ale componentului femural, majoritatea constituind defecte tip II sau III A. Defecte Paprosky I au fost înregistrate în 24 cazuri. Defectele de tipul II s-au întâlnit în 48 de cazuri. Defecte de tip III A în 11 cazuri și, respectiv, defecte de tip III B s-au înregistrat în 7 cazuri, care au fost rezolvate prin mai multe metode. Defectul femural de tip IV a fost înregistrat în 2 cazuri și a fost cel mai greu rezolvat.

În pofida faptului că în timpul alezajului canalului femural și la plasarea componentului femural în canalul medular s-a ținut cont de design-ul acestor componente și curbura fiziologică a femurului, într-un caz postoperator s-a determinat subțierea corticalei femurale anterioare la nivelul vârfului cozii protezei. Cu aceste tije devine anevoiasă și restabilirea antiver-

siei fiziologice a femurului proximal. Din acest motiv apare actuala aprovizionare cu tije de reluare modulare.

Dacă în debutul lucrării pentru revizia femurală, folosirea abordului de la protezarea primară era considerată aproape o regulă, pe parcurs acest concept a fost revizuit. Drept cauză a schimbării conceptului au servit fracturile periprotetice apărute în 2 cazuri la endoprotezarea de reluare femurală prin abordul de la artroplastia primară. Pe parcurs au fost întrebuițate mai multe tipuri de abord: abordul anterolateral, direct lateral, transtrohanterian clasic și cel de alunecare și în abordul postero-lateral. În reluările femurale din seria noastră a crescut ponderea întrebuițării abordului transtrohanterian extins [10, 11]. Acest abord oferă o bună vizualizare pentru înlăturarea componentelor instabile, facilitează înlăturarea tijei și a cimentului diminuând riscul fracturilor intraoperatorii ale diafizei femurale.

Durata intervenției la endoprotezarea de reluare și, în deosebi, în cazurile reluării ambelor componente a fost mai lungă și cu o sângerare mai voluminoasă în comparație cu protezările primare. În perioada postoperatorie precoce, la 2 pacienți, din cauza insuficienței musculaturii periarticulare, a survenit luxația capului protezei. Ambele cazuri au fost reduse închis, membrul operat fiind imobilizat pentru 4 săptămâni în poziția de abducție în botina antirotatională. Recuperarea ulterioară la acești pacienți a decurs în mod obișnuit. Într-un caz după reluarea femurală s-a dezvoltat o complicație septică profundă care a necesitat înlăturarea protezei fiind apreciat drept nesatisfăcător. Rezultatul funcțional în cazul reluărilor componentului femural la un recul mediu de 83 de luni s-a dovedit a fi de 16 puncte în 3 cazuri, de 15 puncte în 4 cazuri și de 8 puncte într-un caz.

Trebuie menționat că eficacitatea endoprotezării de reluare a șoldului, cu o medie de urmărire de 73 de luni, este mai modestă în comparație cu cea a artroplastiei primare, dar înregistrează o îmbunătățire considerabilă a funcționalității șoldului și calității vieții pacientului în comparație cu perioada înainte de reluare. La pacienții fără complicații septice a fost înregistrată o majorare a mediei scorului Merle D'Aubigne de la 10 puncte preoperator la 15 postoperator și scorul Harris, respectiv, de la 28 la 85 de puncte. Deși, la recul mic rezultatele artroplastiilor de reluare a șoldului apar încurajătoare, pentru concluzii mai ample despre eficacitatea metodelor de reluare folosite în această lucrare sunt necesare investigații la un recul mai mare de timp.

Rezultate. În perioada postoperatorie precoce, la 2 pacienți după reluare s-au dezvoltat complicații septice profunde, la care a fost efectuată rerealuarea cu

înlăturarea protezei, transplantelor osoase și a cimentului cu coaptarea femurului proximal în cotil, asanarea și drenarea aspirativă a cavității restante și menținerea pacientului la regim de pat până la vindecarea plăgii și dispariția sindromului algic. La 1 din acești pacienți, la care după ablația protezei infectate și a materialului plastic au fost înregistrate pierderi considerabile de capital osos a cotilului și, în deosebi, a femurului proximal, a fost aplicată tracțiune scheletică continuă cu șoldul în extensie pentru o perioadă de 6 săptămâni. Preluarea sprijinului la acești pacienți a fost permisă după dispariția sindromului algic, tonifierea musculaturii șoldului și refacerea radiologică a capitalului osos. Luxația capului protezei, survenită la 2 pacienți pe parcursul primelor 10 zile, a fost redusă cu anestezie generală și miorelaxare, membrul operat fiind imobilizat pentru 4 săptămâni în poziția de abducție în botina antirotațională.

Rezultatele funcționale ale endoprotezării de reluare a șoldului cu o medie de urmărire de 83 de luni, sunt mai modeste în comparație cu cele ale artroplastiei primare. Dar se înregistrează o îmbunătățire considerabilă a funcționalității șoldului și calității vieții pacientului în comparație cu perioada precedentă reluării, fiind însoțită de o majorare a mediei scorului Harris de la 28 în preoperator la 85 postoperator.

Discuții. Avantajele, dezavantajele și indicațiile către diferitele metode de fixare a componentelor în artroplastia de reluare rămân controversate. Actualmente există două opțiuni de bază valabile pentru revizia acetabulară-fixarea biologică și cea nebiologică a noului component [3,4,11].

Fixarea nebiologică se referă la metodele de reconstrucție care obțin stabilitatea componentului acetabular fără necesitatea de osteointegrare între osul acetabular gazdă și cupa protetică. Fixarea biologică se referă la orice opțiune chirurgicală, care necesită contact direct al implantului cu osul gazdă și osteointegrarea acestuia pentru o fixare pe termen lung. Conform statisticilor existente, rezultatele reviziei acetabulare par a fi mai bune cu fixare biologică, din care motiv folosirea componentelor necimentate devine o metodă de elecție pentru majoritatea reviziilor acetabulare [2,3].

Pentru a face capitalul osos dispărut și pentru a îmbunătăți gradul de fixare a noului component acetabular, deziderate necesare pentru osteointegrare și posibilă reluare în caz de destabilizare ulterioară, singura cale argumentată rămâne refacerea pierderilor de capital osos prin diferite metode de plastic osos.

Spre deosebire de unele transplantate, care pentru a fi utile trebuie să fie viabile, transplantul osos își poate îndeplini rolul și când este utilizat în stare neviabilă. Actualmente, osul poate fi conservat prin di-

ferite metode, care chiar dacă nu asigură viabilitatea transplantului, îi modifică structura antigenică, făcându-l mai compatibil.

În funcție de proprietățile sale biologice și de impactul asupra procesului de regenerare reparatorie, transplantatele osoase sunt împărțite în mai multe grupe: cu proprietăți osteogene, osteoinductive, osteoconductive sau combinate.

Proprietățile osteoinductive sunt considerate atunci când celulele grefei îi prelungesc activitatea de sinteză și multiplicare în locul implantării. Acest fenomen poate fi întâlnit la autogrefele vascularizate sau la unele din celulele autogrefelor spongioase, care își pot păstra viabilitatea în locul implantării. Se consideră că celulele situate la o adâncime de până la 0,1-0,3 mm de la suprafața autogrefei se hrănesc prin difuziune și supraviețuiesc.

Proprietățile osteoinductive sunt determinate de substanțele chimice, biologice active ale grefei osoase, care se elimină la locul implantului. Una dintre cele mai active substanțe eliminate de acestea, este considerată proteina osteomorfoiductivă, concentrația căreia devine majorată în osul demineralizat.

Proprietățile osteoconductive sunt asigurate de posibilitatea pătrunderii țesutului osos în porii și neregularitățile de suprafață ale implantului [2].

În protezarea de prima intenție material osteoplastic optimal este considerat capul femural înlăturat, iar în cele de reluare allotransplantatele morselate sau structurale din capul femural, condilii femurali, platoul tibial sau acetabulul integru.

Bazindu-se pe conceptul că fragmentele mici de alogrefa pot fi incorporate și remodelate mai ușor în structura osului gazdă, T.J.I.H Slof et al., 1996 au început utilizarea cu succes a alogrefelor morselate pentru repararea defectelor osoase întâlnite în revizia protezelor de șold.

Grefele morselate de proveniență auto sau allo-genă, de asemenea și cele structurate spongioase, nu posedă proprietățile mecanice necesare.

Pornind de la cele expuse, clinica a încercat o soluție nouă de reconstrucție a defectelor osoase periacetabulare în condițiile unei asigurări modeste a serviciului cu implanturi protetice de revizie și alogrefe spongioase structurate sau morselate. Aceasta constă în transformarea cu ajutorul alogrefelor corticale a defectelor segmentare în defecte cavitare, care, la rândul lor, sunt substituite cu grefa autologă morselată din creasta iliacă. Astfel, se poate obține un bun suport mecanic care asigură stabilitatea primară a noului component și substrat pentru refacerea ulterioară a defectelor osoase periacetabulare.

Concluzii

1. Chirurgia de reluare prezintă o tehnică chirur-

gicală grea, ce necesită un serviciu dotat și o echipă chirurgicală specializată.

2. Respectarea strictă a indicațiilor și tehnicilor chirurgicale recomandate pentru diferite tipuri de artroplastii de revizie, poate diminua dramatic numărul complicațiilor postoperatorii.

3. Evaluarea radiologică adecvată, obiectivizarea defectelor prezente, precum și clasificarea lor - ne ajută să optimizăm tactica chirurgicală a reviziei șoldului protezat.

4. Reconstrucția osoasă presupune aprecierea calității osului periprotetic, a tipului, mărimii și localizării pierderilor de capital osos, precum și analiza impactului acestora asupra stabilității primare a noilor componente protetice.

5. Date obținute în timpul planning-ului preoperator trebuie căutate și confirmate în timpul intervenției chirurgicale.

Bibliografie

1. Berry D.J., Muller M.E., *Revision arthroplasty using an atiprotusio cage for masive acetabular bone deficiency* J.Bone Jt. Surgery. - 1992.-V.74-B N. 6.- P. 711-715.

2. Bobyn J.D, Stackpool G.J, Hacking S.A, Tranzer M, Krygier J.J., *Characteristics of bone ingrowth and inter-*

face mechanics of a new porous tantalum biomaterial //J. Bone Joint Surg Br 1999; 81(5): 907- 914.

3. D'Antonio J.A., *Periprosthetic bone loss of the acetabulum: Classification and management.* Orthop Clin North Am 1992; 23: 279-290.

4. Grose A., Zelicof S.B. Osteolysis, Orthopedic Knowledge Update, *Hip and Knee Reconstruction 3*, Bone and Joint decade 2002 USA, p. 521-528.

5. Jones CP, Lachiewicz PF., Factors influencing the longterm survival of uncemented acetabular components used in total hip revisions / J.Bone Joint Surg. Am 2004, nr. 86, p. 342-347.

6. Letournel E., Judet R: Fractures of the Acetabulum-Berl in, 1981.

7. Paprosky G.W., *Classification des defects osseux-Maitrise ortopedique* nr.28, 1993, p.12-14.

8. Sporer S.M., Paprosky W.G., Berry D.J., *Hip Revision.* OKU:Hip and Knee Reconstruction 3, AAOS, USA 2006, pp. 4457-4474.

9. John J. Callaghan, The adult hip, *Revision of the femoral component: extensive coating*, 2008, p.1428-1438.

10. Jau R. Lieberman et.al., Advanced reconstruction - Hip, *Uncemented acetabular revision*, 2008, p.317-327.

11. Craig J.Della Valle, Istructinal Course Lectures, *Revision total hip arthroplasty*, First edition, 2013, p. 307-359.

DIVERSE

**ROLUL MODIFICĂRILOR CERULOPLASMINEI ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ
A INFECȚIEI CHIRURGICALE ACUTE LA COPIL**

**Dr. hab. în med., prof. univ., academician Eva Gudumac, Dr. Ina Revenco,
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică a Universității de Stat
de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
(Șef Catedră - dr. hab. în med., prof. univ., academician al AȘM,
Om Emerit – Eva Gudumac)**

(eva.gudumac@usmf.md) 069128177

Rezumat

Autorii articolului prezintă rezultatele cercetării Ceruloplasminei în serul sanguin pe un lot de 100 copii în vârstă de 0-7 ani, cu infecție chirurgicală acută, efectuată în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Nivelul acestui marker biochimic poate fi utilizat ca criteriu de diagnostic în evaluarea gravității procesului acut, precum și în prognosticul dezvoltării complicațiilor.

Cuvinte-cheie: infecția chirurgicală acută, markeri biochimici, criterii de diagnostic

Summary. The role of changes of ceruloplasmine in clinical evolution of acute surgical infection

The authors present the results of estimate of Ceruloplasmine in blood serum at 100 patients in the age of 0-7 years with acute surgical infection performed in the National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery „Natalia Gheorghiu”. Levels of biochemical markers listed above may be used as a diagnostic criterion in assessing the nature and degree of activity of the disease process, prognosis of the disease, chronic, complications.

Key words: surgical infection, biochemical markers, diagnostic criterion

Резюме. Роль изменений церулоплазмينا в клинической эволюции острой хирургической инфекции

Авторы представили результаты исследования уровня церулоплазмينا в сыворотке крови у 100 пациентов в возрасте 0-7 лет с острой хирургической инфекции, поступивших в Национальный Научно-практический Центр Детской Хирургии „Natalia Gheorghiu”. Уровень данных биохимических маркеров могут использоваться как диагностический критерий в оценке тяжести болезни, так и в прогнозе развития осложнений.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, биохимические маркеры, диагностические критерии

Actualitatea temei: Infecția acută chirurgicală suscită un interes din ce în ce mai mare în ultimii ani datorită frecvenței lor majore, a unui număr apreciabil de complicații și decese. Chirurgii cu preocupări în domeniul infecției chirurgicale au început să stăpânească mai bine tehnicile de diagnostic și tratament medico-chirurgical cu utilizarea strategiilor de terapie antiendotoxină, anticitochine și contra altor mediatori, terapie antioxidantă, antiproteaza, terapia hemodinamică, decontaminarea selectivă a tractului digestiv, plasmafereza [13]. Totuși foarte multe subiecte, legate de stările infecțioase acute rămân nerezolvate și constituie o temă majoră, de o mare actualitate. Statisticile arată că la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale necesare la timpul oportun, dacă este respectat conceptul unitar fiziopatologic, suportul biochimic atunci rezultatele terapeutice sunt pozitive [8,10].

Una din infecțiile chirurgicale acute, frecvent întâlnite la copil este pneumonia bacteriană distructivă, care are o frecvență de 15-30% din totalul pneumoniilor la copii și circa 47-52% în structura afecțiunilor septico-purulente. Ponderea lor în structura letalității bolnavilor cu afecțiuni septico-purulente oscilează între 3-50% [4,8,10]. Afectarea inflamator-purulentă a pulmonilor și a pleurei rămâne o patologie frecvent răspândită, în care endotoxicoza de rând cu insuficiența respiratorie și cardiovasculară fac deseori prognosticul discutabil. Chiar dacă s-au înregistrat succese în tratamentul pneumoniilor distructive, mortalitatea lor constituie 1,6-15,6%, iar în formele grave atinge nivelul de 54% [5,10].

Pe locul doi se plasează osteomielite acută hematogenă, boală caracteristică organismului în creștere [9]. Deși, mortalitatea s-a redus cu 1-2% cazuri, supurațiile cronice, recidivele lasă amprente grave pe

viață, în peste 15% cazuri [9, 10]. Rămâne un subiect nerezolvat diagnosticul și tratamentul osteomielitei hematogene acute la copiii de vârstă fragedă. Formele atipice a osteomielitei hematogene acute la copil cauzează un procent mare a erorilor de diagnostic, aproximativ în 33-60% din cazuri [3,9,11]. Chiar dacă în tratamentul osteomielitei hematogene acute se utilizează metode chirurgicale adecvate, prognosticul rămâne rezervat.

Un alt subiect, conform datelor din literatura de specialitate este peritonita acută care asociază modificări importante ale organismului în creștere [5]. Printre factorii vulnerabili implicați în etiopatogenia peritonitei sunt endotoxinele, metaboliții bacterieni, enzimele, substanțele biologic active etc. [9,13]. Substanțele catabolismului modificat sporesc tulburările microcirculatorii, hipoxia tisulară, acidoza metabolică, care, în ultimă instanță, cauzează insuficiența multiorganică, blochează sistemele de detoxicare, de excreție și de imunoprotecție. Se instalează așa numitele „cercuri vicioase” ale endotoxicozei, care generează sindroame de intoxicații endogene, implicate cazual în 90-95% din evoluțiile letale ale acestor pacienți [1,6,10].

Conform datelor de ultimă oră, etiologia infecției chirurgicale acute suferă în continuu schimbări condiționate de creșterea numărului microbilor patogeni, a modificării greutatei lor specifice și a calității lor, înainte de toate a virulenței și rezistenței la preparatele antimicrobiene. Totodată s-au descoperit noi factori patogenici de gravitate (de exemplu mediatorii inflamatorii), noi tehnici de diagnostic, profilaxie, s-au creat noi speranțe de ameliorare a prognosticului prin noi concepte medico-chirurgicale. Problema eficacității terapiei etiotope a infecției chirurgicale acute a devenit destul de actuală în legătură cu creșterea rolului microflorei condițional patogene și a culturilor bacteriilor rezistente la chimioterapie [13]. Conform cercetărilor efectuate în ultimii ani, orice infecție chirurgicală acută fiind unitate nozologică primară sau complicație postoperatorie severă, deține un potențial evolutiv grav. S-a ajuns la concluzia că sistemele umorale joacă un rol decisiv în evaluarea terenului biologic al pacientului cu infecție chirurgicală acută și în evoluția complicațiilor. Analiza rezultatelor obținute prin examene biologice de rutină ale copilului cu infecție chirurgicală acută nu ne-au furnizat date concludente în stabilirea terenului imuno-biologic.

Scopul studiului: estimarea nivelului proteinei plasmatică – Cerulopasminei, în serul sanguin pentru aprecierea gradului de activitate a procesului patologic, evaluarea terenului biologic al pacientului cu infecție chirurgicală acută și evoluția complicațiilor.

Material și metode: Explorările au fost efectu-

ate la 100 de copii în vârstă de 0-7 ani examinați și tratați în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, la cele cinci etape clinico-evolutive la internare, I-zi postoperator, V-zi postoperator și la externare fiind comparate cu lotul martor de copii practic sănătoși. S-au examinat trei grupuri de pacienți cu infecție chirurgicală acută. Primul lot l-au constituit 62 de pacienți cu pneumonie bacteriană distructivă, al II-lea lot – 20 pacienți cu osteomielită hematogenă acută, al III-lea lot – 18 pacienți cu peritonite acute de diversă geneză.

Rezultate și discuții: Cerulopasmina – este glicoproteina polifuncțională ce transportă cuprul în plasmă, posedă proprietăți prooxidante și antioxidante. Această proteină este sintetizată în ficat (în hepatocite) și apoi secretată în sânge. Aproximativ 80-90% din cantitatea de Cupru circulant este legată de ceruloplasmină, restul fiind legat mai lax de albumină și aminoacizi. Rolul ei este de a transporta ionii de Cupru, participând în reglarea eritropoezei, inhibă peroxidarea lipidelor provocată de ferul anorganic și acidul ascorbic, îndeplinind funcții antioxidante. Din patul sanguin ceruloplasmina extrage diverse produse toxice, le detoxifică, stimulează eritropoeza, imunitatea. Joacă un rol cheie atât în inactivarea speciilor incomplet reduse ale oxigenului eliberate în cadrul fagocitozei, cât și în prevenirea oxidării peroxidice a membranelor fosfolipidice ale celulelor distruse. Fixarea și eliminarea din organism a produselor necrotice este realizată prin intermediul proteinelor transportoare plasmatică: ceruloplasmina, haptoglobina, proteina C reactivă etc. Eliminarea se face pe cale biliară [2,7,12].

Pe lângă transportul Cuprului, ceruloplasmina mai deține următoarele funcții:

- oxidarea Fe^{2+} în Fe^{3+} care permite transportul fierului de către Transferină;
- oxidarea acidului ascorbic, epinefrinei, norepinefrinei;
- extragerea din sânge a substanțelor toxice și detoxifierea lor;
- stimulator al eritropoezei și imunității;
- oxidarea catecolaminelor și serotoninei (rezultate in vitro);
- acțiune antioxidantă, prevenind oxidarea lipidelor din membrana celulară;
- acțiune antiinflamatoare, prin inhibarea histaminazei serice [6,7].

Semnificație clinică: Nivelul acestei proteine în plasmă rămâne stabil pe parcursul vieții, cu excepția perioadei neonatale (la nou-născut și sugar nivelurile de ceruloplasmină sunt cu aproximativ 50% mai mici). Deficiență congenitală de ceruloplasmină duce la defecte ale creierului și ficatului. Printre cauzele dobândite de concentrații reduse de ceruloplasmină

se numără sindroamele însoțite de pierderi de proteine și insuficiență hepatică [2,7].

Valoarea medie a ceruloplasminei serice (norma 296,14±17,38 mg/l) la pacienții cu pneumonie distructivă luați în studiu a constituit în medie la internare 400,50±28,30 (p<0.01), în I zi postoperator 399,80±51,70 (p>0.05), la a V zi postoperator 359,40±47,70 (p>0.05), la externare 352,76±32,83 (p>0.05).

Valoarea medie a ceruloplasminei serice (norma 296,14±17,38 mg/l) la pacienții cu osteomieliță hematogenă acută luați în studiu a constituit în medie la internare 407,23±29,90 (p<0.01), în I zi postoperator 433,69±53,36 (p<0.05), la a V zi postoperator

419,06±31,25 (p<0.01), la externare 402,54±28,34 (p<0.01).

Valoarea medie a ceruloplasminei serice (norma 296,14±17,38 mg/l) la pacienții cu peritonită acută luați în studiu a constituit în medie la internare 396,30±27,20 (p<0.01), în I zi postoperator 339,48±49,78 (p<0.05), la a V zi postoperator 352,76±32,83 (p<0.05), la externare 371,44±28,91 (p<0.05).

În figura 1 sunt prezentate rezultatele obținute pentru fiecare patologie în comparație cu lotul de control. Rezultatele studiului denotă diferențe semnificative a nivelului ceruloplasminei serice la pacienții cu infecție chirurgicală acută: la internare și după inter-

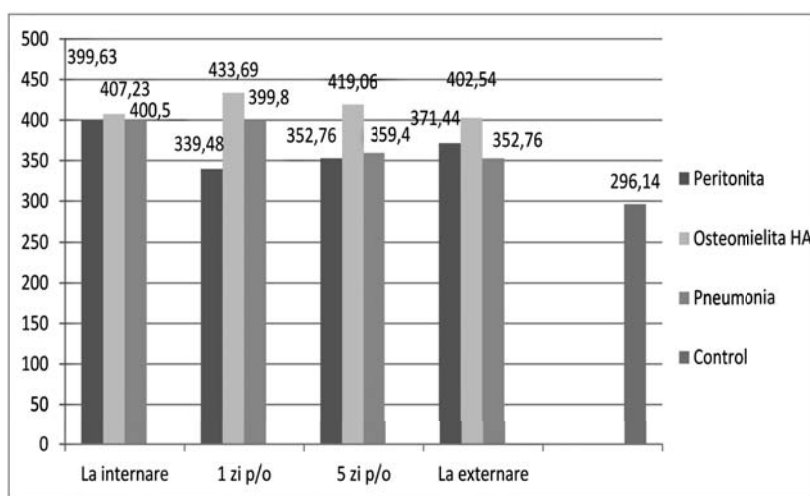


Figura 1. Valorile medii a Ceruloplasminei serice în loturile de cercetare în dinamică (mg/l)

Tabelul 1

Indicii Ceruloplasminei în lotul de pacienți cu pneumonie bacteriană distructivă acută

Indicii studiați	Grupele de pacienți				
	martor	la internare	I zi p/o	V zi p/o	la externare
CP (mg/l)	296,14±17,38 (100%)	400,50±28,30 (135%)	399,80±51,70 (135%)	359,40±47,70 (121%)	352,76±32,83 (120%)
p		<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

Tabelul 2

Indicii Ceruloplasminei în lotul de pacienți cu osteomieliță hematogenă acută

Indicii studiați	Grupele de pacienți				
	martor	la internare	I zi p/o	V zi p/o	la externare
CP (mg/l)	296,14±17,38 (100%)	407,23±29,90 (138%)	433,69±53,36 (147%)	419,06±31,25 (142%)	402,54±28,34 (136%)
p		<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

Tabelul 3

Indicii Ceruloplasminei în lotul de pacienți cu peritonită acută

Indicii studiați	Grupele de pacienți				
	martor	la internare	I zi p/o	V zi p/o	la externare
CP (mg/l)	296,14±17,38 (100%)	396,30±27,20 (134%)	339,48±49,78 (115%)	352,76±32,83 (120%)	371,44±28,91 (126%)
p		<0.01	>0.05	>0.05	<0.05

venția chirurgicală, deoarece ceruloplasmina constituie un reactant al fazei acute. Mărirea concentrației ceruloplasminei au fost semnalate pe parcursul celor V etape clinico-evolutive, ceea ce este caracteristic proceselor inflamatorii acute, în comparație cu lotul martor.

Concluzii:

1. Modificările concentrației markerilor biochimici, în special a ceruloplasminei, sunt condiționate de intensitatea și gradul de acutizare a proceselor inflamatorii, deoarece ceruloplasmina face parte din "reactanții fazei acute". Majorarea concentrației ceruloplasminei are un caracter compensator și de protecție a organismului la acțiunea factorului microbial și inflamator.

2. Toți pacienții cu infecție chirurgicală acută, luați în studiu au reprezentat diferite grade ale procesului inflamator și au necesitat un tratament de stimulare a sistemului de apărare contra efectelor nocive ale peroxizilor.

3. Nivelul ceruloplasminei poate fi folosit ca criteriu de diagnostic în aprecierea caracterului și gradului de activitate a procesului inflamator, prognosticului, evoluției bolii, cât și posibilitățile de asociere a complicațiilor.

Bibliografie

1. Alonso de Vega J.M., Diaz J., Serrano E., Carbonell L.F. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit. Care Med., 2002 Aug., 30(8):1782-1786.

2. Dobrița V.P., Boterașvili N.M., Dobrița E.V. Imunomodulatorii moderni în practica clinică medicală: Indicații metodice pentru medici: Politehnica, 2001, p. 251.

3. Gudumac E., Andronic N. Conținutul ceruloplasminei în serul sangvin la copiii cu sepsis. Tezele conferinței științifice anuale (25-27 mai 1993), Chișinău, 1993, p.400.

4. Gudumac E.M., Babuci V. Boli chirurgicale ale copilului. Chișinău. 2004. p.195.

5. Gudumac E.M., Babuci V. și coaut. Pneumoniile bacteriene distructive acute la copii. Chișinău. 2001, p. 20.

6. Lebedev V.V., Problemele patogenezei și terapiei dereglărilor ale sistemului imun, 2002.- vol.1, p. 6-35.

7. Mihaescu G. Imunologie și imunochimie. București: Editura Universității. 2001, p. 68.

8. Spânu A. Chirurgie. Chișinău, 2000, p.736.

9. Zamfir T. și coaut. Osteomielita. Chirurgie viscerală, Urologie și Ortopedie pediatrică. București 1996. p.379-389.

10. Баиров Г.А., Рошаль К.М. Гнойная хирургия детей, М. мед. 1991, с.113-114.

11. Биезинь А.П. Диагностика хирургических заболеваний органов грудной и брюшной полости у детей. Медицина 1971, 26 с.

12. Гудумак Е., Радилов В. и соавт. Клиническое значение исследования системы иммунитета у детей с гнойными перитонитами. Акт. вопр. теоретич. и клинич. мед. Кишинёв, 1989, 240-245 с.

13. Минаев С. В. Использование ферментных препаратов в детской абдоминальной хирургии (клинико-экспериментальное исследование) Диссертация кандидата медицинских наук. Москва. 2006.

14. Насонов Е. Л. - Перспективы лабораторной диагностики хронических воспалительных и аутоиммунных болезней человека. - Рос. мед. вестн. - 2001. - № 3. -20-26 с.

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПОЧЕК (ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Цыбырнэ И.В., Андреев В.Н., Безу Г.Г.

Государственный Университет Медицины и Фармации
им. Николае Тестемицану

Rezumat. Evaluarea expertă a determinării posibilităților și capacității de muncă limitate în afecțiunile renale (glomerulonefrita acută și cronică, insuficiența renală cronică)

Prezentăm o trecere în revistă, la un nivel științific contemporan, a problemelor de incidență, cauzelor, clasificării, tabloului clinic cu formele și variantele de dezvoltare, complicațiilor și diagnosticării glomerulonefritei, inclusiv diagnosticul diferențiat. Măsurile de reabilitare în formele acute, subacute și cronice, în acutizări și complicații, observarea bolnavilor ținuți la evidență sunt discutate. Determinarea posibilităților și capacității de muncă limitate ce durează o perioadă scurtă sau îndelungată până la stabilirea gradului, indicații pentru angajarea în câmpul muncii cu condiții modificate a celor cu glomerulonefrită difuză acută, subacută și cronică sunt examinate.

Cuvinte-cheie: glomerulonefrită difuză cronică, subacută, acută, etiologie, patogeneză, tablou clinic, diagnostic, reabilitare, angajare în câmpul muncii

Summary. Expert Assessment of Determining Limited Potentialities and Working Capacities in Renal Diseases (acute and chronic glomerulonephritis, chronic renal failure)

This is a survey of literature that treats, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification, clinical picture with the forms and variants of the disease development, complications and diagnosis of glomerulonephritis, including the differential one. The rehabilitation measures in acute, subacute and chronic forms, in exacerbations, complications, the patients, repeated follow-up examinations and observation are discussed. The determination of limited potentialities and working capacities lasting for short and long periods of time up to the determination of the degree of incapacity for work, indications for employment, though with changed working conditions, of those with acute, subacute and chronic diffuse glomerulonephritis are treated.

Key words: acute, subacute, chronic, glomerulonephritis, etiology, pathogenesis, diagnosis, rehabilitation, employment.

Обзор литературы

Актуальность изучения различных вопросов нефрологии определяется значительным удельным весом заболеваний почек в общей структуре заболеваемости терапевтических больных (Е.М.Тареев, 1958, 1972; А.Я.Ярошевский, Б.Б.Бондаренко, 1982). Среди различных заболеваний почек наибольшее клиническое и социальное значение имеет диффузный гломерулонефрит.

Например, хронический диффузный гломерулонефрит (ХДГН) составляет около 1-2% от всех терапевтических заболеваний (В.М.Гантмахер, Н.К.Зуфарова, 1982) и много больных погибает от почечной недостаточности и значительная их часть в возрасте до 60 лет.

Однако, удельный вес инвалидности обусловленной ХДГН в структуре первичной инвалидности сравнительно невысок.

Классификация

По нозологическому принципу различают: первичный и вторичный (при системных и других заболеваниях) диффузный гломерулонефрит; по течению-острый, подострый и хронический; по клиническим проявлениям-изолированный мочевого синдром с гематурическим вариантом (латентная форма), нефротический, гипертонический, смешанный; по морфологическому принципу-пролиферативный (3-5%), экстракапиллярный (2-3%), мембранозный (10-20%), мембранозно-пролиферативный (10-15%), мезангиально-пролиферативный (20-25%) и фибропластический-исход любой формы; по остроте – обострение редкое (1 раз в 5 лет), частое (ежегодно), непрерывно-рецидивирующее, ремиссия.

Острый диффузный гломерулонефрит (нефритический синдром)

Острый диффузный гломерулонефрит (ОДГ) это двухстороннее воспаление почек с преимущественным поражением клубочкового аппарата с последующим вовлечением в процесс интерсти-

ция, инфекционно-иммунной природы, всех возрастов, но чаще детского и молодого.

Этиология, патогенез

Этиология и патогенез гломерулонефрита остаются не до конца решенными. Е.М.Тареев (2005) в этиологии нефритов большое значение придавал разнообразию неинфекционных факторов: лекарствам-анальгетикам; антибиотикам; нестероидным противовоспалительным препаратам (М.М. Батюшин и соавт., 2008 при длительном приеме анальгетика – метамизола наблюдали развитие изменений со стороны почек, De Waal I.R. et al., 2011 у 3 пациентов во время приема омепразола методом пункционной биопсии выявляли тубоинтерстициальный нефрит и т.д.); окружающий среде-свинец, кадмий; злоупотреблению алкоголем; химическим веществам; вакцинам, сывороточному белку (К.Като et al., 2011 в эксперименте у мышей вызывали гломерулонефрит введением внутрибрюшинно большого количества белка); пищевым продуктам при индивидуальной непереносимости и т.д.

Однако доминирующее место в этиологии нефритов в наши дни занимает инфекционная причина.

Так, в 90% случаев возникновению ОДГ предшествует вспышка инфекционного процесса (острая ангина, обострение хронического декомпенсированного тонзиллита, реже - катар верхних дыхательных путей, отиты, синуситы, оральная инфекция, пневмония, скарлатина и др.). Среди возбудителей инфекции большая роль принадлежит бета-гемолитическому стрептококку группы А, 12 и 4. Кроме стрептококковой инфекции развитию ОДГ может предшествовать стафилококковая, пневмококковая (S.H.Nasr et al., 2011 методом почечной биопсии выявляли гломерулонефрит у пожилых людей после перенесенной пневмонии), вирусная инфекция (вирусы гепатита В,С, Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, ВИЧ-инфекция), кишечная палочка, австралийский антиген, грибки (S.M.Bagnasco et al., 2012 в пере-

саженной почки со сниженной функцией методом биопсии обнаружили кандид *Albicans*).

Доказательством инфекционной природы возникновения ОДГН является также выявление антител ко многим вышеприведенным возбудителям в самой ткани почек, австралийского антигена в составе иммунного комплекса и т.д.

В патогенезе ОДГН экзогенные, а в некоторых случаях и эндогенные антигены (при волчаночном гломерулонефрите), вызывают повреждение клубочков, в результате чего они приобретают антигенные свойства и при соответствующей (повышенной) реактивности макроорганизма и возможно генетической обусловленности (слабости), начинают вырабатывать аутоантитела. Образующие иммунные комплексы антигена с антителом могут некоторое время циркулировать в крови, затем попадая в клубочки, начинают фильтроваться, застревают в клубочковом фильтре и откладываются вдоль гломерулярных базальных мембран, вызывая их повреждение. Далее сама базальная мембрана клубочка, т.е. сама стенка капилляра, становится также антигеном и вырабатываются антитела против самих мембран. Иммунные комплексы (V.Raission et al., 2011 при остром диффузном тубулоинтерстициальном нефрите методом биопсии с последующим гистологическим и иммунофенотипическим исследованием выявляли иммунные комплексы у 25 из 30 наблюдаемых больных) вызывают нарушение микроциркуляции (агрегация тромбоцитов, микротромбозы, микронекрозы) и в дальнейшем развивается базальное реактивное воспаление стенки капилляров. При гистологическом исследовании в конце недели с момента заболевания обнаруживается диффузная пролиферация всех петель капилляров каждого клубочка и скопление лейкоцитов в просвете капилляров. При электронной микроскопии в базальной мембране выявляются иммунные комплексы.

Клиника, диагноз, дифференциальный диагноз

Заболевание протекает в двух синдромах: развернутого – отеки, гипертензия, гематурия и др. и изолированного – только мочевого синдром.

В настоящее время изолированный синдром встречается чаще чем развернутый.

Тенденция к снижению во всем мире острого диффузного гломерулонефрита в развернутой форме, по-видимому, обусловлена внедрением в клиническую практику антибиотиков, активным выявлением и лечением у больных хронических очагов инфекции, изменением реактивности организма и др.

В клинике ОДГН могут быть осложнения:

сердечно-сосудистая недостаточность, эклампсия, анурия и выраженная азотемия. При значительном повышении артериального кровяного давления может развиваться эклампсия – головные боли, рвота, возбуждение, кратковременная потеря зрения, потеря сознания и появление судорог. Приступ длится 3-5 мин. Может повториться. В настоящее время в связи с применением гипотензивных и мочегонных средств эклампсия представляет большую редкость.

При длительной олигурии и анурии может повыситься остаточный азот крови до выраженной азотемии.

Так, В.М. Ермоленко и соавт. (2005) при идиопатическом остром тубоинтерстициальном нефрите с увеитом наблюдали во время болезни у 63 летней больной с олигурией повышение уровня креатинина до 1,9 ммоль/л., мочевины до 59 ммоль/л.

В дифференциальной диагностике вызывают трудности между острым нефритом и обострением хронического нефрита, злокачественным вариантом гипертонической болезни, острым пиэло-нефритом.

При хроническом нефрите наблюдаются стойкая артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца, изменение глазного дна, анемия, нарушение функции почек и т.д.

Наиболее информативным методом дифференциальной диагностики между острым нефритом и обострением хронического нефрита является пункционная биопсия. Для злокачественного течения гипертонической болезни характерны: высокое стойкое повышение артериального давления, особенно диастолического, гипертрофия левого желудочка сердца, отклонение ЭКГ влево, значительные изменения глазного дна и рано нарушается функция почек. Острый пиэлонефрит отличается от острого гломерулонефрита наличием лихорадки, ознобов, болями в пояснице и дизурическими расстройствами. Артериальное давление нормальное, отеки отсутствуют, в моче преобладают лейкоциты над эритроцитами и т.д. У взрослых больных ОДГН в 40% случаев переходит в хроническую форму.

Реабилитационные мероприятия

Больные острым диффузным гломерулонефритом подлежат госпитализации с соблюдением постельного режима, с назначением соответствующей диеты и медикаментозной терапии. Постельный режим необходим до полного исчезновения отеков, нормализации кровяного давления, уменьшения гематурии и протеинурии, уровня остаточного азота и т.д. В диете больных следует

ограничить содержание поваренной соли, жидкости и временно белка.

После исчезновения отеков и нормализации кровяного давления назначают полноценное питание с ограничением поваренной соли. Медикаментозная терапия сводится к назначению: антибиотиков с минимальной нефротоксичностью для воздействия на микробную флору, послужившую первичным источником сенсibilизации; иммунодепрессантов (патогенетическая терапия) для воздействия на иммунное звено – димедрол, супрастин, препараты кальция, глюкокортикоиды, цитостатики, аскорбиновая кислота и др. (некоторые авторы считают, что кортикоиды, цитостатики показаны лишь при ОДГН с затяжным течением); антикоагулянтов и антиагрегантов – на гиперкоагуляцию; нестероидных противовоспалительных препаратов; гипотензивных при гипертонии; диуретиков при отеках; аминокaproновой кислоты при выраженной гематурии; сердечных гликозидов при сердечно-сосудистой недостаточности; гемодиализ при повышенном уровне остаточного азота в крови и т.д.

После стационарного лечения и выздоровления в поликлинических условиях больные, перенесшие острый гломерулонефрит, должны находиться под диспансерным наблюдением семейного, участкового врача терапевта не менее одного года и в течение 2 лет с дефектом выздоровления. С целью профилактики перехода ОДГН в ХДГН больные освобождаются от нервного и тяжелого физического труда, работы на открытом воздухе, в сырых и холодных помещениях (профилактика переохлаждения), в ночную смену. Рекомендуются придерживаться соответствующего питания - ограничение поваренной соли до 6 г. в сутки, отказ от острых блюд, экстрактивных веществ, алкогольных напитков и т.д. Улучшает прогноз перехода острого гломерулонефрита в хронический своевременная радикальная санация хронических очагов инфекции (удаление кариозных зубов, тонзиллэктомия при декомпенсированном тонзиллите и др.). Первый месяц следует еженедельно делать общий анализ мочи, измерять артериальное кровяное давление и следить за общим самочувствием. На 2-3 месяце контроль повторяют дважды в месяц. В последующие месяцы контроль осуществляется один раз в месяц. У больных с дефектом выздоровления контроль продолжается два года ежемесячно.

Все интеркуррентные инфекции (грипп, катар верхних дыхательных путей и др.) на протяжении года после перенесенного ОДГН требуют лечения антибактериальными препаратами с назначением

постельного режима, витаминов, антигистаминных препаратов и обязательного исследования мочи (общий анализ), артериального кровяного давления.

Профилактика ОДГН заключается в предупреждении острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, в своевременной и полной санации очагов хронической инфекции любой локализации. Во всех случаях острой ангины, обострений отита, гайморита, хронического декомпенсированного тонзиллита, острого катара верхних дыхательных путей, гриппа и т.д. следует проводить соответствующее лечение и исследование мочи (общий анализ) как на фоне, так и после заболевания на 7-10 день, ограничить прием поваренной соли, принимать витамины, препараты кальция, особенно лицам склонным к аллергическим реакциям, не употреблять лекарств если есть другая терапия, а если необходимо принимать лекарства, то их следует ограничить меньшими количеством и дозами, с осторожностью подходить к введению вакцин, сывороток, к приему недоброкачественных пищевых продуктов и т.д.

Общая продолжительность временного ограничения возможностей и трудоспособности при ОДГН должна быть не менее 2-4 мес.

Наибольшие затруднения в оценке ограничения возможностей и временной нетрудоспособности встречаются у лиц, у которых выздоровление наступило с дефектом - незначительная гематурия, протеинурия. Возможно, таким больным целесообразно и продление больничного листа. Однако, продолжительность ограничения возможностей и временной нетрудоспособности у больных с ОДГН окончательно в Молдове решает Консилиум.

Подострый диффузный гломерулонефрит

Подострый диффузный гломерулонефрит (ПДГН) характеризуется экстракапиллярным процессом, при котором одновременно имеются распространенное канальцевое интерстициальное поражение и фибриноидный некроз клубочков и артериол.

Считают, что злокачественное течение обусловлено состоянием реактивности организма и активностью иммунологических нарушений. Характерна триада течения ПДГН: нефротический синдром, артериальная гипертония и почечная недостаточность.

В нефротическом синдроме – олигурия, значительная протеинурия (более 3,5 гр. белка в сутки), гематурия, цилиндрурия, азотемия. В крови резко снижено содержание белка, высокий уровень

диастолического артериального давления, значительные изменения глазного дна, анемия.

Сроки временного ограничения возможностей и трудоспособности составляют около 4 месяцев. Учитывая неблагоприятный прогноз больных следует направлять на Консилиум для определения степени ограничения возможностей, трудоспособности.

Хронический диффузный гломерулонефрит

Хронический диффузный гломерулонефрит (ХДГН) может развиваться непосредственно из ОДГН. В 30-50% случаев имеет место первично-хроническое начало развития заболевания (Е.М.Тареев, 1958, 1969, 1978; А.Я.Ярошевский, 1990), а по данным Б.Б.Шулутко, А.Н.Ратнер (1990), в 98% случаев ХДГН начинается сразу как хроническое заболевание.

Этиология, патогенез

Этиология и патогенез ХДГН аналогичны таковым как при ОДГН. Однако на стадии хронического диффузного гломерулонефрита, наряду с иммунным, добавляются и неиммунные механизмы-ишемия, повышение внутривенного давления, токсическое канальцевое действие фильтрующего белка, способствующие прогрессированию болезни. Если механизмы самозащиты клубочков перестают быть активными то формируется и нарастает гломерулосклероз (Н.А.Мухин, 2005). Н.В.Чеботарева и соавт (2008) считают, что гладкомышечный α -Актин, как морфологический маркер, способствует прогрессированию и развитию фиброза почек у больных с ХДГН.

На основании результатов пункционной биопсии и принципов функциональной морфологии, В.В.Серов (1968) и другие в ДГН выделяют основные формы: пролиферативную, экстракапиллярную, мезангиально-пролиферативную, мембранозную, мембранозно-пролиферативную, фибропластическую и др.

Клиника, диагноз, дифференциальный диагноз

В зависимости от тех или иных клинических проявлений выделяют четыре синдрома: изолированный мочевого (латентная форма), нефротический, гипертонический и смешанный.

Каждый из этих синдромов имеет два периода: компенсации почечных функций и декомпенсации - хроническая почечная недостаточность. Обострение всех синдромов ХДГН чаще отмечается при вспышках очаговых инфекций, интеркуррентных заболеваний и переохлаждения.

Изолированный мочевого синдром (латентная форма)

Изолированный мочевого синдром проявля-

ется мочевым синдромом в виде протеинурии, эритроцитурии, цилиндрурии. Отсутствуют повышение кровяного давления, глазное дно не изменено, азотемии нет, концентрационная функция в норме и т.д. Эта форма длительное время протекает скрытно без существенных нарушений функции почек. Может быть гематурический вариант течения латентной формы. Важную роль в диагностике играют клинические, лабораторные, рентгенологические, инструментальные, гистологические и др. методы исследования.

Нефротический синдром

Нефротический синдром чаще встречается у детей, характеризуется отеками больше на лице с выраженной протеинурией до 3-5г. в сутки приводящей к гипопроотеинемии крови, цилиндрурии, липидемии и др. Однако концентрационная и азотовыделительная функции почек в течение долгого времени остаются ненарушенными.

Нефротический синдром следует дифференцировать с нефротическим синдромом при амилоидозе, сахарном диабете и коллагеновых заболеваний.

Гипертонический синдром

Гипертонический синдром характеризуется повышением артериального кровяного давления (АД), которое с годами становится более выраженным и устойчивым. В связи с длительным повышением АД развиваются изменения со стороны сердца - гипертрофия, а затем и дилатация левого желудочка, изменения ЭКГ (левограмма) и глазного дна (сужение артерий) и др. Мочевой синдром характеризуется умеренной протеинурией, микрогематурией, цилиндрурией. При гипертоническом синдроме возникают трудности в отношении дифференциальной диагностики с гипертонической болезнью. Мочевой синдром при гипертонической болезни проявляется обычно через нескольких лет течения заболевания, обычно во второй стадии и как правило после проявления сердечного или мозгового синдромов. Важное значение в дифференциальной диагностике имеют анамнез и определение фильтрационной функции почек, которая при заболевании почек отчетливо снижается.

Смешанный синдром

Смешанный синдром характеризуется сочетанием двух или более синдромов, чаще нефротического и гипертонического. В клинической картине выражены изменения как для нефротического синдрома, так и для гипертонического синдрома. Артериальное давление, как правило, достигает высокого уровня. Течение и прогноз обоих синдромов хуже, чем при одном. Смерть наступает

или от уремии или от сердечной недостаточности.

Реабилитационные мероприятия

При обострении ХДГН лечение больных проводят в стационаре. Лечение в стадии сохранения функции почек включает соответствующий режим, назначение диеты, применение медикаментов, диспансеризацию в поликлинических условиях и должно быть строго индивидуализированным в зависимости от синдрома, наличия сопутствующих заболеваний, общего состояния больного и переносимости медикаментов.

Режим для всех синдромов ХДГН должен быть щадящим: избегать нервного и физического переутомления, переохлаждения, дневной отдых на протяжении 1-1,5 часов, соответствующее лечение с соблюдением постельного режима в случае возникновения острого интеркуррентного заболевания (грипп, ангина и др.), санация хронических очагов инфекции в стадии ремиссии и т.д.

Общими требованиями предъявляемыми к диете независимо от синдромов ХДГН являются: ограничение вплоть до полного исключения поваренной соли, специй, экстрактивных веществ, алкогольных напитков с рекомендацией употребления арбузов, дыни, тыквы, винограда, витаминизированной пищи и т.д.

При изолированном мочевом синдроме не требуется особых ограничений в режиме питания, кроме вышеуказанных и касающихся всех синдромов нефритов. Больным в стадии ремиссии разрешают легкие спортивные игры на свежем воздухе в сухую и теплую погоду, воздушные солнечные ванны.

Питание должно соответствовать физиологическим потребностям с незначительным ограничением поваренной соли (до 6-8 г. в сутки). Больные не нуждаются в медикаментозном лечении и подлежат диспансерному обследованию 2 раза в году (общий анализ мочи, крови, проба Каковского-Аддиса, измерение АД и т.д.). При гематурическом варианте течения латентной формы больным запрещают спортивные игры, длительную ходьбу и применяют аминокaproновую кислоту по 3 г. каждые 6 часов на протяжении 5 дней, экстракт крапивы 3-4 недели и т.д.

При нефротическом синдроме с отеками в стадии ремиссии больные должны придерживаться более щадящего режима (противопоказаны спортивные игры, длительная ходьба, избегать простуды, переохлаждения и т.д.) и значительного ограничения в пищевом рационе поваренной соли (до 2-4 г в сутка), жидкости. Количество белка в суточном рационе должно соответствовать физи-

ологическим нормам с добавлением количества теряемого больным за сутки с мочой. При отеках благоприятно действуют разгрузки 1-2 раза в неделю в виде яблочно – картофельно – арбузно – тыквенно – виноградных дней с применением комбинации диуретиков – натрий уретиков и калий – сберегающих уретиков на фоне приема препаратов калия и контроля концентрации сывороточного и эритроцитарного натрия и калия, применение мочегонных растительного происхождения – березовый сок, почечный чай, настой березовых почек, отвар рылец кукурузы и др.

В периоде обострения рекомендуется назначение глюкокортикоидных препаратов, обладающих мощным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Однако, при определении показаний к гормонотерапии, применению иммунодепрессантов и цитостатиков, в международной нефрологии руководствуются не клиническими данными, а в основном морфологическими результатами пункционной биопсии (успех, например, при экстракапиллярной, мембранозной, мембранозно – пролиферативной формах и не показано при фибропластической форме). В случае стероидорезистентности или если гормональная терапия противопоказана, применяют иммунодепрессивные препараты – иммуран, 6-меркаптопурин, цитостатики – лейкеран, циклофосфан и др. при еженедельном контроле морфологического состава периферической крови.

Из иммунодепрессантов применяют также противовоспалительные – индометацин и аминохолиновые препараты – далагил, плаквенил и др.

С заместительной и патогенетической целью рекомендуется внутривенное введение нативной плазмы, альбумина несколько дней подряд под защитой антигистаминовых препаратов.

По данным Д.А.Букарбаевой и соавт. (2001), у больных ХДГН различных синдромов были уменьшены эффективный почечный кровоток (ЭПК), эффективный почечный плазматок (ЭПП), увеличено почечное сосудистое сопротивление (ПСС).

При монотерапии сандиммуном у больных с нефротическим синдромом показатели ЭПК, ЭПП и ППС имели положительную динамику вплоть до нормализации, особенно когда сандиммун сочетали с нифедипином и тензиноманом.

Уменьшение показателей ЭПК, ЭПП и увеличение ПСС, по-видимому, связано с внутриклубочковый гипертензией, поскольку после применения гипотензивных средств вышеотмеченные показатели имели положительную динамику вплоть до нормализации. Посему для устранения

внутриклубочковой гипертензии в комплексном лечении нефротического синдрома необходимо применять ингибиторы АПФ. В поликлинических условиях при наличии мочевого синдрома при экстракапиллярной, мембранозной и мембранозно-пролиферативной формах на протяжении нескольких месяцев и до одного года проводится поддерживающая терапия преднизолоном по 10-15-20 мг в день. В случае если гормональная терапия противопоказана применяют иммунодепрессанты или цитостатики до 8-10 мес. при еженедельном контроле состава периферической крови. Применяют также противовоспалительные и иммунохололиновые препараты. Больные с нефротическим синдромом 2-3 раза в году должны подвергаться медосмотру семейным, участковым врачом и исследованию общего анализа мочи, крови, пробы Каковского – Аддиса, определению суточной протеинурии, белкового зеркала крови, холестерина, креатинина, мочевины крови и др.

Больным показано пребывание в местностях с сухим и жарким климатом – в санаториях Байрам-Али, Бухары, Ялты, южного берега Украины без выраженных отеков и почечной недостаточности не более первой степени.

При гипертоническом синдроме режим, трудоспособность больных зависит от уровня и стабильности гипертензии, функции сердечно-сосудистой системы. В пищевом рационе ограничивается количество поваренной соли (диета пг. 7), рекомендуются разгрузочные – яблочно – овощные дни. Назначение стероидных гормонов противопоказано. Применение цитостатиков, аминокислотных препаратов, индометацина малоэффективно. Посему основным методом лечения является применение гипотензивных средств (ингибиторы АПФ, допегит, клофелин и др.), салуретиков – гипотиозида и др. При гипертонических кризах – пентамин, гексаметоний, сульфат магния и др. Следует подчеркнуть, что почечную гипертензию необходимо лечить длительно, т.е. постоянно в поликлинических условиях. Рекомендуется санаторно-курортное лечение в условиях южного берега Крыма, Одесской, Николаевской областей Украины, если артериальное кровяное давление не превышает 180/100 мм.рт.ст. Диспансерное обследование семейным и участковым врачом проводится 3-4 раза в году в таком же объеме, как и при нефротическом синдроме.

При смешанном синдроме рекомендации общего режима и диеты те же что и при нефротическом и гипертоническом синдромах заболевания. Стероидная терапия ограничена. При выраженном нефротическом синдроме применяют цитостати-

ки, индометацин, гипотензивные, мочегонные и др. средства.

Санаторно-курортное лечение показано в условиях Средней Азии, Ялты, но без выраженных отеков, кровяное давление не должно превышать 180/100 мм. ртутного столба, почечная недостаточность не более первой степени. Диспансерное наблюдение семейным, участковым врачом и объем обследования такой же как при нефротическом и гипертоническом синдромах. Больные с почечными синдромами подлежат диспансерному наблюдению еще и нефрологом.

Хроническая почечная недостаточность

Признаками хронической почечной недостаточности (ХПН) являются снижение клубочковой фильтрации в азотемическом этапе развития, нарастание азотемии – превышение содержания креатинина более 0,18 ммоль/л, мочевины более 8 ммоль/л, снижение массы действующих нефронов ниже 20-25% от должной величины и развитие уремии.

Причинами ХПН чаще всего являются ХДГН (61% по данным регистра Российской Федерации), хронический пиелонефрит и другие заболевания. В основе патогенеза ХПН лежит постепенное снижение действующих нефронов с образованием склеротических процессов, нарушение метаболизма белков, обменов – электролитного, углеводного, жирового и др. Выраженность ХПН диагностируют на основании исследования клубочковой фильтрации, креатинина, мочевины в сыворотке крови.

Классификация

Выделяют доазотемический (клубочковая фильтрация выше 50% от должной, содержание креатинина ниже 0,18 ммоль/л), начальный – азотемический (клубочковая фильтрация – 50-20% от должной, содержание креатинина – 0,18 – 0,45 ммоль/л), терминальный - уремический (клубочковая фильтрация ниже 20% от должной, содержание креатинина выше 0,45 ммоль/л.) этапы развития ХПН. (М.В.Коротов, В.Г.Помников, 2005).

Лечение: диета (стол №7), ограничение потребления поваренной соли, белка, регулирование потребления электролитов, ощелачивание организма при ацидозе, нормализация или снижение артериального кровяного давления при гипертензии обычными гипотензивными средствами, препараты железа при анемии и т.д. Своевременно начатое лечение гемодиализом или перитонеальным диализом устраняет многие симптомы уремии. Трансплантация почки относится к более качественному методу реабилитации.

Врачебно-трудовая экспертиза

Что касается вопроса определения нетрудоспособности больных с ХДГН, то основное значение имеет состояние функции почек – почечная недостаточность и степень ее выраженности, а также состояние сердечно-сосудистой системы при гипертоническом синдроме течения. (Ю.Д.Арбатская и соавт., 1981). Функциональное состояние почек оценивается также по их концентрационной способности (проба Зимницкого) и по содержанию остаточного азота в крови (мочевины, креатинина и суммарного азота).

В оценке функционального состояния почек необходимо также определение водовыделительной функции, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, ЭПК, ЭПП, ПСС, биохимического состава крови, спектра плазмы крови, электролитного состава крови-калия, натрия, кальция и др.

В клинической практике выделяют три формы почечной недостаточности: острую, подострую и хроническую. Острая форма возникает бурно в основе которой лежит некроз канальцевого аппарата. Причины ожог, травмы (размозжение), отравление тяжелыми металлами. Общие сроки временного ограничения возможностей и трудоспособности определяются основным заболеванием. Подострая форма возникает при злокачественно текущем гломерулонефрите. Очень быстро проявляется стойкая утрата ограничения возможностей и трудоспособности. Хроническая почечная недостаточность развивается постепенно и чаще при ХДГН. Различают три степени:

I – начальная; II – выраженная и III – финальная (терминальная).

При I степени почечной недостаточности - умеренное снижение концентрационной способности почек. Все остальные показатели - остаточный азот, электролитный состав крови и т.д. в норме.

При II степени - уменьшение объема клубочковой фильтрации, ухудшение общего состояния больных: похудание, изогипостенурия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия и повышение остаточного азота в крови до 0,6-0,8 г/л.

При III степени - развивается клиническая картина уремии - больные истощены, анемичны, бледны с желтушным отеком, кожа сухая, язык с наличием язв, обложен грязносерым налетом, значительно снижены все функции почек, а также нарушены функции других органов и систем. Остаточный азот в крови более 1,0 г/л.

При формулировке диагноза ХДГН необходимо указать синдром, характер течения (обостре-

ние, ремиссия) и степень почечной недостаточности. При решении вопроса нетрудоспособности у больных ХДГН имеет значение синдром течения, длительность заболевания, частота обострений, выраженность почечной недостаточности, профессия больного, условия трудовой деятельности и др.

Синтез всех вышеперечисленных факторов является правильной основой для определения группы инвалидности. Для всех больных независимо от синдрома течения и степени нарушения функции почек, противопоказано: значительное физическое напряжение, неблагоприятные метеорологические условия и воздействие токсических веществ. Трудовое устройство этих больных должно осуществляться по заключению ВТЭК.

Трудоспособность больных с гипертоническим синдромом течения и почечной недостаточностью II степени зависит еще и от состояния сердечно-сосудистой системы (высокие показатели АД, гипертрофия миокарда, увеличение сердца влево и др.).

Таким больным противопоказана работа связанная даже с умеренным нервно-психическим, физическим напряжением. Трудовое устройство больных затруднено и оно должно решаться ВТЭК.

Трудоспособность больных с нефротическим синдромом и наличием отеков сохраняется но с незначительным физическим напряжением, преимущественно сидя, в теплом помещении.

Трудоустройство осуществляется только по заключению ВТЭК.

При нарастании отеков больные становятся полностью нетрудоспособными. В таких случаях ВТЭК определяет группу инвалидности.

Медико- социальная экспертиза

Трудоспособность больных ХДГН сохраняется при доазотемической и начальной стадии ХПН, в периоде ремиссии и редкими рецидивами, при отсутствии значимых осложнений ведущих синдромов, работающих на непротивопоказанных видах и условиях труда. Противопоказаны: тяжелый физический труд, неблагоприятные производственные условия, значительное нервно-психическое напряжение, ночные смены и другие.

Критерии инвалидности

Инвалидность III группы устанавливают больным с ХДГН при наличии противопоказанных условий труда и перевода на другую работу со снижением квалификации, при изолированном мочевоом синдроме, клинической ремиссии, стабильном АД I стадии сроком на один год с после-

дующим трудоустройством, большим ОДГН при подозрении на хронизацию процесса, большим с ограничением способности к самообслуживанию, передвижению.

Инвалидность II группы устанавливают больным с ОДГН перенесшим острую почечную недостаточность (ОПН) с последующим частичным восстановлением экскреторной функции почек, при ПГН с нарушением функции почек, при ХДГН с непрерывным рецидивирующим течением, при любом ДГН с развитием значимых осложнений лечения (психоз, стероидный диабет, сепсис и т.д.), больных с нарушением функций органов и систем с ограничением способности к самообслуживанию, передвижению, трудовой деятельности и т.д.

Инвалидность I группы устанавливают больным с ПДГН и ХДГН с тяжелым быстро прогрессирующим течением и развитием терминальной ХПН с явлениями уремии и отказе от диализной терапии, при тяжелых экстраренальных осложнениях с нарушениями функции органов и систем III степени с ограничением возможности к самообслуживанию, передвижению и требующих постоянной посторонней помощи и ухода.

Определение ограничения возможностей и трудоспособности критерии степени ограничения возможностей и трудоспособности

Для легкой степени характерны следующие признаки: клубочковая фильтрация (КФ) от 101-120 мл/мин/ 1,73 м² до 65-70 мл/мин/ 1,73 м², мочевины в сыворотке крови от 2,5 до 8,3 ммоль/л, креатинин в сыворотке крови от 53 до 115 мкмоль/л, гемоглобин от 130 до 150 г/л, артериальная гипертония, 5-35% функциональных и структурных нарушений, 95-65% сохраненной трудоспособности.

Для средней степени характерны следующие признаки: клубочковая фильтрация от 60-64 мл/мин/ 1,73 м² до 42-47 мл/мин/ 1,73 м², мочевины от 11,6 до 14,1 ммоль/л, креатинин от 116 до 353 мкмоль/л, гемоглобин от 120 до 110 г/л, умеренное снижение кальция, экскреции фосфата, гипертрофия левого желудочка, 40-45% функциональных и структурных нарушений, 60-45% сохраненной трудоспособности.

Для выраженной степени характерны следующие признаки: клубочковая фильтрация от 37- 41 мл/мин/ 1,73 м² до 25-29 мл/мин/ 1,73 м², мочевины от 14,9 до 16,6 ммоль/л, креатинин от 354 до 618 мкмоль/л, гемоглобин от 94 до 109 г/л, снижение абсорбции кальция, экскреции фосфата, снижение степени метаболизации липопротеидов, гипертрофия левого желудочка, артериальная

гипертония, 60-75% функциональных и структурных нарушений, 40-25% сохраненной трудоспособности.

Для тяжелой степени характерны следующие признаки: клубочковая фильтрация от 20- 24 мл/мин/ 1,73 м² до < 15мл/мин/ 1,73 м² (диализ), мочевины > 25-30 ммоль/л, креатинин > 800-1000 мкмоль/л, гемоглобин < 80 г/л, снижение абсорбции кальция, гиперфосфатемия, ацидоз, уремия, сердечная недостаточность, похудание, 80-100% функциональных и структурных нарушений, 20-0% сохраненной трудоспособности.

Уремия при ХПН устраненная путем гемодиализа или перитонеального диализа со стабильным клиническим состоянием, отсутствием клинических проявлений сопутствующих заболеваний, патологии вследствие диализа с периодами прогрессирующих и выраженных функциональных и структурных нарушений с присутствием сопутствующих заболеваний, степень ограничения возможностей и трудоспособности определяется путем вычисления показателей клубочковой фильтрации и других параметров соответственно течения ХПН.

При ХПН в стадии уремии устраненный путем пересадки почки, почек больные с благоприятным постоперационным течением в первые 12 месяцев после пересадки почки с 80% функциональными и структурными нарушениями, в 25% случаев сохраняют основную трудоспособность.

Если последующее течение хорошее (пересаженная почка обеспечивает поддержание в нормальных пределах в сыворотке крови продуктов остаточного азота, отсутствие клинических осложнений, отсутствие осложнений после терапии иммунодепрессантами и т.д.), даже с 70% функциональными и структурными нарушениями, в 30% случаев больные могут возобновить активность в соответствующих рабочих условиях, но с урезанной программой.

Больные с неблагоприятным течением, с осложнениями после пересадки почки, почек (дисфункция почки, хроническое отторжение, инфекционные осложнения, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, неконтролируемая АГ, сахарный диабет, печеночная недостаточность и др.), с 90-100% функциональными и структурными нарушениями, основная трудоспособность 0%.

При гломерулярных нефропатиях с острой, подострой и хронической формами, больные с выраженной симптоматикой, осложнениями, со сниженной почечной функцией, после временной нетрудоспособности, степень ограничения воз-

можностей и трудоспособности определяются соответственно критериям характерным для ХПН.

При хронических тубуло-интерстициальных нефропатиях с нарушением функции почек или функции сопутствующих заболеваний, степень ограничения возможностей и трудоспособности определяется соответственно критериям установленных для ХПН и сопутствующих заболеваний.

Литература

1. Арбатская Ю.Д. и соавт. Руководство по врачебно-трудовой экспертизе, том. 2, М.М., 1981.
2. Батюшин М.М. и соавт. Расчетные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. Тер. архив, 2008, 6, 62-65.
3. Букарбаева Д.А. и соавт. Почечная гемодинамика при терапии сандиммуном у больных с различными морфологическими формами хронического гломеруло-нефрита. Клин. мед., 2001, 9, 42-46.
4. Гантмахер В.М., Зударева Н.К. IV Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров (тезисы докладов), Киев, 1982.
5. Ермоленко В.М. и соавт. Идиопатический острый тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом. Тер. архив, 2005, 6, 73-75.
6. Коротов М.В., Помников В.Г. Справочник по медикосоциальной экспертизе и реабилитации. Санкт-Петербург, издательство Гипократ, 2005.
7. Мухин Н.А. Е.М.Тареев и учение о нефритах. Клин. мед., 2005, 6, 5-7.
8. Серов В.В. Морфологические основы иммунологии почек, М.М., 1968.
9. Тареев Е.М. Нефриты. М.М., 1958.
10. Тареев Е.М. Руководство по внутренним болезням. М.М., 1969.
11. Тареев Е.М. Основы нефрологии. М.М., 1978.
12. Чеботарева Н.В. и соавт. Роль гладкомышечного α -Актина в развитии фиброза почек у больных хроническим гломеруло-нефритом, Тер. архив, 2006, 5, 17-21.
13. Шулуто Б.Б., Ратнер А.М. Заболевания почек. Л.М., 1990.
14. Ярошевский А.Я. Клиническая нефрология, Л.М., 1971.
15. Ярошевский А.Я., Бондаренко Б.Б. Цитирую по Чеботареву Д.Ф. Руководство по гериатрии. М.М., 1982.
16. Постановление Правительства Республики Молдова, об определении ограничения возможностей и трудоспособности с приложениями № 1, 2, 3, 4, № 65 от 23 января 2013. Monitorul Oficial № 18-21, от 25. января 2013.
17. Bagnasco S.M., Subramanian A.K., Desai N.M. Fungal infection presenting as giant cell tubulointerstitial nephritis in kidney allograft. Transpl Infect Dis. 2012 Jun; 14 (3): 288-91. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00676.x. Epub 2011 sep.8.
18. Kato K., Kosugi T., Sato W., Arata-Kawai H., Ozaki T., Tsuboi N., ItoI, Tawada H., Yuzawa Y., Matsuo S., Kadomatsu K., Maruyama S. Growth factor Midkine is involved in the pathogenesis of renal injury induced by protein overload containing endotoxin. Clin Exp Nephrol. 2011 Jun; 15 (3): 346-54/ doi: 10.1007/s10157-011-0408-2. Epub 2011 Mar 1.
19. Raissian Y., Nars S.H., Larsen C.H., Colvin R.B., Smyrk T.C., Takahashi N., Bhalodia A., Sohani A.R., Zhang L., Chari S., Sethi S., Fidler M.E., Cornell L.D. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol. 2011 Jul; 22 (7): 1343-52. doi: 10.1681/ASN.2011010062. Epub 2011 Jun 30.
20. Nars S.H., Fidler M.E., Valeri A.M., Cornell L.D., Sethi S., Zoller A., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. J Am Soc Nephrol. 2011 Jul; 22 (1): 187-95. doi: 10.1681/ASN.2010060611. Epub 2010 Nov 4.
21. de Waal Y.R., Ixkes M.C., Steenberg E., Dofferhoff A.S. [Drug-induced tubulointerstitial nephritis]. [Article in Dutch] Ned Tijdschr Geneesk. 2011; 155 (49): A3665.

OBEZITATEA ȘI COMPLICAȚIILE SALE METABOLICE LA COPII: ROLUL ADIPOKINELOR

Cojocari Svetlana – cercetător științific

Laboratorul științific de Cardiologie Pediatrică al Institutului de Cardiologie

e-mail:svetlanacojocari@rambler.ru

Rezumat

Obezitatea infantilă constituie o epidemie la nivel global și este asociată cu un risc crescut de boli cronice cum ar fi: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și alte tulburări metabolice. Identificarea biomarkerilor care cuantifică activitatea metabolică a țesutului adipos - a adipokinelor (leptina, adiponectina), constituie calea cea mai bună de a defini obezitatea, în special, cea abdominală, relevantă pentru riscul cardiovascular. **Scopul studiului:** determinarea relației între nivelurile leptinei și adiponectinei plasmatică cu componentele sindromului metabolic la copiii obezi și evaluarea importanței acestor hormoni ca biomarkeri de diagnostic precoce. **Material și metode:** studiul s-a realizat pe perioada anilor 2010-2014 și a inclus 240 de copii cu vârste între 10-18 ani, care au fost clasificați în funcție de statutul lor de greutate și valorile tensiunii arteriale. S-au apreciat parametrii metabolismului lipidic (colesterol total, HDL și LDL

colesterol, trigliceride), glucidic (glicemia a jeun, insulina serică, calculat indexul HOMA-IR). Leptina și adiponectina serică s-au testat prin metoda ELISA cu utilizarea reactivelor DRG (SUA). **Rezultate:** cele mai scăzute nivele serice ale adiponectinei ($5,86 \pm 0,13$ ng/ml) și majorate ale leptinei ($15,49 \pm 0,71$ ng/ml) s-au găsit preponderent la copiii care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi, urmași de copii normotensivi dar supraponderali sau obezi (adiponectina $7,19 \pm 0,19$ ng/ml; leptina $11,16 \pm 0,52$ ng/ml) vizavi de copiii normotensivi, normoponderali (adiponectina $10,60 \pm 0,35$ ng/ml; leptina $8,10 \pm 0,25$ ng/ml) de vârstă comparabilă, sex și stadiul de pubertate. Adiponectina s-a corelat negativ cu leptina ($r = -0,58$, $p < 0,001$), colesterolul total ($r = -0,40$, $p < 0,001$), LDL colesterol ($r = -0,53$, $p < 0,001$), trigliceride ($r = -0,46$, $p < 0,001$), IMC ($r = -0,63$, $p < 0,001$, CA ($r = -0,62$, $p < 0,001$), TAS ($r = -0,48$, $p < 0,001$), TAD ($r = -0,36$, $p < 0,001$) și pozitiv cu HDL colesterol ($r = 0,58$, $p < 0,001$). Leptina s-a corelat negativ cu HDL colesterol ($r = -0,47$, $p < 0,001$) și pozitiv cu IMC ($r = 0,67$, $p < 0,001$), CA ($r = 0,74$, $p < 0,001$), LDL colesterol ($r = 0,56$, $p < 0,001$), trigliceride ($r = 0,47$, $p < 0,001$), TAS ($r = 0,48$, $p < 0,001$) și TAD ($r = 0,37$, $p < 0,001$). Lotul copiilor hipertensivi supraponderali sau obezi au înregistrat cele mai importante modificări metabolice (colesterol total $5,04 \pm 0,07$ mmol/l, HDL colesterol $1,30 \pm 0,03$ mmol/l, LDL colesterol $2,72 \pm 0,07$ mmol/l, trigliceride $1,69 \pm 0,07$ mmol/l, insulină serică $24,14 \pm 1,42$ μ U/mL, HOMA IR $5,06 \pm 0,32$) urmat de lotul copiilor normotensivi, supraponderali sau obezi (colesterol total $4,73 \pm 0,07$ mmol/l, HDL colesterol $1,46 \pm 0,03$ mmol/l, LDL colesterol $2,36 \pm 0,08$ mmol/l, trigliceride $1,44 \pm 0,06$ mmol/l, insulină serică $15,14 \pm 0,80$ μ U/mL, HOMA IR $3,18 \pm 0,19$), comparativ cu lotul martor (colesterol total $4,48 \pm 0,06$ mmol/l, HDL colesterol $1,82 \pm 0,02$ mmol/l, LDL colesterol $1,75 \pm 0,05$ mmol/l, trigliceride $0,97 \pm 0,04$ mmol/l, insulină serică $10,92 \pm 0,69$ μ U/mL, HOMA IR $1,90 \pm 0,13$). Sindromul metabolic conform criteriilor IDF, 2007 s-a diagnosticat la 40 de copii (16,7%). Valoarea medie a insulinei serice la copiii cu sindrom metabolic a fost $31,84 \pm 2,54$ μ U/mL ($p < 0,001$), HOMA IR $6,99 \pm 0,59$ ($p < 0,001$), a leptinei - $20,35 \pm 1,08$ ng/ml ($p < 0,001$) și adiponectinei - $5,20 \pm 0,16$ ng/ml ($p < 0,001$). **Concluzie:** nivelele serice diminuate ale adiponectinei și majorate ale leptinei s-au asociat cu sindromul metabolic în ansamblu cât și cu fiecare dintre componentele sale, ceea ce nu exclude rolul acestor adipokine ca biomarkeri de diagnostic precoce a dereglărilor metabolice.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, obezitate, sindrom metabolic, biomarkeri, leptina, adiponectina

Summary. Obesity and its metabolic complications in children: the role of adipokines

Children's obesity is an epidemic on the global level and it is associated with the increasing risk of chronic diseases such as arterial hypertension, diabetes and other metabolic disorders. Identification of the biomarkers that quantify the metabolic activity of the adipose tissue that is adipokines (leptin, adiponectin) is the best way to define the obesity, especially the abdominal obesity relevant to the cardiovascular risk. **The objective** of the investigation was to determine the relation between the level of plasma leptin and adiponectin with the components of the metabolic syndrome in obese children and to evaluate the importance of these hormones as biomarkers in early diagnosis. **Materials and methods:** The research was made in the period of 2010-2014 in the group of selected children (240), age 10-18 that were classified according to their weight status and arterial hypertension values. There were appreciated parameters of the lipid metabolism (total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides), glucidic metabolism (glucose a jeun, serum insulin, HOMA-IR index). Serum leptin and adiponectin were tested through ELISA method using reagents DRG (USA). **Results:** The most reduced serum levels of adiponectin ($5,86 \pm 0,13$ ng/ml) and increased ones of leptin ($15,49 \pm 0,71$ ng/ml) were revealed at children suffered from both arterial hypertension and overweight or obesity. They were followed by the children with the normal tension but suffering from obesity or overweight (adiponectin $7,19 \pm 0,19$ ng/ml; leptin $11,16 \pm 0,52$ ng/ml) in comparison with the children with tension and weight within the norm (adiponectin $10,60 \pm 0,35$ ng/ml, leptin $8,10 \pm 0,25$ ng/ml) of comparable age, sex and pubertal stage. Negative correlations, statistically significant, were obtained between adiponectin and leptin ($r = -0,58$, $p < 0,001$), adiponectin and total cholesterol ($r = -0,40$, $p < 0,001$), adiponectin and LDL cholesterol ($r = -0,53$, $p < 0,001$), adiponectin and triglycerides ($r = -0,46$, $p < 0,001$), adiponectin and IMC ($r = -0,63$, $p < 0,001$), adiponectin and abdominal circumference ($r = -0,62$, $p < 0,001$), adiponectin and systolic blood pressure ($r = -0,48$, $p < 0,001$), adiponectin and diastolic blood pressure ($r = -0,36$, $p < 0,001$). A positive correlation, also statistically significant, was obtained between leptin and IMC ($r = 0,67$, $p < 0,001$), leptin and abdominal circumference ($r = 0,74$, $p < 0,001$), leptin and LDL cholesterol ($r = 0,56$, $p < 0,001$), leptin and triglycerides ($r = 0,47$, $p < 0,001$), leptin and systolic blood pressure ($r = 0,48$, $p < 0,001$), leptin and diastolic blood pressure ($r = 0,37$, $p < 0,001$) and negative correlation was obtained between leptin and HDL cholesterol ($r = -0,47$, $p < 0,001$). The group of children with hypertension overweight and obesity also recorded the most important metabolic changes (total cholesterol $5,04 \pm 0,07$ mmol/l, HDL cholesterol $1,30 \pm 0,03$ mmol/l, LDL cholesterol $2,72 \pm 0,07$ mmol/l, triglycerides $1,69 \pm 0,07$ mmol/l, serum insulin $24,14 \pm 1,42$ μ U/mL, HOMA IR $5,06 \pm 0,32$) they were followed by the group with normal tension but with overweight or obesity (total cholesterol $4,73 \pm 0,07$ mmol/l, HDL cholesterol $1,46 \pm 0,03$ mmol/l, LDL cholesterol $2,36 \pm 0,08$ mmol/l, triglycerides $1,44 \pm 0,06$ mmol/l, serum insulin $15,14 \pm 0,80$ μ U/mL, HOMA IR $3,18 \pm 0,19$), in comparison with the control group (total cholesterol $4,48 \pm 0,06$ mmol/l, HDL cholesterol $1,82 \pm 0,02$ mmol/l, LDL cholesterol $1,75 \pm 0,05$ mmol/l, triglycerides $0,97 \pm 0,04$ mmol/l, serum insulin $10,92 \pm 0,69$ μ U/mL, HOMA IR $1,90 \pm 0,13$). Metabolic syndrome according to the criteria IDF, 2007 was diagnosed at 40 (16,7%) children. Average value of serum insulin at children with metabolic syndrome was $31,84 \pm 2,54$ μ U/mL ($p < 0,001$), HOMA IR $6,99 \pm 0,59$ ($p < 0,001$), leptin - $20,35 \pm 1,08$ ng/ml ($p < 0,001$) and adiponectin - $5,20 \pm 0,16$ ng/ml ($p < 0,001$). **Conclusion:** reduced serum levels of adiponectin and increased ones of leptin are associated both with the metabolic syndrome in general and with each of its components, that do not exclude the role of these adipokines as biomarkers in early diagnosis of metabolic disorders.

Key words: arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome, biomarkers, leptin, adiponectin

Rezюме. Ожирение у детей и ее метаболические осложнения: роль адипокинов

Увеличение распространенности ожирения среди детей на глобальном уровне, а также рост числа пациентов с осложненными формами заболевания таких как: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушений углеводного обмена, объясняют повышенный интерес к физиопатологии жировой ткани и, в частности, роли адипокинов в развитии и прогрессировании метаболических нарушений при ожирении. **Целью** исследования было, определение взаимосвязи между уровнем сывороточного лептина и адипонектина с компонентами метаболического синдрома у детей с ожирением, и оценка важности данных гормонов в качестве биомаркеров ранней диагностики метаболического синдрома. **Материалы и методы:** исследование проводилось в период 2010-2014 годов и включило 240 детей в возрасте 10-18 лет, которые были разделены на группы исследования согласно их значения веса и артериального давления. Были определены параметры липидного (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) и углеводного обменов (глюкоза натощак, сывороточный инсулин, НОМА-IR). Лептин и адипонектин были определены методом ELISA с использованием реактивов DRG (США). **Результаты:** Сывороточный уровень адипонектина был снижен ($5,86 \pm 0,13$ нг/мл), а лептина повышен ($15,49 \pm 0,71$ нг/мл), главным образом у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением, за которыми следовала группа детей с нормальным артериальным давлением, избыточной массой тела или ожирением (адипонектин $7,19 \pm 0,19$ нг/мл; лептин $11,16 \pm 0,52$ нг/мл) в сравнении с контрольной группой ($10,60 \pm 0,35$ адипонектин нг/мл; лептина $8,10 \pm 0,25$ нг/мл). Адипонектин был в отрицательной корреляции с лептином ($r = -0,58$, $p < 0,001$), общим холестерином ($r = -0,40$, $p < 0,001$), ЛПНП ($r = -0,53$, $p < 0,001$), триглицеридами ($r = -0,46$, $p < 0,001$), ИМТ ($r = -0,63$, $p < 0,001$, ОТ ($r = -0,62$, $p < 0,001$), САД ($r = -0,48$, $p < 0,001$) и ДАД ($r = -0,36$, $p < 0,001$). Лептин был в отрицательной корреляции с ЛПВП ($r = -0,47$, $p < 0,001$) и положительной с ИМТ ($r = 0,67$, $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,74$, $p < 0,001$), ЛПНП ($r = 0,56$, $p < 0,001$), триглицеридами ($r = 0,47$, $p < 0,001$), САД ($r = 0,48$, $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,37$, $p < 0,001$). У детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением были зарегистрированы наиболее значительные метаболические изменения (общий холестерин $5,04 \pm 0,07$ mmol/l, ЛПВП $1,30 \pm 0,03$ mmol/l, ЛПНП $2,72 \pm 0,07$ mmol/l, триглицериды $1,69 \pm 0,07$ mmol/l, сывороточный инсулин $24,14 \pm 1,42$ мЕд/мл, НОМА IR $5,06 \pm 0,32$) за которым следовали дети с нормальным артериальным давлением, избыточной массой тела или ожирением (общий холестерин $4,73 \pm 0,07$ mmol/l, ЛПВП $1,46 \pm 0,03$ mmol/l, ЛПНП $2,36 \pm 0,08$ mmol/l, триглицериды $1,44 \pm 0,06$ mmol/l, сывороточный инсулин $15,14 \pm 0,80$ мЕд/мл, НОМА IR $3,18 \pm 0,19$) в сравнении с контрольной группой (общий холестерин $4,48 \pm 0,06$ mmol/l, ЛПВП $1,82 \pm 0,02$ mmol/l, ЛПНП $1,75 \pm 0,05$ mmol/l, триглицериды $0,97 \pm 0,04$ mmol/l, сывороточный инсулин $10,92 \pm 0,69$ мЕд/мл, НОМА IR $1,90 \pm 0,13$). Согласно критериям IDF (2007), метаболический синдром был диагностирован у 40 детей что составило 16,7%. Среднее значение концентрации инсулина в сыворотке крови у детей с метаболическим синдромом было $31,84 \pm 16,06$ мЕд/мл ($p < 0,001$), НОМА IR $-6,99 \pm 0,59$ ($p < 0,001$) лептина - $20,35 \pm 1,08$ ng/ml ($p < 0,001$) и адипонектина - $5,2 \pm 0,16$ ng/ml ($p < 0,001$). **Заключение:** пониженный уровень адипонектина и повышенный уровень лептина были связаны как с метаболическим синдромом в целом, так и с каждым из его компонентов, что не исключает роли этих адипокинов в качестве биомаркеров для ранней диагностики метаболических нарушений.

Ключевые слова: ожирение, лептин, адипонектин, сердечно-сосудистые заболевания

Introducere

Celula adiposă, considerată multă vreme cu rol aproape exclusiv de depozitare a lipidelor, și-a revelat în ultimele decenii capacitatea de a secreta o varietate de substanțe bioactive, numite adipokine (adipocitokine). Descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenetice între componentele sindromului metabolic. Leptina - provine de la grecescul „leptos”- subțire, este un hormon constituit din 167 aminoacizi, secretată aproape exclusiv de către adipocite în sânge în funcție de masa țesutului adipos, controlează aportul alimentar și consumul de energie [1]. În condiții de obezitate abdominală, producția leptinei crește, dar, paradoxal, se asociază cu o creștere a rezistenței țesuturilor periferice la acțiunile acesteia. Acest deficit funcțional de leptină este un determinant major al insulinorezistenței în sindromul metabolic. Leptina inhibă acțiunea insulinei prin fosforilarea serinei din poziția 318 a

substratul receptorului 1 al insulinei, scade reglarea semnalizării insulinice, atenuează efectele antioxidante și lipogenice ale acesteia [2]. Totodată, într-un studiu prospectiv, leptinemia a fost identificată ca factor predictiv pentru evenimente cardiovasculare, independent de alți factori antropometrici și metabolici [3]. Mecanismele prin intermediul cărora leptina crește riscul cardiovascular sunt multiple, printre ele se enumeră: afectarea vasorelaxării NO dependente, creșterea sintezei și secreției endotelinei-1, migrarea și proliferarea celulelor musculare netede vasculare, expresia crescută a metaloproteinelor matricei celulelor musculare netede vasculare, generarea speciilor reactive de oxigen, reducerea activității paraoxonazei 1, expresie crescută a P-selectinei pe trombocitele umane in vitro, promovarea agregării plachetare, creșterea activității reninei și nivelurilor serice ale angiotensinogenului. De asemenea, leptina crește activitatea sistemului nervos simpatic atât la

nivel central, mediat prin efecte asupra hipotalamusului, cât și prin acțiuni periferice locale [2].

Adiponectina este o altă proteină plasmatică derivată din adipocit, compusă din 244 resturi de aminoacizi, cu o structură omoloagă cu cea a colagenului VII și X (domeniul N-terminal) și a complementului Cq1 domeniul globular. În circulație se găsește sub formă de oligomer sau multimer, forma majoră se consideră a fi cea de multimer. Diferiți oligomeri adiponectinici dețin funcții distincte biologice. Cele mai multe efecte ale adiponectinei insulinsensibilizante au fost atribuite izoenzimei HMW, întrucât la efectele centrale ale adiponectinei contribuie izoformele hexamer și trimer. Unele studii au demonstrat că oligomerul HMW este invers asociat cu riscul de diabet, independent de adiponectina totală fiind, totodată, responsabil și de sindromul metabolic [4]. Adiponectina își exercită efectele sale prin intermediul receptorilor transmembranari de două tipuri (AdipoR1 și AdipoR2). AdipoR1 este predominant exprimat în mușchii scheletici, cu o preferință pentru legarea de adiponectina globulară, iar AdipoR2 este predominant în ficat [5]. Principalele efecte ale adiponectinei sunt reglarea metabolismului glucozei, îmbunătățirea sensibilității la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea transformării în celule spumă a macrofagelor și scăderea proliferării și migrării celulelor musculare netede [6].

Adiponectina funcționează ca un modulator endogen al producției de NO endotelial. Ea stimulează fosforilarea eNOS la poziția Ser-1177 în celulele endoteliale umane, prin capacitatea sa de a activa AMP protein kinaza de semnalizare. Acest efect stimulator al adiponectinei asupra activității eNOS și producției de NO este mediat prin receptorii adiponectinici Adipo R1/R2 și moleculei adaptor intracelulare - APPL1. Astfel, hipoadiponectinemia poate provoca scăderea producției endoteliale a NO și, ulterior, disfuncție endotelială, contribuind în cele din urmă la dezvoltarea hipertensiunii arteriale [7]. De asemenea, adiponectina promovează funcția celulelor endoteliale și tonusul vascular prin intermediul unui alt mecanism - ciclooxigenazei 2 (COX-2). În celulele endoteliale de cultură, tratamentul cu adiponectină recombinantă crește semnificativ expresia COX-2 și promovează funcția celulelor endoteliale prin activarea căii de semnalizare Akt-dependente a COX-2. Protecția celulelor endoteliale adiponectin-mediate prin intermediul axei Akt-COX-2 de reglementare depinde în mare măsură de capacitatea adiponectinei să se asocieze cu o proteina de legare a adiponectinei recent recunoscută - calreticulin /CD91 de pe suprafața celulelor endoteliale. Astfel, adiponectina protejează

ză împotriva disfuncției endoteliului prin AMP-activarea protein kinaze-eNOS de semnalizare și calea COX-2- I2 prostaglandin dependentă, prin creșterea producției de NO și PGI2 în celulele endoteliale [8]. De asemenea, adiponectina atenuează fenotipul M1 de macrofage, care contribuie la majorarea citokinelor proinflamatorii, inclusiv factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), interleukinei-6 (IL-6) și proteinei monocit chemotactice -1 (MCP-1). Totodată, adiponectina promovează fenotipul M2 de macrofage, care contribuie la creșterea arginasei-1 (Arg-1), interleukinei-10 (IL-10) și macrofag galactos N-acetyl-galactosamine specific lectin-1 (Mgl-1) [8]. Adiponectina suprimă, de asemenea, expresia clasei A a receptorilor în macrofagele umane și previne transformarea macrofagelor în celule spumă. În concordanță cu aceste constatări in vitro, adiponectina în exces protejează împotriva dezvoltării aterosclerozei, de asemenea, adiponectina promovează îndepărtarea eficientă a resturilor apoptotice din organism prin intermediul sistemului calreticulin/CD91 de pe suprafața macrofagelor, prevenind astfel inflamația și dereglarea sistemului imunitar [9,10]. Adiponectina îmbunătățește sensibilitatea la insulină prin creșterea cheltuielilor de energie și oxidarea acizilor grași, prin AMP activarea protein kinazei (AMPK), precum și prin creșterea expresiei genelor țintă PPAR α , cum ar fi CD36, acil-coenzim oxidaza și decuplarea proteinei 2 [5]. Nivelele reduse ale adiponectinei au fost asociate, atât în modele animale cât și umane, cu diferiți factori de risc aterosclerotici: hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2, rezistența crescută la insulină, nivel majorat de trigliceride și scăzut de HDL, obezitate, dar și cu inflamația. Prin influențarea metabolismului lipidic, glucidic și prin efectele sale asupra funcției endoteliale vasculare, adiponectina intervine ca o veriga intermediară între obezitate, sindromul metabolic și afecțiunile cardiovasculare, în stadiile incipiente preclinice și în progresiunea lor spre stadii manifeste ale aterosclerozei [11].

Deși, există numeroase cercetări efectuate în ultimii ani atât pe culturi de celule, cât și pe modele animale și umane, rolul leptinei și adiponectinei ca factor predictiv în tulburările cardiovasculare rămâne controversat, fiind necesare studii ulterioare pentru a demonstra legătura de cauzalitate dintre acești factori și dezvoltarea bolilor cardiovasculare.

Scopul studiului: determinarea relației între nivelurile leptinei și adiponectinei plasmatice cu componentele sindromului metabolic la copiii obezi și evaluarea importanței acestor hormoni ca biomarkeri de diagnostic precoce.

Material și metode

Studiul a inclus 240 de copii cu vârsta 10-18 ani

(vârsta medie 14,2 ±2,47 ani), 124 băieți și 116 fete, repartizați în loturi de cercetare în funcție de indicele masei corporale (IMC) și valorile tensionale: lotul I - 97 copii hipertensivi supraponderali sau obezi; lotul II - 103 copii normotensivi, supraponderali sau obezi, lotul III (de control) - 40 de copii normotensivi, normoponderali.

Tensiunea arterială (TA) s-a determinat prin metoda percentilică (HTA ≥ precentila 95) în dependență de vârstă, sex și talie. Obezitatea - prin calcularea IMC, datele obținute fiind comparate cu harta percentilelor. Sindromul metabolic (SM) s-a diagnosticat conform recomandărilor IDF (Federației Internaționale de Diabet), adaptate vârstei pediatrice, anul 2007.

Glicemia bazală, parametrii profilului lipidic (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride) au fost determinate prin metoda colorimetrie optică. Adiponectina serică și leptina s-au testat prin metoda ELISA. Insulina serică - metoda hemiluminiscentă. HOMA IR calculat prin formula = insulina a jeun (μU/ml) x glicemia a jeun (mmol/l) / 22,5.

Rezultate

Analizând parametrii metabolismului lipidic am constatat următoarele: în lotul I, care a inclus copii hipertensivi supraponderali / obezi media valorilor colesterolului total a fost de 5,04±0,07 mmol/l, față de 4,48±0,06 mmol/l la lotul martor (p<0,001); media valorilor LDL colesterol - 2,72±0,07 mmol/l, comparativ cu 1,75±0,05 mmol/l la lotul martor (p < 0,001); media valorilor pentru HDL colesterol a fost de 1,30±0,03 mmol/l, vizavi de 1,82±0,02 mmol/l raportată la lotul martor (p<0,001), iar media pentru

trigliceridele serice a fost 1,69±0,07 mmol/l față de 0,97±0,04 mmol/l la lotul martor (p<0,001).

La copiii lotului II de cercetare, care a cuprins copii normotensivi supraponderali sau obezi, media valorilor colesterolului total a fost 4,73±0,07 mmol/l față de 4,48±0,06 mmol/l - lotul martor (p<0,001); valoarea LDL colesterol a fost 2,36±0,08 mmol/l versus 1,75±0,05 lotul martor (p<0,001), HDL colesterol 1,46±0,03 mmol/l (lotul martor-1,82 ±0,02 mmol/l) (p<0,001), iar pentru trigliceride 1,44±0,06 versus 0,97±0,04 mmol/l - lotul martor (p<0,001).

De asemenea, s-au deosebit semnificativ statistic între ele (p<0,001) lotul I și II după parametrii metabolismului lipidic, având valori ale colesterolului total, LDL colesterol și trigliceride mai mari și HDL colesterol mai mici în lotul I de cercetare, care a inclus copii hipertensivi supraponderali / obezi (tabelul 1).

În ceea ce privește evaluarea metabolismului glucidic (tabelul 1) valoarea glucozei serice a jeun a fost identică în ambele loturi de cercetare (4,6 mmol/l), fiind cuprinsă în limitele normativelor de vârstă, însă fiind mai înaltă vizavi de lotul martor 3,90±0,05 mmol/l. Un alt indicator al dereglărilor metabolice - insulina serică s-a constatat elevată semnificativ în ambele loturi de cercetare vizavi de lotul martor (10,92±0,69 μU/mL), dar preponderent majorată în lotul I, care a inclus copii hipertensivi supraponderali/ obezi (24,14±1,42 μU/mL) (p<0,001) (tabelul 1). Indicele HOMA-IR, de asemenea, s-a constatat semnificativ majorat în ambele loturi de cercetare comparativ cu lotul martor (1,90±0,13) (p<0,001), însă preponderent majorat în lotul I (5,06±0,32), față de lotul II (3,18±0,19) (p<0,001) (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristicile metabolismului lipidic și glucidic la loturile studiate

	Lotul I hipertensivi supraponderali sau obezi			Lotul II normotensivi supraponderali sau obezi			Lotul III normotensivi, normoponderali			P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Colesterolul total (mmol/L)	97	5,04	0,07	103	4,73	0,07	40	4,48	0,06	<0,01	<0,001	<0,01
HDL colesterol (mmol/L)	97	1,30	0,03	103	1,46	0,03	40	1,82	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
LDL colesterol (mmol/l)	97	2,72	0,07	103	2,36	0,08	40	1,75	0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Trigliceride (mmol/l)	97	1,69	0,07	103	1,44	0,06	40	0,97	0,04	<0,01	<0,001	<0,001
Glucoza a jeun (mmol/l)	97	4,67	0,07	103	4,68	0,07	40	3,90	0,05	>0,05	<0,001	<0,001
Insulina serică μU/ml	97	24,14	1,42	103	15,14	0,80	40	10,92	0,69	<0,001	<0,001	<0,001
HOMA-IR	97	5,06	0,32	103	3,18	0,19	40	1,90	0,13	<0,001	<0,001	<0,001

arteriale sistolice ($r=-0,48$, $p<0,001$) și diastolice ($r=-0,36$, $p<0,001$).

Tabelul 3

Corelația leptinei și adiponectinei cu valorile tensionale sistolice și diastolice

		TAS	TAD
Leptina (ng/ml)	coeficient de corelare	0,48	0,37
	p	<0,001	<0,001
Adiponectina (ng/ml)	coeficient de corelare	-0,48	-0,36
	p	<0,001	<0,05

În funcție de sex valoarea leptinei s-a determinat mai mare la băieți 10,93 ng/ml vizavi de fete 13,96 ng/ml ($p<0,001$), iar adiponectina a fost identică la ambele sexe (băieți 7,23 ng/ml, fete 7,21 ng/ml) ($p>0,05$).

Discuții

Obezitatea prezintă o prevalență în continuă creștere la copil cu risc pentru complicații ulterioare, în cadrul cărora un loc important îi revine dislipidemie. Dislipidemia copilului are numeroase efecte în principal prin favorizarea aterogenezei și implicit prin creșterea riscului de apariție a unei suferințe cardiovasculare, fiind considerată drept unul dintre factorii majori de definire a sindromului metabolic alături de obezitate, hipertensiune arterială și disglucemie. În cercetarea efectuată am obținut diferențe statistice semnificative între valorile colesterolului total, LDL și HDL colesterol, trigliceride atât la copiii care asociază mai mulți factori de risc (hipertensivi supraponderali /obezi) – lotul I, cât și la copiii normotensivi supraponderali sau obezi (lotului II) versus copiii normoponderali și normotensivi (tabelul 3), ceea ce indică prezența unui profil aterosogen asociat obezității deja la această vârstă.

Descoperirile recente în biologia țesutului adipos indică faptul că pe lângă rolul său de stocare a energiei, adipocitul exercită funcție endocrină, producând o varietate de substanțe bioactive, numite adipokine. Producția și eliberarea aberantă a acestor factori din adipocite poate contribui la prevalența înaltă a comorbidităților asociate obezității [7]. În studiul efectuat, am investigat adiponectina și leptina ca biomarkeri pentru diagnostic la 240 de copii. Leptina s-a constatat crescută iar adiponectina scăzută preponderent la copiii care au asociat mai mulți factori de risc (lotul I- hipertensivi supraponderali/obezi) și la copiii care au prezentat sindrom metabolic. Rezultate similare au obținut Paolo și colegii săi, care au înregistrat în cercetarea efectuată o concentrație a adiponectinei serice mai mică în grupul copiilor obezi hipertensivi ($7,11\pm 4,16$ ng/ml) vizavi de copiii normoponderali

normotensivi ($12,62 \pm 6,28$ ng / ml) ($p<0,0001$), valori intermediare s-au constatat la copiii obezi normotensivi ($9,09\pm 3,99$ ng / ml) precum și la copiii normoponderali hipertensivi ($9,81\pm 4,21$ ng / ml). Totodată, o reducere de 10 ori (o unitate pe scala log 10) a nivelurilor serice de adiponectină s-a asociat cu o probabilitate de 50% de a avea hipertensiune arterială [12]. O altă cercetare, care a inclus copiii mexicani, având același scop a constatat o concentrație a adiponectinei de 15.5 ± 6.1 ng/ml la copiii normoponderali, o valoare de 12.0 ± 4.8 ng / ml la cei obezi (dar fără sindrom metabolic) și $9,4\pm 2,8$ ng/ml la copiii obezi cu sindrom metabolic ($p<0,001$) (11). Utilitatea adiponectinei ca marker pentru sindromul metabolic a fost demonstrată și într-un studiu prospectiv cu durata de 3 ani în care nivelele de adiponectină la copiii coreeni au prezis dezvoltarea sindromului metabolic [13].

Concentrația plasmatică a adipokinelor variază cu vârsta, precum și în funcție de gen, greutatea corporală. Aceste diferențe de sex, în opinia unor autori sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenelor, progesteronului și efectului supresiv al androgenilor. În cercetarea efectuată diferențele de sex s-au observat numai pentru leptină, fiind mai mari la băieți (10,93 ng/ml) vizavi de fete 13,96 ng/ml ($p<0,001$). Rezultate similare au obținut în cercetările efectuate Arahita Hamidi et al (2006) și Henedina Antunes et al (2009) [14,15].

De asemenea, în studiul efectuat am urmărit corelația dintre nivelul seric al leptinei și adiponectinei cu componentele sindromului metabolic, obținându-se o relație consistentă cu fiecare componentă, sugerând, astfel, că aceste adipokine ar putea fi utile ca biomarkeri predictivi ai sindromului metabolic la copii. Jie și colegii săi în cercetarea efectuată, care a inclus 3505, cu vârsta între 6-18 ani a constatat o corelație negativă semnificativ statistic între concentrația serică a leptinei și adiponectinei [16]. Totodată, într-o altă cercetare efectuată în China, care a inclus 1245 copii nu s-a constatat nici o corelație între nivelurile serice ale leptinei și adiponectinei. Leptina a fost asociată în mod pozitiv cu tensiunea arterială sistolică la ambele sexe, dar a fost dependentă de adipozitate și insulinorezistență, adiponectina a fost negativ asociată cu tensiunea arterială sistolică ($p<0,001$) numai la băieți, independent de adipozitate și insulinorezistență [17]. Totodată, în *Quebec Child and Adolescent Health and Social Survey* nu s-a obținut nici o asociere între adiponectină și tensiunea arterială sistolică sau diastolică la copii [18]. Adiponectina în cercetarea noastră s-a corelat negativ, semnificativ statistic cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=-0,48$, $p<0,001$) și diastolice ($r=-0,36$, $p<0,001$), iar leptina s-a

corelat pozitiv, de asemenea, semnificativ statistic, atât cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=0,48$, $p<0,001$), cât și cu cele diastolice ($r=0,37$, $p<0,001$). De asemenea, am obținut o corelație pozitivă a leptinei și negativă a adiponectinei cu parametrii metabolismului lipidic și glucidic, sugerând că aceste adipokine reprezintă biomarkeri utili pentru diagnosticul sindromului metabolic, contribuind la detecția acestuia în stadii incipiente.

Concluzie

1. Leptina s-a constatat crescută, iar adiponectina scăzută preponderant la copiii care au asociat mai mulți factori de risc: lotul copiilor hipertensivi supraponderali/obezi și grupul copiilor care au prezentat sindrom metabolic

2. Leptina s-a corelat pozitiv iar adiponectina negativ cu componentele sindromului metabolic sugerând că adipozitatea copilului poate avea un rol important în patogeneza complicațiilor cardiovasculare și metabolice

3. Determinarea adipokinelor (leptinei și adiponectinei) la copiii obezi ar putea oferi informații utile pentru predicția complicațiilor cardiometabolice și identificarea copiilor cu risc crescut.

Bibliografie

1. Ebtesam A., AL-Suhaimi, Adeeb Shehzad, *Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity*. European Journal of Medical Research, 2013; 18:12.
2. Schutte A.E., Schutte R., *Leptin: a cardiovascular perspective*. JEMDSA, 2012;17(2):72-76.
3. Wallace A.M., McMahan A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., Gaw A., Sattar N., *Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS)*. Circulation, 2001; 104: 3052-3056.
4. Heidemann C., Sun Q., van Dam R.M et al., *Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women*. Ann Intern Med, 2008; 149:307-316.
5. Neda Rasouli, Philip A. Kern., *Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity*. J Clin Endocrinol Metab., 2008; 93(11 Suppl 1): 64-S73.
6. Yiannikouris F., Gupte M., Putnam K et al., *Adipokines and blood pressure control*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010; 19:195-200.
7. Frederique Yiannikouris, Manisha Gupte, Kelly Putnam et al., *Adipokines and Blood Pressure Control*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010; 19(2): 195-200.
8. Koji Ohashi, Noriyuki Ouchi, Yuji Matsuzawa., *Adiponectin and Hypertension*. American Journal of Hypertension, 2011; 24 (3): 263-269.
9. Okamoto Y., Folco E.J., Minami M et al., *Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis*. Circ Res., 2008; 102:218-225.
10. Takemura Y., Ouchi N., Shibata R et al., *Adiponectin modulates inflammatory reactions via calcitriol receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies*. J Clin Invest., 2007; 117:375-386.
11. Miguel Klünder-Klünder, Samuel Flores-Huerta, Rebeca García-Macedo et al., *Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components*. BMC Public Health, 2013;13:88.
12. Paolo Brambilla, Laura Antolini, Maria E. Street et al., *Adiponectin and Hypertension in Normal-Weight and Obese Children*. Am J Hypertens, 2013;26(2):257-264.
13. Choi K.M., Yannakoulia M., Park MS et al., *Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study*. Am J Clin Nutr., 2011, 93(1):19-26.
14. Jie Mi, Mercedes Nancy Munkonda, Ming Li et al., *Adiponectin and Leptin Metabolic Biomarkers in Chinese Children and Adolescents*. Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity, 2010; Article ID 892081, 10 pages.
15. Wang H., Necheles J., Birne J.S et al., *Association of adipokines with blood pressure in rural Chinese adolescents*. J Hum Hypertens., 2012; 26 (8):493-501.
16. Anahita Hamidi, Hossein Fakhrzadeh, Alireza Moayyeri, Ramin Heshmat, Pantea Ebrahimpour, Bagher Larijani. *Metabolic Syndrome and Leptin Concentrations in Obese Children*. Indian J Pediatr., 2006; 73 (7): 593-596.
17. Henedina Antunes, Cristina Santos, Susana Carvalho., *Serum leptin levels in overweight children and adolescents*. British Journal of Nutrition. 2009; 101: 1262-1266.
18. Lambert M., O'Loughlin J., Delvin E.E., et al., *Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth*. J Hypertens., 2009; 27:1025-1032.

ROLUL HOMOCISTEINEI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIII SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI

Nelea Mătrăgună – dr. în medicină, conf. cercetător,

Lilia Bichir-Thoreac – cercetător științific,

Institutul de Cardiologie, laborator științific de Cardiologie Pediatrică

e-mail: lilia110976@rambler.ru

Rezumat

Hipertensiunea arterială esențială prezintă o patologie multifactorială în realizarea căreia este implicată și hiperhomocisteinemia, fapt dovedit prin multiple cercetări științifice. Homocisteina prezintă un produs intermediar în metabolismul metioninei, valorile majorate ale căreia provoacă disfuncție endotelială la nivel vascular. **Scopul studiului** a fost aprecierea nivelului seric al homocisteinei la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi. **Material și metodă.** În studiu au fost implicați 30 copii (vârsta medie 14,2 ani) hipertensivi, supraponderali și obezi, la care a fost determinat nivelul homocisteinei serice, parametrii metabolismului lipidic și anamneză eredocolaterală agravată prin patologie cardiovasculară, la generația I de rudenie. **Rezultate.** Valorile majorate ale homocisteinei au corelat cu o anamneză eredocolaterală mai agravată prin patologie cardiovasculară, precum și prezența dislipidemiei prin LDL colesterol majorat, hipertrigliceridemie și HDL colesterol scăzut. **Concluzie.** Hiperhomocisteinemia în asociere cu alți factori de risc, induce disfuncție endotelială, care se implică în verigile patogenetice de realizare a hipertensiunii arteriale.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea arterială, obezitate, homocisteină, copil

Summary. The role of homocysteine at children with arterial hypertension, obesity and extraweight

Essential arterial hypertension is a multifactorial pathology with the hyperhomocysteinemia also involved in its realization, the fact proved by the great number of scientific researches. Homocysteine is an intermediate product of the methionine metabolism whose increased values cause endothelial dysfunction on the vascular level. **The goal of the investigation** was to estimate serum level of homocysteine at children with arterial hypertension, obesity and extraweight. **Material and method.** The investigation involved 30 children (average age 14,2) with arterial hypertension, obesity and extraweight. There was determined the level of serum homocysteine, lipid metabolism parameters and family history aggravated with cardio-vascular pathology in the 1st generation of relationship. **Results.** Increased values of homocysteine correlated to the family history aggravated with the cardio vascular pathology as well as to the presence of dyslipidemia through increased LDL cholesterol, hypertriglyceridemia and decreased HDL cholesterol. **Conclusion.** Hyperhomocysteinemia in combination with other risk factors induce endothelial dysfunction which get involved in pathogenetic links adding to the realization of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, obesity, homocysteine, children

Резюме. Роль гомоцистеины у детей с артериальной гипертензии, избыточной массой тела и ожирением

Артериальная гипертензия является многофакторной патологией, в развитии которой участвует и повышенный уровень гомоцистеина. Гомоцистеин является промежуточным продуктом в метаболизме метионина, увеличение уровня которого вызывает нарушение функции сосудистого эндотелия. **Цель исследования** было определение уровня сывороточного гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. **Материалы и методы.** В исследовании были включены 30 детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением, средний возраст которых составил 14,2 года. У исследованных детей были определены: уровень сывороточного гомоцистеина, параметры липидного обмена а также отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям у I поколения родства. **Результаты.** Гипергомоцистеинемия коррелировала с наиболее отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, а также наличием гипертриглицеридемии, пониженным уровнем ЛПВП и повышенным уровнем ЛПНП. **Заключение.** Высокий уровень гомоцистеина, в сочетании с другими факторами риска, способствует нарушению функции эндотелия, внедряясь в патогенетические механизмы развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальное давление, ожирение, гомоцистеин, дети

Introducere

Hipertensiunea arterială la copil, reprezintă o patologie multifactorială în realizarea căreia sunt implicați mulți factori de risc, care prin diferite mecanisme fiziopatologice, produc un spectru larg de efecte.

Hiperhomocisteinemia prezintă unul din acești factori, care prin efectele sale patogenice constituie o legătură comună între hipertensiunea arterială și ateroscleroză [1].

Homocisteina prezintă un aminoacid, precursor

al cisteinei, fiind un intermediar în reacția de transulfurare și transmetilare în metabolismul metioninei [2]. Pentru prima dată homocisteina a fost izolată în anul 1933 din calculul vezicii urinare de către Vincent du Vigneaud, ulterior decernat cu premiul Nobel (1955), pentru această descoperire. Renumitul savant fiziopatolog al Universității din Harvard, Dr. Kilmer McCully, este primul, care a propus “teoria hiperhomocisteiniei ca factor de risc în realizarea patologiei cardiovasculare” publicând în *American Journal of Pathology* (1969) articolul “Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis”.

Prevalența hiperhomocisteiniei în populația generală atinge 5-10%, în populația vârstnică 30-40%, la pacienți cu patologie vasculară până la 40%, fiind necunoscută la copii [3]. Okinawa Centenarian Study a demonstrat o incidență crescută de mortalitate prin patologie cardiovasculară și valori crescute ale homocisteinei [4]. Hiperhomocisteinemia induce: agregare plachetară, ateroscleroză prin lezarea endoteliului vascular, facilitând depunerile lipoproteinelor de densitate joasă, alterări ale proliferării celulelor musculare netede și creșterea stresului oxidativ [1]. Studiul NHANES III realizat în 2003 pe un număr de peste 2000 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 - 19 ani de diferite etnii, a demonstrat valori normale ale homocisteinei serice cuprinse între 4-9 $\mu\text{mol/l}$ [5]. Dacă în populația matură există studii mari multicentrice, cum ar fi studiul Hordaland, derulat pe un număr de 18 000 de persoane, care a demonstrat corelația între valori majorate ale homocisteinei și hipertensiunea arterială, atunci în literatura de specialitate pediatrică sunt prezente studii unice dedicate acestei probleme, fiind un “teren” de cercetare nestudiat [6,7,8]. Astfel, un studiu realizat în Egipt (2010) pe un număr de 41 de copii obezi, a demonstrat o corelație între hiperhomocisteinemie și valori majorate ale tensiunii arteriale și LDL colesterol ridicat [9]. Cercetarea efectuată în 2013 în Harkov, Ucraina, pe un lot de 116 adolescenți a dovedit prezența hiperhomocisteiniei la copii cu hipertensiune arterială [10].

Bazându-ne pe aceste repere ne-am propus să realizăm un studiu având ca scop:

Scopul studiului

Aprecierea nivelului homocisteinei serice la copii hipertensivi, supraponderali și obezi.

Material și metode

Studiul a fost realizat în cadrul laboratorului științific de cardiologie pediatrică al Institutului de Cardiologie, în perioada anilor 2012-2013, care a inclus 30 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială primară, supraponderali și obezi, cu vârsta medie 14,2

ani, divizați în 2 loturi de studiu în corespundere cu valorile homocisteinei:

Lotul I – 15 copii hipertensivi, supraponderali și obezi, care prezentau valori normale ale homocisteinei.

Lotul II – 15 copii cu valori majorate ale homocisteinei.

Toți copiii din studiu și părinții acestora au fost intervievați privind prezența anamnezei eredo-colaterale agravate prin patologie cardiovasculară. Copiilor li s-au determinat parametrii metabolismului lipidic: colesterol total, HDL, LDL colesterol, trigliceride. Concentrația serică a homocisteinei a fost apreciată prin metoda cromatografiei lichidiene cu schimb de ioni, iar ca nivel optim al homocisteinei serice s-a considerat limita de 4-9 mkmol/l (NHANES 2003).

Rezultate

Nivelul seric al homocisteinei în lotul II de cercetare a înregistrat valori minime de 11,4 mmmol/l și o maximă de 45,2 mmmol/l , având o anamneză eredo-colaterală mai agravată la rudele de generația I prin infarct miocardic acut la 3 copii (20%), hipertensiune arterială la 7 copii (46%), obezitate la 4 copii (27%), accident cerebral vascular la 1 copil (7%), comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, supraponderali și obezi cu valori normale ale homocisteinei.

Analizând parametrii metabolismului lipidic în ambele loturi s-au constatat valori mai majorate ale colesterolului total de 5,28 mmol/l , LDL colesterol - 2,79 mmol/l , trigliceride - 1,9 mmol/l , HDL colesterol - 1,1 mmol/l în lotul II vizavi de lotul I, unde acești parametri au fost mai diminuați (Tabelul 1).

Tabelul 1

Valori ale metabolismului lipidic

	<i>Colesterol total</i> <i>mmol/l</i>	<i>LDL</i> <i>colesterol</i> <i>mmol/l</i>	<i>HDL</i> <i>colesterol</i> <i>mmol/l</i>	<i>Trigliceride</i> <i>mmol/l</i>
Lotul I	4,59	2,64	1,23	1,53
Lotul II	5,28	2,79	1,1	1,9

Discuții

Am investigat pentru prima dată în contextul țării noastre, relațiile dintre nivelurile plasmatice ale homocisteinei și hipertensiunii arteriale la copii. Homocisteina a fost asociată pozitiv cu hipertensiunea arterială, parametrii metabolismului lipidic și anamneză eredo-colaterală agravată. Mai multe studii clinice în populația pediatrică au raportat o corelație dintre homocisteină și hipertensiune arterială, dovedită și de cercetarea efectuată de Liang et al. [11], derulată pe un număr de 40 de copii obezi cu hipertensiune arterială esențială, care a dovedit, că nivelul homocisteinei serice a fost considerabil mai ridicată la acești copii.

Considerăm oportun să continuăm cercetările,

pentru a menționa influența hiperhomocisteiniei în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți, cu exces ponderal.

Concluzii

Hiperhomocisteinemia, prin disfuncția endotelială pe care o determină, în asociere cu alți factori de risc (anamneză eredocolaterală agravată, dislipidemie), poate fi implicată în verigile patogenice de realizare a hipertensiunii arteriale la copiii supraponderali și obezi.

Bibliografie

1. Johan Hultdin. Homocysteine in cardiovascular disease with special reference to longitudinal changes. Ed. Sweden by Print & Media, Umea, 2005. pag. 23-24.
2. Kilmer S. McCully *Review: Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation* *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 39, no. 3, 2009.
3. Paul F., Jacques, Andrew G., Bostom, Peter W.F. Wilson, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort *Am J Clin Nutr.* 2001;73:613-621.
4. Okinawa Centenarian Study www.okicent.org.
5. Aviva Must, Paul F. Jacques, Gail Rogers et al. Serum Total Homocysteine Concentrations in Children and Adolescents: Results from the Third National Health and

Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Nutr.* 133: 2643–2649, 2003.

6. Helga Refsum, Eha Nurk, A. David Smith et al. The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease. *J. Nutr.* 136: 1731S–1740S, 2006.

7. Adriana Amorim De Farias Leala, Astrid Camelo Palmeira et al. Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents? *Revista da Associação Médica Brasileira* 2013;59(6):622–628.

8. Ayhan Abaci, Ahmet Zulfi kar Akelma, Osman Ozdemir et al. Relation of total homocysteine level with metabolic and anthropometric variables in obese children and adolescents *Turk J Med Sci* 2012; 42 (1).

9. M. E. Kandil, G. M. Anwar, A. Fatouh et al. relation between Serum Homocysteine and Carotid Intima-Media Thickness in Obese Egyptian Children. *J Clin Basic Cardiol* 2010; 13 (online): 8–11.

10. M. A. Gonchar', Kharkov National Medical University, N. V. Konovalova, Regional Children Clinical Hospital, Kharkov, Ukraine. Homocysteine content in blood serum of adolescents with arterial hypertension. *Журнал «Здоровье ребенка»* 2 (45) 2013.

11. Liang Lu, Wang Tian-you, Chang Hui-bo et al. The relationship between plasma homocysteine levels and essential hypertension in children. Department of pediatrics, Peking University First Hospital *Chinese Journal of practical pediatrics* 06- 2008.

ECHINOCOZOZA HEPATICĂ. ECHINOCOECTOMIA SAU PERICHISTECTOMIA

Galina Pavliuc – dr. în med., conf. cercet.,

Gheorghe Anghelici – dr. hab. în med., profesor universitar,

Sergiu Pisarenco – dr. în med., conf. cercet.,

Oleg Crudu – dr. în med., conf. cercet.,

Maria Danu – dr. în med., cerc. șt.,

Laboratorul Hepatochirurgie USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Metodele de tratament chirurgical echinococozei hepatice sunt încă supuse dezbaterii. Am efectuat o analiză retrospectivă de tratament chirurgical a 413 de pacienți operați în clinica noastră pe perioada ultimilor 20 de ani prin împărțirea lor în două grupuri: I - 297 pacienți - echinococectomii deschise, II - echinococectomii închise - 116 pacienți. Procentul de complicații postoperatorii în aceste grupuri a fost de 9,5% și, respectiv, 3,9%. Cauzele principale a complicațiilor postoperatorii au fost: examinarea preoperatorie insuficientă, prezența complicațiilor, nerespectarea tehnicii operatorii, drenarea neadecvată, lipsa corecției medicamentoase în perioada pre- și postoperatorie. Respectarea regulilor de mai sus ne permite să aducem rezultatele echinococectomiilor deschise la metode închise.

Cuvinte-cheie: echinococoză hepatică, echinococectomia, perichistectomia

Summary. Hydatid disease of the liver. Echinococectomy or pericystectomy

Methods of surgical treatment of hepatic echinococcosis are still subject to debate. We have conducted a retrospective analysis of surgical treatment of 413 patients operated at the clinic over the period of the last 20 years by dividing them into two groups: 1 - open echinococectomy – 297 patients, 2 - closed echinococectomy - 116 patients. The percentage of postoperative complications in these groups was 9.5% and 3.9% respectively. The main causes of postoperative com-

plications were: insufficient examination before surgery, presence of complications, and failure of surgical technique, inadequate drainage, and lack of medical correction before and after the operation. Compliance with the above rules allows you to bring the results of the treatment by open echinococectomy to closed methods.

Key words: hydatid disease, liver, echinococectomy, pericystectomy

Резюме. Эхинококкоз печени. Эхинококкэктомия или перицистэктомия

Методики хирургического лечения эхинококкоза печени до сих пор остаются предметом для дискуссий. Мы провели ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 413 пациентов, оперированных в клинике в течение последних 20 лет, условно разделив их на 2 группы – I – открытые эхинококкэктомии – 297 больных и II – закрытые эхинококкэктомии – 116 больных.

Процент послеоперационных осложнений составил в этих группах 9,5% и 3,9%, соответственно. Основными причинами послеоперационных осложнений явились: недостаточное обследование до операции, наличие осложнений, несоблюдение техники операции, неадекватное дренирование, отсутствие медикаментозной коррекции в пред и послеоперационном периоде. Соблюдение вышеперечисленных правил позволяет приблизить результаты лечения открытых эхинококкэктомий к закрытым методам.

Ключевые слова: эхинококкоз печени, эхинококкэктомия, перицистэктомия

Introducere

Diagnostic și tratament al echinococozei a fost și este o problemă actuală. Incidența echinococozei nu are tendința de a scădea și migrarea populației a dus la creșterea numărului de pacienți și în regiuni care nu au fost anterior endemice [9]. Nu trece interes în această problemă, deoarece ideile despre echinococoză se aprofundă și se extind în mod constant.

Chirurgia este singurul tratament radical al echinococozei. Volumul intervenției chirurgicale este o chestiune de dezbatere, deoarece toate metodele existente de tratament chirurgical sunt departe de a fi perfecte, iar rezultatele tratamentului deseori nu satisfac clinicienii [10].

Toate intervențiile chirurgicale pot fi împărțite condiționat în paliative și radicale. Echinococectomia cu diverse variante de lichidare a cavității reziduale rămâne cel mai folosit procedeu - 90,6%, și numărul de rezecții hepatice nu depășește 1-2% [2,5].

În ultimii ani în mod regulat apar publicații dedicate tratamentului bolii hidatice cu ajutorul tehnologiilor înalte care, după părerea unor autori, permite creșterea în proporție intervențiilor chirurgicale radicale până la 84,5% [6,7]. Cu toate acestea, datele cu privire la eficacitatea și siguranța acestor tehnici sunt deseori contradictorii și sunt bazate pe un număr mic de observații [3,4].

Mulți autori au concluzionat că tratamentul radical îmbunătățește rezultatele din cauza că capsula fibroasă este înlăturată complet – perichistectomia și rezecția ficatului sunt metode de profilaxie a recidivelor [1]. Abordare mai agresivă la capsula fibroasă a devenit predominantă ca urmare a introducerii în practică a metodelor moderne de diagnostic, ameliorării anesteziei, apariția preparatelor noi.

Variante diverse a echinococectomiilor deschise cu lăsarea capsulei fibroase, sunt însoțite de compli-

cații postoperatorii precoce în 25,6% și dezvoltarea recidivelor în 13,5% [3].

Indicațiile pentru tratament miniinvaziv și laparoscopic rămân discutabile.

Clinica noastră dispune de o experiență vastă în tratamentul pacienților cu boala hidatică a ficatului, așa că vom încerca sistematizarea indicațiilor pentru diverse variante de echinococectomii, analizarea rezultatelor precoce și la distanță a tratamentului pe propriile observații și să evidențiem metodele cele mai eficiente.

Scopul studiului a fost de a studia cea mai eficientă metodă de tratament chirurgical a echinococozei hepatice pe baza analizei rezultatelor tratamentului precoce și la distanță.

Material și metode

Diagnosticul clinică a bolii hidatice a ficatului este destul de dificilă datorită insuficienței simptomatologiei specifice. Pentru realizarea sarcinilor, pe lângă examinarea clinică generală, am folosit metode specifice. USG a asumat rolul de lider în diagnosticul echinococozei hepatice. Este o metodă de înaltă eficiență, ușurință de punere în aplicare, nu necesită o pregătire specială, este sigură, dă posibilitatea de a efectua rapid studiile multiple. USG a fost utilizată la toți pacienții în perioada preoperatorie, în perioada postoperatorie precoce și la distanță. Radiografia s-a utilizat la diagnosticarea chistului hidatic subfrenic, complicațiilor bronhopulmonare, la investigațiile cu contrast a cavităților reziduale, efectuarea colangiografiei retrograde. FGDS s-a efectuat la pacienții cu complicații, la ruperea chisturilor hidatice în căile biliare. TC s-a efectuat într-un procent mic de cazuri la dificultăți în diagnostic diferențial și în caz de diseminare.

Din metodele imunologice noi am folosit mai des RLA, RNGA și metodele imunoenzimatic.

În clinica noastră în perioada a 20 de ani (1994 –

2014) au fost operați 413 pacienți cu echinococoza hepatică în vârstă cuprinsă între 17 și 76 de ani. Raportul dintre bărbați și femei a fost aproximativ la fel.

La 38 (9,2%) dintre pacienți au fost depistate forme combinate ale bolii. Dimensiunea chisturilor era cuprinsă între 6 și 35 cm.

Chisturile erau localizate în lobul drept la 297 (71,9%) pacienți, în lobul stâng – la 78 (18,8%) și în ambele loburi la 38 (9,3%) bolnavi.

Rezultate

Tratamentul chirurgical nu are nici o alternativă, deși, într-un anumit sens, este un factor de risc, care este influențat de starea pacientului, localizarea chisturilor și prezența complicațiilor.

La echinococoza primară multiplă a ficatului noi am efectuat echinococectomia într-un timp, utilizând diferite procedee. Intervențiile chirurgicale ca regulă erau organomenajante. Echinococectomia deschisă s-a efectuat la 303 (73,4%) pacienți. Operația se finisa cu excizia maximală a capsulei fibroase și plombarea ei cu epiplon la 93 (30,1%) pacienți suturarea căilor biliare deschise și drenarea externă la 57 (18,8%) pacienți, drenarea activă la 29 (9,6%) bolnavi, instalarea irigației cu flux de aspirație la 12 (3,9%), drenare pasivă – 112 (36,9%).

Conform datelor din literatură, cavitații reziduale după echinococectomia deschisă se depistă la 15-20% de pacienți, și supurarea chisturilor - de la 16 până la 65%.

În timpul operației noi am luat o serie de măsuri care vizează prevenirea complicațiilor – revizia minuțioasă a cavității reziduale, suturarea căilor biliare deschise, reducerea structurii de carcasă a cavității fibroase reziduale prin aplicarea inciziilor, utilizarea compozițiilor adezive pentru ameliorarea proprietăților de plombare a epiplonului. În plus, la 14 pacienți, pentru a îmbunătăți procesele reparatorii în ficat și de a accelera obliterarea cavității reziduale, noi am folosit imunostimulare locală - infiltrarea țesutului hepatic cu celule mononucleare preparate din sângele pacienților, ce a îmbunătățit semnificativ rezultatele tratamentului. Fistule bilio-purulente externe s-au format la 24 (5,8%) pacienți, abces subfrenic - la 5 (12%).

În perioada postoperatorie precoce au fost re-operați 7 pacienți cu fistule bilio-purulente, atunci când problema nu putea fi rezolvată prin metodele conservatorii.

Mortalitatea generală postoperatorie în acest grup a constituit 5 (1,2%). Localizarea periferică a chisturilor în lobul drept al ficatului a fost o indicație pentru rezecția atipică a ficatului la 23 (5,5%) bolnavi, la 12 (29%) pacienți cu localizarea izolată în lobul stâng a fost efectuată rezecția lobului stâng a ficatului, perichistectomia – la 66 (16%) pacienți. Mulți autori

consideră că înlăturarea întregului substrat patologic mărește dificultatea tehnică a operației și ridică riscul complicațiilor postoperatorii. Noi am abordat strict individual la aceste operații, indicație pentru această intervenție chirurgicală au fost chisturi unice periferice, cu condiția că starea pacientului a fost bună și n-au fost complicații hepatice.

La un pacient s-a format abces subfrenic, la 2 pacienți a apărut hemoragie din bontul ficatului și, scurgere de bilă cu peritonita biliară – la un bolnav. Un pacient cu peritonita biliară a fost re-operat, la restul pacienților complicațiile au fost rezolvate în mod conservator. Decese în acest grup de pacienți nu au fost.

Un grup mic au constituit pacienții operați celioscopic – 9 (2,2%) pacienți. Chisturile hidatice au fost localizate în S_{4,5,6} a ficatului, dimensiunile fiind până la 6 cm. 5 chisturi au fost înlăturate ideal, în 4 cazuri a fost efectuată echinococectomia deschisă. Complicații în perioada postoperatorie nu au fost.

Discuție

Analizând datele obținute, noi am ajuns la concluzie că echinococectomiile deschise, cu respectarea tehnicii operatorii corecte, sunt practic tot așa de eficiente, ca și perichistectomie. Complicațiile postoperatorii în primul grup au constituit 9,5%, ce se explică de starea mai gravă a pacienților, care au fost operați prin această metodă și în al doilea grup – 3,9%.

Cauza principală a complicațiilor postoperatorii – examinarea preoperatorie insuficientă, nerespectarea tehnicii operatorii corecte, drenarea neadecvată în perioada postoperatorie, lipsa corecției medicamentoase. Operațiile radicale necesită indicații stricte – dimensiunile mici și localizarea periferică a chisturilor, lipsa complicațiilor în parenchimul ficatului.

Operațiile celioscopice nu întotdeauna permit respectarea principiilor aparazitare și sunt indicate la un contingent limitat a pacienților.

Concluzie

Volumul intervențiilor chirurgicale necesită decizia individuală în fiecare caz aparte în dependența de localizarea chistului, prezența complicațiilor, patologiilor concomitente și vârstei pacientului. Echinococectomia deschisă corect permite de a duce rezultatele tratamentului la rezultate prin metoda închisă.

Bibliografie

1. Cirenei A., Bertoldi J. *Evolution of surgery for liver hydatidosis from 1950 to today analysis of a personal experience*. World J. Surg. 2001; 25 (1): 87-92.
2. Gourgiotis S. et al. *Surgical techniques and treatment for hepatic hydatid cysts*. Surg. Today. 2007; 37(5): 389-395.
3. Hofstetter C., Sergovia E., Vara-Throbec K.R. *Treatment of uncomplicated hydatid cyst of the liver by*

closed marsupialization and fibrin glue obliteration. *World J. Surg.* 2006; 28(2):173/178.

4. Mirelis C.G., Bekiaridou K.A., Bougiokas J.G. *Long-term results of surgical treatment of hidatid disease.* *Ac ta Chir. Belg.* 2006;106(6): 684-687.

5. Reza Mousavi S., Khoshevis J., Kharazm P. *Surgical treatment of hydatid cyst of the liver: drainage versus omentoplasty.* *Ann Hepatol.* 2005; 4(4): 272-2724.

6. Гилевич М.Ю. и др. *Клинико-морфологические обоснования в выборе метода лечения эхинококкоза органов брюшной полости и забрюшинного пространства.* *Хирургия.* 1990;11: 116-120.

7. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А., Кахаров М.А. и др. *Эволюция методов хирургического лечения*

эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии* 2002;7:1: 18-22.

8. Плеханов А.И., Чикотеев С.П. *Гемодинамические и иммунологические критерии оценки функциональных резервных возможностей печени.* *Хирургия* 2006; 8: 51-53.

9. Краснов Евгений Анатольевич. *Современные хирургические технологии в лечении первичного эхинококкоза печени.* Автореферат диссертации канд. мед. наук. Москва, 2012: 4-5.

10. Мохмадеев Фарух Исраилович. *Пути улучшения результатов хирургического лечения осложнённого эхинококка печени.* Автореферат диссертации докт. мед. наук. Душанбе, 2010: 7-8.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE C (Revista literaturii)

**Tatiana Muravca – medic rezident,
Victor Pântea – dr. hab. în med., prof. univ.,
Gheorghe Plăcintă – dr. în med., conf. univ.,
Lilia Cojuhari – dr. în med., conf. univ.,
Valentin Cebotarescu – dr. în med., conf. univ.,
Tatiana Cucu – medic rezident,**

IP USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Boli infecțioase FECMF

tanyamuravca@gmail.com tel.069631545

Rezumat

În acest reviu este prezentată actualitatea și terapia de viitor a hepatitei virale C cronice, care constituie la moment o problemă mondială majoră de sănătate, cauzând ciroză hepatică, insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular. La momentul actual terapia de bază se bazează pe utilizarea interferonilor pegilați, ribavirinei și inhibitorilor de protează, dar reieșind din procentul mic al răspunsului virusologic susținut în cadrul tratamentului hepatitei virale C cronice genotipul 1, lumea științifică a elaborat noi medicamente, țintă fiind proteazele NS3, NS4 și NS5.

Cuvinte-cheie: hepatita virală C cronică, tratament

Summary. Updates in the treatment of chronic viral hepatitis C (Literature review)

This review presents the updates and future therapy of chronic viral hepatitis C, which is currently a major global health problem, causing cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Currently, the main therapy is based on the use of pegylated interferon, ribavirin and protease inhibitors, but, given the small percentage of sustained virologic response in the treatment of chronic hepatitis C genotype 1, new drugs were developed, targeting the NS3, NS4 and NS5 proteases.

Key words: chronic viral hepatitis C, treatment

Резюме. Новости в лечении хронического вирусного гепатита C (Обзор литературы)

В этом обзоре представлены новости и будущее лечение хронического вирусного гепатита C, который является, в настоящее время, одной из основных проблем глобального здравоохранения, вызывая цирроз печени, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному. В настоящее время, терапия основана на использовании пегилированного интерферона, рибавирина и ингибиторов протеазы, но, учитывая небольшой процент устойчивого вирусологического ответа при лечении хронического гепатита C 1 генотипа, были разработаны новые препараты, целью которых являются протеазы NS3, NS4 и NS5.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит C, лечение

Introducere. Hepatitele virale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, datorită răspândirii globale, endemicității, morbidității și mortalității crescute, cât și a ratei înalte de invaliditate consecutiv cronicizării infecției. Infecția hepatică cronică cu

virusul hepatic C (VHC) este definită ca persistența ARN VHC în sânge pentru cel puțin 6 luni, iar în formele agresive cauzează în 5-10% cazuri ciroză hepatică și carcinom hepatocelular [1,2].

VHC constituie un virus ARN monocatenar, li-

niar, de „sens pozitiv”, care afectează aproximativ 170-200 milioane de oameni de pe globul pământesc (3% din populația lumii) [3,4]. Virusul are o structură complexă, cu o capacitate înaltă de multiplicare și apariție a mutațiilor cu dezvoltarea unei heterogenității genetice. Studiile referitoare la cinetica VHC a stabilit că pe zi se produc 4×10^{10} - 1×10^{13} de virioni, riscul dezvoltării mutațiilor fiind extrem de ridicat [5,6].

Prevalența VHC și distribuția genotipului variază în dependență de zonele geografice. Până în prezent cel puțin 6 genotipuri (GT) și mai mult de 120 subtipuri ale virusului au fost identificate, iar altele sunt în proces de cercetare. GT 1a/1b/2a/2b/3a au o distribuție globală și sunt printre cele mai răspândite dintre toate GT VHC [1,7]. GT VHC-1b, este cel mai răspândit genotip în toată lumea și domină în Asia, Pacific, Japonia, Coreea de Sud și Taiwanul de Sud. De asemenea GT-1 este cel mai comun în Statele Unite ale Americii și de pe glob, alcătuind circa 60% din infecțiile globale [8,9]. GT VHC-2a/2b are o distribuție globală, dar în particular în Japonia, Coreea de Sud și Taiwan [1,10]. GT VHC-3 prevalează în multe țări din Asia, pe când GT-4 este predominant în Africa de Nord și Estul Mijlociu, iar GT-5 este limitat Africii de Sud [1,11]. GT VHC 6-11 au fost detectate recent în Asia de Sud-Est. GT 7-11 sunt variante ale VHC-3 (GT-10a) și VHC-6a (GT-7/8/9/11), reclassificate ca subtipuri ale GT 3 și 6 [1,10].

Evoluția infecției cu VHC poate cauza hepatita cronică virală C (HCVC), și respectiv ciroză hepatică C, care constituie 25-30% din totalul cirozelor la nivel global [12,13]. În rezultat se poate dezvolta insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular [14,15]. Din pacienții cronic infectați cu VHC, 40-75% sunt afectați concomitent sau în rezultatul tratamentului de boli reumatice, metabolice, hematologice sau vasculare [12]. Anual, mai mult de 350 000 de persoane decedază de boala ficatului asociată VHC [3].

Terapia pacienților cu HCVC este dificilă și depinde de factori ce țin de caracterul virusului și gazda umană. Din factorii virali fac parte GT VHC, încărcătura virală de bază și răspunsul virusologic la tratament, iar cei ce țin de gazdă sunt vârsta, sexul, rasa, deprinderile vicioase, obezitatea, gradul de fibroză hepatică și polimorfismul genei *IL28B* [12,16].

GT VHC joacă un rol important în prezicerea răspunsului la tratamentul standard. Obținerea unui răspuns virusologic susținut (RVS) satisfăcător al pacienților infectați cu GT VHC-1/4/5/6 este mai rău decât la pacienții cu GT-2/3 [12]. Un rol major îl are și interrelația dintre GT VHC și grupa de preparate antivirale directe, fenomen care se încearcă a fi confirmat în studii științifice în derulare [12]. Astfel s-a constatat că GT-1/4 răspund mai greu la terapia cu PegIFN- α și Ribavirină, decât GT-2/3, iar descoperirea grupei de preparate antivirale directe (în special

inhibitorii de protează (IP)) este practic ideală în tratamentul GT-1 [8,17].

Încărcătura virală este alt parametru decisiv în răspunsul la terapia antivirală. S-a raportat că pacienții cu încărcătură virală mai mică decât 600 000 IU/ml au șanse mai mari de a atinge un RVS [1,18]. Totodată în 2011 Ghidul European de prevenire și tratament al HCVC sugerează că la o încărcătură virală mai mică de 400 000-800 000 IU/ml durata tratamentului pentru GT-1/4 care obține un răspuns virusologic rapid (RVR) poate fi scurtată la 24 săptămâni, iar pentru cei cu GT-2/3 durata tratamentului poate fi scurtată până la 12-16 săptămâni [12,19]. Astfel, răspunsul virusologic la tratament este determinat utilizând așa parametri ca răspuns virusologic timpuriu (RVT) și răspuns virusologic întârziat (RVÎ), pentru a prezice eficacitatea, determina durata tratamentului, maximiza beneficiile și minimaliza recurențele.

Polimorfismul genei IL28B. În 2009 mai multe studii genomice au descoperit că polimorfismul unei singure nucleotide la nivelul genei *IL28B*, localizată pe cromozomul 19, este însoțită de o eficacitate mai mare în HCVC [12,20,21]. Această genă este responsabilă de sinteza IFN-13 tipul III, cu rol major în eradicarea infecției cu VHC. O serie de cercetări legate de polimorfismul genei *IL28B* au fost efectuate de Jimenez-Sousa et al. în cadrul unei meta-analize, care a evidențiat aspectele vindecării rapide a infecției VHC la persoanele cu polimorfismul acestei gene, și probabilitatea obținerii unui RVS comparând grupurile etnice și GT VHC [16].

Steatoza hepatică și alți factori predictivi negativi în contextul tratamentului HCVC. Valoarea steatozei hepatice ca un factor predictiv negativ asupra tratamentului HCVC a fost confirmat în 2 trialuri clinice mari. Într-un studiu care a cuprins 574 pacienți cu HCVC tratați cu terapia standard, a arătat că steatoza hepatică a redus obținerea unui RVS la pacienții cu GT-1 [12,22]. Într-un alt studiu care a cuprins 231 pacienți cu HCVC și steatoză hepatică tratați cu terapia standard, steatoza a influențat negativ RVS la pacienții cu GT non-3 [12,22,23].

Alți factori care determină eficacitatea tratamentului HCVC includ ciroza hepatică [12,24], vârsta ≥ 40 de ani [12,25], rezistența la insulină [12,26,27] și sindromul metabolic [12,28,29]. La pacienții cu factori de risc, durata tratamentului sau doza terapeutică este necesar de revăzut.

Studiile recente sunt focusate asupra obținerii unei combinații optime de tratament, cu scopul obținerii unei eficacități înalte a tratamentului, duratei mai scurte, administrare accesibilă și o complianță terapeutică de succes.

În anii 2000 PegIFN- α combinat cu Ribavirina a devenit standardul de tratament (ST) al HCVC, dar care are un RVS dependent de GT virusului. Astfel du-

rata terapiei cu ST constituie 24 săptămâni pentru GT-2/3 (cu o rată a RVS de 70-80%), și de 48 săptămâni pentru cei cu GT-1 (cu o rată a RVS de 40-50%) [8,15]. Din cele 6 GT, GT-1cel mai greu de tratat cu ST [3].

În 2011 lansarea a 2 preparate de prima generație din IP boceprevir și telaprevir și ulterior a celor de generația a doua, a constituit un pas major în tratamentul pacienților infectați cu VHC GT-1. Din alte grupe de preparate fac parte inhibitorii nucleotidici/non-nucleotidici ai complexului NS5B, inhibitorii NS5A, care sunt la etape de cercetare și concretizare a tacticii terapeutice.

PegIFN- α administrat o dată în zi crește rata RVS, iar asocierea PegIFN- α și Ribavirinei este cea mai răspândită tactică de tratament-ST al HCVC în ultima decadă, cu o rată a RVS între 75-85% la pacienții cu GT-2/3 și 40-50% la pacienții cu GT-1 [30].

Multe studii clinice au comparat RVS la pacienții ce au primit diferite doze de PegIFN- α (PegIFN- α -2a și PegIFN- α -2b) și durată diferită de tratament. Rezultatele au arătat că pacienții care au primit o doză standard de 180 μ g de PegIFN- α -2a au avut un RVS mai mare decât cei tratați cu doze calculate după masa corporală de 1,5 μ g/kg [12,31,32,33]. Studiul IDEAL, care a inclus 3070 pacienți cu HCVC, a arătat că rata RVS a pacienților cu GT-1 tratați cu diferite doze de PegIFN- α -2b (1,0 sau 1,5 μ g/kg) nu a fost diferită de cei tratați cu PegIFN- α -2a 180 μ g [12,34]. La pacienții cu GT-2/3 cei care au primit o doză standard de PegIFN- α -2b (1,5 μ g/kg), au primit un RVS mai înalt decât cei ce au primit doze mai mici [12,35]. Totodată pacienții ce au primit o doză mai mare de ribavirină (1000-1400 mg/d) asociată tratamentului cu PegIFN- α au obținut un RVS mai mare față de cei ce au primit o doză mai mică de (800 mg/d) [12,36].

Albumina serică umană fuzionată cu IFN- α . Albinterferon este o fuziune proteică genetică, utilizată în tratamentul contemporan al HCVC, datorită timpului de înjumătățire mai mare, care permite administrarea preparatului o dată la 2-4 săptămâni. Studiile recente au demonstrat că la asocierea albinterferonului cu ribavirina în tratamentul HCVC, se obține un RVS echivalent cu cel obținut la asocierea PegIFN- α și ribavirinei, iar incidența reacțiilor adverse au fost practic aceleași [12,37,38]. Totuși la o durată de tratament mai mare de 6 luni, cu albinterferon apare un risc mai mare de reducere a funcției pulmonare.

PegIFN- α -1a face parte din clasa III de interferoni și are receptori diferiți față de alte grupe de interferoni. Receptorii pentru PegIFN- α sunt distribuiți preponderent în ficat, ceea ce explica rata reacțiilor adverse mai mică decât în cazul PegIFN- α , exclusiv la pacienții cu GT-1/4 (chiar dacă sunt cirotici) [3,40]. În ultimii ani s-a confirmat că PegIFN- α -1a are acțiune asupra VHC fiind însoțit de o rată mai mică a reacțiilor adverse [12,39]. PegIFN- α este tolerat mai bine

de către pacienți, fiind însoțit de reacții musculoscheletale mai diminuate și neutropenie mai rară [8]. Rezultatele unui studiu a demonstrat că efectele curative atât cu PegIFN- α și ribavirină, cât și cu PegIFN- α -1a și ribavirină, au fost similare, dar încărcătura virală la pacienții tratați cu PegIFN- α -1a a scăzut mai rapid, iar efectele adverse au fost mai reduse [12,41]. Preparatul poate devine o alternativă a tratamentului HVC în combinație cu agenții antivirali cu acțiune directă.

IPNS3. În organismul uman, VHC este transformat de către ribozomii celulelor umane într-un polipeptid viral lung de aproximativ 3000 aminoacizi. Acest polipeptid este clivat de către proteaza virală NS3/4A în proteine nonstructurale ca NS3, NS4A, NS4B. Aceste proteine nonstructurale transformă replicarea virală într-un fenomen complex, care contribuie la replicare virală înaltă. Medicamentele din această grupă inhibă replicarea virală prin neutralizarea locusului activ catalitic al proteazei virale NS3/4A. Preparatele au o barieră de rezistență mai joasă, astfel încât în cazul GT-1a este necesar doar o singură mutație la nivelul R155 K pentru a genera rezistența la preparate din această clasă. Totodată GT-1b necesită mutații la 2 nivele pentru a genera rezistența [8,42,43].

IP NS3 – prima generație (Telaprevir și Boceprevir). Terapia triplă cu Boceprevir sau Telaprevir în combinație cu PegIFN și Ribavirină cresc rata RVS cu 30% la pacienții cu HVC [3]. Preparatele au o acțiune antivirală înaltă preponderent asupra VHC GT-1/2 [17,30], dar au o barieră de rezistență joasă, ceea ce determină administrarea lor doar în regim de triplă terapie.

Telaprevir este primul medicament antiviral cu acțiune directă aprobat, cu o doză de tratament de 750 mg, combinat cu PegIFN- α și Ribavirină, pe o durată de tratament de 48 săptămâni, pentru pacienții cu HCVC GT-1. Dezavantajul acestei terapii este necesitatea ingestiei unei cantități mari de alimente grase, cu dezvoltarea obezității. 6 studii clinice randomizate au comparat tripla terapie cu Telaprevir cu ST al infecției cu VHC GT-1 [12,44,45]. Rezultatele au arătat că terapia cu Telaprevir a obținut un RVS mai înalt decât în cazul ST [12,46]. Conform altor 3 trialuri clinice randomizate, administrarea Telaprevir timp de 12 săptămâni, în combinație cu PegIFN- α -2a și Ribavirină timp de 48 săptămâni a fost efectiv în tratamentul pacienților cu GT-1, anterior netratați sau tratați cu alte scheme de tratament. Rata RVS obținută de tripla terapie cu Telaprevir a fost mai înaltă decât în cazul administrării ST, fenomen demonstrat și în cel mai complex studiu ADVANCE, RVS constituind 75% vs 44% [47]. Efectele secundare cele mai des întâlnite sunt anemia, eritemul facial, greață, hemo-roizii și pruritul [47]. Deoarece terapia cu Telaprevir poate conduce la apariția mutațiilor rezistente în timp scurt, terapia de lungă durată trebuie evitată.

Boceprevir este un alt inhibitor de protează NS3, aprobat în același timp cu Telaprevirul. Doza recomandată pentru tratament este de 800 mg, combinat cu ST, pe o durată de tratament de 48 săptămâni, pentru pacienții cu HCVC GT-1 netratați anterior sau cu eșec la tratamentul anterior. Spre deosebire de Telaprevir, terapia cu Boceprevir se începe la a 4 săptămână de tratament cu ST, Ribavirina fiind considerată a spori acțiunea Boceprevirului [12]. Studiile au demonstrat o creștere a RVS cu 16-37% la pacienții tratați cu tripla terapie cu Boceprevir, netratați anterior, pe când la pacienții cu eșec la tratamentul anterior s-a atestat o creștere a RVS mai mare până la 59-66% [12,48]. Reacțiile adverse principale ale preparatului sunt fatigabilitate, nausee, anemie, cefalee, xerostomie, granulocitopenie și trombocitopenie [30,49]. Tratamentul de lungă durată poate induce apariția de mutații ale virusului, de aceea este recomandat de evitat tratamentul de lungă durată cu Boceprevir.

La inițierea tratamentului cu preparate din această grupă, este necesară monitorizarea imediată a ARN-ului VHC cantitativ. Totodată este necesar de ținut cont de rata mai înaltă a reacțiilor adverse, interacțiunilor medicamentoase și dificultățile ce apar în complianța la tratament a pacienților. În rezultatul tratamentului, monitorizat de o serie de studii (SPRINT-2, ADVANCE, ILLUMINATE), rata RVS a fost joasă în cazul pacienților din subgrupurile GT-1 și a celor cu ciroză, iar tratamentul nu are nici un beneficiu la pacienții care nu tolerează ST și care sunt infectați cu un alt GT al VHC decât 1 [30].

IP NS3 – generația a doua (simeprevir, faldaprevir, danoprevir, vaniprevir, ATB-450 (ritonavir), sovaloprevir, asunaprevir). Spre deosebire de preparatele de prima generație, care au o barieră de rezistență mai joasă, preparatele de generația 2 au o barieră de rezistență mai înaltă, o activitate mai bună împotriva mai multor GT, cu excepția GT-3, având și un regim de dozare mai flexibil, toleranță și siguranță superioară [3,51]. În combinație cu ST preparatele de generația a doua ating o rată a RVS mai înaltă decât cele de generația 1. Aceste tactici noi de tratament au un program de administrare mai convenabil (1 sau 2 ori pe zi) din aceasta rezultând o farmacocinetică mai bună și respectiv o complianță mai bună a pacientului. Activitatea pangenotipică oferă opțiuni terapeutice noi la un număr mai mare de pacienți, în particular cei infectați cu GT-4 [3,52].

Faldaprevir este un inhibitor al NS3/4A de generația a doua. Studiile clinice au comparat eficacitatea ST cu tripla terapie cu Faldaprevir la pacienții cu HCVC GT-1. Rata RVS la pacienții care au primit tripla terapie cu Faldaprevir 240 mg timp de 24 săptămâni, la care preparatul care a fost inclus pe parcursul curei de tratament, a constituit 84%, pe când la grupul de pacienți la care Faldaprevirul a fost inclus în fazele timpurii

ale tratamentului RVS a fost de 72%; în comparație cu alt grup (care au primit ST) la care RVS a fost de 56% [12,53]. În studiul STARTVerso pacienții care au primit timp de 12 săptămâni 120 mg sau 140 mg de Faldaprevir au obținut o rată a RVS de 80%, cu o rată de răspuns mai mare la GT-1b/CC cu polimorfismul genei IL28B [8,54]. Reacțiile adverse ale preparatului au fost fatigabilitate, prurit, erupții, anemie, grețuri, fotosensibilitate, hiperbilirubinemie indirectă în 5% cazuri [8,12]. Incidența reacțiilor adverse este în corelație cu doza terapeutică de tratament.

Simeprevir este un IP NS3/4A macrociclic de generația a doua, care își exercită acțiunea asupra GT-1/2/4/5/6, dar nu este activ împotriva GT-3 [8]. Preparatul are un timp de înjumătățire de 40 ore ceea ce permite administrarea lui o dată în zi [8,55]. Într-un studiu aflat la etapa a II de cercetare pacienții ce au primit tripla terapie cu Simeprevir (75-150 mg) timp de 12 sau 24 săptămâni, apoi continuând cu ST 24 sau 48 săptămâni au obținut o rată a RVS mai mare față de cei ce au primit doar ST (74,7-86,1% vs 64,9%). În majoritatea cazurilor durata de tratament poate fi de 24 săptămâni [12,56]. În alt studiu QUEST-2, aflat la faza a III de cercetare s-a administrat tripla terapie cu Simeprevir 150 mg pe zi timp de 12 săptămâni, urmat de PegIFN- α și Ribavirină timp de 12 sau 36 săptămâni, la pacienți cu GT-1 [8,57]. Grupul de pacienți ce au primit Simeprevir au avut o rată a RVS de 81%, rata RVS fiind mai mare la cei cu polimorfismul genei IL28B, constituind 96%, iar cei cu fibroză hepatică incipientă rata RVS-85%. Studiul ASPIRE a demonstrat că Simeprevir are o eficacitate înaltă și este bine tolerat de majoritatea pacienților inițial fără răspuns sau răspuns parțial la tratamentul anterior. Reacții adverse ale preparatului au fost eritem și hiperbilirubinemie indirectă în 23 vs 11% cazuri [8,12].

Danoprevir este un alt IP NS3/4A de generația a doua, utilizat în tratamentul HCVC GT-1 netratată sau tratată anterior, care are în perspectivă eliminarea terapiei bazată pe interferoni. Conform altor surse preparatul este util și la pacienții cu GT-4/8 [8]. Într-un studiu care a comparat eficacitatea triplei terapiei cu Danoprevir 600 mg cu ST, s-a obținut o rată a RVS de 85% vs 42% [12,50]. Alte studii au cercetat eficacitatea Danoprevirului 100 mg în combinație cu Ritonavir administrat zilnic, în care s-a obținut îmbunătățirea farmacocineticii și siguranței preparatului [8]. În trialul clinic DAUPHINE Danoprevir combinat cu Ritonavir și ST timp de 12 sau 24 săptămâni, a obținut un RVS de 77% vs 86%, la pacienții netratați anterior și fără ciroza hepatică. Efectele adverse cele mai frecvente au fost anemia, neutropenia și eritemul.

Unele preparate din această grupă ca asunaprevir, vaniprevir, narlaprevir sunt la diferite etape de cercetare [8] și se preconizează a fi introduse ca terapie de bază a HCVC.

Inhibitorii NS5A. Proteina NS5A, funcția căreia nu este pe deplin cunoscută, reprezintă o fosfoproteină membranară cu rol în replicarea și formarea particulelor infecțioase virale. Ea nu deține un rol enzimatic, și structural este alcătuită din 3 domenii cu funcții strict determinate în replicarea virală, fixarea ciclofilinei A și asamblarea particulelor virale [3,58]. Preparatele din această grupă au o activitate pangeno-tipică, dar au o barieră de rezistență genetică scăzută.

Daclatasvir este un inhibitor al complexului de replicare NS5A, care se află în proces de evaluare într-o serie combinații cu alte preparate și pare a avea rezultate compromițătoare [30,59]. Preparatul este dozat zilnic, dar care administrat la pacienții cu GT-1 poate dezvolta rezistență de la prima doză a preparatului [3]. Mecanismul de acțiune al preparatului constă în inhibarea complexului funcțional de replicare prin fixarea la capătul N-terminal al NS5A.

În terapia cu PegIFN- α și Ribavirină, Daclatasvir a demonstrat un potențial antiviral înalt la pacienții cu GT-1/4 netratați anterior [3, 60]. Studiile au fost efectuate și la pacienții non-cirofici și în cercetările științifice fără utilizarea interferonului [8,61,62]. Studiile referitor la tratamentul pacienților cu GT-2/3 sunt în curs de cercetare [3,63,64]. Daclatasvir este în curs de cercetare în combinații cu alte preparate. Un studiu aflat în faza a II de cercetare a comparat eficacitatea combinației Daclatasvirului și Asunaprevirului cu/fără PegIFN- α și Ribavirină, pe o durată de 24 săptămâni, la pacienții cu GT-1 fără răspuns la tratamentul anterior. Rezultatele au arătat că RVS a fost de 36% la sfârșitul săptămânii a 14-a de tratament cu dubla terapie, iar în cazul folosirii tuturor celor 4 preparate RVS a constituit 100% și 90% la a 12-a respectiv a 24-a săptămână de tratament [8,12,65].

În alte trialuri clinice terapia dublă sau triplă cu Daclatasvir și Sofosbuvir (inhibitor al polimerazei (IP) NS5B) cu /fără Ribavirină timp de 24 săptămâni, a obținut un RVS de 93-100% la pacienții cu GT-1 și de 83-100% la pacienții cu GT-2/3 [3,66].

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost cefaleea, diareea, greața, durerile abdominale, iar la asocierea cu preparatele din grupa IP NS5B s-a atestat un caz de deces și altul de cardiotoxicitate severă [8,67]. Dintre preparatele care fac parte din această grupă sunt ABT-267 și Ledipasvir, iar de generația a doua MK-8742, ACH-3120 [12]. Unele au rezultate promițătoare și urmează a fi incluse în terapia antivirală, cele din generația a doua fiind în curs de cercetare.

IP NS5B. Enzima NS5B este o ARN-polimerază ARN-dependență componentă a complexului de replicare virală a VHC, catalizând sinteza lanțurilor pozitive și negative ale ARN-ului. Structura și funcțiile centrelor catalitice ale polimerazei sunt individuale fiecărui GT [8].

Există două clase de IP NS5B- inhibitori nucleo-

zidici/nucleotidici (IN) și non-nucleozidici (INN) ai polimerazei NS5B [30].

IN imită componentele naturale ale polimerazei, se fixează de centrele active ale NS5B și, încorporându-se în ARN-ul viral duc la sinteza unui lanț ARN aberant [30]. Cu toate că funcționalitatea polimerazei depinde de GT virusului, IN par a avea acțiune pangeno-tipică, având cea mai înaltă barieră de rezistență printre toți agenții antivirali direcți de până acum [3,68].

INN se leagă de polimeraza virală în afara centrelor catalitice, cauzând schimbarea conformației și ineficiența enzimei. În particular INN se fixează de unul din cele 4 centre alosterice de la suprafața polimerazei virale, după care își exprimă acțiunea. Preparatele INN au un spectru de acțiune mai limitat, mai specific acționând asupra GT-1. Totodată posedă și o barieră de rezistență mai joasă, iar studiile preliminare demonstrează o rată înaltă a recidivelor și creșterea încărcăturii virale [3,69].

Sofosbuvir este un analog uridinic din clasa IN care este dozat o dată în zi, cu eficacitate împotriva GT-1/2/3/4/5/6. Conform altor surse preparatul este eficient la toți pacienții infectați cu VHC, în afară de GT-1 [12,70].

Preparatul este sigur și eficient având o rată a RVS de 100% la pacienții cu GT-2/3 combinat cu Ribavirina timp de 12 săptămâni [30,71]. În cazul tratamentului pacienților cu GT-1 rata RVS a fost de doar 11%, majoritatea suferind recidive [3]. Tripla terapie cu PegIFN- α și Ribavirină pentru GT-1/2/3/4/6 netratați anterior a obținut o rată a RVS de 88-100%, la 12 săptămâni de tratament [3,72]. Prolungirea duratei de tratament nu duce la îmbunătățirea efectului, dar se află încă în curs de evaluare [12,70]. Deoarece preparatul are o barieră de rezistență înaltă și nu dezvoltă recidive, el poate fi utilizat ca terapie de salvare în eșec terapeutic. Preparatul este utilizat în combinație cu preparatele din grupul IP sau IP NS5A cu/fără Ribavirină, reacțiile adverse mai frecvente fiind cefaleea, fatigabilitatea, greața și insomnia [8].

Mericitabina este un IN, analog al citidinei cu activitate împotriva GT-1/2/3 [8]. Tripla terapie cu PegIFN- α și Ribavirină este sigură și bine tolerată. La o durată de tratament de 24 săptămâni a pacienților cu GT-1/4, RVS a fost mai înalt decât în cazul terapiei standard [12,73]. Totodată tripla terapie cu PegIFN- α și Ribavirină, a demonstrat o activitate antivirală mai mică la pacienții cu GT-1, în comparație cu tripla terapie cu IP [3,74]. Acțiunea antivirală cel mai bine este exprimată asupra GT-2/3/4 [3].

INN au o barieră de rezistență mult mai joasă decât IN, ceea ce induce o limitare în tratamentul tuturor GT virale. În studii clinice aflate la I sau a II etapă de cercetare a arătat că BI 207127 și VX-222 combinat cu PegIFN- α , duc la îmbunătățirea RVS la bolnavii cu GT-1, dar cu recidivă la finisarea tratamentului

[12,75]. Preparatele sunt active împotriva GT-1, cu o activitate mai înaltă asupra GT-1a decât asupra GT-1b. Comparând asocierea INN cu PegIFN- α și Ribavirină și a INN cu IP sau inhibitori de NS5A, s-a constatat o activitate antivirală mai joasă în cazul primei asocieri decât în cazul celei de a doua [3].

Alte grupe de preparate. Cyclophylin inhibitorii (Ciclofilinele) reprezintă o familie de izomeraze proprii gazdei implicate în procesele celulare de sinteză, transportare și secreție a proteinelor, funcția mitocondrială și răspunsul imun [3]. Ciclofilinele joacă un rol important în ciclul de viață al VHC, fiind un reglator al replicării virale. Există mai multe tipuri de ciclofiline, printre care A, B și C. Importanța ciclofilinelor în replicarea VHC a fost confirmată prin activitatea împotriva VHC a ciclosporinei A. În hepatocite, ciclofilina A și B formează un complex cu proteinele virale NS5A, NS5B și NS2, care mediază replicarea VHC. Astfel ele acționează ca modulator pozitiv al replicării VHC [3,76].

Alisporivir este un inhibitor al ciclofilinei A, analog al ciclosporinei, cu rol imunosupresiv și acțiune antivirală pangenetopică [12]. Preparatul are o barieră de rezistență înaltă. Poate fi utilizat în monoterapie sau combinat cu PegIFN- α și Ribavirină [8]. În unele studii, care au evaluat terapia fără interferon la GT-2/3 al virusului, pacienții tratați doar cu Alisporivir cu/fără Ribavirină, RVS a variat de la 82% la 91%. Aceste rezultate demonstrează posibilitatea utilizării schemelor de tratament fără interferon, cu rezultate pozitive [77]. Totuși această combinație pare a fi periculoasă, în aprilie 2012 fiind descrise 3 cazuri de pancreatită acută, una din ele fiind fatală [3]. Preparatele din această grupă pot fi folosite și în combinație cu agenții antivirali cu acțiune directă, care facilitează o terapie mai scurtă și mai simplă. SCY-635 (Scynexis) și NIM-811 sunt inhibitori al ciclofilinelor în curs de cercetare [3].

Vitamina B₁₂ acționează ca un inhibitor al replicării VHC. Un studiu a evaluat efectele vitaminei B₁₂ asupra RVS la un grup de pacienți care au primit terapia standard, cu/fără vitamina B₁₂. În final pacienții care au primit B₁₂ au avut o rată a RVS mai înaltă [12, 19].

În prezent, se consideră că vitamina D de asemenea are un rol antiviral, prin metabolitul ei intermediar calcitriol [12,78]. Pacienții cu HCVC GT-1/2/3 netratați anterior la care li s-a adăugat vitamina D împreună cu ST au obținut o rată a RVS mai înaltă [79]. Totuși numărul mic de studii la acest capitol, necesită evaluare și confirmare a datelor enunțate mai sus. Alte preparate care se crede a avea un efect favorabil în terapia HCVC sunt L-Carnitina, eritropoietina, zincul, probioticele etc., însă relația lor cu RVS rămâne incertă.

Silibinina este derivat flavonoid cu acțiune directă de inhibare a ARN-polimerazei virale și un blocator al replicării virale. Recent a fost demonstrat ca având

un succes major în tratamentul pacienților cu eșec la ST administrat anterior [3,80].

Vaccinurile terapeutice întârzie să arate careva rezultate pozitive. Vaccinul GI-5005 administrat cu ST, nu a crescut RVS față de pacienții ce au primit doar ST. Alte vaccinuri ca Chron Vac-C, IC41 și TG-4040 au demonstrat activitate antivirală limitată [3,81].

Terapia de viitor. Pentru pacienții cu GT-1 descoperirea IP de prima generație a constituit un pas major în tratamentul de succes al lor. Terapia de viitor al pacienților infectați cu GT-2/3 constă în administrarea combinațiilor scurte de agenți antivirali direcți cu/fără Ribavirină, cu excepția IP de generația a doua care nu au acțiune asupra GT-3. Oricum pentru unii pacienții ST rămâne o bună opțiune de tratament. Pentru pacienții cu GT-4 efectele terapeutice la utilizarea agenților antivirali direcți sunt neclare, totuși unele rezultate arată rezultate promițătoare la utilizarea triplei sau cvadruplei terapii cu PegIFN- α și Ribavirină. Utilizarea terapiei fără interferoni, incluzând IP, inhibitori NS5A și IN NS5B poate fi o opțiune bună de tratament.

Concluzii

1. La tratamentul standard cu interferoni pegilați și ribavirina s-a obținut o rată a RVS la GT-1/4 – 45-52%, GT-2/3 – 70-80%.

2. Determinarea IL-28B a fost unul din factorii predictivi ai RVS.

3. Reieșind din procentul mic al RVS în HCVC GT-1 lumea științifică a elaborat noi medicamente, țintă fiind proteazele NS3, NS4 și NS5.

4. Tratamentul cu IP s-a obținut o rată a RVS de 80-90-100%.

Bibliografie

1. Rana D., Chawla Y., Arora S.K. *Success of antiviral therapy in chronic hepatitis C infection relates to functional status of myeloid dendritic cells.* Indian J. Med. Res., 2013; 138(5):766–8.

2. Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B., Hoofnagle J.H. *Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C.* Ann. Intern. Med., 2000; 132:296-305.

3. Wendt A., Adhoue X., Castellani P., Oules V., Ansaldo C., Benali S., Bourlière M. *Chronic hepatitis C: future treatment.* Clinical Pharmacology: Advances and Applications, 2014; 2014:(6)1–17.

4. Lauer G.M., Walker B.D. *Hepatitis C Virus Infection.* N. Engl. J. Med., 2001; 345:41–52.

5. Schooley R.T. *The Fragile Relationship Between Hepatitis C Virus and Its Human Host.* Top. Antivir. Med., 2014; 21(5):148-151.

6. Zeuzem S., Herrmann E., Lee J.H. *Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a.* Gastroenterology, 2001; 120(6):1438-1447.

7. Bukh J., Purcell R.H., Miller R.H. *At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993; 90:8234-8.

8. Cartwright E.J., Miller L. *Novel drugs in the mana-*

- gement of difficult-to-treat hepatitis C genotypes. *Hepat. Med.*, 2013; 5:53–61.
9. WHO. Global Alert and Response (GAR): hepatitis C: HCV genotypes. Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV>. 2013.
 10. Simmonds P, Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S. *Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes*. *Hepatology*, 2005; 42:962-73.
 11. Smuts H.E., Kannemeyer J. *Genotyping of hepatitis C virus in South Africa*. *J.Clin. Microbiol.*, 1995; 33:1679-81.
 12. Zhu Y., Chen S. *Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy*. *World J. Gastroenterol.*, 2013; 19(47):8963-8973.
 13. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. *Lancet Infect. Dis.*, 2005; 5:558-567.
 14. Abbas Z., Tayyab G.N. et al. *Consensus Interferon Plus Ribavirin for Hepatitis C Genotype 3 Patients Previously Treated With Pegylated Interferon Plus Ribavirin*. *Hepat. Mon.*, 2013; 13(12):1-8.
 15. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al. *American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. *Hepatology*. 2009; 49(4):1335–74.
 16. Chayama K., Hayes C.N. *Interleukin-28B polymorphisms and hepatitis C virus clearance*. *Genome Med.*, 2013; 5(1):6.
 17. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. *An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2011; 54(4):1433–1444.
 18. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R. et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial*. *Lancet*, 2001; 358:958-65.
 19. Rocco A., Compare D., Coccoli P. et al. *Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus*. *Gut.*, 2013; 62:766-73.
 20. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V. et al. *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. *Nature*, 2009; 461(7262):399-401.
 21. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., et al. *IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy*. *Nat. Genet.*, 2009; 41(10):1100-1104.
 22. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. *The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients*. *J. Hepatol.*, 2004; 40(3):484-90.
 23. Westin J., Lagging M., Dhillon A.P., Norkrans G., Romero A.I., Pawlotsky J.M., Zeuzem S. et al. *Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection*. *J.Viral. Hepat.*, 2007; 14(1):29-35.
 24. Zeuzem S. *Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well?* *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140(5):370-381.
 25. Mauss S., Hueppe D., John C., Goelz J., Heyne R. et al. *Estimating the likelihood of sustained virological response in chronic hepatitis C therapy*. *J. Viral. Hepat.*, 2011; 18(4):81-90.
 26. Conjeevaram H.S., Kleiner D.E., Everhart J.E., Hoofnagle J.H., Zacks S. et al. *Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2007; 45(1):80-87.
 27. Tarantino G., Conca P., Sorrentino P. *Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis*. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 21(8):1266-8.
 28. Shirakawa H., Matsumoto A., Joshita S., Komatsu M., Tanaka N., Umemura T. et al. *Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors*. *Hepatology*, 2008; 48(6):1753-60.
 29. Hanouneh I.A., Feldstein A.E., Lopez R. et al. *Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 6(5):584-9.
 30. Alexopoulou A., Papatheodoridis G.V. *Current progress in the treatment of chronic hepatitis C*. *World J. Gastroenterol.*, 2012; 18(42): 6060-9.
 31. Ascione A., De Luca M., Tartaglione M.T., Lampasi F., Di Costanzo G.G. et al. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection*. *Gastroenterology*, 2010; 138(1):116-22.
 32. Kamal S.M., Ahmed A., Mahmoud S., Nabegh L., El Gohary I. et al. *Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis genotype 4A randomized trial and quality of life analysis*. *Liver Int.*, 2011; 31(3):401-11.
 33. Rumi M.G., Aghemo A. et al. *Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C*. *Gastroenterology*, 2010; 138(1):108-15.
 34. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., Muir A.J. et al. *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361(6):580-93.
 35. Manns M., Zeuzem S., Sood A., Lurie Y., Cornberg M., Klinker H., Buggisch P., Rössle M., Hinrichsen H. et al. *Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weightbased ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C*. *J. Hepatol.*, 2011; 55(3):554-63.
 36. Jacobson I.M., Brown R.S., Freilich B. et al. *Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial*. *Hepatology*, 2007; 46(4):971-8.
 37. Nelson D.R., Benhamou Y., Chuang W.L., Lawitz E.J., Rodriguez-Torres M., Flisiak R. et al. *Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-a in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3*. *Gastroenterology*, 2010; 139(4):1267-76.

38. Zeuzem S., Sulkowski M.S., Lawitz E.J., Rustgi V.K., Rodriguez-Torres M., Bacon B.R., Grigorescu M. et al. *Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1*. Gastroenterology, 2010; 139(4):1257-66.
39. Muir A.J., Shiffman M.L., Zaman A., Yoffe B., de la Torre A., Flamm S., Gordon S.C. et al. *Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection*. Hepatology, 2010; 52(3):822-32.
40. Muir A.J., Hillson J.A., Gray T.E. et al. *Peginterferon Lambda-1a compared to peginterferon alpha-2a in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 or 4. SVR24 from EMERGE phase 2b*. Hepatology, 2012; 56(Suppl):299A.
41. Zeuzem S., Arora S., Bacon B., Box T., Charlton M., Diago M. et al. *Peginterferon Lambda-1a (Lambda) Compared to Peginterferon Alfa-2a (Alfa) in Treatment-Naïve Patients with HCV Genotypes (G) 2 or 3: First Svr24 Results from Emerge Phase IIb*. J. Hepatol., 2012; 56:S5-S6.
42. McPhee F., Friborg J., Levine S. et al. *Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir*. Antimicrob. Agents Chemother., 2012; 56(7):3670-8.
43. Schaefer E.A., Chung R.T., *Anti-hepatitis C virus drugs in development*. Gastroenterology, 2012; 142(6):1340-50.
44. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M. et al. *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N. Engl. J. Med., 2011; 364(25):2405-16.
45. Marcellin P., Forns X., Goeser T., Ferenci P., Nevens F., Carosi G., Drenth J.P., Serfaty L., De Backer K. et al. *Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2011; 140(5):459-68.
46. McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C. et al. *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection*. N. Engl. J. Med., 2009; 360(18):1827-38.
47. Perry C.M. *Telaprevir a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C*. Drugs, 2012; 72(5):619-41.
48. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J., Schiff E.R., Vierling J.M., Pound D., Davis M.N. et al. *Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial*. Lancet, 2010; 376(9742):705-16.
49. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., Nelson D.R., Sulkowski M.S. et al. *Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection*. N. Engl. J. Med., 2011; 365:1014-24.
50. Marcellin P., Cooper C., Balart L., Larrey D., Box T., Yoshida E., Lawitz E. et al. *Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection*. Gastroenterology, 2013; 145(4):790-800.
51. Ciesek S., von Hahn T., Manns M.P. *Second-wave protease inhibitors: choosing an heir*. Clin. Liver Dis., 2011; 15(3):597-609.
52. Bronowicki J.-P., Pol S., Thuluvath P. et al. *Asunaprevir, an NS3 protease inhibitor in combination with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection*. J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S431-S432.
53. Sulkowski M.S., Asselah T., Lalezari J., Ferenci P., Fainboim H., Leggett B. et al. *Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial*. Hepatology, 2013; 57(6):2143-54.
54. Ferenci P., Asselah T. et al. *Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2A and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: final results from STARTVerso1, a randomised double blind placebo-controlled phase III trial*. European Association for the Study of the Liver; 2013.
55. Tanwar S., Trembling P.M., Dusheiko G.M. *TMC435 for the treatment of chronic hepatitis C*. Expert Opin. Investig. Drugs, 2012; 21(8):1193-209.
56. Fried M.W., Buti M., Dore G.J., Flisiak R., Ferenci P., Jacobson I. *Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study*. Hepatology, 2013; 58(6):1918-29.
57. Manns P.M., Poordad F. *Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2 a phase III trial*. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013.
58. Suk-Fong Lok A. *HCV NS5A inhibitors in development*. Clin. Liver Dis., 2013; 17(1):111-21.
59. Lok A.S., Gardiner D.F., Lawitz E., Martorell C., Everson G.T., Ghalib R. et al. *Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1*. N. Engl. J. Med., 2012; 366(3):216-24.
60. Hezode C., Hirschfield G.M., Ghesquiere W. et al. *Daclatasvir an NS5A replication complex inhibitor; combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve HCV genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results*. Hepatology, 2012; 56(Suppl):553.
61. Pol S., Ghalib R.H., Rustgi V.K. et al. *Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial*. Lancet Infect. Dis., 2012; 12(9):671-7.
62. Suzuki Y., Ikeda K., Suzuki F. et al. *Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options*. Journal of hepatology, 2012; 23(12):00881-00881.
63. Ratziu V., Gadano A., Pol S. et al. *Triple therapy with daclatasvir, peginterferon alfa-2a and ribavirin in HCV infected prior null and partial responders: 12 weeks results of phase 2b COMMAND-2 trial*. J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S478-S479.
64. Dore G.J., Lawitz E., Hezode C. et al. *Twelve or 16 week treatment with daclatasvir combined with peginterferon alfa and ribavirin for hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT2/3 study*. Hepatology, 2012; 56(Suppl):558A-559A.

65. Everson G.T., Sims K.D., Rodriguez-Torres M. et al. *Interim analysis of an interferon (IFN)- and ribavirin (RBV)-free regimen of daclatasvir (DCV), asunaprevir (ASV), and BMS-791325 in treatment-naïve, hepatitis C virus genotype 1-infected patients.* Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013.
66. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al. *High rate of sustained virologic response with all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (Nucleotide NS5B inhibitor) with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2 or 3.* Hepatology, 2012; 56(Suppl):LB-2.
67. Sheridan C. *Calamitous HCV trial casts shadow over nucleoside drugs.* Nat. Biotechnol., 2012; 30(11):1015-6.
68. Membreno F.E., Lawitz E.J. *The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors.* Clin. Liver Dis., 2011; 15(3):611-26.
69. Soriano V., Vispo E., de Mendoza C. et al. *Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors.* Expert Opin. Pharmacother., 2013; 14(9): 1161-70.
70. Kowdley K.V., Lawitz E., Crespo I., Hassanein T. et al. *Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial.* Lancet., 2013; 381: 2100-7.
71. Kwong A.D., McNair L. et al. *Recent progress in the development of selected hepatitis C virus NS3.4A protease and NS5B polymerase inhibitors.* Curr. Opin. Pharmacol., 2008; 8(5): 522-31.
72. Lawitz E., Gane E., Stedman C. et al. *PSI-7977 PROTON and ELECTRON: 100% concordance of SV4 with SVR24 in HCV GT1, GT2 and GT3.* J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S4.
73. Pockros P.J., Jensen D., Tsai N., Taylor R., Ramji A., Cooper C., Dickson R. et al. *JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients.* Hepatology, 2013; 58(2):514-23.
74. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. *Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C.* N. Engl. J. Med., 2013; 368(1):34-44.
75. Zeuzem S., Asselah T. et al. *Faldaprevir (BI 201335), BI 207127 and ribavirin oral therapy for treatment-naïve HCV genotype 1: SOUND-C1 final results.* Antivir. Ther., 2013; 18(8):1015-9.
76. Membreno F.E., Espinales J.C., Lawitz E.J. *Cyclophilin inhibitors for hepatitis C therapy.* Clin. Liver Dis., 2013; 17(1):129-39.
77. Pawlostky J-M., Sarin S.K., Foster G. et al. *Alisporivir plus ribavirin is highly effective as interferon-free or interferon-add-on regimen in previously untreated HCV-GT2 or GT3 patients: SVR12 results from VITAL-1 phase 2b study.* J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S553.
78. Gal-Tanamy M., Bachmetov L., Ravid A., Koren R. et al. *Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes.* Hepatology, 2011; 54(5):1570-9.
79. Nimer A., Mouch A. *Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients.* World J. Gastroenterol., 2012; 18(8):800-5.
80. Biermer M., Schlosser B., Fulop B. et al. *High-dose silibinin rescue treatment for HCV-infected patients showing suboptimal virologic response to standard combination therapy.* J. Viral. Hepat., 2012; 19(8): 547-53.
81. Wedemeyer H., Janczewska E., Wlodzimierz M. et al. *Significant improvement of complete EVR in HCVAC phase II clinical trial when adding TG4040 therapeutic vaccine to PEGIFN alfa-2A and ribavirin.* J. Hepatol., 2012; 56(Suppl 2):S552.

NANOMEDICINE – REGULATORY ASPECTS

Liliana Rusnac - PhD, associate professor, Alina Ungureanu, Vladimir Valica -PhD, professor, Sergiu Parii - PhD, associate professor, Eugen Nicolai
Scientific Center of Drug Research besides SUMPh „Nicolae Testemițanu”,
Laboratory of Nonclinical and Clinical Drug Research.
Liliana Rusnac – dr. farm., conf. cercetător, Alina Ungureanu,
Vladimir Valica - dr.hab.farm., prof.univ.,
Sergiu Parii - dr.medicină, conf. cercetător, Eugen Nicolai
Vladimir Valica - director Centrul Științific în Domeniul Medicamentului de pe lângă
USMF “Nicolae Testemițanu”, Liliana Rusnac – secretar științific CȘDM, Sergiu Parii -
Șef Laborator Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentului din cadrul CȘDM, Alina
Ungureanu, Eugen Nicolai - cercetători științifici în cadrul Laboratorului de Evaluare
Preclinică și Clinică a Medicamentului din cadrul CȘDM
e-mail lrusnac@yahoo.com tel 022 205238 / 069614138

Rezumat. Nanomedicina – Aspecte de reglementare

Nanomedicina este un domeniu nou revoluționar, care poate aduce beneficii pentru diagnostic, tratament și contribuie în mod semnificativ la o mai bună calitate a vieții. Deși beneficiile estimate ale nanomedicinei sunt colosale, riscurile potențiale pentru sănătatea umană și mediu, de asemenea, sunt considerabile. Creșterea multi-funcționalității și comple-

xității produselor nanomedicale necesită standarde înalte de calitate, siguranță și eficiență. Deci, în cazul tehnologiilor noi, atunci când datele sunt în proces de elaborare și incertitudinea științifică predomină, gestionarea riscului trebuie să fie sporită. În pofida faptului că nanomedicina este la un stadiu incipient de dezvoltare, mecanismele de reglementare ar trebui să ofere calitate, siguranță și eficacitate corespunzătoare a produselor nanomedicale. Procesul de studiere științifică ar trebui să fie susținut de elaborarea reglementărilor și ghidurilor de conduită, care ar oferi un nivel satisfăcător de siguranță privitor protecția sănătății omului. Abordarea multidisciplinară poate favoriza adoptarea regulamentelor și ghidurilor, destinate gestionării riscurilor și protecției sănătății omului.

Cuvinte-cheie: nanomedicina, legislație, ghiduri, evaluare, aprobare, reglementare, tehnica medicală, inofensivitatea nanomaterialelor

Summary. Nanomedicine – Regulatory aspects

Nanomedicine is a new revolutionary field that can bring benefits for diagnosis and treatment and contribute significantly to a better quality of life. Although the expected benefits of nanomedicine are huge, the potential risks on human health and environment are considerable as well. The increasing multi-functionality and complexity of coming nanomedical products require a very high safety, quality and efficacy standards. So in case of nascent technologies, when the data are still emerging and scientific uncertainty prevails, risk governance should be in place. Despite the fact that nanomedicine is at a quite early stage of development, regulatory mechanisms should provide the corresponding quality, safety and efficacy of nanomedical products. The process of scientific knowledge should be sustained by developing guidelines and codes of conduct that provides a satisfactory level of safety mean to protect human health. The multidisciplinary approach can help the adopting of guidelines and regulations, intended to manage the risks and protect human health.

Key words: nanomedicine, legislation, guideline, assessment, approval, regulation, medical device, nanomaterial safety

Резюме. Наномедицина – вопросы регламентирования

Наномедицина новая революционная область, которая может принести пользу в диагностике, лечении и внести значительный вклад в улучшение качества жизни. Хотя ожидаемые выгоды наномедицины огромные, потенциальные риски для здоровья человека и окружающей среды также являются значительными. Растущая многофункциональность и совокупность наномедицинских продуктов требует очень высокий уровень безопасности, качества и стандартов эффективности. Так что в случае зарождающихся технологий, когда данные находятся в стадии разработки и научная неопределенность преобладает, контроль за рисками должен быть на высоком уровне. Несмотря на то, что наномедицина находится на достаточно ранней стадии развития, механизмы регулирования должны обеспечить соответствующее качество, безопасность и эффективность наномедицинских продуктов. Процесс научного познания должен быть подкреплён разработкой надлежащих регламентов и руководств, которые бы обеспечивали удовлетворительный уровень безопасности и защиты здоровья человека. Междисциплинарный подход может поддержать принятие надлежащих регламентов и инструкций, предназначенных для контроля за рисками и для защиты здоровья человека.

Ключевые слова: наномедицина, законодательство, руководство, оценка, апробирование, регламентирование, медицинская техника, безопасность наноматериалов

“Real knowledge is to know the extent of one’s ignorance.” Confucius.

Nanotechnology, the science of manipulating matter at the atomic scale, will probably initiate the next industrial revolution. Already, nanotechnology products start to be used in many areas of everyday life, including in the healthcare sector. A wide variety of commercial applications are already on the market, and continuing investigation, research and development will undoubtedly lead to further innovation and a multitude of uses.

Nanomedicine can be defined as the application of nanotechnology for the diagnosis, monitoring, prevention and treatment of clinical conditions. Applications include nanoscale drugs and targeted drug delivery systems, anti-microbial medical dressings and textiles, *in vivo* imaging, bone substitutes and dental materials, coatings for *in vivo* implants and tissue repair structures [1]. Nanotechnology is also providing tools to help

in the identification and understanding of biomarkers involved in the different stages of diseases [1].

Billions of euros are being invested into research and development around the world, with the prospect of nanoscale technologies and materials being used in many diverse applications. Market researches that have been conducted predict a great boost in the market of pharmaceutical applications. The global nanomedicine market reached \$43.2 billion in 2010 and \$50.1 billion in 2011. The market is expected to grow to \$96.9 billion by 2016 at a compound annual growth rate (CAGR) of 14.1% between years 2011 and 2016. The central nervous system (CNS) products market reached \$11.7 billion in 2010 and \$14.0 billion in 2011. It is expected to grow to \$29.5 billion by 2016, a CAGR of 16.1% between years 2011 and 2016 [2].

The existence of nanoparticles is not new. Nanoparticles existed in nature a long time ago, a fact that scientists are already aware of [3]. There are seven-

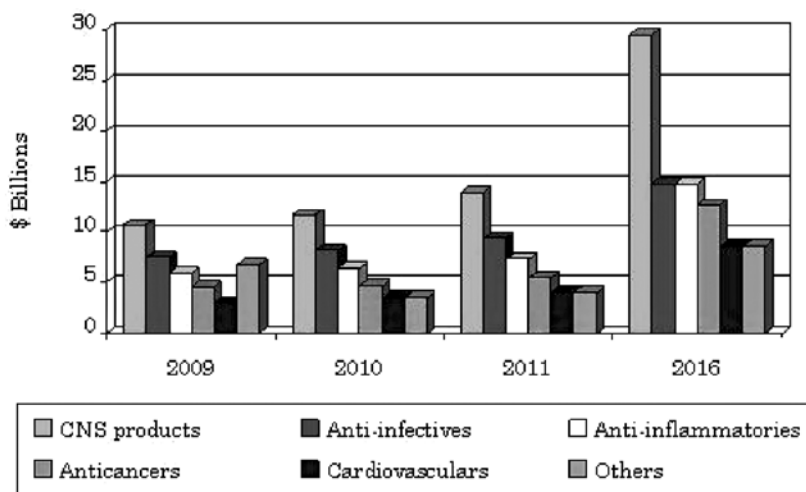
ral categories of nanomaterials, naturally occurring nanomaterials are found in nature, engineered nanomaterials are synthesized for a specific purpose or function, manufactured nanomaterials are produced for commercial purposes, and incidental nanomaterials are generated as an unintentional by-product of a process. The properties of nanoparticles make nanomedicine unique, acting in a different way when compared to macroscopic medicine. The nano-characteristics make them innovative, able to overcome some limitations found in traditional therapeutic and diagnostic agents [4]. Although the small size of nanoparticles makes them unique and have significant usefulness in medicine, it can also pose dangers for human health and the environment.

To completely characterize nanomaterial it is necessary to know a multitude of chemical and physical parameters including: the size of the particle, their shape, surface characteristics, the presence of surface coatings, the presence of impurities etc. Consequently, at the nanoscale, analytical measurement challenges

are considerable and the ability to use, for example, one technique such as inductively coupled plasma and mass spectrometry (ICP-MS) to measure the elemental concentration of gold in a suspension as the only metric, does not provide enough information [5].

Wim De Jong et al. observed that the main characteristics that make engineered nanoparticles of significant importance and application to the medical sector are their large surface to mass ratio, their quantum properties and their ability to absorb and carry other compounds [6]. Due to their small size, nanoparticles interact with the human body and according to studies, small size may lead to an increasing number of them in the body and their small size combined with the large surface area they have, may increase toxicity [6].

Notwithstanding the fact that each class of nanoparticles may cause different adverse effects, the routes through which they can be inserted in the human body and interact with it, are the following: i) nanoparticles can be inserted into the body through inhalation, ingestion the nervous system, dermal exposure and the



Source: BCC Research

Figure 1. Summary figure nanomedical global sales by therapeutic area, 2009-2016 (\$ billions)

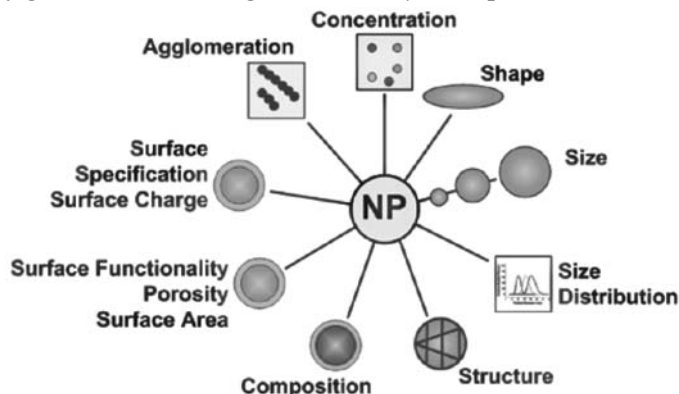


Figure 2. Key parameters for characterization of nanomaterials

Figure adopted from Hasselov, M., and Kaegi, R., *Analysis and characterization of manufactured nanoparticles in aquatic environments*, Chapter 6 in *Environmental & Human Health Impacts of Nanotechnology*, Eds., Lead, J.R. & Smith, E., 2009 Blackwell Publishing Ltd.

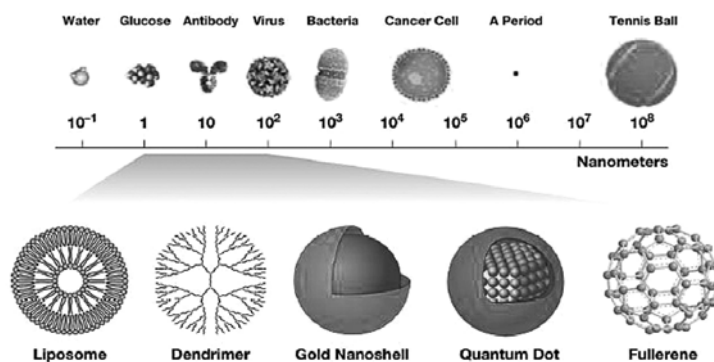


Figure 3. Comparison of nano-region to different things to provide a visual perspective

venous system ii) absorption takes place when nanostructures interact with biological components (e.g., cells, proteins) iii) distribution occurs when they spread through different organs iv) their structure might be unchanged, they can be metabolized or modified v) they enter the cells of the organ and can reside there for unknown period of time until they are inserted into other organs or excreted from the body [4].

Commonly used nanomaterials for medical purposes include carbon nanotubes and nanoforms of silicon, gold, platinum, silver and a number of metal oxides. These materials may occur in a range of sizes and shapes, and are often encapsulated or coated with other materials to improve their performance. Other materials used include quantum dots, dendrimers and liposomes. Dendrimers, while promising as carriers of a variety of drugs such as anticancer, anti-viral and anti-bacterial drugs, may have limited use currently because of their cytotoxicity [7, 8].

The current regulatory system within Europe was not designed having nanomedicine in mind. As a consequence, one of the biggest challenges that regulators face nowadays is to adjust nanomedicine to the current regime. The existing legal background is established on European Union legislation, legislation of other international instruments and national Legislation [9]. The general regulation is supported by a series of guidelines for the assessment, approval and control of the medicinal products within European Union. The regulatory framework in the European Union under which the nanomedicine may fall is complex and multilevel. To be more specific, for Medicinal Products Regulation 726/2004 on Authorization and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary Use [10] and Directive 2001/83/EC on Medicinal Products for Human Use are applicable [11]. For Medical Devices the normative framework consists of Directive 93/42/EEC concerning Medical Devices [12], Directive 90/385/EEC for Active Implantable Medical Devices [13] and finally Directive 98/79/EC concerning In Vitro Medical Devices [14]. Apart from those Directives and Regulations, there are a variety of Guidelines and

Principles, as Directive 2001/20/EC for Good Clinical Practice – Clinical Trials of Medicinal Products [15], Directive 2003/94/EC for Good Manufacturing Practice For Medicinal Products [16] and Directive 2005/28/EC for Good Clinical Practice-investigational Medicinal Products [17]. In order to complete the regulatory puzzle, attention should be paid to the fact that medicinal products for Advanced Therapy [18], Pediatric Use [19] and Orphan [20] are subject to different rules. Finally, other provisions are applicable to GMOs [11], Human Blood and Plasma [21] as well as Human Tissue and Cells [22].

Currently, nanomaterials are not explicitly mentioned in REACH (the EU legislation on Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) [23]. Nanomaterials are clearly covered by the definition of a “substance”, however REACH itself does not mention nanomaterials [24].

A critical question when assessing the regulation of nanomaterials is their precise characterization and definition. An important step in development took place in October 2011 when the European Commission put forward a recommendation on the ‘Definition of Nanomaterial’ [25]. So, nanomaterial is defined as: “a natural, incidental or manufactured material containing particles, in an unbound state or as an aggregate or as an agglomerate and where, for 50% or more of the particles in the number size distribution, one or more external dimensions is in the size range 1 nm–100 nm. In specific cases and where warranted by concerns for the environment, health, safety or competitiveness the number size distribution threshold of 50% may be replaced by a threshold between 1 and 50%” [25].

In Europe, key points of dissension in terms of regulatory issues are whether to define nanomaterials as new chemicals and how to properly conduct risk assessments. Nanomedicine can be very novel systems. They can converge with medicinal products or medical devices or they can be a combination of both. The complexity of those systems makes it difficult to distinguish under which category they will fall and which regulation will be applicable [26].

Two key limitations have been identified, which make the regulation wholly unsuitable for the regulation of nanomaterials and fatally weaken its capacity to ensure proper safety for humans and the environment:

- REACH does not insist that nanomaterials are separately registered. If considered equivalent to the bulk material, a manufacturer does not have to present a dossier of hazard information including specific data on the nanomaterials and acknowledge any novel properties.

- REACH applies only to materials produced in total quantities of over 1 tone/year, which would exclude the majority of nanomaterials from having to be registered [27]. Furthermore, because nanomaterials usually occur in low concentrations in the final product, further exclusion could occur since no registration is required when the concentration of a substance in the final product is lower than 0.1% w/w – which may be difficult to determine for nanoformulations. A further issue is the general lack of access to information due to commercial confidentiality clauses [24].

What characterizes nanotechnology is that it presents both unprecedented challenges by its nature, complexity and unpredictability of risk. As nanotechnology emerged from laboratories into industrial manufacture and then into commercialization the potential risks for humans and the environment have become a priority [28, 29].

Nanomaterials are essentially new and largely untested chemicals and little is known about their persistence, bioaccumulation and toxicity. Therefore, in view of the potential risks of nanomaterials to human health and the environment and the lack of knowledge, preventive action should be taken and the precautionary principle must be applied. Without a clear knowledge of the risks involved for human health and the environment, products should not be allowed into the market.

The limitations of EU regulatory frameworks must be addressed:

- nanomaterials should be classified as new substances in EU legislation;

- any definition of nanomaterial should not restrict the size threshold to 100 nm;

- REACH should take into consideration a need for lower threshold requirements for nanomaterials (i.e., less than 100 g);

- REACH should require specific dossier data for nanomaterials; the information should ensure that the manufacture, marketing and use of nanomaterials in nanomedicine products or others have no harmful effects on human health or the environment during the entire life cycle;

- nanomedicines that combine both pharmacological and mechanical functions should be regulated strictly, recognizing the risks of both intentional and unintentional releases;

- waste management legislation and guidance should be reviewed in light of the need for safe waste disposal of nanomaterials [27].

Nanomaterial characteristics need to be identified and categorized to ensure appropriate testing methodologies. Research is necessary to both address scientific knowledge on the safety, fate and persistence of nanomaterials in humans and the environment; and to develop standards, guidelines and tools for the detection and monitoring of nanomaterials and their effects on human health and the environment.

The entire lifecycle of nanomedicines, including manufacture, disposal and possible environmental impacts, must be taken into account when considering their benefits and risks. For example:

- guidelines to assess end-of-life management options are needed, taking into account toxicity and environmental fate.

- The use of nano-based cleaners and disinfectants should be discouraged wherever feasible as their use will contribute to the exacerbation of antibacterial resistance, along with other unknown consequences for the environment [27].

Regulation in case of nanotechnology is necessary because if we leave it unregulated it is possible that some nanomaterials will cause health risks and probably raise concerns. At the European level some initiatives have recently been put forward in order to address the issue of nanomedicine. Until these initiatives become final a minimum level of safety and controlling of risks should be established. In the absence of a coherent regime and as more nanoproducts are entering the market, legislators, researchers and manufactures should know how to proceed further and what is the relevant regulatory framework when dealing with a specific product or device.

So far there is neither a separate regulatory regime for nanomedicine nor provisions in the existing regime that cover nanomedicine. Under this perspective, guidelines (so-called soft-law) are needed. Detailed guidelines at the current stage will clarify the legal requirements and criteria and will help to the classification of cases that are considered as borderline products. So far in European level different types of pharmaceutical guidelines exist as regulatory guidelines, scientific guidelines, good manufacturing practice guidelines etc. [30]. With regard to borderline products that contain characteristics both from medicinal products and medical devices, the European Commission has provided some guidelines.

Despite the fact that they are not legally binding their contribution as guiding documents that provide further information about borderline issues is valuable. But the existing guidelines do not contain any reference about medicinal products and devices that

contain nanomaterials. So the development of guidelines that would refer to them could help overcome some difficulties. More specifically, guidelines could contribute in understanding the dynamics of nanomedicine applications.

Conclusions: It is a certain fact that nanomedicine possesses unique characteristics and has some risks for human health and environment. Nanomedicine is innovative and challenges the current regulation existing in the EU, causing first place uncertainty about the category under which they might fall and as consequence the regulatory criteria which will apply to them. Also the existing regime cannot completely address the problems that nanoparticles pose. The current EU regulation should be able to take into consideration that nanomaterials require a more specific approach because there are a lot of criteria that give them uniqueness, including their chemical composition. Until more data become available and more regulations developed, the European Union may approach the regulation of medical devices and products containing nanoparticles with precautions, trying to make their classification more accurate. That can be done also by using REACH and other directives.

Bibliography

1. Etheridge, M. L. *et al.* *The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2013; 9: 1-4.
2. 'New Market Research Report on Nanomedicine in Medical Applications' <<http://www.bccresearch.com/market-research/healthcare/nanotechnology-medical-applications-global-market-hlc069b.html>> published by BCC Research accessed 22 May 2014.
3. Renn O., Roco M. C., *Nanotechnology and the need for risk governance*. Journal of Nanoparticle Research, 2006; 8: 153-191.
4. El-Ansary A., Al-Daihan S., *On the toxicity of therapeutically used nanoparticles: an overview*. Journal of Toxicology, 2009;1.
5. Hassellöv, M., Kaegi, R. Analysis and characterization of manufactured nanoparticles in aquatic environments. in *Environmental & Human Health Impacts of Nanotechnology*, Eds., Lead, J.R. & Smith, E., 2009 Blackwell Publishing Ltd., 211-266.
6. De Jong Wim H., Borm Paul JA, *Drug Delivery and Nanoparticles: Applications and Hazards*. International Journal of Nanomedicine, 2008; 3 (2): 133-149.
7. Jain, K. *et al.* *Dendrimer toxicity: let's meet the challenge*. International Journal of Pharmaceutics, 2010, 394: 122-142
8. Toyama, T. *et al.* *A case of toxic epidermal necrolysis-like dermatitis evolving from contact dermatitis of the hands associated with exposure to dendrimers*. Contact Dermatitis, 2008, 59: 122-123.
9. The European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission Opinion on the ethical aspects of nanomedicine No 21, dated 17 January 2007, 164 pp.
10. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official Journal L 136 of 30 April 2004, pp. 1 – 33.
11. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L 311 of 28 November 2001, pp. 67 – 128.
12. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Official Journal L 169 of 12 July 1993, pp. 1 – 43.
13. Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices. Official Journal L 189 of 20 July 1990, pp. 17 – 36.
14. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal L 331 of 7 December 1998, pp. 1 – 37.
15. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal L 121 of 1 May 2001, pp. 34 – 44.
16. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Official Journal L 262 of 14 October 2003, pp. 22 – 26.
17. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official Journal L 91 of 9 April 2005, pp. 13 – 19.
18. Regulation (EC) 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal L 324 of 10 December 2007, pp. 121 – 137.
19. Regulation (EC) 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal L 378 of 27 December 2006, pp. 1 – 19.
20. Regulation (EC) 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal L 18 of 22 January 2000, pp. 1 – 5.
21. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood compo-

ments and amending Directive 2001/83/EC. Official Journal L 33 of 8 February 2003, pp. 30 – 40

22. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal L 102 of 7 April 2004, pp. 48 – 58.

23. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. Official Journal L 396 of 30 December 2006, pp. 1 – 849.

24. Hansen, S. & Baun, A. *European regulation affecting nanomaterials: review of limitations and future recom-*

mendations. Dose-Response, 2012; 10(3): 363-383.

25. Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU). Official Journal L 275 of 20 October 2011, pp. 38 – 40.

26. D' Silva Joel, van Calster Geert, *News and Views, Taking Temperature – A Review of European Union Regulation of Nanomedicine*. European Journal of Health Law, 2009; 16:249-269.

27. Senjen R. *Nanomedicine new solutions or new problems?* Art&Print, Belgium, 2013, 51 pp.

28. Falkner R., Jaspers N., *Regulating Nanotechnologies: Risk, Uncertainty and the Global Governance Gap*, 2012; 121(1): 30-55.

29. Marchant Gary E., Sylvester Douglas J., Abbott Kenneth W., *Risk Management Principles for Nanotechnology*. Nanoethics, 2008; 2: 43-60.

30. European Medical Agency (EMA), *Procedure for European Union Guidelines and Related Documents within the Pharmaceutical Legislative Framework*, Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr, London, 18 March 2009.

MODERN IDEAS ABOUT THE MECHANISMS OF MALIGNANT TRANSFORMATION LUNG CANCER

Vladimir Shutkin¹ MD, PhD; Evghenii Imyanitov² MD, PhD; Valentina Stratan¹ MD, PhD;
Valeriu Bilba¹ MD, PhD; Sergiu Brenister¹ MD, PhD;

¹Moldovian Institute of Oncology, Chisinau, Moldova;

²N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg, Russia

Tel. 069218326. brenister@mail.ru

Summary

The last 30 years have witnessed of truly revolutionary events in fundamental oncology. The rapid development of molecular genetics, in particular the discovery of oncogenes and anti-oncogenes, radically modified the concepts of the mechanisms appearance tumors. Nevertheless, it is assumed that progress in the field of theoretical barely affected by the state of affairs in practical oncology. Contents of this paper are intended to demonstrate the failure of such statements. Indeed, if the 70s and 80s. XX century were characterized by progress predominantly in the experimental area, the symbol of the last decade it became practical achievements of molecular oncology. By now the most notable successes marked in the development of laboratory methods for detection of cancer risk groups, search for diagnostic and prognostic markers neoplasm's develop pathogenetic approaches to chemoprevention and chemotherapy of lung cancer.

Key word: lung cancer, nicotine addiction, oncogene, mutations, signal transduction, targeted therapy

Rezumat. Idei moderne referitoare la mecanismul de transformare malignă în cancerul pulmonar

Ultimii 30 de ani au fost martorii unor evenimente cu adevărat revoluționare în oncologia fundamentală. Dezvoltarea rapidă de genetica moleculară, în particular descoperirea oncogenelor și antioncogenelor, a modificat radical conceptele mecanismelor de dezvoltare a tumorilor. Cu toate acestea, se presupune că progresul în domeniul teoretic abia afectează starea de lucruri în oncologia practică. Conținutul acestei lucrări este menit pentru a demonstra eșecul unor astfel de declarații. Într-adevăr, în anii '70 și '80 ai secolului XX au fost caracterizați de progrese predominante în zona experimentală, simbol al ultimului deceniu a devenit realizările practice ale oncologiei moleculare. Până acum succesele cele mai notabile au fost marcate în dezvoltarea metodelor de laborator de detectare a grupurilor de risc de cancer, se caută markeri de diagnostic și prognostic al neoplasmelor, se dezvoltă abordări patogenetice la chemoprevenție și chimioterapie a cancerului pulmonar.

Cuvinte-cheie: cancer pulmonar, dependența de nicotină, mutații oncogene, transducție de semnal, terapie target

Резюме. Современные представления о механизмах злокачественной трансформации рака легкого

Последние 30 лет были отмечены поистине революционными событиями в фундаментальной онкологии. Бурное развитие молекулярной генетики, в частности открытие онкогенов и антионкогенов, кардинально ви-

доизменило представления о механизмах возникновения новообразований. Тем не менее принято считать, что прогресс в теоретической области практически не отразился на состоянии дел в практической онкологии. Содержание настоящей работы призвано продемонстрировать несостоятельность подобных утверждений. Действительно, если 70-е и 80-е гг. XX века характеризовались прогрессом преимущественно в экспериментальной области, символом последнего десятилетия стали именно практические достижения молекулярной онкологии. К настоящему моменту наиболее заметные успехи отмечены в развитии лабораторных методов выявления групп онкологического риска, поиске диагностических и прогностических маркеров новообразований, разработке патогенетически обоснованных подходов к химиопрофилактике и химиотерапии рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, никотиновая зависимость, онкоген, мутации, сигнальные каскады, таргетная терапия

Despite more than 100 - year's history of theoretical oncology, to give a universal definition of the tumor process is rather difficult due to the complex nature of this pathological phenomenon. Nevertheless, we have the attempt to highlight the main features of the neoplasm. First, the tumor is considered to be a process accompanied by the addition of cell mass (in units of a medicine, this phenomenon is called "plus-tissue"). It should be mentioned that in itself is the phenomenon of "plus - tissue" is observed not only in cancer but also in several other pathologies, such as inflammation, so it can not be considered sufficient for the description of the tumor.

Second, tumors are characterized by the autonomous nature of growth. Normally, the number of cells is regulated by precise balancing of two opposite processes - cell division and cell elimination. In the case of the addition of cancer cell mass ahead of cell death either by the activation of proliferation or due to inhibition of apoptosis, and most of all - by the combined violations of both these processes. It is essential that the regulation of the amount of imbalance caused by the inability of cells transformed clone to respond to external signals; thus the amount of cell mass is no longer dependent upon the needs of the organism that is implied by the term "autonomy". Other features of tumor growth, often mentioned in the literature, such as a block of differentiation, cellular atypia, impaired glycolysis and so often accompany really oncology degeneration of tissues, but are not necessary for its manifestation.

Until recently, the number of "theories of cancer" was matured in the hundreds. The most significant should include viral, immunologic, carcinogenic and hormonal - metabolic concepts have been the subject of heated debate in the mid-twentieth century. Understanding the nature of tumor growth has become more contoured only in the last two decades of the last century, thanks to the explosive development of molecular oncology [2]. The first major breakthrough came in 1970-xx's., in the study of the molecular basis of viral carcinogenesis. When conducting a series of experiments aimed at identifying "Cancer - significant" genome fragments of Rous sarcoma virus, it turned out that the

whole picture of malignant transformation is responsible only single gene, which was named oncogene src. Later it was found that a similar principle is typical for most known oncogenic viruses. However, the value of experiments on viruses was limited by the fact that this kind of tumor pathogenesis has only been observed in animals (mice, rats, birds), while the involvement of viruses in human tumors show did not go well. Development of a method of nucleic acid hybridization has led to the discovery of a new revolutionary discovery: it turned out that all of the viral oncogenes have homologues in the human genome composition. Moreover, these homologs are a necessary component of cell activity; they are responsible for such important processes as cell proliferation, differentiation etc. The crown of about 10 years a series of experiments was evidence of the fact activation of oncogenes in tumors (due to increased copy number and / or functional modifications). By the mid -1980s. oncogenic cancer theory has gained a surprising harmony. Its main provisions can be simply stated as follows:

1. Gene called oncogenes, which a) has a normal activating effect on the processes of proliferation and / or prevents cell death; b) activated in tumors; c) exhibits transforming properties in transfection experiments.
2. Oncogenes are necessary for normal functioning (renovation) tissues; their work is under strict control of signaling systems. Somatic mutation in the oncogene causes cells to independence from external regulatory influences, i.e. cell clone, while in terms auto - stimulation, acquires the ability to uncontrolled reproduction. Genetic alterations in oncogenes may occur due to the random mutation process, but the probability of mutations significantly increases with the carcinogenic load.

3. When viral carcinogenesis in animal virus has already activated version of the oncogene and thus is only a transport form of the latter. In humans, on the contrary, the majority of tumors arises from the activation (mutations) in endogenous oncogenes.

4. Activation of one oncogene is almost always compensated. The process of malignant transformation requires concomitant violations in several oncogenes.

It is surprising that, despite the apparent involve-

ment of cybernetic to this issue oppositely directed processes, ie containment mechanisms of cell growth, the molecular basis of negative regulation of cell number almost not discussed until the discovery of anti-oncogenes. Anti-oncogenes (suppressor gene) is a gene which a) normally has an inactivating effect on the processes of proliferation and / or promote cell death; b) are inactivated in tumours; c) the next reversion of the malignant phenotype in transfection experiments. By the end of -1980s has been found that virtually every tumour contains multiple mutations in the anti-oncogenes, expressed either as a deletion, or in the form micromutations. Probably damage inactivating suppressor genes found significantly more often than activating mutations in oncogenes, which corresponds to the logic of household "break - not to build." In general, the discovery of anti-oncogenes was the very notable milestone in the history of molecular oncology, adding integrity and consistency to existing before views.

Modern science believes that the emergence of a transformed cell clone requires at least 5-9 mutations in different oncogenes and antioncogenes [7]. If we take into account the rate of mutational processes, like the accumulation of mutations in the same cell seems almost incredible event. Apparently, at some of the intermediate stages in the transformation of the tumor clone acquires the ability to accelerated mutagenesis, i.e. property "genomic instability". Genomic instability fact experimentally was confirmed by the fact that along with "significant" mutations in oncogenes and antioncogenes in tumors observed a huge number of "adverse" relatively neutral genome damage. The phenomenon of genetic instability of tumors has attracted the attention of experimentalists in the mid-1990-s and continues to be studied intensively at present [20].

Thus, molecular oncology entered the twenty-first century with a fairly clear idea of the pathogenesis of tumors. The essence of molecular genetic changes in tumors is reduced to three components: 1) activating mutations in oncogenes; 2) inactivating mutations in the anti-oncogenic; 3) genomic instability. Spectrums of genetic damage in neoplasms are characterized by a surprising variety. These include the amplification (increase in copy number of genes), deletions, insertions, translocations, micromutations (substitution by point, microdeletion mikroiinsertsii) etc. Recently, much attention is paid to inherited changes in gene expression level, which is associated with abnormal methylation of their promoters [1, 4].

Certain harmony acquired representation not only on the molecular, but also more visible, phenomenological components of tumor transformation. Among the dozens of features that distinguish tumor from normal tissue, and referred to in the literature of thir-

ty years ago, it was possible to identify and classify a clear, backed by molecular genetic data trends. The clearest signs of generalization of these is presented in the work of the founders of molecular oncology Hanahan D. and Weinberg R. appeared on the pages of the first issue of «Cell» for 2000 [11].

Despite the small prescription mentioned this publication review has already acquired the status of "classic." According to the authors, all or almost all tumors are characterized by the following features:

1) self-sufficiency against proliferation signals associated with the production of growth factors, auto respective receptors or other components promitotic signaling cascade;

2) loss of sensitivity to signals constrain proliferation caused by inactivation of suppressor (antimitotic) proteins;

3) slow process of programmed cell death mediated biochemical imbalance in the regulation of apoptosis;

4) unlimited replicative potential of cells (to overcome the "limit Heyflika"), coupled with the reactivation of telomerase expression and as a consequence, the lack of physiological shortening of telomeres;

5) stimulation of angiogenesis in the tumor caused eksperss transformed cells of angiogenic factors and focused on the needs of rapidly elevated satisfaction of neoplastic components in oxygenation;

6) capability of invasion and metastasis associated with the production of tumor histolytical enzymes (proteases), as well as factors depressing local immunity;

7) genomic instability mediated by inactivation of DNA repair systems and molecular abnormalities in cell cycle control;

8) Rearrangements of stromal components, creating more favorable conditions for the evolution of the malignant clone.

Such a "dissection" of key signs of tumor growth has considerable practical importance. We are witnessing a transitional period in the development of new methods for anticancer therapy. Empirical approach, coupled with the occasional bust thousands of biologically active chemicals, is gradually replaced by science-based, molecular-directed search really specific anticancer agents aimed at the activation or inactivation of key biochemical component of tumor transformation. First similar drugs (Herceptin, MabThera, Gleevec etc.) have already been introduced in medical practice. Apparently, their number will increase in the coming years, dozens of times, resulting in a substantial improvement in the results of anticancer therapy.

100 years ago, lung cancer was considered a rare

unique disease. In particular, in 1898 in the medical literature have described a total of 140 lung cancer cases. In one of the largest hospitals in Europe - Charité-each new patient with lung cancer detail shown at medical conferences. The prevalence of smoking in the early twentieth century led to the fact that lung cancer quickly took the position most frequent cancer: lung tumors diagnosed annually in about 1.2 million people, with more than 1 million people in the world die from lung cancer. In the structure of cancer incidence for the disease is 12.8%. Figures 5-year survival rate for lung cancer look quite depressing: even in countries with the highest standard of health care they constitute only 15%, and the average level of development of medicine, this figure is barely 5-7% [12, 30]. In different geographic regions of men are registered each year from 5.3 to 99.7 new cases of lung cancer per 100.000 person-years, the incidence of women in the 6-10 fold lower. In Russia every year from lung cancer are dying more than 60.000 people, representing more than 20% of all deaths from cancer [3].

In the etiology of lung cancer play role chemical compounds associated with industrial processes and adverse environmental conditions. However, despite the large list of carcinogenic effects, affecting the transformation of normal cells into malignant lung epithelial, their contribution to the development of lung tumors does not exceed 10-20%. The vast majority of lung cancer cases (80-90%) is due to smoking. Use cigarettes with a high resin content is more associated with squamous cell lung cancer. Popularization "low-tar" cigarettes observed in recent decades has led to an increase in the proportion of adenocarcinomas. Such changes in the epidemiology of lung cancer due to the fact that cigarettes with high tar carcinogens major share represented by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), while the "low-tar" dominated nitrosamines [35].

Although tobacco was introduced to Europe by sailors of Columbus 500 years ago, avid smoking until very recently, there was a characteristic phenomenon. The most affordable way to tobacco end of XIX century had a smoking pipe, which is at least associated with nicotine dependence due to the inability of deep inhalation of tobacco smoke. To a certain extent contributed to the spread of smoking invention of safety matches (1855). But even more prominent role in the history of smoking played the development tools for the automatic production of cigarettes (1880). Cigarettes, the most associated with the emergence of nicotine addiction for a long time were made by hand and were inaccessible item due to their high cost. Machine production of cigarettes, begun in 1884, allowed producing 744 milli-

on cigarettes a year - while virtually none of the entrepreneurs did not believe that so many products will be able to find buyers. Sad to contribute to the epidemic of smoking has made the First World War: military leaders of almost all the countries involved were able to insist on the inclusion of cigarettes in the free daily diet soldiers. Indeed, nicotine has pronounced adaptogenic properties, therefore providing tobacco armies seemed quite appropriate measure. Doctors began to notice an increase in the incidence of lung cancer in the late 1920s. But attributed these observations occurred shortly after the October Revolution of pandemic influenza. First epidemiological work, indicating the association between smoking and lung cancer were published in the late 30s, Germany. But the world's scientific community deliberately ignored development made by Nazi scientists. To a question about smoking epidemiologists returned only in the mid-1950s., when a series of independent studies clearly showed the relationship between the use of cigarettes and lung cancer risk. After 10 years in Europe and the United States it began active steps to combat this deadly habit for health [30].

Every year the world's 5.6 trillion cigarettes are smoked, which causes approximately 10 million premature deaths. Most smokers are aware; one smoking significantly (20-40 times) increases the risk of lung cancer. Nonetheless, more than 1.2 billion people in the world are users of tobacco products. In developed countries, characterized by impressive aggressive antismoking activities, publication of information on the adverse effects of smoking initially accompanied by an avalanche decline in tobacco consumption; so, in the United States in the mid-1960s smokers were nearly 80% of adult men, and in the early 1980s, this figure fell to 25%. However, the subsequent 20 years of struggle with cigarettes were almost futile: apparently prohibitive measures have reached their limits. It is noteworthy that more than 70% of smokers try to "throw", and 46% do so annually. So it is obvious failure of smoking cessation is associated with severe addictive properties of nicotine. It should be emphasized that although cigarette use is a reflection of the outrageous, deliberate disregard of their health, a significant role in the pathogenesis of nicotine addiction plays inherited biochemical component. Indeed, conducted on twins studies suggest that genetic predisposition is responsible for 50-60% of the risk of smoking initiation, as well as 70-80% of the inability to quit [21].

What is the material substrate of a genetic predisposition to smoking? Exhaustive answer to this question is no, but some very interesting discoveries allow us to understand at least some aspects of nico-

tine dependence. In particular, one of the targets for nicotine is dopamine receptor DRD2, responsible for the functioning of the center of remuneration located in the brain. Approximately 25% of people have inherited inactive variant DRD2-receptor. Apparently, to maintain optimal basal activity of the center rewards similar individuals need compensatory using of dopamine mimetic e.g. nicotine [26]. Other genetic factors determining the risk of smoking is considered polymorphism enzyme family cytochromes CYP2A6. CYP2A6 is a crucial enzyme nicotine metabolic inactivation. Some people have inherited a defective version of the gene; even if the media inactive variant CYP2A6 start using cigarettes, they are satisfied with very small quantities of tobacco, as even low-intensity smoking allows you to maintain a sufficient concentration of nicotine in the body [32].

What give such knowledge for practical doctor? First, it should be understood that many smokers can not give up tobacco use alone and in need of medical assistance. Secondly, the idea of the biochemical bases of nicotine addiction allows developing appropriate medications. For example, the increasing popularity received nicotine gum, patches, sprays, etc. that offset temporary discomfort quitters. No less interesting is the first experience of psoralen. This drug is used routinely for the treatment of psoriasis, is an inhibitor of cytochrome CYP2A6. Initial clinical trials found that the use of psoralen increases the chances of successful smoking cessation [32].

Role of smoking has been conclusively proven only at the beginning 1960s: The main argument of skeptics was the fact that only one of the 7-10 smokers develops lung cancer, whilst the rest avoided this cancer. Why the negative effects of smoking are characterized by the heterogeneity?

Apparently, a substantial contribution to the risk of lung cancer makes heredity. In particular, the carcinogens of tobacco smoke are exposed to in the body to complex metabolic transformations. Activation of carcinogens is effected by cytochrome family enzymes. People, who inherit less active variants of cytochromes may vary relative resistance to tobacco smoke carcinogens. In particular, sufficiently reproducible data about the association of the CYP1A1 gene polymorphism with an increased risk of lung cancer. Inactivation of polycyclic hydrocarbons is provided by glutathione transferases family (GSTM1). Individuals, who do not have the gene glutathione transferase μ , are characterized by several larger predisposition to lung cancer. Not surprisingly, the most dangerous is the combination of unfavorable genotypes CYP1A1 and GSTM1; when

such a combination is present the individual risk of lung cancer increases by more than 2 [12, 13].

The role of genetic factors in the formation of lung cancer risk is not limited to the features of metabolic enzymes carcinogens. Recently, much attention is paid to the hereditary characteristics of DNA repair systems. The most studied polymorphisms in the genes represented XPD/ERCC2, XRCC1, XRCC3, hOGG1. Modifying influence on the risk of lung cancer was confirmed only for gene hOGG1, while the other study of polymorphic candidates failed to detect associations with the disease [14, 36].

Great interest is link between variability of systems of apoptosis and cancer risk. Intended that persons with suboptimal functioning systems of programmed cell death may have an increased susceptibility to lung cancer as a result of defective elimination of mutated cells. Study participants polymorphic genes apoptosis remains at the initial stage [15].

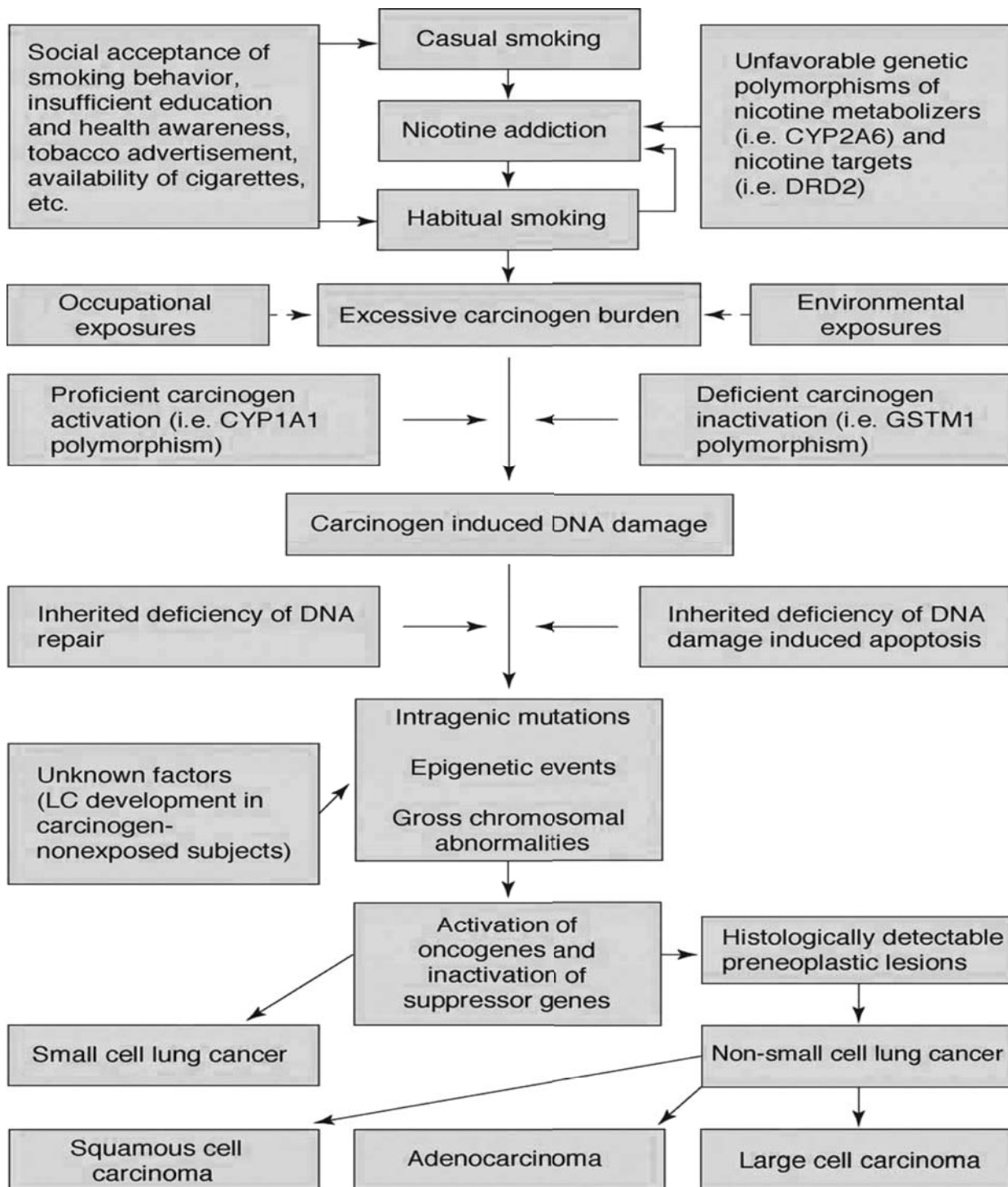
Relationship between exposure to adverse factors, individual genetic portrait, and the process of accumulation of somatic genetic damage is schematically shown in Fig. 1.

For tumors of the lung characterized by autocrine activation of multiple signaling cascades (Fig. 2). In particular, it is observed in most LC redundancy signals sent by tyrosine kinases receptor. For example, many LC notes the increasing expression of the epidermal growth factor (EGFR). SCLC often exhibit autocrine stimulation of the so-called G-coupled receptors, i.e. receptors associated with G-proteins. Besides autocrine processes lung tumors may progress under the influence of paracrine mechanisms. In particular, the expression by peritumorous fibroblasts of HGF (hepatocyte growth factor) receptor tyrosine kinases is associated with activation of MET receptor, located on the membrane of tumor cells.

From the signal transmitted to the membrane receptors along the so-called RAS / RAF / MEK / MAPK cascade. Interestingly, activation mentioned cascade may occur without involving receptors for example due to a mutation in the gene family of RAS. In the case of mutation, RAS proteins lose their ability to hydrolyze associated with them GTP into GDP, which is accompanied by loss of negative auto regulation mechanism.

In almost all lung cancer suppressor inactivation is observed biochemical cascades. In particular, irregularities in the signaling pathways associated with RB1 and p53 proteins, lead to non-stop cell division due to loss of control of the cell cycle. The inactivation of p53 is also accompanied by inhibition of programmed cell death process that contributes to the

Molecular pathogenesis of lung cancer



Drug Discovery Today: Disease Mechanisms

Figure 1. Lung cancer (LC) causation. Habitual smoking, which is maintained due to addictive properties of tobacco, is the major worldwide cause of LC. Tobacco smoke contains a few dozens of carcinogens capable to induce DNA damage. If DNA lesions are overlooked by the cellular defense systems, they result in the activation of oncogenes and inactivation of tumor suppressor genes. Molecular evolution of non-small cell lung cancer (NSCLC) could progress in a step-wise fashion through the stage of histologically detectable preneoplastic lesions. By contrast, morphological precursors have not been identified for the most fatal LC type, small cell lung cancer (SCLC)

emergence of new that contributes to the emergence of new oncoassociated mutations (Fig. 2).

Unlike many other types of cancer (carcinoma of the breast, prostate etc.), lung cancer has frequently small intragenic mutations detected. A similar feature holds great promise for the development of new anticancer agents. Indeed, unlike macro mutations (amplifications and chromosomal loci deletions) micro mutations may lead to the formation of new protein isoforms; with tumor cell acquires qualitative molecular differences from normal epithelium, which facilitates the search for “targets” for anticancer drugs. These considerations

are confirmed by the results of clinical trials of the drug Iressa, which is an inhibitor of epidermal growth factor receptor. Recent studies have shown that Iressa exhibits high clinical effect is primarily in relation to those tumors that contain intragenic mutation in the receptor target. Table 1 shows micro mutations identified during studies of lung tumors.

Success in developing the targeted inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR), received the trade name Iressa (Iressa, ZD1839, Gefitinib), represented a decisive event for the treatment of non-small cell lung cancer.

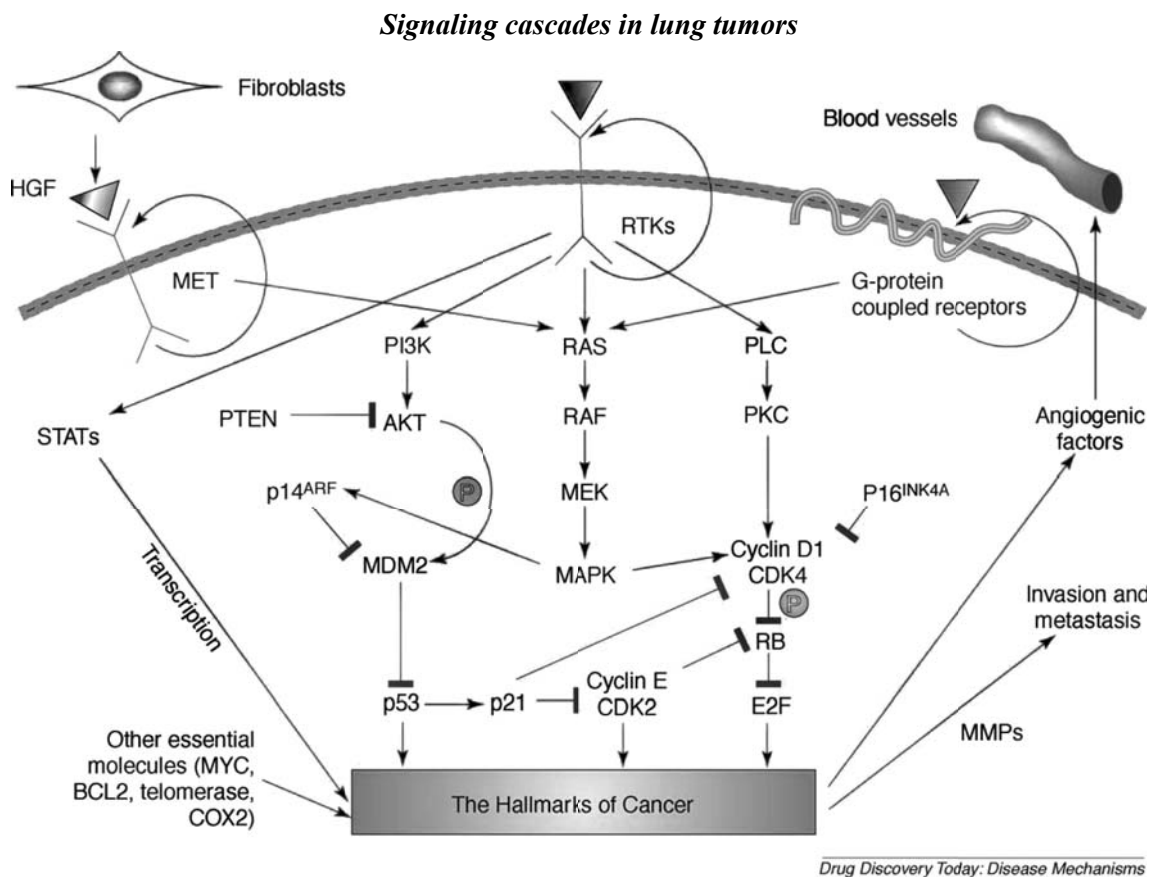


Figure 2. Lung cancer (LC) pathways. There is an enormous complexity of LC-associated signaling events, however it is nonetheless possible to dissect some discrete biochemical cascades. Autocrine and paracrine loops are characteristic for all lung tumors. Activation of receptor tyrosine kinases in non-small cell lung cancer (NSCLC) often involves members of epidermal growth factor receptor (EGFR) family, whereas upregulation of KIT receptor is more characteristic for small cell lung cancer (SCLC). SCLCs also often express G-protein coupled receptors, which are stimulated in autocrine fashion by gastrin-releasing bombesin-like peptides. Upregulation of MET cascade might be mediated by paracrine production of hepatocyte growth factor (HGF) by tumor fibroblasts. RAS/RAF/MEK/MAPK mitogenic pathway responds to a variety of receptors; in LC, its pathological activation is often attributed to the mutation of K-ras oncogene. Nearly all lung tumors demonstrate loss of function of two major suppressor pathways, p16INK4a/CyclinD1/CDK4/RB and p53/MDM2/p14ARF. Other LC-related events include upregulation of MYC family oncogenes, angiogenic factors, molecules responsible for invasion and metastases (e.g. matrix metalloproteinases, MMPs), telomerase, COX2 etc., as well as inactivation of a spectrum of tumor suppressor genes. These alterations eventually determine the appearance of „The Hallmarks of Cancer”, such as self-sufficiency in growth signals, insensitivity to antigrowth signaling, evasion from apoptosis, limitless replicative potential, genomic instability, tissue invasion and metastasis, sustained angiogenesis and contribution of surrounding stroma.

Table 1

Intragenic mutations and lung carcinomas

Gene	Comments	Reference
Activating mutations		
EGFR	Predominantly in-frame deletions and missense - mutations, which are located in the kinase domain. These mutations are found in about 30% of lung cancer among representatives of the East - Asian countries, but only in 10% of tumors - patients of other races and nationalities. Found almost exclusively in adenocarcinomas.	[Shigematsu H. et al., 2005]
HER2	In-frame insertions, are localized in the kinase domain. Are found in approximately 10% of adenocarcinomas; not found in other varieties of LC histology.	[Stephens P. et al., 2004]
K-ras	Missense - mutations, usually localized in codon 12. Observed in about 15-20% of squamous cell carcinomas (mostly adenocarcinomas), but never detected in small cell LC.	[Forgacs E. et al., 2001]
MET	Moderate frequency of missense mutations affecting semaphoring and juxtamembrane domains of the gene; occur in both SCLCs and NSCLCs	[Ma P.C. et al., 2005]
Inactivating mutations		
p53	Occur in approximately 90% of SCLCs and 50% of NSCLCs	[Fischer J., Lahm H., 2004]
RB1	Occur in high proportion of SCLCs but not in NSCLCs	[Kaye F., 2001]
P16 ^{INK4a}	Frequent occurrence in NSCLCs but not in SCLCs; alternatively, p16INK4a can be inactivated by promoter hypermethylation	[Kaye F., 2001]
LKB1/STK11	Noticeable (>25%) prevalence of truncations in ADCs	[Fernandez P. et al., 2004]
MYO18B	Moderate frequency of missense mutations in both SCLCs and NSCLC	[Nishioka M. et al., 2002]
M6P/ IGF2R	Missense and truncating mutations in a significant portion of squamous cell carcinomas	[Kong F. et al., 2000]
CHFR	Rare occurrence of missense mutations	[Mariatos G. et al., 2003]
CBP	Rare occurrence of missense and truncating mutations	[Kishimoto M. et al., 2005]

These expectations are based on information about the frequent overexpression of EGFR in lung cancer. The first clinical trials (IDEAL: Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) included patients with lung cancer whose tumors have developed resistance against the background of several previous lines of chemotherapy. The results were encouraging: in such a hopeless situation antitumor effect was observed in 9-19% of patients, which significantly exceeded the capacity of alternative therapies. In analogy with exceptionally successful trials of the drug Herceptin for patients with tumors of the breast, it was expected that Iressa significantly improve the results of treatment of lung cancer in the case of combined use with cytostatic drugs. However, large-scale clinical trials phase III (INTACT: Iressa Non-Small Cell Lung Cancer Trial Assessing Combination Treatment) completely refuted such hopes: it turned out that the effect of Iressa does not differ from with placebo [6]. Although the results of the program INTACT often cited as an example of failure in the development of new anticancer drug, there was no doubt that in some, unfortunately, quite rare cases, Iressa demonstrated

exceptionally pronounced effect [5]. The Riddle Iressa was disclosed in mid-2004., when the just three research groups independently of each other found that the response of lung cancer on the use of the drug is associated with the presence of small intragenic EGFR mutations in tumor DNA. A similar pattern was set for another tyrosine kinase inhibitor of EGFR, bearing the name of Tarceva (Erlotinib, Tarceva, OSI-774) [22, 27, 28].

Unfortunately, mutations in EGFR, associated with high sensitivity to Iressa tumors are rare: they are found only in 10% of cases of lung cancer in people of European race, although their frequency in lung tumors in people of Asian descent reaches 25%. Last regularity explains unexpected differences in the results of the first clinical trials, which showed markedly better effect Iressa in Japan compared to the USA [22, 27, 28, 31]. EGFR mutations exhibit pronounced histological specificity: they are observed only in adenocarcinomas of the lung, especially in bronchioloalveolar carcinomas. In tumors at other sites data structure damage EGFR hardly detectable.

It is noteworthy that the spectrum of sensitizing

EGFR mutations is quite conservative; this allows the routine use of appropriate test at the clinic. For detecting the mutation one can use a relatively affordable method of allele-specific PCR, and as a source of DNA acceptable used not only the fresh exerted tumor, but the histological and archival material. Using this test in the Oncology Institute. prof. NN Petrov confirmed the basic rules established in the pioneering works [22, 27, 28, 31]. It is essential that almost all cases with EGFR mutation were characterized by rapid symptomatic improvement after administration of inhibitors of EGFR, followed by objective tumor response to continued treatment with this drug.

In the literature frequently are cited works on clinical trials of Erlotinib and demonstrate the crucial role of the EGFR gene amplification in the formation of tyrosine kinase inhibitors sensitivity to the corresponding receptor [34]. With respect to this issue is appropriate to make two comments. First, increasing the copy number of the EGFR gene is almost always combined with the presence of the sensitizing mutations [17]. Second, in the investigation [34] took into account not only conservative changes nucleotide sequences associated with sensitivity to Gefitinib and Erlotinib, but everyone else seems clinically indifferent genetic damage.

Identification of mutations sensitizing lung cancer to the action of tyrosine kinase inhibitors may fundamentally change the strategy of the development of new targeted therapies. Long time as preferred tumor targets were considered those molecules which are over expressed in tumors compared to normal tissues. Such logic is partly driven by the significant progress in developing methods for the systematic study of gene expression, in particular the so-called microchip technologies that allow obtaining an individual RNA - Profile for virtually every tumor. Clinical experience in the first years of the XXI century suggests that the mutated oncoproteins can be targeted much more preferable as compared with those molecules, which are presented for changing only quantitative differences.

Besides inhibitors of EGFR, as an example, Glivec, whose action is also associated with the mutant tyrosine kinase. It is possible that the story of Iressa and Tarceva affect the direction of basic research in oncology: if up to now, many research groups have focused on the comparison of transcription portraits of tumors and normal tissues, it is now attracting more and more attention to work on systematic search for intragenic mutations. Unfortunately, the implementations of such projects involve methodological difficulties, as new technology for detecting mutations while behind the tasks of today.

Use of platinum derivatives is one of the most

common approaches to drug therapy of lung cancer. Unfortunately, the use of drugs of this group are not always accompanied by a curative effect, with patients often suffer from quite noticeable side effects of the treatment.

In the past 10 years active attempts customize cytostatic therapy of tumors. Such a strategy involves identification of the molecular characteristics of tumors associated with sensitivity or resistance to particular chemical substances.

For a derivative of platinum observed sufficiently reproducible patterns that allow a certain extent predict the outcome. The main mechanism of action of drugs in this group is the direct DNA damage. In the cell, there are enzymatic DNA repair systems designed to restore the primary chemical structure of deoxyribonucleic acid. In eliminating the consequences of the modification of DNA under the influence of platinum plays a crucial role so-called nucleotide excision DNA repair (NER: nucleotide excision repair).

NER is a key enzyme molecule, which bears the name of ERCC1. Numerous studies have shown that high expression of ERCC1 significantly associated with a reduced sensitivity of tumors, including lung cancer, exposure to platinum drugs [29].

Bibliography

1. Заридзе Д.Г. Кацерогенез. М.: Медицина, 2004.
2. Имянитов Е.Н., Калиновский В. П., Князев П.Г., Лыщев А.А., Монахов А.С., Новиков Л.Б., Того А. В., Федоров С.Н., Хансон К.П. Молекулярная генетика опухолей человека. *Вопр. онкол.*, 1997, т.43, №1, с.95-101.
3. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака лёгкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // *Практическая онкология*. 2000.Т. 3. С. 37.
4. Bertram J.S. The molecular biology of cancer. *Mol. Aspects. Med.*, 2000, v.21, p.167-223.
5. Burton A. What went wrong with Iressa? *Lancet Oncol.*, 2002, v.3, p.708.
6. Ciardiello F., De Vita F., Orditura M., Tortora G. The role of EGRF inhibitors in nonsmall cell lung cancer. *Curr.Med.Chem. Anticancer Agents*, 2004, v.4, p.71-81.
7. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990, v.61, p.759-767.
8. Forgacs E., Zochbauer-Muller S., Oleh E., Minna J.D. Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer. *Pathol. Oncol. Res.*, 2001, v. 7, p.6-13.
9. Fischer J.R., Lahm H. Validation of molecular and immunological factors with predictive importance in lung cancer. *Lung Cancer*, 2004, v.45, Suppl. 2, p.S151-S161.
10. Fernandez P., Carreto J., Medina P.P. et al. Distinctive gene expression of human lung adenocarcinomas carrying LKB1 mutations. *Oncogene*, 2004, v. 23, p. 5084-5091.

11. Hanahan D., Wienberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, v.100, p.57-70.
12. Hung R.J., Boffetta H., Brockmoller J. et al. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian nonsmokers: a pooled analysis // *Carcinogenesis*. 2003. Vol. 24. P. 875-882.
13. Imyanitov EN, Togo AV, Hanson KP. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles. *Cancer Lett* 2004;204:3-14.
14. Imyanitov E.N., Kuligina E.Sh., Belogubova E.V. et al. Mechanisms of lung cancer, *Drug Discov. Today: Dis. Mech.* 2 (2005) 213-223.
15. Imyanitov E., Hanson K., Zhivotovsky B., Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition, *Cell Death Differ.* 12 (2005) 1004-1007.
16. Kaye F.J. Molecular biology of lung cancer. *Lung cancer*, 2001, v.34, Suppl. 2, p. S 35-S 41.
17. Kaye F.J. A curious link between epidermal growth factor receptor amplification and survival: effect of "allele dilution" on gefitinib sensitivity? *J.Natl.Cancer Inst.*, 2005, v.97, p.621-623.
18. Kishimoto M., Kohno T., Okuedela K., et al. Mutation and deletion of the CBP gene in human lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2005, v. 11(2 Pt 1) p. 512-519.
19. Kong F.M., Anscher M.S., Washington M.K., et al. M6P/IGF2R is mutated in squamous cell carcinoma of the lung. *Oncogene*, 2000 v. 19, p.1572-1578.
20. Lengauer C., Kinzler K W., Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*, 1998, v.396, p.643-649.
21. Lerman C., Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 2003, v.118, p.48-54.
22. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., et al. Activating mutation in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl.J. Med.*, 2004, v. 350, p.2129-2139.
23. Ma P.C., Jagadeeswaran R., Jagadeesh S. et al., Functional expression and mutation of c-Met and its therapeutic inhibition with SU11274 and small interfering RNA in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.*, 2005, v. 65, p. 1479-1488.
24. Mariatos G., Bothos J., Zacharatos P. et al. Inactivating mutations targeting the chfr mitotic checkpoint gene in human lung cancer. *Cancer Res.*, 2003, v.63, p. 7185-7189.
25. Nishioka M., Kohno T., Tani M. et al. MYO18B, a candidate tumor suppressor gene at chromosome 22q12.1, deleted, mutated, and methylated in human lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, v.99, p.12269-12274.
26. Noble E.P. The DDR 2 gene, smoking, and lung cancer. *J.Nat. Cancer Inst.*, 1998, v.90, p. 343-345.
27. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, v.304, p.1497-1500.
28. Pao W., Miller V., Zakowski M., et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*, 2004, v.101, p. 13306-13311.
29. Rosell R., Taron M., Aziza A. et al. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer. *Semin. Oncol.*, 2004, v.31 (1 Suppl.1), p.20-27.
30. Proctor R.N. Tobacco and the global lung cancer epidemic, *Nat. Rev. Cancer* 1 (2001) 82-86.
31. Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancers. *J.Natl. Cancer Inst.*, 2005, v. 97, p.339-346.
32. Sellers E.M., Tyndale R.F., Fernandes L.C. Decreasing smoking behavior and risk through CYP2A6 inhibition. *Drug Discov. Today*, 2003, v. 8, p.487-493.
33. Stephens P., Hunter C., Bignell G. et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutation in tumors. *Nature*, 2004, v.431, p. 525-526.
34. Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N.Engl. J.Med.*, 2005, v.353, p.133-144.
35. Wynder E., Hoffman D. Smoking and lung cancer: challenges and opportunities // *Cancer Res.* 1997. Vol. 54. P. 1580-1586.
36. Zhaoguo Xu, Li Yu, Xiaoye Zhang. Association between the hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis based on 22, 475 subjects. *Diagnostic Pathology*, 2013, 8:144

AFECTAREA RENALĂ, HEPATICĂ ȘI PANCREATICĂ: AMPRENTA VISCERALĂ A SINDROMULUI METABOLIC

**Valeriu Revenco – dr. hab. în medicină, prof. univ., Cabac-Pogorevici Irina, medic rezident
Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cardiologie**

irinutzai@yahoo.com 069154544

Rezumat

Sindromul Metabolic (SM), reprezintă o constelație a diferitor factori de risc cardiovascular, inclusiv obezitatea centripetă, hipertensiunea arterială, dislipidemia și alterarea toleranței la glucoză. SM reprezintă o problemă majoră a sănătății publice și, în pofida diferitelor criterii de diagnostic, prevalența acestuia este în continuă creștere la nivel global, în special, în Statele Unite ale Americii, dar și în Europa, America de Sud și statele Asiatice. Riscul aterotrombotic înalt

în cadrul SM are o explicație clasică prin efectul concomitent al multiplilor factori sistemici pro-aterogeni. Pentru o mai bună înțelegere a patogeniei aterosclerotice specifice a SM, dovezi emergente s-au acumulat despre modificările ce au loc în diferite organe, care ar putea fi atât ținte fiziopatologice, cât și participanți activi în cadrul patologiei respective. Modificările la nivelul țesutului adipos, cordului și a vaselor sanguine au fost pe larg studiate în multiple cercetări fundamentale și studii clinice dedicate SM. În acest reviu ne-am propus să scoatem în evidență modificările fiziopatologice la nivel hepatic, pancreatic și renal în cadrul entității nozologice respective. Datorită rolurilor sale cheie la nivel metabolic, ficatul și pancreasul sunt afectate atât structural, cât și funcțional în SM. În special, cantitatea importantă de țesut adipos acumulată în aceste organe s-a dovedit a fi asociată cu inflamație de diferit grad și potențială insulinorezistență. Hepatopatia grasă non-alcoolică (NAFLD) și steatoza pancreatică non-alcoolică (NAFP) au fost descrise ca manifestări hepatice și, respectiv, pancreatice ale SM. Într-o modalitate analogică, studiile epidemiologice au demonstrat o corelație semnificativă a SM și boala cronică renală (BCR). Unii biomarkeri a patologiei hepatice (proteina C reactivă, TNF-alfa și alte citokine) și renale (acidul uric) asociați cu SM, pot fi extrem de utili pentru managementul și profilaxia riscului aterotrombotic.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, hepatopatia grasă non-alcoolică, steatoza pancreatică non-alcoolică, boala cronică renală, risc aterotrombotic

Summary. Damage of the kidney, liver and the pancreas - the visceral mark of the metabolic syndrome

Metabolic Syndrome (MetS) has been defined as cluster of different cardiovascular (CV) risk factors, including centripetal obesity, hypertension, dyslipidaemia, and glucose intolerance. MetS is a growing health problem and regardless of differences in diagnostic criteria, its prevalence is increasing worldwide especially in the U.S., but also in Europe, South America and Asian countries. The increased atherothrombotic risk in patients with metabolic syndrome (MetS) has been classically explained by the multiplicative effect of systemic concomitant pro-atherosclerotic factors. In order to better understand specific atherosclerotic pathophysiology in MetS, emerging evidence focused on the alterations in different organs that could serve as both pathophysiological targets and active players in the disease. Abnormalities in adipose tissue, heart and arteries have been widely investigated in a variety of basic research and clinical studies in MetS. In this review, we focus on pathophysiological activities of the liver, pancreas and kidney. Considering its key roles in metabolism, the liver and the pancreas in MetS has been shown to be altered both in structure and function. In particular, a relevant amount of the fat accumulated within these organs has been shown to be associated with different degrees of inflammation and potential insulin resistance. In humans, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFP) have been described as the hepatic and respectively pancreatic manifestations of MetS. In an analogous manner, epidemiological evidence strongly suggested a "guilty" association between MetS and chronic kidney disease (CKD). Some biomarkers of hepatic (such as C-reactive protein, TNF-alpha or other cytokines) and renal diseases (such as uric acid) associated with MetS might be particularly useful to better manage and prevent the atherothrombotic risk.

Key words: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreatic disease, chronic kidney disease, atherothrombotic risk

Резюме. Поражение почек, печени и поджелудочной железы - висцеральный след метаболического синдрома

Метаболический синдром (MetC) - является созвездием сердечно-сосудистых (СС) факторов риска, в том числе центрального ожирения, гипертонии, дислипидемии и нарушение толерантности к глюкозе. MetC является растущей проблемой здравоохранения и независимо от различий в диагностических критериях, его распространенность во всем мире растет, особенно в США, но и в Европе, Южной Америке и Азии. Повышенный атеротромботический риск у больных с MetC классически объясняется мультипликативным эффектом системных про-атеросклеротических факторов. Для того, чтобы лучше понять патофизиологию атеросклеротического процесса MetC, накапливаются все больше свидетельств которые сосредоточены на изменениях происходящих в различных органах, которые могут служить как в качестве патофизиологических целей так и активных игроков в данной болезни. Изменения происходящие с жировой тканью, и на уровне СС системы были широко исследованы в различных фундаментальных исследованиях и клинических исследованиях посвященных MetC. В этом обзоре, мы акцентируем внимание на патофизиологических изменениях происходящих в печени, поджелудочной железе и почках. Принимая во внимание их ключевую роль в обмене веществ, печень и поджелудочная железа могут потерпеть как функциональные так и структуральные изменения в MetC как было показано, в различных исследованиях. В частности, отношение количества жира, накопленного в этих органах, как было показано, связаны с различной степенью воспаления и потенциальной инсулинорезистентности. У человека неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) были описаны как печеночные и соответственно поджелудочные проявления MetC. Аналогичным образом, эпидемиологические данные указывают на патофизиологическую связь между MetC и хронической болезнью почек (ХБП). Некоторые биомаркеры печеночных (например, С-реактивный белок, TNF-альфа или других цитокины) и почечных заболеваний (такие как мочевая кислота), связанные с MetC могут быть особенно полезными для профилактики атеротромботического риска.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, хроническая болезнь почек, атеротромботический риск

Introducere

În ultimii ani am asistat la o creștere exponențială a interesului pentru ceea ce astăzi este denumit Sindrom Metabolic (SM) - o constelație a diferitor factori de risc cardiovascular, inclusiv, obezitatea centripetă, hipertensiunea arterială, dislipidemia și alterarea toleranței la glucoză. O multitudine de cercetări au fost efectuate în vederea înțelegerii fiziopatologiei, epidemiologiei, implicațiilor prognostice și strategiilor terapeutice ale acestei entități nozologice [1].

SM este asociat cu creșterea riscului unor patologii variate, care includ diabetul zaharat (DZ), boala arterială periferică, boala cronică renală (BCR), ficatul gras și steatoza non-alcoolică, steatoza pancreatică non-alcoolică, sindromul ovarului polichistic, litiaza biliară, astmul, boala degenerativă articulară, depresia și boala Alzheimer, sindromul de apnee în somn și unele forme de cancer (prostată, sân, endometru, colorectal).

În societatea actuală în care asistăm la o continuă creștere a numărului subiecților cu obezitate, diabet zaharat și boli cardiovasculare, SM necesită o atenție deosebită și încă reprezintă un subiect cu multe controverse. O înțelegere mai bună a mecanismelor ce determină acest sindrom ar îmbunătăți metodele de prevenție și de management a acestei complexe condiții. Insulinorezistența (IR) și obezitatea interacționează cu factorii genetici, de mediu, cu stilul de viață, determinând apariția fenotipului de SM. Deși, nu există un consens pentru diagnosticul SM, toate criteriile conțin aceiași parametri: circumferința taliei (marker al grăsimii viscerale), creșterea concentrației trigliceridelor și a glucozei, scăderea concentrației HDL-colesterolului, creșterea tensiunii arteriale, iar în două dintre criterii (WHO și EGIR) apar rezistența la insulină și intoleranța la glucoză. Toți acești factori din componența SM asociază un risc crescut cardiovascular, fapt bine documentat în multiple metaanalize recente [2-5]. Confirmând afirmațiile anterioare, Mottillo și coaut., au demonstrat că pacienții cu SM, prezintă un risc relativ crescut pentru boli cardiovasculare (BCV), mortalitate cardiovasculară și mortalitate generală [7]. În multiple metaanalize, după corecția pentru factori de risc adiționali (precum tensiunea arterială sistolică, anamneza de diabet zaharat și HDL colesterol), diferite criterii ale SM, pot fi considerate factori individuali de risc cardiovascular și, respectiv, de risc aterotrombotic înalt [8-10].

Dacă să privim toți factorii per ansamblu, corelația strânsă între SM și riscul cardiovascular, poate fi explicată nu numai de factorii de risc tradiționali, dar și de o accelerare directă a aterogenezei prin trombofilie și mecanisme inflamatorii [11]. Studiile patofiziologice îndreptate asupra biomarkerilor solubili și

organelor cheie (precum ficatul, pancreasul și rinichii), ce reglează aterogeneza și aterotromboza vor fi discutate în paragrafele ce urmează.

Ficatul – „victimă” și „călău” în cadrul SM

Hepatopatia grasă non-alcoolică (NAFLD) este o afecțiune cronică, cu spectru larg, de la steatoza hepatică benignă (acumularea trigliceridelor în interiorul hepatocitelor), la forme severe de leziuni hepatice, ce includ inflamația lobulului hepatic, balonizarea hepatocitelor, fibroza și ciroza, respectiv, steatohepatita non-alcoolică (NASH). NAFLD este adesea asociată cu obezitatea centrală și rezistența la insulină și, în general, cu toți factorii asociați sindromului metabolic [11].

Acumularea excesivă a lipidelor în ficat este foarte frecventă; prevalența NAFLD a crescut în principal ca urmare a creșterii prevalenței obezității. Se estimează că aproximativ 30% din populația adultă a țărilor dezvoltate prezintă NAFLD. NASH apare numai la aproximativ 3% din populația generală și la 2/3 din persoanele cu obezitate morbidă și diabet zaharat de tip 2. Prevalența sa poate, însă, crește până la 57% la persoanele obeze, 70% dintre cele cu diabet zaharat, 90% dintre subiecții cu obezitate morbidă. Prevalența NAFLD este mai mare la persoanele obeze și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, independent de gradul obezității. Alături de complicațiile hepatice, pacienții cu NAFLD au risc crescut pentru complicații cardiometabolice, ca de exemplu diabetul zaharat tip 2 și bolile cardiovasculare [12].

În anul 1998, Day a propus ipoteza „celor două lovături”, care propune încărcarea lipidică a hepatocitelor, ca eveniment primar, urmat de stresul oxidativ și inflamație [13]. Un punct de vedere inovativ sugerează implicarea triplă a ficatului în carul SM: ca „organ lezat”, „participant fiziopatologic activ” și „martor nevinovat” [14].

Ficatul gras contribuie la alterări ale metabolismului lipidic, la insulinorezistență (IR) și poate evolua către forme mai severe de atingere hepatică, cum ar fi ciroza și carcinomul hepato-celular [15-17].

NAFLD a început să fie considerat un nou component al sindromului metabolic (SM), fiind corelat cu toate componentele acestuia, așadar screening-ul sindromului metabolic ar trebui să ne ofere informații utile în evaluarea riscului de prezență a steatozei hepatice [18-23].

SM se asociază cu o distribuție anormală a țesutului adipos; dintre toate componentele SM, analizând datele din literatură, se pare că circumferința abdominală se corelează cel mai fidel cu nivelul de exces de grăsime intraabdominală, iar aceasta cu gradul de încărcare lipidică hepatică. Excesul de grăsime intraabdominală în particular poate fi un factor cheie în

dezvoltarea NAFLD, atât datorită asocierii puternice cu IR, cât și ca sursă posibilă de acizi grași liberi [24-28].

Incidența și prevalența reală a NAFLD și a NASH nu sunt cunoscute, studii populaționale riguroase nefiind desfășurate până în prezent și neexistând o metodă neinvazivă de diagnostic cert. Cu toate acestea, corelația dintre SM și NAFLD a stârnit un interes mare, devenind subiectul mai multor studii extinse desfășurate recent. Un studiu observațional efectuat pe un lot de 17920 de persoane, desfășurat pe o perioadă de 6 ani, a demonstrat că NAFLD este un factor de risc independent pentru dezvoltarea SM și, că persoanele diagnosticate cu NAFLD trebuie să inițieze măsuri dietetice și de modificare a stilului de viață pentru a preveni dezvoltarea ulterioară a SM [29]. Un alt studiu de cohortă, efectuat pe un lot de 6511 persoane, de asemenea a stabilit o corelație majoră între NAFLD, obezitate și SM [30].

Cu toate că valoarea exactă a prevalenței și incidenței NAFLD și NASH nu este cunoscută, este acceptat unanim că aceste afecțiuni sunt cele mai frecvente boli hepatice ale adultului [20-23,28]. IR și hiperinsulinemia consecutivă sunt considerate a fi primele responsabile, ca mecanism patogenic, în declanșarea acumulării de lipide în exces la nivel hepatic [31,32]. Steatoza hepatică poate, ulterior, să cauzeze și să întrețină un anumit grad de IR. Cuantificarea conținutului de trigliceride intrahepatic ar putea deveni un test diagnostic util pentru identificarea pacienților insulino rezistenți, ce nu poate fi estimată prin evaluarea clinică standard [27,28, 33-36]. Nu există încă o concluzie în ceea ce privește ordinea în care evenimentele se desfășoară, dacă ficatul gras cauzează sau este, dimpotrivă, o consecință a insulino rezistenței. Cea mai plauzibilă ipoteză, pâna în prezent, este că relația cauză – efect este adevărată în ambele sensuri [28,37-39]. În acest context, un diagnostic precoce al steatozei hepatice este deosebit de important, atât pentru evoluția clinică ulterioară a pacientului și complicațiile care pot fi prevenite, cât și pentru costurile pe care le implică asistența medicală a unui pacient cu astfel de patologii pentru sistemul sănătății publice.

Mai multe studii au demonstrat că NAFLD este asociat cu factorii de risc cardiovascular (CV) [40]. Steatoza hepatică, în stadii mai avansate, poate fi un stimul suplimentar care să întrețină insulino rezistența sistemică și dislipidemia, favorizând procesele proaterosclerotice. Această ipoteză este de asemenea parțial validată de studii prospective recente care demonstrează că valorile transaminazelor pot prezice de manieră individuală dezvoltarea SM. Distribuția grăsimii corporale, cu acumulare în exces la nivel abdo-

minal, poate reprezenta un factor de predicție a unor teste hepatice perturbate mai puternic decât IMC-ul; se consideră că adipozitatea centrală poate fi un predictor independent pentru NAFLD, având la baza IR și susținând apartenența la SM [40,41].

NAFLD și arteroscleroza au medietori moleculari comuni și NAFLD însuși poate avea un rol precoce în dezvoltarea și progresia arterosclerozei, probabil prin mecanisme ce au la bază IR sistemică indusă de acesta și dislipidemia.

Rezistența la insulină este, de multe ori, prezentă la pacienții cu NAFLD atât la nivel muscular, cât și la nivel hepatic sau la nivelul țesutului adipos. În aceste condiții, subiecții cu NAFLD, deși cu niveluri circulante crescute ale insulinei, au o producție endogenă crescută de glucoză, un clearance postprandial al glucozei scăzut și o creștere a concentrației trigliceridelor și acizilor grași circulanți. Studii recente au arătat că o creștere a indexului IR la nivelul țesutului adipos, reflectată prin absența suprimării lipolizei periferice, este un marker important de leziune hepatică la pacienții cu NAFLD. Trebuie subliniat faptul că NAFLD nu trebuie considerată drept o cauză a rezistenței la insulină, ci mai degrabă o complicație a acesteia. În sprijinul acestei ipoteze stau studii care au arătat că subiecții cu predispoziție genetică pentru NAFLD (mutația genei PNPLA3 sau apolipoproteinemia familială), cu steatoză importantă hepatică, au sensibilitate normală a insulinei la nivel periferic și hepatic. Pe de altă parte, subiecții cu rezistență la insulină, mai ales, cei cu diabet de tip 2, se caracterizează prin acumulare crescută a grăsimii atât la nivel hepatic, cât și sub forma grăsimii viscerale. Grăsimia hepatică și viscerală, deși asociate între ele, sunt predictorii independenți ai sindromului metabolic [42].

Într-un studiu efectuat în Coreea de Sud, Sun și coaut., consideră că prezența steatozei hepatice crește riscul calcificărilor la nivelul arterelor coronare și riscul de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 [43]. De asemenea, un studiu efectuat în populația japoneză decelează ca factori de predicție ai steatozei hepatice: vârsta, obezitatea (BMI ≥ 25 Kg/m²), hipertrigliceridemia și, în măsură mai mică, hipertensiunea arterială [44].

Un posibil mecanism aterogenic al NAFLD este reprezentat de creșterea stresului oxidativ și de inflamația subclinică, care sunt de altfel factori declanșatori și în progresia de la o steatoză hepatică simplă la o formă mai avansată de lezare hepatică. Ateroscleroza este accelerată direct prin efectele citokinelor asupra celulelor endoteliale și indirect prin efectele citokinelor asupra ficatului, determinând o creștere a producției de markeri pro-inflamatori [42].

O metaanaliză efectuată pe 7 studii ce au cuprins

3497 de subiecți a confirmat că NAFLD decelată prin ecografie abdominală este semnificativ asociată cu creșterea grosimii intimei vasculare și a prevalenței plăcilor aterosclerotice carotidiene [47]. Într-un studiu care a cuprins aproximativ 3000 de pacienți cu DZ de tip 2, prevalența bolilor vasculare (cerebrale, coronariene și periferice) a fost remarcabil mai mare printre pacienții cu hepatopatie grasă non-alcoolică, față de cei fără interesare hepatică, independent de alți factori de risc tradiționali ca durata diabetului zaharat, gradul controlului glicemic, folosirea medicației hipolipemiante, antihipertensive, antiagregante, precum și alte componente ale sindromului metabolic [48].

În general, persoanele cu NAFLD au risc cardio-metabolic crescut, chiar în absența componentelor sindromului metabolic. NAFLD este asociată cu o creștere a grosimii intimei vasculare, cu disfuncție endotelială și cardiacă. Multe studii asociază NAFLD cu incidența crescută a aterosclerozei coronariene. Acest lucru este determinat de creșterea lipolizei și a secreției VLDL, producția crescută de glucoză, fibrinogen și proteină C reactivă [49]. Indiferent de originile SM și în ciuda faptului că patogeneza NAFLD nu este pe deplin înțeleasă, ficatul este responsabil pentru producerea multor factori de risc CV. Creșterea acumulării de lipide în ficat este expresia hepatică a rezistenței la insulină și în strânsă relație cu toate componentele SM, independent de obezitate [28-32]. Detecția ficatului NAFLD, chiar și cu valori normale ale transaminazelor, ar trebui să constituie un stimul pentru screening-ul celorlalți factori de risc metabolic și a hipertensiunii arteriale (HTA). De asemenea, relația este valabilă și în sens invers; se consideră că este important de luat în calcul un diagnostic de steatoză hepatică la pacienții cu HTA, fără a ignora creșteri chiar minime ale valorilor transaminazelor și, este importantă efectuarea unui bilanț care să evalueze riscul de progresie spre forme mai severe de afectare hepatică, în special, dacă se mai asociază și alți factori de risc, precum obezitatea sau diabetul zaharat de tip 2 [45,46].

Steatoza pancreatică non-alcoolică – manifestarea pancreatică a SM?

După cum s-a discutat în paragrafele de mai sus, NAFL este asociată cu IR, dislipidemia, obezitatea, și este, deci considerată un fenotip al SM. Totuși mai puține sunt cunoscute despre dereglările metabolice și steatoza pancreatică non-alcoolică (NAFPD). Mai multe studii au fost inițiate pentru a determina corelația NAFPD cu factorii de risc metabolic și cu SM în special [83].

Creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare este probabil cea mai importantă trăsătură clinică

asociată NAFPD. Până în prezent, există numeroase evidențe care arată că bolile cardiovasculare reprezintă o cauză importantă a mortalității pacienților cu forme avansate de NAFPD. Deși sunt necesare, în continuare, studii mari populaționale pentru confirmare, această ipoteză atrage atenția asupra posibilității ca steatoza pancreatică non-alcoolică, să fie considerată nu numai un marker al bolii cardiovasculare, dar și unul dintre sediile de bază al procesului de ateroscleroză. Acest lucru este posibil ca urmare a eliberării sistemice a mediatorilor proaterogeni de la nivelul pancreasului steatozic cu inflamație asociată și, în același timp, prin contribuția intrinsecă a pancreasului gras la rezistența insulinei și, astfel, la dislipidemia de tip aterogen, factori de risc importanți pentru bolile cardiovasculare.

Ogilvie, care a descris pentru prima dată, 1993, infiltrația lipidică a pancreasului, a raportat o rată de 17% a acestui fenomen la cadavrele cu obezitate, în comparație cu 9%, la cele normoponderale sau subponderale [84]. Studiile efectuate pe modele animale au stabilit că steatoza pancreatică induce anomalii ale celulelor insulare ce rezultă cu hiperglicemie [85-87]. Mai mult decât atât, rezultatele unor studii mai vechi ce includeau necropsiile și ultrasonografia abdominală, au demonstrat asocierea pancreasului gras cu vârsta avansată, obezitate, exces de țesut adipos visceral [88]. Rezultatele unor studii mai recente sugerează asocierea suplimentară a steatozei pancreatice cu sexul masculin, vârsta mai mare de 60 de ani, HTA, steatoza hepatică, consumul de alcool, IMC crescut, alterarea secreției insulinei, IR, țesutul adipos visceral excesiv, hipertrigliceridemie, creșterea transaminazelor, disfuncția celulelor beta pancreatice și DZ [89-95]. Lee și coat., [88,91] și Sepe și coat. au sugerat că NAFPD este asociat cu o frecvență crescută a SM și corelează cu numărul elementelor acestuia.

Un studiu recent (2013), efectuat pe un lot de 557 pacienți, ce a avut ca scop determinarea corelației NAFPD cu factori de risc demografici și metabolici și cu SM [83]. În acest studiu s-a determinat o corelație destul de strânsă a NAFPD cu parametrii specifici SM. De exemplu a fost stabilită asocierea NAFPD cu obezitatea (manifestată prin creșterea IMC) și circumferința abdominală. Aceste date corelează cu cele obținute în rapoartele de necropsie [96], și cu cele obținute din mai multe studii efectuate cu tematica steatozei pancreatice, pe modele umane, cu utilizarea ultrasonografiei [91], ultrasonografiei cu contrast [88,89,95] și RMN [90,92,93]. Pe modele animale Mathur și coat. au documentat faptul că șoarecii obezi aveau pancreasul cu o greutate mai mare, și mai multă grăsime pancreatică, în special trigliceride, și a dedus că obezitatea duce la infiltrația lipidică a

pancreasului [99]. În studiul respectiv, NAFPD a fost asociat și cu hipertensiunea arterial sistolică (nu și cu cea diastolică), fapt confirmat și de Choi și coat. [95]. În plus, a fost determinată corelația NAFPD cu glicemia bazală, glicemia postprandială și valorile HbA1c. Cu privire la acest subiect, ar trebui menționat faptul că datele altor studii despre NAFPD și DZ și/sau alterarea toleranței la glucoză sunt contradictorii. Nici o asociere între NAFPD, DZ și alterarea toleranței la glucoză nu a fost depistată în 2 studii [88,91], pe când în altele, NAFPD a avut o corelație inversă cu secreția de insulină și, respectiv, funcția celulelor beta, și o corelație directă cu DZ și alterarea toleranței la glucoză [90,92,94]. În studiul menționat mai sus [5], a fost observată și asocierea semnificativă a NAFPD cu dislipidemia manifestată prin valori înalte ale colesterolului total, trigliceridelor, LDL-colesterolului, totuși nu s-a observat careva corelație cu HDL-colesterolul. Aceste date se deosebesc de cele oferite de Lee și coat. [91], care raportează asocierea NAFPD cu valori înalte ale colesterolului total, trigliceridelor, HDL-colesterolului, și a acizilor grași liberi, dar nu și cu LDL-colesterolul. Sepe și coat. [88] a raportat asocierea NAFPD cu dislipidemia, însă fără a preciza profilul lipidic. Mai multe studii au determinat corelația strânsă între NAFPD, SM și numărul componentelor acestuia. [83,88,91].

În concluzie, NAFPD reprezintă o manifestare relevantă a SM. Depistarea ocazională a steatozei pancreatice în cadrul unui examen ultrasonografic de rutină, la un subiect cu obezitate abdominală, însă nedagnosticat anterior cu SM, ar trebui să inițieze investigații ulterioare în această direcție.

Asocierea între hepatopatia grasă non-alcoolică (NAFLD) și steatoza pancreatică non-alcoolică (NAFLD)

SM și în special obezitatea, ca component a acestuia duce la infiltrarea lipidică a mai multor organe, inclusiv cord, rinichi, ficat și pancreas. În condițiile stress-ului oxidativ, citokinele derivate din țesutul adipos sunt secretate la nivel local și, rezultă într-un proces inflamator și disfuncție de organ. După cum am relatat mai sus, infiltrația lipidică hepatică rezultă cu NAFLD, ceea ce poate duce la NASH, conform cercetărilor menționate mai sus, conform aceluiași mecanism se dezvoltă și NAFPD. Astfel putem concluziona că NAFLD și, respectiv, NAFPD sunt manifestarea hepatică și respectiv pancreatică a SM.

Un fenomen ce a stârnit interesul în rândul cercetătorilor a fost asocierea acestor două patologii în cadrul SM. Într-un studiu recent [83], grupul ce includea pacienți cu pancreas normal nu se deosebea de grupul NAFPD, în ceea ce privește funcția hepatică (valorile albuminei, globulinei, ASAT, ALAT, gama-

GTP). Această descoperire este, totuși, în contradicție cu mai multe studii care relatează asocierea NAFLD cu NAFPD, creșterea transaminazelor hepatice, în special ALT, fiind frecvent depistată la pacienții cu steatoză hepatică. Datele ultrasonografice ale acestor studii raportează asocierea steatozei pancreatice cu steatoza hepatică [88,89], iar rezultatele RMN, relatează corelația conținutului lipidic pancreatic cu conținutul lipidic hepatic [93]. Mai mult decât atât, datele studiului ultrasonografic abdominal au demonstrat corelația steatozei pancreatice cu transaminazele hepatice, inclusive ASAT, ALAT și gamaGTP [91]. Datele rezultatelor unui studiu necroptic au demonstrat faptul că conținutul adipos pancreatic corelează semnificativ cu NAFLD, fenomen întâlnit mai frecvent la sexul feminin [94]. În contrast cu acestea, nici o corelație între grăsimea pancreatică și cea hepatică nu a fost evidențiată în alte studii cu utilizarea RMN [90,94]. Cercetările ultrasonografice au demonstrat că 68% din cazuri de NAFPD sunt însoțite de NAFLD, însă majoritatea subiecților cu NAFLD (97%) aveau și NAFPD. Valoarea predictivă pozitivă a steatozei hepatice pentru NAFPD este de circa 70%, însă valoarea predictivă negativă a absenței NAFLD, pentru un pancreas normal este destul de înaltă de circa 96%. Aceste descoperiri sugerează faptul că, steatoza pancreatică ar putea fi un indice precoce a depozitelor adipoase ectopice și, o manifestare mai precoce a SM decât NAFLD [91].

Rinichiul în cadrul SM: aspecte fiziopatologice și manifestările clinice ale afectării renale

În ultimii ani tot mai multe cercetări au studiat corelația între patologia renală și SM. În 2004 Chen și coat., a demonstrat faptul că MS este un factor de risc independent pentru BCR. Ei au analizat asocierea SM cu riscul pentru BCR pe mai mult de 6000 de subiecți care au participat la NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), și au documentat asocierea independentă a SM cu riscul pentru BCR [50]. Kurella și coat. au mers mai departe, și au determinat corelația fiecărui element al SM cu riscul pentru BCR. Utilizând datele studiului ARIC, un studiu prospectiv longitudinal efectuat pe un lot de 10,096 adulți non-diabetici de vârstă medie, ei au determinat că într-un interval de timp de 9 ani, SM a crescut riscul de a dezvolta BCR cu aproximativ 50%. Ei de asemenea au analizat fiecare component al SM, și au determinat că un subiect la care s-au determinat toate cele 5 componente ale SM are un risc de 2,5 ori mai mare de a dezvolta BCR față de un subiect fără nici una dintre acestea [51]. Ninomiya și coat. au analizat corelația între SM și BCR. Ei au efectuat un studiu comparativ între variabilitatea ratei filtrării glomerulare (RFG) și SM., observând o scădere

semnificativă și rapidă a RFG la pacienții la care s-au determinat 4 și mai multe elemente ale SM, în comparație cu cei cu unul sau niciunul [52]. Tozawa și coaut. au desfășurat un studiu prospectiv pentru analiza SM în calitate de factor de risc pentru BCR, în populația Asiatică. Ei au inclus în studiu 6,371 subiecți fără BCR sau DZ, dintre care pe parcursul perioadei de urmărire (5 ani), 369 subiecți (5,7%) au dezvoltat BCR. După ajustare pentru vârstă, sex, fumat și consum de alcool, riscul relativ de a dezvolta BCR era de 1,86 ori mai mare la participanții cu SM [53].

Fiecare componentă a SM este asociată individual cu incidența și progresarea BCR [54]. Cu adevărat, asocierea între HTA, DZ, obezitate și patologia renală a fost raportată pe larg [55]. Deci corelația între SM și BCR nu este deloc surprinzătoare. Totuși, este destul de dificil de a determina superioritatea SM ca un tot întreg, asupra fiecărei componente în mod individual, în dezvoltarea BCR.

Datele clinice ce demonstrează corelația strânsă între SM și semnele afectării renale sunt confirmate de descrierea detaliată a modificărilor fiziopatologice ce se produc în rinichi la pacienții cu SM. Alexander și coaut. a determinat la pacienții cu SM, o atrofie tubulară, fibroză interstițială și glomeruloscleroză mai exprimate [56].

O prevalență mai înaltă a SM (42-60%) la pacienții cu stadii mai avansate ale BCR [57-59], ar putea fi o sugestie despre faptul că SM este un predictor independent al dezvoltării și progresării BCR. Această ipoteză a fost obiectivul cercetărilor active în cadrul mai multor studii populaționale prospective. Majoritatea acestor studii au descoperit că riscul estimat pentru dezvoltarea BCR, era mult mai înalt la pacienții cu SM. În cea mai mare parte SM s-a dovedit a fi un predictor important al progresării BCR [57-59, 71], cu o asociere mai semnificativă cu stadiile precoce ale patologiei renale. În timp ce unii autori nu raportează superioritatea SM ca un tot întreg, față de fiecare componentă separat, și alții demonstrează o influență majoră a valorilor tensionale înalte asupra riscului pentru BCR, prezența sindromului rămâne semnificativ corelată cu dezvoltarea BCR, chiar și după ajustarea pentru IMC, severitatea și durata DZ și HTA [65,67,74]. În două studii populaționale extinse ce au inclus subiecți Americani și Taiwanezi non-diabetici (cu o perioadă de urmărire de 9 și, respectiv, 3,5 ani), riscul incidenței BCR la pacienții cu SM a fost semnificativ mai înalt chiar după ajustare pentru o ulterioară dezvoltare a DZ și HTA pe toată perioada urmăririi. [58,68]. Deci, se pare că SM poate fi considerat ca un potențial factor de risc pentru dezvoltarea și progresarea BCR, pe lângă influența hiperglicemiei și a HTA. De fapt, în studiile raportate de Alexander [56] și de

Cuevas-Ramos [62], la pacienții supuși nefrectomiei unilaterale, prezența SM a determinat o degradare mai rapidă a funcției renale, pe toată perioada de urmărire. Pe de altă parte, corelația între SM și patologia renală, pare a fi una bidirecțională, atât din punct de vedere patofiziologic, cât și epidemiologic, fiind raportată o legătură strânsă între modificările renale subclinice precum creșterea albuminei urinare [75-77], rezistența vasculară renală înaltă [78,79] și, dezvoltarea DZ tip 2, condiție frecvent asociată cu insulinorezistența. Asocierile descrise mai sus, au determinat inițierea unui număr mare de studii pentru stabilirea mecanismelor patogenetice ce corelează SM și componentele sale, cu patologia renală.

S-a presupus, că cel puțin unele dintre citokinele pro-inflamatorii secretate de țesutul adipos, inclusiv leptina, interleukina IL-6, TNF-alfa și adiponectina ar putea fi implicate, cel puțin parțial, în dezvoltarea injuriei renale [80]; în particular, valorile plasmatice înalte ale leptinei, ce se determină la pacienții obezi, ar putea predispuce la creșterea producerii de TGF-alfa [81]. Totuși, alte mecanisme corelate cu obezitatea, precum alterarea hemodinamicii renale (posibil datorită aportului proteic excesiv), hiperlipidemia, reabsorbția excesivă renală a sodiului, activarea sistemului renin-angiotensin și a sistemului nervos simpatic și compresia mecanică a rinichilor exercitată de țesutul celuloadipos, ar putea contribui la acest mozaic fiziopatologic, care include factori fizici intrarenali, factori solubili și mediatori tisulari (factori de creștere și citokine), rezultând, cu hiperfiltrare, proliferare celulară glomerulară, acumulare a matricei, și în sfârșit glomeruloscleroză și pierderea nefronilor funcționali [82].

Concluzii

Pâna în prezent, numeroși cercetători de pe toate continentele continuă să studieze relațiile dintre componentele SM, să stabilească importanța fiecăruia în cadrul riscului de BCR, să găsească relații de cauzalitate și eventuali algoritmi de diagnostic precoce ce pot fi utilizați ca metode de screening pe populația generală, în scopul unor strategii intervenționale de prevenție. Și importanța SM ca entitate clinică desînsoțitoare a fost intens dezbătută și contestată, demonstrându-se, la final, că prezența SM este însoțită de o dublare a riscului CV și o creștere de 5 ori a riscului pentru dezvoltarea ulterioară a diabetului zaharat de tip 2, riscuri ce sunt mai importante decât suma riscurilor calculate pentru fiecare dintre componentele sindromului metabolic separat.

Ficatul gras non-alcoolic poate fi luat în considerație ca posibil nou component al SM. NAFLD și NAFPD reprezintă 2 condiții patologice frecvent întâlnite și sunt cauze majore de morbiditate de ca-

uză hepatică și, respectiv, de cauză pancreatică și de mortalitate generală. Riscul de dezvoltare a acestor afecțiuni este direct proporțional cu greutatea corporală. Având în vedere prevalența în continuă creștere a obezității în societatea modernă, prevalența înaltă a NAFLD și NAFPD reprezintă o problemă importantă de sănătate publică.

Detectia NAFLD și a NAFPD, chiar și cu valori normale ale parametrilor biochimici sanguini, ar trebui să constituie un stimul pentru screening-ul celorlalți factori de risc metabolic, aterotrombotic și CV.

SM are o interacțiune aditivă cu mai mulți biomarkeri a patologiei renale, în determinarea prognosticului CV. Din punct de vedere clinic, medicii ar trebui să fie conștienți că asocierea SM cu BCR reprezintă un risc major de dezvoltare a BCV. De fapt, aceste 2 condiții au o contribuție comună la dezvoltarea BCV, prognosticul acestei combinații fiind extrem de nefavorabil și independent de factorii de risc tradiționali. Mecanismele acestei potențări reciproce deși, încă sunt ipoteice și necesită cercetări ulterioare, cu siguranță sunt foarte influente și multifactoriale.

Luând în considerație multiplii mediatorii ai inflamației identificați până la momentul actual, putem deduce că riscul aterotrombotic în cadrul SM este influențat de mecanisme multiple și complexe. Implicarea directă a ficatului, pancreasului și rinichilor în producerea și patofiziologia acestor mediatorii este pe larg studiată. Totuși, potențiala utilitate diagnostică și prognostică a biomarkerilor renali, hepatici și pancreatici pentru evaluarea riscului CV, în cadrul SM, necesită cercetări suplimentare.

Valoarea prognostică a NAFLD, NAFPD și BCR, (în diferite combinații, sau chiar în mod individual), în stratificarea riscului bolilor cardiovasculare este obiectul a numeroase dezbateri, la pacienții cu SM. Legătura indiscutabilă dintre acestea și riscul cardiovascular atrage atenția asupra necesității screeningului și strategiilor de supraveghere cardiovasculară a pacienților cu steatoza hepatică, pancreatică și/sau boală cronică renală în cadrul SM. Acestea, sunt candidații nu numai ai unui tratament agresiv al bolii de bază, dar și a combaterii rapide a factorilor de risc cardiovascular, din cauza riscului crescut al evenimentelor cardiovasculare majore ce influențează direct prognosticul acestor pacienți mai mult decât progresia bolii în sine.

Bibliografie

1. Ford E.S. și coaut. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2010; 2: 180-193.
2. Galassi A. și coaut. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-819.

3. Gami A.S. și coaut. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-414.

4. Li W. și coaut. Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a metaanalysis of cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 539-547.

5. Bayturan O. și coaut. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 70: 478-484.

6. Mottillo S. și coaut., The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-1132.

7. Wormser D. și coaut. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377: 1085-1095.

8. Montecucco F. și coaut. Inflammation is a key pathophysiological feature of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 135984.

9. Ratziu V. și coaut. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-384.

10. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.

11. Van Rooyen D.M. și coaut. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2011; 141:1393-1403, 1403 e1-5.

12. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. și coaut. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752

13. Reisin E., Alpert M.A. Definition of the metabolic syndrome: current proposals and controversies. *Am J Med Sci* 2005; 330:269-272

14. Reynolds K., He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330:273-279.

15. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. și coaut. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634-642

16. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty Liver: A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28:27-38

17. Clark J.M., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289:3000-3004.

18. Mofrad P., Contos M.J., Haque M., Sargeant C., Fisher R.A., Luketic V.A. et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-92

19. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003; 37:1202-1219

20. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231

21. Kotronen A., Westerbacka J., Bergholm R. și

- coat., Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3490–3497.
22. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. și coat. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722–728.
23. Tao Zhang1, Yongyuan Zhang și coat. Prediction of Metabolic Syndrome by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Northern Urban Han Chinese Population: A Prospective Cohort Study, *PLOS ONE*, 2014 :9:5 :e96651.
24. Hsi-Che Shen și coat. Relationship between obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease in the elderly agricultural and fishing population of Taiwan, *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 501–508.
25. Rader D.J. Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine* 2007; 120:12–18.
26. Bugianesi E., McCullough A.J., Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000 47.
27. Targher G., Bertolini L., Padovani R. și coat. Relations Between Carotid Artery Wall Thickness and Liver Histology in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Care* 2006; 29:1325-30
28. Harrison S.A., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 861– 879.
29. Nannipieri M., Gonzales C., Baldi S. și coat. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2005; 28:1757–1762.
30. Hanley A.J., Williams K., Festa A. și coat. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2005; 54: 3140–147.
31. Paschos K., Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13:9–19.
32. Ruhl C.E., Everhart J.E. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124: 71–79.
33. Younossi Z.M. Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Alim Pharmacol Therap* 2009; 30(6).
34. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty Liver: A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28;27-38.
35. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. și coat. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 2008; 29(7):777–822).
36. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. și coat. Plasma adiponectin in non-alcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498–3504.
37. Marchesini G., Marzocchi R., Agostini F., Bugianesi E. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421–427.
38. Hanley A.J., Williams K., Festa A și coat. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2004; 53: 2623–2632.
39. Nakanishi N., Suzuki K., Tatara K. Serum alpha-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1427–1432.
40. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190-1200.
41. Kozakova M., Palombo C., Paterni Eng și coat. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaque. *Hepatology*, 2012;55(5):1406-15.
42. Bonapace S., Perseghin G., Molon G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35 (2):389-95.
43. Rafiq N., Bai C., Fang Y. et al. Longterm follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-8.
44. J. Chen, P. Muntner, L. L. Hamm et al. “The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 140, no. 3, pp. 167–139, 2004.
45. M. Kurella, J. C. Lo, and G. M. Chertow, “Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 16, no. 7, pp. 2134–2140, 2005.
46. T. Ninomiya, Y. Kiyohara, M. Kubo și coat. “Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the hisayama study,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 48,no. 3, pp. 383–391, 2006.
47. M. Tozawa, C. Iseki, K. Tokashiki et al. “Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults,” *Hypertension Research*, vol. 30, no. 10, pp. 937–943, 2007.
48. Guarneri G. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2010; 20 (5 Suppl): S19-23.
49. Maric-Bilkan C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013;97: 59-74.
50. Alexander M.P. și coat. Kidney pathological changes in metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 751-759.
51. Lea J. și coat. Metabolic syndrome, proteinuria, and the risk of progressive CKD in hypertensive African Americans. *Am J Kidney Dis* 008; 1: 732-740.
52. Kovács T. V.T. și coat. Metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors associated with the progression of IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2012; Epub ahead of print doi: 10.1093/ckj/sfs131.
53. Navaneethan S.D. și coat. Metabolic Syndrome, ESRD, and Death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 945-952.106. Kurella M, et al. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140.
54. Bonnet F. și coat. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1157-1163.

55. Rashidi A., Ghanbarian A., Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 976-983.
56. Kitiyakara C. și coat. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int* 2007; 71: 693-700.
57. Tozawa M. și coat. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res* 2007; 30: 937-943.
58. Lucove J. și coat. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 21-28.
59. Luk A.O. și coat. Metabolic syndrome predicts new onset of chronic kidney disease in 5,829 patients with type 2 diabetes: a 5-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2008; 31: 2357-2361.
60. Ryu S. și coat. Incidence and risk factors for metabolic syndrome in Korean male workers, ages 30 to 39. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 245-252.
61. Watanabe H. și coat. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 26-32.
62. Sun F. și coat. Metabolic syndrome and the development of chronic kidney disease among 118 924 non-diabetic Taiwanese in a retrospective cohort. *Nephrology* 2010; 15: 84-92.
63. Lee C.C. și coat. Metabolic syndrome loses its predictive power in late-stage chronic kidney disease progression--a paradoxical phenomenon. *Clin Nephrol* 2011; 75: 141-149.
64. Cuevas-Ramos D. și coat. Association of the metabolic syndrome and long-term renal function in kidney donors. *Transplant Proc* 2011; 43: 1601-1606.
65. Yang T. și coat. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology* 2012; 17: 532-538.
66. Cheng H.T. și coat. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1268-1276.
67. Cho J.A. și coat. Metabolic syndrome component combinations and chronic kidney disease: The severance cohort study. *Maturitas* 2013; 75: 74-80.
68. Leoncini G. și coat. Metabolic syndrome and microalbuminuria predict renal outcome in non-diabetic patients with primary hypertension: the MAGIC study. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 149-156.
69. Brantsma A.H. și coat. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2525-2530.
70. Halimi J.M. și coat. Urinary albumin excretion is a risk factor for diabetes mellitus in men, independently of initial metabolic profile and development of insulin resistance. The DESIR Study. *J Hypertens* 2008; 26: 2198-2206.
71. Van der Velde M. și coat. Do albuminuria and hs-CRP add to the International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome in predicting outcome? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2275-2283.
72. Mutinelli-Szymanski P. și coat. Renal resistive index as a new independent risk factor for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 464-470.
73. Viazzi F. și coat. Subclinical functional and structural renal abnormalities predict new onset type 2 diabetes in patients with primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 95-99.
74. Wisse B.E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800.
75. Wolf G. și coat. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
76. Hall J.E. și coat. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 91-107.
77. Wan-Chen Wul and Chih-Yuan Wang, Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study, *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12:77.
78. Ogilvie R.F. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity *J Pathol Bacteriol* 1933, 37(3):473-481.
79. Lee Y., Hirose H., Ohneda M., Johnson J.H., McGarry J.D., Unger R.H. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91(23):10878-10882.
80. Hirose H., Lee Y.H., Inman L.R., Nagasawa Y., Johnson J.H., Unger R.H. Defective fatty acid-mediated beta-cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. *J Biol Chem* 1996, 271(10):5633-5637.
81. Milburn J.L. Jr, Hirose H., Lee Y.H., Nagasawa Y., Ogawa A., Ohneda M., BeltrandelRio H., Newgard C.B., Johnson J.H., Unger R.H. Pancreatic beta-cells in obesity. Evidence for induction of functional, morphologic, and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids. *J Biol Chem* 1995, 270(3):1295-1299.
82. Sepe P.S., Ohri A., Sanaka S., Berzin T.M., Sekhon S., Bennett G., Mehta G., Chuttani R., Kane R., Pleskow D. et al: A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc* 2011, 73(5):987-993.
83. Al-Haddad M., Khashab M., Zyromski N., Pungpapong S., Wallace M.B., Scolapio J., Woodward T., Noh K., Raimondo M. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas* 2009, 38(6):672-675.
84. Heni M., Machann J., Staiger H., Schwenzer N.F., Peter A., Schick F., Claussen C.D., Stefan N., Haring H.U., Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010, 26(3):200-205.
85. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W., Han J.H., Jang E.C.,

Park J.Y., Son B.K., Jo Y.J., Park Y.S., Kim Y.S. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009, 15(15):1869–1875.

86. Lingvay I., Esser V., Legendre J.L., Price A.L., Wertz K.M., Adams-Huet B., Zhang S., Unger R.H., Szczepaniak L.S. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(10):4070–4076.

87. Sijens P.E., Edens M.A., Bakker S.J., Stolk R.P. MRI-determined fat content of human liver, pancreas and kidney. *World J Gastroenterol* 2010, 16(16):1993–1998.

88. Tushuizen M.E., Bunck M.C., Pouwels P.J., Bon-temps S., van Waesberghe J.H., Schindhelm R.K., Mari A., Heine R.J., Diamant M. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30(11):2916–2921.

89. Choi C.W., Kim G.H., Kang D.H., Kim H.W., Kim D.U., Heo J., Song G.A., Park do Y., Kim S. Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol* 2010, 16(34):4329–4334.

90. Olsen T.S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy

material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1978,86A(5):367–373.

91. Alexander Tenenbaum EZF: “The metabolic syndrome... is dead”: These reports are an exaggeration. *Cardiovasc Diabetol* 2011, 10(0):4.

92. Saisho Y., Butler A.E., Meier J.J., Monchamp T., Allen-Auerbach M., Rizza R.A., Butler P.C. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 2007, 20(8):933–942.

93. Mathur A., Marine M., Lu D., Swartz-Basile D.A., Saxena R., Zyromski N.J., Pitt H.A. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)* 2007, 9(4):312–318.

94. Lee I.T., Chiu Y.F., Hwu C.M., He C.T., Chiang F.T., Lin Y.C., Assimes T., Curb J.D., Sheu W.H. Central obesity is important but not essential component of the metabolic syndrome for predicting diabetes mellitus in a hypertensive family-based cohort. Results from the Stanford Asia-pacific program for hypertension and insulin resistance (SAPPHIRE) Taiwan follow-up study. *Cardiovasc Diabetol* 2012, 11:43.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR NEUROGENE MEDIASTINALE

Valentin Martalog – dr. în șt. med., conferențiar universitar,
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie, Instituția Publică
USMF „Nicolae Testemițanu”

vmartalog@mail.ru, tel.: 079514440

Rezumat

Studiul include rezultatele metodelor diagnostice și tratamentul chirurgical a 46 pacienți cu tumori neurogene ale mediastinului tratați în secția chirurgie toracoabdominală a IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 1990-2012.

Cuvinte-cheie: tumorile neurogene mediastinale, examenul radiologic, tratamentul chirurgical

Summary. The diagnosis and surgical treatment of neurogenic mediastinal tumors

The study includes the results of diagnostic and surgical treatment methods for 46 patients with neurogenic tumors of the mediastinum treated in the department of Thoracoabdominal Surgery, Oncological Institute between 1990 and 2012.

Key words: neurogenic tumors of mediastinum, radiography, surgical treatment

Резюме. Диагностика и хирургическое лечение неврогенных опухолей средостения

В работе включены результаты методов исследования и хирургического лечения 46 больных с неврогенными опухолями средостения, находившихся на лечении в отделении торакоабдоминальной хирургии Института Онкологии в период с 1990 по 2012 гг.

Ключевые слова: неврогенные опухоли средостения, рентгенологическое исследование, хирургическое лечение

Introducere. În structura maladiilor oncologice, tumorile mediastinale constituie 3-6%. Studiile epidemiologice din ultimul deceniu au constatat o creștere a incidenței acestor afecțiuni.

Tumorile neurogene ale mediastinului provin din

elementele țesutului nervos. Ele ocupă primul loc după incidență printre formațiunile de volum ale mediastinului și constituie 20-30% din tumorile mediastinale. Tumorile neurogene se întâlnesc preponderent în mediastinul posterior și alcătuiesc 75% din cazuri,

restul 25% sunt teratoame, limfoame, sarcoame și alte leziuni [8,12].

Tumorile neurogene mediastinale se întâlnesc atât la vârstnici, cât și la copii, vârsta cu incidența maximă fiind cuprinsă între 40 și 50 de ani. Spre deosebire de celelalte tipuri de tumori neurogene, ganglioneuroamele, neuroblastoamele și simpatogonioamele se întâlnesc mai frecvent la copii și tineri adulți.

La adulți, peste 90% din tumorile neurogene sunt benigne în comparație cu copiii, la care în 60% din cazuri sunt maligne [11].

În 93,0% din cazuri, tumorile neurogene mediastinale se dezvoltă din elementele lanțului simpatic și sunt localizate în unghiul costo-vertebral, mai rar din nervii intercostali, membranele rădăcinilor măduvei spinării, nervii vag, frenic și recurent [3,11,12].

Tumorile neurogene decurg asimptomatic aproximativ la 40% de pacienți și sunt depistate ocazional la examenul radiologic. Clinic se manifestă atunci când are loc compresia structurilor adiacente prin sindromul neurotic (dureri în torace), sindromul respirator (tuse, dispnee) și sindromul de venă cavă superioară (dilatția venelor toracice, cervicale; edem facial și cervical).

Tumorile cu extensie în canalul medular prezintă semne de compresie spinală: pareze/paralizii ale membrilor, dereglări de sensibilitate, afectarea reflexelor osteotendinoase și a funcției organelor bazinului mic. În cazul tumorilor maligne pot apărea semne generale: astenie, cefalee, scădere ponderală, febră, dereglări ale somnului.

Examenul radiologic este una din metodele de bază în diagnosticul tumorilor neurogene. Tabloul radiologic este unul caracteristic și reprezintă o opacitate ovală sau rotundă cu un contur bine delimitat. Tomografia computerizată (CT) aduce precizări în stabilirea exactă a localizării tumorii și a raportului ei cu structurile adiacente [2,6].

Tratamentul de bază a tumorilor neurogene este cel chirurgical. Intervențiile radicale sunt efectuate mai frecvent în cazul tumorilor benigne, constituind 98%. Tumorile maligne sunt înlăturate radical în 54% din cazuri, iar în 46% din cazuri se recurge la intervenții paliative (citoreductive) [11].

Prognosticul tumorilor neurogene benigne în general este favorabil, recidivele fiind foarte rare. Pentru tumorile maligne însă, prognosticul este rezervat, în cazul neurosarcoamelor rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 50% [1,4,5,7,10].

Scopul: studierea informativității metodelor diagnostice și a tratamentului chirurgical al tumorilor neurogene mediastinale.

Material și metode de cercetare. Studiul include analiza rezultatelor diagnosticului și tratamentului

chirurgical a 46 pacienți cu tumori neurogene ale mediastinului, tratați în secția chirurgie toracoabdominală a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, în perioada anilor 1990-2012.

Intervalul de vârstă a pacienților investigați a fost între 15 ani și 65 ani, vârsta medie constituind 41 ani. Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în fig. 1.

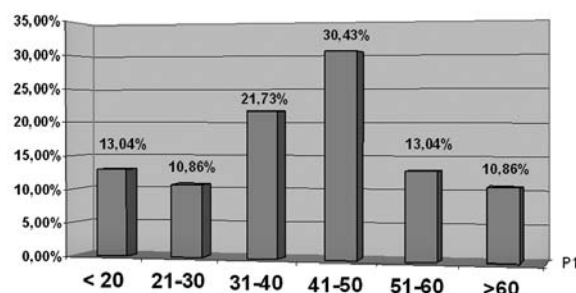


Fig. 1. Repartizarea bolnavilor conform vârstei

Tumorile neurogene ale mediastinului au fost depistate mai frecvent la pacienții cu vârsta cuprinsă între 41 și 50 ani, constituind 30,43% și la pacienții de 31-40 ani – 21,73%. În egală măsură, patologia a fost constatată la bolnavii sub 20 de ani (13,04%) și la cei în vârstă de 51-60 ani (13,04%). Mai rar însă, tumorile neurogene mediastinale au fost depistate la bolnavii în vârstă de 21-30 ani și la cei peste 60 ani, fiecare reprezentând câte 10,86%.

Din cei 46 de pacienți cu tumori neurogene ale mediastinului, 20 au fost femei (43,48%), iar 26 bărbați (56,52%). Repartizarea pe sexe este prezentată în fig. 2.

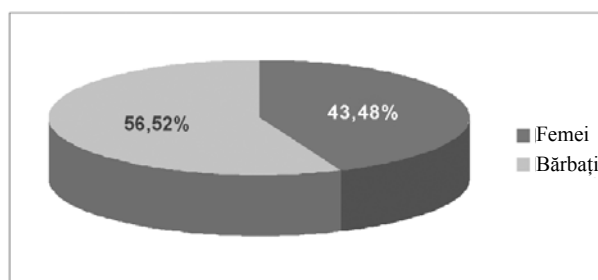


Fig. 2. Repartizarea bolnavilor după sex

Din imagine se observă o incidență mai mare a tumorilor neurogene în rândul bărbaților (56,52%), decât a femeilor (43,48%).

Analiza distribuției bolnavilor în funcție de mediul de proveniență a stabilit că 25 pacienți (54,34%) au provenit din mediul urban, iar din cel rural – 21 bolnavi (45,66%) (fig. 3).

Tuturor pacienților internați în secție le-au fost efectuate investigații clinice și paraclinice de tipul: analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma, ECG, spirometria,

radiografia toracică în două proiecții – față și profil și radioscopia toracică polipozițională.

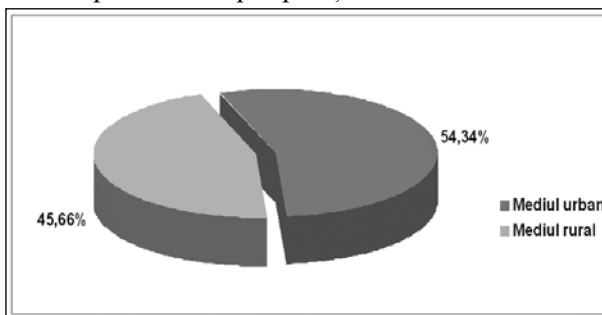


Fig. 3. Repartizarea pacienților în funcție de mediul de proveniență

La 6 pacienți cu tumori neurogene mediastinale a fost efectuată fibrobronhoscopia (FBS). Tomografia computerizată a fost efectuată la 11 pacienți. La necesitate au fost efectuate USG organelor cavității abdominale, angiografia, ECHO cardiografia.

Rezultatele proprii și discuții. Pentru un tratament eficient al tumorilor neurogene mediastinale, este necesar de a deține mai multă informație despre tumoare în ceea ce privește localizarea ei, dimensiunile, forma, raportul cu structurile adiacente și structura morfologică. În acest sens se efectuează un șir de investigații clinice și paraclinice.

Diagnosticul tumorilor neurogene a mediastinului începe cu acuzele prezentate de pacient.

Motivul adresării bolnavilor la medic au fost diversele semne și simptome prezente la 31 (67,40%) din 46 pacienți cu tumori neurogene ale mediastinului. La 15 bolnavi (32,60%) acuzele lipseau. Manifestările clinice sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Manifestările clinice la bolnavii cu tumori neurogene mediastinale

Manifestările clinice	Numărul de bolnavi	Raportul procentual (%)
Sindromul algic	27	87,09
Slăbiciune generală	7	22,58
Tuse	7	22,58
Dispnee	4	12,90
Parestezii în membrele inferioare	2	6,45
Scădere ponderală	2	6,45
Hemipareză pe dreapta	1	3,22
Parestezii în membrul superior stâng	1	3,22

Din 31 de pacienți cu tumori neurogene mediastinale, sindromul algic a fost depistat la 27 bolnavi (87,09%), urmat de tusea uscată și slăbiciune generală la câte 7 pacienți, respectiv (22,58%) și dispneea, care a fost stabilită la 4 pacienți (12,90%). Un număr

mic de pacienți au avut parestezii în membrele inferioare – 2 pacienți (6,45%), scădere ponderală – 2 pacienți (6,45%), hemipareză pe dreapta și parestezii în membrul superior stâng la câte un pacient (3,22%).

Diagnosticul paraclinic al tumorilor neurogene ale mediastinului începe cu examenul radiologic, fiind metoda de bază în depistarea opacităților în mediastin.

Concluzia radiografiei și radioscopiei toracelui la bolnavii cu tumori neurogene mediastinale este prezentată în figura 4.

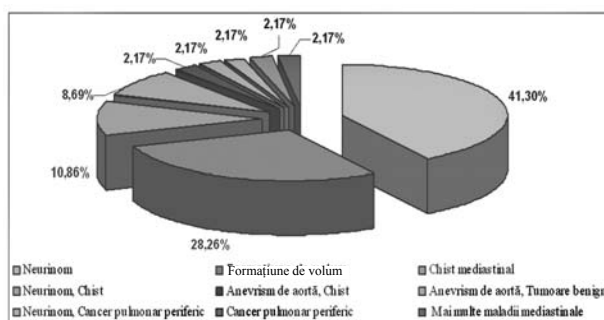


Fig. 4. Rezultatele examenului radiologic al toracelui

În baza examenului radiologic au fost stabilite următoarele concluzii:

- Neurinom – 19 pacienți (41,30%).
- Formațiune de volum – 13 pacienți (28,26%).
- Chist mediastinal – 5 pacienți (10,86%).
- Neurinom, Chist – 4 pacienți (8,69%).
- Anevrism de aortă, Chist – 1 pacient (2,17%).
- Anevrism de aortă, Tumoră benignă – 1 pacient (2,17%).
- Neurinom, Cancer pulmonar periferic – 1 pacient (2,17%).
- Cancer pulmonar periferic – 1 pacient (2,17%).
- Mai multe maladii mediastinale – 1 pacient (2,17%).

Tomografia computerizată permite localizarea tumorilor mediastinului posterior, a relațiilor cu structurile adiacente și eventual prezența metastazelor, iar densitometria permite diferențierea țesutului mai dens al tumorii și a conținutului lichid al chistului, care are o densitate mai mică.

Tomografia computerizată a toracelui a fost efectuată la 11 (23,91%) din 46 pacienți cu tumori neurogene ale mediastinului. Rezultatele descrise la TC sunt ilustrate în figura 5.

Rezultatele CT a toracelui au fost următoarele:

- Neurinom – 5 pacienți (45,45%).
- Formațiune de volum – 3 pacienți (27,27%).
- Chist mediastinal – 2 pacienți (18,18%).
- Mai multe maladii mediastinale – 1 pacient (9,09%).

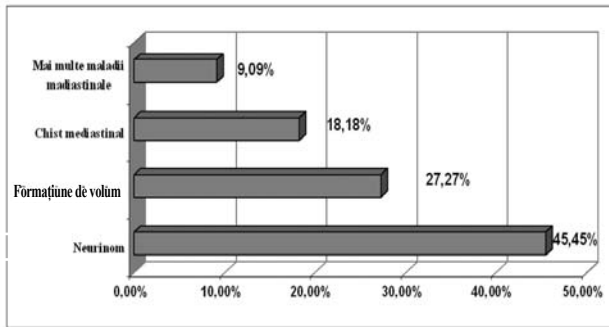


Fig. 5. Concluziile tomografiei computerizate a toracelui

Pentru a facilita diagnosticul, la unii pacienți au fost efectuate investigații suplimentare: fibrobronhoscopia, angiografia, ECHO cardiografia și rezonanța magnetică nucleară.

Examenul fibrobronhoscopic a fost efectuat la 6 pacienți (13,04%). Rezultatele FBS sunt prezentate în figura 6.

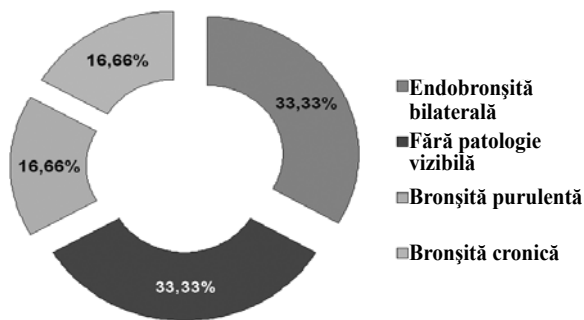


Fig. 6. Rezultatele examenului fibrobronhoscopic

Concluziile FBS au fost următoarele:

1. Endobronșită bilaterală – 2 pacienți (33,33%).
2. Fără patologie vizibilă – 2 pacienți (33,33%).
3. Bronșită purulentă – 1 pacient (16,66%).
4. Bronșită cronică – 1 pacient (16,66%).

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a fost efectuată la 3 (6,52%) din 46 pacienți cu tumori neurogene ale mediastinului. Concluziile RMN au fost următoarele:

- Tumoră spinală extramedulară – 2 pacienți (4,35%).
- Formațiune în formă de clepsidră paravertebrală – 1 pacient (2,17%).

Examenul ECHO cardiografic a fost efectuat la un pacient la care a fost exclus anevrismul de aortă.

Excizia tumorilor neurogene din mediastinul posterior prin toracotomie sau miniinvaziv, este tratamentul de prima linie. În cazul tumorilor benigne, exereza este de regulă curativă. Tratamentul neurofibroamelor poate necesita și rezecția nervului de origine. Tumorile neurogene benigne ale șanțurilor

paravertebrale pot fi înlăturate prin tehnici chirurgicale miniinvazive. Contraindicațiile acestei metode sunt: dimensiunea tumorii peste 6 cm, extensia intraspinală și/sau poziția tumorii (apex, unghiul costo-diafragmal). Tumorile cu extensie în canalul medular (tumorile în clepsidră) necesită o abordare multidisciplinară: chirurg toracic și neurochirurg. Tumorile maligne necesită a fi înlăturate în bloc, iar atunci când este posibil și limfadenectomia regională. (Venissac N. et al. 2004).

Alegerea căii de acces chirurgical depinde de localizarea tumorii, dimensiunile ei și caracterul creșterii. Căile de acces chirurgical utilizate în tratamentul tumorilor neurogene ale mediastinului sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Căile de acces utilizate în tratamentul chirurgical al tumorilor neurogene mediastinale

Calea de acces chirurgical	Numărul de bolnavi	Raportul procentual (%)
Toracotomie laterală	23	56,09
Toracotomie antero-laterală	15	36,58
Toracotomie anterioară	2	4,87
Toracotomie postero-laterală	1	2,43
Total	41	100

Din 46 bolnavi cu tumori neurogene mediastinale, tratamentul chirurgical au fost supuși 41 pacienți (89,13%). Din cele 5 cazuri neoperante – 2 pacienți au refuzat intervenția chirurgicală, 2 bolnavi au fost transferați la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, iar la un pacient intervenția chirurgicală a fost contraindicată din cauza maladiilor concomitente severe.

Cea mai frecventă cale de acces utilizată în tratamentul chirurgical a tumorilor neurogene ale mediastinului a fost toracotomia laterală efectuată la 23 (56,09%) din 41 pacienți operați. Toracotomia antero-laterală a fost utilizată la 15 pacienți (36,58%), urmată de toracotomia anterioară efectuată la 2 pacienți (4,87%) și la un pacient (2,43%) – toracotomie postero-laterală.

În timp ce unele intervenții chirurgicale sunt orientate spre extirparea completă a tumorii, având caracter radical, altele au un rol paliativ. Astfel, prezența unor condiții nefavorabile: creșterea infiltrativă cu implicarea pereților vaselor sanguine mari sau a organelor de importanță vitală, dimensiunile excesiv de mari, asocierea proceselor inflamatorii paratumorale, caracterul malign al tumorii impun efectuarea opera-

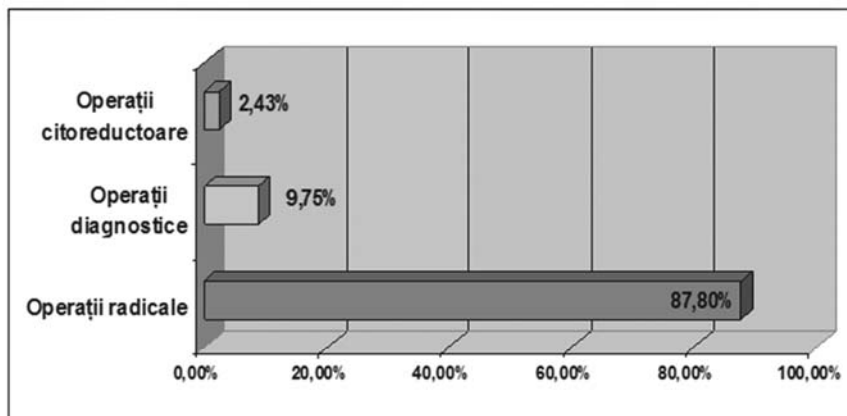


Fig. 7. Tipurile de intervenții chirurgicale

țiilor citoreductive. Mult mai rar se recurge la rezecția intenționată a tumorii cu scopul de a diminua efectul compresiv asupra organelor mediastinale, altele intervențiile chirurgicale au caracter diagnostic prin prelevarea fragmentelor din tumoră pentru examenul histologic.

Tipurile de intervenții chirurgicale efectuate la pacienții cu tumori neurogene ale mediastinului sunt prezentate în figura 7.

Din 41 intervenții chirurgicale efectuate la pacienții cu tumori neurogene ale mediastinului, la 36 bolnavi (87,80%) au fost operații radicale, dintre care exereza tumorii – 33 pacienți (80,49%) și ablația totală a tumorii + exereza tumorii în 3 cazuri (7,31%) cu invazia tumorii a canalului medular. La 4 pacienți (9,75%) operația a fost diagnostică, iar la un pacient (2,43%) – citoreductivă.

Intervenția chirurgicală a permis obținerea materialului pentru analiza morfologică a tumorii care a stat la baza diagnosticului clinic definitiv.

Rezultatul examenului morfologic al tumorilor neurogene ale mediastinului este prezentat în tabelul 3.

Tabelul 3

Divizarea tumorilor neurogene ale mediastinului în funcție de rezultatele examenului histologic

Caracterul tumorii	Rezultatul histologic	Numărul de pacienți	Raportul procentual (%)
Tumori benigne	Neurinom	24	58,54
	Neurofibrom	8	19,51
	Ganglioneurofibrom	2	4,88
	Meningiom	1	2,44
	Neurilemom	1	2,44
	Angioneurom	1	2,44
	Ganglioneurom	1	2,44
	Total	38	92,68
Tumori maligne	Neurosarcom	2	4,88
	Neuroblastom	1	2,44
	Total	3	7,32
Total		41	100

Din tabel se observă că tumorile benigne au fost depistate în marea majoritate din cazuri (92,68%) în comparație cu cele maligne, care au fost stabilite la trei pacienți (7,32%). În structura tumorilor benigne, cel mai frecvent a fost întâlnit neurinomul – 24 pacienți (58,54%), urmat de neurofibrom – 8 bolnavi (19,51%) și ganglioneurofibrom – 2 pacienți (4,88%). Meningiomul, neurilemomul, angioneuromul și ganglioneuromul a fost depistat la câte un bolnav (2,44%). Dintre tumorile maligne, neurosarcomul a fost stabilit la doi pacienți (4,88%), iar neuroblastomul la un bolnav (2,44%).

Concluzii

1. Cele mai frecvente manifestări clinice la pacienții cu tumori neurogene ale mediastinului au fost: sindromul algic (87,09%), tusea uscată (22,58%) și dispneea (12,90%). Aceste semne clinice sunt consecința compresiei organelor mediastinului de către tumoare.

2. Metoda imagistică stă la baza diagnosticului tumorilor neurogene ale mediastinului și oferă date importante despre localizarea, forma și dimensiunea tumorii, precum și implicarea structurilor adiacente în procesul patologic.

3. Evaluarea intervențiilor chirurgicale a stabilit trei tipuri de operații: operații radicale, diagnostice și citoreductive.

4. Verificarea morfologică a tumorii prin metoda chirurgicală a determinat spectrul tumorilor neurogene mediastinale și a permis formularea diagnosticului clinic definitiv.

Abrevieri

- CT – tomografie computerizată
- FBS – fibrobronhoscopia
- RMN – rezonanță magnetică nucleară

Bibliografie

1. Bercea O. Mică enciclopedie de boli interne: Sindromul mediastinal. Editura științifică și enciclopedică, București.- 1988.- p.53-61.

2. Blalock A., Mason M.F., Morgan H.J., Riven S.S. *Myasthenia Gravis and Tumors of the Thymic Region: Report of a case in which the Tumor was Removed.* Ann Surg. Oct 1939, Vol 110, №4, p. 544-561.
3. Bousamra M. Jr., Haasler G.B., Patterson G.A., Roper C.L. *A comparative study of thoracoscopic vs. open removal of benign neurogenic mediastinal tumors* // Chest 1996; 109 p.
4. Davidescu M., Motaş N., Bluoss C., Motaş C., Rus O., Horvat T. *Tumorile neurogene ale mediastinului posterior*//Chirurgia, 2011, Vol. 106, №2, p. 199-203.
5. Lai R.S., Lin S.L., HSU S.S., Wu M.T. *Intrathoracic paraspinal malignant peripheral nerv sheat tumor* // Jurnal Chin Med Assoc.- 2006.- Vol 69.- p.37- 41.
6. Laurent F., Latrabe V., Lecesne R., Zennaro H., Airaud J.Y., Rauturier J.F. et al. *Mediastinal masses: diagnostic approach.* //Eur Radiol.- 1998.- Vol 8, N 7.- p.1148 – 1159.
7. Nicolaescu O. *Cursul XVI: Patologia mediastinului.* Bucureşti, 2012, p. 1-7.
8. Reynolds M., Shields T.W. *Benign and Malignant Neurogenic Tumors of the Mediastinum in Children and in Adults.* In: Shields TW, editor. *General Thoracic Surgery*, 7th. Ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2009, p. 2417–2439.
9. Venissac N., Leo F., Hofman P., Paquis P., Mouroux J. *Mediastinal neurogenic tumors and video-assisted thoracoscopy: always the right choice?* *Surgical Laparoscopy Endoscopy and Percutaneous Tehniques*, 2004.-Vol.4.- N 1.- p.20-22.
10. Кулева С.А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему- *Роль прогностических факторов и адекватности лечения при злокачественных опухолях и других опухолевых поражениях средостения у детей.* Санкт-Петербург, 2003, 27 с.
11. Мачаладзе З. О., Давыдов М. И., Полоцкий И. Е. и др. *Нейрогенные опухоли средостения*// Вестник РОНЦ, 2007, Том 18, №4, с. 3-13.
12. Мачаладзе З.О. *Опухоли средостения - Дифференциальная диагностика и лечение* // Диссертация на соискание ученой степени д.м.н., Москва, 2008, 506 с.

ЧАСТОТА ВОЗВРАТА ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Карамян Нерсес Самвелович – к.м.н., врач отделения радиационной онкологии, Национальный центр онкологии МЗ Республика Армения им. В. А. Фанарджяна

nerses.karamyan@gmail.com

Резюме

Частота рецидивов и выживаемость больных плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) зависят от местной распространенности опухолевого процесса и в меньшей мере от манифестированных отдаленных метастазов. Проведен анализ 160 случаев рецидива ПРГШ из 1235 больных, получавших лечение в Национальном центре онкологии Армении с 2000 по 2009 годы. Показана роль локализации опухоли на частоту возврата заболевания и методов лечения на сроки появления рецидивов. Подтверждено значение наличия остаточной опухоли после лечения первичной опухоли. Предложены некоторые организационно-нормативные и медицинские мероприятия для повышения эффективности лечения ПРГШ.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, рецидив, радиотерапия

Summary. The frequency of local recurrences in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck

The recurrence rate and survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) depends on the local prevalence of the tumor process and to a lesser extent on the manifestation of distant metastases. An analysis of 160 cases of recurrent SCCHN of 1235 patients treated at the National Center of Oncology in Armenia from 2000 to 2009 is performed. The influence of tumor location and treatment methods on the frequency and terms of recurrences is shown. Reaffirmed the importance of the presence of residual tumor after treatment of the primary tumor. Offered some organizational, regulatory and medical interventions to improve the effectiveness of treatment with HNSCC.

Key words: squamous cell carcinoma of the head and neck, recurrence, radiotherapy

Rezumat. Frecvența recurențelor locale la pacienții cu carcinom pavimentos a regiunii capului și gâtului

Rata de recurențe și de supraviețuire a pacienților cu carcinom pavimentos al capului și gâtului (CPCG) depinde de răspândire locală a procesului tumoral și, în mai mică măsură, de metastazele la distanță. A fost efectuată analiză a 160 de cazuri de recurențe a CPCG din 1235 de pacienți tratați în Centrul Național de Oncologie din Armenia în anii 2000-2009. Au fost demonstrate rolul localizării tumorului și metodelor de tratament efectuate la frecvența apariției recidivelor și timpul până la recidivare. A fost confirmată importanța prezenței tumorii reziduale după tratamentul tumorului primar. Au fost propuse unele acțiuni normativ-organizatorice și medicale pentru a îmbunătăți eficacitatea tratamentului al CPCG.

Cuvinte-cheie: carcinom pavimentos al capului și gâtului, recurență, radioterapie

Введение

Количество больных со злокачественными новообразованиями (ЗН) и смертность от них перманентно увеличивается в абсолютном большинстве стран, что зависит и от степени экономического развития страны. Например, в США и странах ЕС смертность от ЗН стала уменьшаться. По данным Globocan в 2030 г. прогнозируется 21 миллион новых случаев ЗН, две трети из которых будут приходиться на развивающиеся страны с недостаточным финансированием здравоохранения. Показателен тот факт, что из мирового бюджета, выделенного на лечение всех онкологических больных планеты, 55% расходов приходится на США, где живут только 5% больных со ЗН [1].

Одной из основных причин роста заболеваемости ЗН является удлинение средней продолжительности жизни в большинстве стран, что на фоне уменьшения рождаемости приводит к старению населения. Не составляет исключения и Республика Армения (РА), где средняя ожидаемая продолжительность жизни населения возросла до 74,1 лет [2].

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) не входит в число наиболее распространенных опухолей. Однако, последствия прогрессирования заболевания и лечебных мероприятий нередко вызывают у больных ПРГШ существенное ухудшение комфортности жизни, стойкую инвалидизацию, изолированность, депрессию больного и т.д. Частота заболеваемости ПРГШ и темпы ее роста в мире за последние два десятилетия относительно стабилизировались, однако выявлено их четкое различие между развитыми странами и странами развивающимися, где заболеваемость продолжает расти.

В графике 1 приводятся данные по выявляемости ЗН указанных локализаций и смертности от них в РА в динамике за 10 лет.

Как свидетельствуют приведенные данные, в РА за 10 лет отмечалось увеличение количества

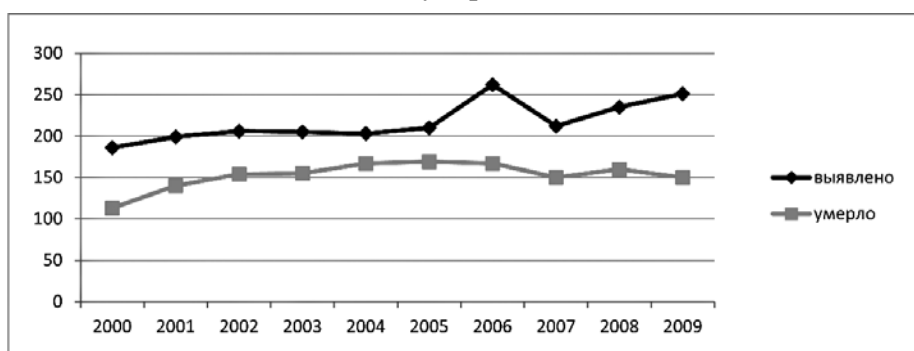
вновь выявленных больных ПРГШ, с относительной стабилизацией показателей смертности за последние годы.

Для успешного лечения ПРГШ необходимо знание особенностей опухолевого роста и путей метастазирования. Для многих опухолей характерно их прогрессирование в четко определенной последовательности: от маленькой первичной опухоли к большому поражению и затем к лимфогенному метастазированию. Имеется четкая корреляция между размерами опухоли и частотой метастазов в лимфатических узлах для опухолей гортани и ротовой полости. С другой стороны, доказано, что частота регионарных метастазов при раке носоглотки и ротоглотки бывает одинаковой при T1 и T4 поражениях. Именно поэтому, основным источником метастазов с “невыявленным первичным очагом” являются носоглотка и ротоглотка [3].

Отдаленное метастазирование нехарактерно для ПРГШ и наблюдается примерно в 5% случаев при установлении диагноза. Чаще всего гематогенные метастазы наблюдаются уже при наличии обширного лимфатического поражения. Несмотря на то, что отдаленные метастазы выявляются в 40% случаях при аутопсии у больных, умерших от ПРГШ, однако, основная причина смерти и тяжесть клинической картины бывают, как правило, обусловлены местным ростом опухоли [3]. Нужно иметь в виду, что остаточные или рецидивные опухоли значительно уменьшают шансы больного на выживание. Несмотря на гистологически подтвержденное отсутствие клеток опухоли по границе резекции, местные рецидивы имеют место примерно в 20% таких случаев. В данной ситуации частота рецидивов и выживаемость зависят от местной распространенности опухолевого процесса [4]. Небольшие по размеру, радикально удаленные опухоли имеют меньше вероятности рецидивирования, чем большие, инфильтративно растущие образования, при удалении которых

График 1

Количество выявленных и умерших больных ПРГШ по годам



также не было выявлено опухолевых клеток по границе резекции [5, 6].

Поэтому, основной задачей клинициста при лечении ПРГШ является достижение локо-регионарного контроля над опухолью, для чего требуется адекватное стадирование, радикализм лечения с привлечением многопрофильных специалистов, имеющих соответствующую квалификацию и опыт для работы с данной патологией [7, 8].

Ниже приводится сводная таблица интенсивных показателей заболеваемости и смертности в Армении и среднемировые эпидемиологические показатели (Таблица 1).

Показатели заболеваемости и смертности больных раком гортани в РА значительно превышают среднемировые показатели, особенно, среди мужчин. На этом фоне статистические показатели по остальным локализациям выглядят оптимистично, однако, частота рецидивов за десятилетний период наблюдения была относительно высокой и равнялась 12,9% (160 случаев возврата заболевания из 1235 первично выявленных больных ПРГШ). Евчев Ф. Д., основываясь на публикации канцер – регистра Украины за 2007 – 2008 гг, приводит следующие данные: рецидивы заболевания больных раком гортаноглотки и гортани на 1-м году после проведенного лечения составляют свыше 50%, на 2-м году – 22–25%, что не могло не отразиться на показателях выживаемости. Из впервые заболевших в 2007 г. не прожили 1 года 51% больных со ЗН гортаноглотки и 30,3%

– со ЗН гортани. 5-летняя выживаемость низкая, не превышает 36% пролеченных больных [9]. Высокий показатель смертности за первый год после окончания лечения созвучен с частотой возникновения рецидива в тот же срок наблюдения, что делает изучаемый вопрос актуальным.

Нами предпринята попытка определить частоту и время появления рецидивов в зависимости от локализации первичной опухоли, проведенного лечения и при возможности дать соответствующие рекомендации.

Характеристика обследованного контингента больных и методов лечения

В настоящем исследовании ретроспективно обработаны 1235 историй болезней больных ПРГШ с локализацией опухоли в носоглотке, полости носа и параназальных синусах (“верхний этаж”), в ротовой полости и ротоглотке (“средний этаж”), в гортани и гортаноглотке (“нижний этаж”), получавших лечение в Национальном центре онкологии Армении с 2000 по 2009 годы. Мужчин было 1105, женщин 130 с соотношением 8,5/1, у которых медиана возраста составляла 60 лет. Из этого контингента за время наблюдения возврат заболевания зарегистрирован у 160 больных. Мужчин было 146, женщин 14 с соотношением 10,4/1, с медианой возраста равной 56 годам.

В таблице 2 приведены данные по примененным методам лечения.

Отмечается резкое уменьшение локальных методов воздействия при рецидивах, почти с со-

Таблица 1

Интенсивные показатели заболеваемости и смертности больных ПРГШ в мире и в Армении по патологиям на 100 тысяч населения (Globocan 2012)

Патологии / интенсивные показатели	Всего		Среди мужчин	
	в мире	в Армении	в мире	в Армении
Гортань	2,1/1,1	6,3/2,6	3,9/2,0	13,2/5,5
Губа, ротовая полость	4,0/1,9	3,6/1,2	5,5/2,7	6,7/2,4
Носоглотка	1,2 /0,7	0,6/0,3	1,7/1,0	1,2/0,6
Рото-, гортаноглотка	1,9 /1,3	0,9/0,6	3,2/2,2	1,8/1,3
Всего	9,2/5,0	11,4/4,7	14,3/7,9	22,9/9,8

*-в числителе интенсивные показатели заболеваемости, в знаменателе показатель смертности

Таблица 2

Распределение больных ПРГШ в зависимости от метода лечения

Метод/количество больных	ХЛ	РТ	ХТ	Комплексное
только 1 метод лечения	214(17,3%)/ 13 (8,1%)	569(46,1%)/ 54 (33,7%)	12(0,97%)/ 59 (36,9%)	
комбинированное и комплексное	237(19,2%)/ 32(16,2%)	438(35,5%)/ 65(32,8%)	203(16,4%)/ 20(10,5%)	225(18,2%)/ 53(33,1%)

*-в числителе показатели первично выявленных больных, в знаменателе показатели больных с возвратом заболевания.

*ХЛ – хирургическое лечение; РТ – радиотерапия; ХТ – химиотерапия.

рокократным увеличением назначений ХТ и увеличением частоты (почти на 15%) применения комплексных методов лечения. Из 225 первичных больных, получивших комплексное лечение (под комплексным лечением подразумевается применение 2 и более методов лечения, сочетающих локорегиональный и системный методы воздействия), 114 больным было назначено синхронное химиолучевое лечение (СХЛЛ) в нашей модификации.

Обсуждение полученных результатов

Из 1235 первично выявленных больных ПРГШ, получавших лечение в НЦО с 2000 по 2009 годы, за десятилетний период наблюдения зарегистрировано 160 (12,9%) случаев местного возврата заболевания и у 7 из них одновременно выявлен отдаленный очаг метастазирования. В таблицах 3, 4, 5 приведены данные по частоте рецидивов в зависимости от примененных методов лечения и местоположения первичной опухоли.

Наименьшее количество рецидивов зарегистрировано после СХЛЛ.

Отмечается уменьшение количества возвратов

заболевания почти вдвое, по сравнению с аналогичным показателем ЗН “верхнего” этажа.

Данные таблиц 3, 4, 5 свидетельствуют о широкой амплитуде показателей количества рецидивов при одинаковом методе лечебного воздействия в зависимости от этажности локализации опухоли. Наименьшие колебания показателей частоты рецидивов отмечены после СХЛЛ, наибольшие – после комбинированного лечения. Аналогичная картина больших колебаний показателей возврата заболевания выявляется и при сравнении других методов лечения.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой частоте рецидивов за первые 2 года после окончания лечения по всем подгруппам больных (более 80%, а в течение 12 месяцев – 63,7%). В течении 12 месяцев после окончания хирургического лечения в 69% случаях зарегистрирован рецидив, что превышает показатели остальных методов лечения. Данный факт является результатом отсутствия абластичности операций, ввиду недостаточного профессионализма, некорректного стадирования заболевания и отсут-

Таблица 3

Частота и время регистрации рецидива у больных ЗН „верхнего этажа” в зависимости от метода лечения

Метод/срок (месяцы)	0 – 12	13 – 24	25 – 36	37 – 60
Всего – 36 (16,4%) из 220	21(58,3%)	6 (16,7%)	2 (5,5%)	6(16,7%)
РТ – 16 (16%) из 100	9 (56,2%)	2 (12,5%)	1 (6,8%)	4 (25%)
Комбинир. – 5 (38,5%) из 13	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)
СХЛЛ – 6 (13,9%) из 43	5 (83,3%)	1 (16,7%)	-	-
Комплексное – 9 (19,1%) из 47	6 (66,7%)	2 (22,2%)	-	1(11,1%)

Таблица 4

Частота и время возникновения рецидивов у больных ЗН „среднего этажа” в зависимости от метода лечения

Метод/срок (месяцы)	0 – 12	13 – 24	25 – 36	37 – 60
Всего – 20 (8,2%) из 245	12(60%)	6(30%)	1(5%)	1(5%)
РТ – 12 (7,7%) из 155	8(66,7%)	3(25%)	-	1(8,3%)
Комбинир. – 2 (6,9%) из 29	1(50%)	1(50%)	-	-
СХЛЛ – 2 (8,3%) из 24	-	1(%)	1(%)	-
Комплексное – 4 (12,9%) из 31	3(75%)	1(25%)	-	-

Таблица 5

Частота и сроки появления рецидивов у больных ЗН „нижнего этажа” в зависимости от метода лечения

Метод/срок (месяцы)	0 – 12	13 – 24	25 – 36	37 – 60
Всего - 104 (13,5%) из 770	69(66,3%)	18(17,3%)	12(11,5%)	4(3,8%)
РТ – 32 (10,2%) из 314	17(55,1%)	9(28,1%)	3(9,4%)	2(6,3%)
ХЛ – 42 (19,6%) из 214	29(69%)	3(7,1%)	9(21,4%)	1(2,4%)
Адьювантный – 17 (10,9%) из 155	13(76,5%)	4(23,5%)	-	-
СХЛЛ – 4 (8,5%) из 47	3(75%)	1(25%)	-	-
Комплексный – 5 (15,2%) из 33	3(60%)	1(20%)	-	1(20%)

ствия постлечебного наблюдения с обязательным комплексом исследований (ПЭТ, СПЭКТ, КТ с контрастированием [10, 11]) за больным. Подтверждением сказанному могут служить данные 28 больных, оперированных в непрофильных учреждениях, из которых у 17 (60,7%) зарегистрирован рецидив в разные сроки после операций, в то время, как в НЦО частота возникновения рецидива после ХЛ была равна 19,6%, за весь период наблюдения.

Обобщая полученные в результате настоящего исследования данные, можно прийти к заключению о необходимости и важности обеспечения радикальности и адекватности лечения первичной опухоли, т.е. достижения абсолютного loco-регионарного контроля над опухолью. Частота и сроки возникновения рецидивов находятся в прямой зависимости от объемов и сроков лечения первичного очага заболевания. Исходя из вышеизложенного можно сделать следующие выводы с целью уменьшения количества рецидивов:

- необходимо кардинально улучшить вопросы связанные с ранней диагностикой и обращаемостью больных ПРГШ (в зависимости от локализации опухоли до 95% больных выявляются в III и IV стадиях заболевания);
- в законодательном порядке обязать в раннем постлечебном периоде проведение КТ исследования с болюсным контрастированием, что даст возможность выявления остаточной опухоли;
- в законодательном порядке обязать проведение ХЛ в профильном или узкоспециализированном учреждении;
- при раннем выявлении продолженного роста или рецидива опухоли более широко применять возможности сальважной хирургии, после которой полученные показатели выживаемости предпочтительнее, чем при других методах лечения;
- при невозможности сальважной хирургии, провести курс РТ. В случае получения РТ в предыдущие годы назначить реоблучение с соответствующим указанием в Национальных руководствах и протоколах лечения;
- более широко применять современные хи-

мио- и таргетные препараты, особенно, цетуксимаб, в том числе, и при СХЛЛ.

Список использованной литературы:

1. Bosanqiet N., Attridge J., Sikora K., *Cancer prevention and care: Closing the gap*, London, 2007, p.7.
2. *Здоровье и здравоохранение Армении 2011. Официальный сборник статистических и информационных данных. Республиканский информационно-аналитический центр Национального института здравоохранения.* МЗ РА 2012, стр. 46.
3. Edited by Evans P.H.R., Montgomery P.Q., Gullane P.J., *Principles and Practice of Head and Neck Oncology*,/ Martin Dinitz – Taylor&Francis Group, London, 2006.
4. Sobel S, Rubin P., *Tumour persistence as a predictor of outcome after radiation therapy of head and neck cancers*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1976, Vol.6, p. 873–877.
5. Fowler B. Z., Muller S., Chen A. Y., Johnstone P. A. S., *Failure After Radiation Therapy or Conservative Surgery in the Head and Neck: The Role of Salvage Total Laryngectomy*, 46-th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Atlanta, Georgia, October 3 - 7 2004, Scientific Abstracts – N1113.
6. Калий В.В., *Способ прогнозирования рецидива рака гортани*, Патент РФ N 2008142699/15 от 27.10.08.
7. Constela D. O., Hill M. E., Ahern R. P. et al., *Chemotherapy for symptom control on recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck*, Ann Oncol, 1997, Vol. 97, p. 445–449.
8. Rischin D., Spigel D.R., Adkins D. et al, *Panitumumab (Pmab) Regimen in Second-Line Monotherapy (PRISM) In Patients (Pts) With Recurrent (R) Or Metastatic (M) Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (SCCHN): Interim Safety Analysis*, Annals of Oncology, 2010, Vol. 21 (Suppl. 8), N 1036P.
9. Евчев Ф. Д. *Обоснование применения антиоксидантов на этапе предоперационной подготовки у больных раком гортаноглотки*, Онкология, 2009, т.11 N 4, с. 303-305.
10. Васильев П.В., *Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография в диагностике рака гортани и гортаноглотки*, Автореф. д.м.н., код-14.01.13., Москва-2010 г.
11. Синилкин И.Г., Чернов В.И., Чойнозов Е.Л. и др., *Влияние сторожевых лимфатических узлов при раке гортани и гортаноглотки*, Бюллетень сибирской медицины, 2014, том 13, N 1, с. 116 – 121.

REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL A PATOLOGIEI STENOZANTE A ARTERELOR CAROTIDE LA PACIENȚII CU AVC ISCHEMIC CONSTITUIT

Adrian Bodiu – colaborator științific,
Institutul Neurologie și Neurochirurgie

adic_b@mail.md, tel. +373 69054868

Rezumat

În lucrare este descrisă experiența clinicii de neurochirurgie a INN în tratamentul chirurgical al stenozei de arteră carotidă la pacienții cu ictus ischemic constituit. Sunt evaluate avantajele microchirurgiei, neuromonitoringului multimodal, metodelor contemporane de neuroreabilitare. Se constată efectul benefic al intervențiilor de reconstituire a fluxului sanguin în emisfera ischemiată prin sporirea indicilor calitativi și cantitativi ai independenței funcționale a pacienților operați comparativ cu grupul martor.

Cuvinte-cheie: endarterectomie carotidiană, accident vascular cerebral, stenoză de arteră carotidă, hemipareză spastică

Summary. Results of surgical treatment of occlusive pathology of carotid artery in patients with ischemic stroke

The present study describes INN's neurosurgery clinical experience in carotid artery stenosis treatment in people with a supported ischaemic stroke. We evaluated the advantages of microsurgery, multimodal monitoring, and modern methods of neurorehabilitation. There is a constated benefic effect of reconstructive surgery which restores blood flow to the damaged hemisphere, by increasing qualitative and quantitative indicators of functional independence in patients from main group compared with those from control group.

Key words: carotid endarterectomy, stroke, carotid artery stenosis, spastic hemiparesis

Резюме. Результаты хирургического лечения окклюзирующей патологии сонных артерий у пациентов перенесших ишемический инсульт

В данном исследовании описан опыт клиники нейрохирургии ИНН в сфере хирургического лечения стеноза внутренних сонных артерий у пациентов с ишемическим инсультом. Провелось исследование эффективности таких методов как микрохирургия, мультимодальный нейромониторинг, современные методы нейрореабилитации. Были выведены преимущества реконструктивной хирургии по восстановлению кровенного потока к раннее ишемизированном полушарии методом повышения качественных и количественных изменений функциональной зависимости у оперированных пациентов сравнительно с контрольной группой.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, инсульт, стеноз сонной артерии, спастический гемипарез

Patologia cerebrovasculară ocupă locul trei după mortalitate și locul unu după invalidizare în țările economice dezvoltate, ceea ce determină importanța economică, medicală și socială a acestei probleme. În Republica Moldova anual accidentul vascular cerebral se dezvoltă la mai mult de 12000 oameni, dintre care aproximativ 35% decedază în perioada acută a bolii. Incidența AVC este de 2.5-3,0 cazuri la 1000 populație pe an.

Riscul de AVC crește exponențial cu vârsta. Dacă la populația tânără AVC se dezvoltă anual doar la 1 din 30000 de populație, la vârsta de 75-84 ani - la unul din 45 de oameni. Frecvența AVC-ului în populația cu intervalul de vârstă 50-55 ani crește cu 1,8-2,0 ori fiecare decadă a vârstei. 80% din pacienții care au suportat AVC păstrează un handicap de diferită severitate. Astfel, 60% dintre pacienți rămân cu tulburări neurologice permanente, ceea ce duce la invaliditate. 20% dintre pacienți au nevoie de îngrijire continuă la domiciliu.

Două treimi din cazurile de AVC ischemic sunt

corelate cu patologia stenozană și/sau deformantă a arterelor carotide. Circa 30% le constituie AVC datorate patologiei sistemului vertebro-bazilar, AVC tip cardioembolic și AVC lacunar, cauzat de ocluzia arterelor perforante de calibru mic [1, 3, 6, 7]. Printre pacienții care au suportat un AVC, riscul recurenței acestuia în următorii 5 ani este prezent la 25% dintre cazuri, cel mai frecvent (3-8%) – în prima lună după primul AVC [8].

Este cunoscut faptul că riscul dezvoltării AVC ischemic este direct proporțional de gradul de stenoză a arterei. După datele lui Norris J.W. [9], la o stenoză mai mare de 75% din lumenul arterei carotide, riscul anual de dezvoltare a unui AVC este de 3%, iar pe fundal de AIT-de 13% anual. Conform datelor Studiului European Randomizat dedicat Endarterectomiei Carotide - ECST [5], riscul AVC la o stenoză de 70-99% constituie 5.7% an. După datele generale, la o stenoză asimptomatică de arteră carotidă internă (ACI) de mai mult de 75%, riscul AVC este de circa 5.5% anual; în caz de stenoză asimptomatică de 60%

- 11% pe parcursul a 5 ani. Ocluzia ACI duce la instalarea AVC în circa 40% cazuri în decursul primului an după ocluzie, iar apoi cu frecvența de 7% anual [5, 6, 9].

O serie de studii Europene (European Carotid Surgery Trial, ECST) [5] și Nord-Americane (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET) [6] au demonstrat eficacitatea înaltă a tratamentului chirurgical în profilaxia de AVC ischemic. În prezent numărul endarterectomiilor carotidiene (EC) în S.U.A. constituie circa 120-150 mii anual, în Germania peste 20000. În Republica Moldova, numărul EC nu depășește cifra de 100 anual, în timp ce estimarea necesității reale este de circa 2000-2500 anual.

La etapa contemporană, strategia de bază în prevenirea AVC include diagnosticarea și investigarea minuțioasă a persoanelor cu risc înalt pentru dezvoltarea AVC, la care se atribuie persoanele cu vârsta înaintată, cele care au suferit o dereglare a circulației cerebrale în anamneză și prezența patologiei stenozante și deformante a vaselor brahiocefalice.

Până în prezent, sunt foarte puține comunicări referitor la efectul endarterectomiei carotidiene asupra tulburărilor neurologice și neuropsihice de durată la pacienți. Rămâne deasemenea discutabilă problema efectului terapeutic al endarterectomiei carotidiene după ictusul ischemic constituit. Studiile privind evaluarea impactului endarterectomiei carotidiene asupra funcțiilor compromise de accidentul vascular cerebral la pacienții cu stenoză aterosclerotică a arterei carotide interne (ICA) în marea lor parte sunt fragmente din studii mari angiologice, astfel încât nu pot oferi soluții suficiente în problema efectului terapeutic al endarterectomiei carotidiene (EC).

Multe cercetări științifice sunt dedicate studiului fenomenului de stupefiere cerebrală, entitate nouă, actualitatea ei fiind în decursul ultimului deceniu în ascensiune. În acest context interesul față de recuperarea după efectuarea EC la pacienții cu ictus ischemic instalat capătă o nouă culoare. Confirmarea avantajului în recuperare a pacienților după operațiile reconstructive a vaselor pre- și intracerebrale ar fi un argument pentru demonstrarea existenței fenomenului de stupefiere cerebrală. Se poate lămurii prin îmbunătățirea perfuziei cerebrale a zonelor cerebrale din penumbra ictusului, ce duc la restabilirea funcției neuronilor afectați. Cercetările din ultimii ani, care confirmă aceste ipoteze au servit o provocare pentru inițierea acestui studiu.

Nu mai puțin tentantă este dorința de implementarea ca protocol obișnuit intervențiile pe artera carotidă în Institutul Neurologie și Neurochirurgie. Stabilirea unui algoritm de evaluare a pacienților cu stenoză de

arteră carotidă va micșora riscul perioperator elevat pentru pacienții cu ictus ischemic instalat.

Implementarea celor mai noi metode de supraveghere intraoperatorie, folosirea microscopului neurochirurgical în endarterectomiile de arteră carotidă ridică aceste intervenții la un nou nivel tehnologic, majorând inofensivitatea lor și calitatea operației.

Scopul studiului efectuat a fost cercetarea rezultatelor tratamentului chirurgical al patologiilor ocluzive a arterelor carotide la pacienții cu AVC ischemic în anamneză și, determinarea caracterului curativ al acestuia în calitate de recuperare chirurgicală, cât și studierea efectului precondiționării ischemice la distanță și intraoperatorii asupra ratei complicațiilor ischemice perioperatorii.

Scopul lucrării a cristalizat următoarele obiective:

1. Elaborarea algoritmului diagnostic optimal de selectare a pacienților cu AVC ischemic constituit pentru tratament, comparând datele de ecografie, CT angiografie a vaselor brahiocefalice, rezonanță magnetică și datele examenului de laborator.

2. Studiul fenomenului de precondiționare ischemică la distanță și intraoperator la pacienții cu AVC constituit și impactul lui asupra ratei de complicații perioperatorii.

3. Cuantificarea gradului și termenilor de regres a simptomatologiei neurologice postoperatorii.

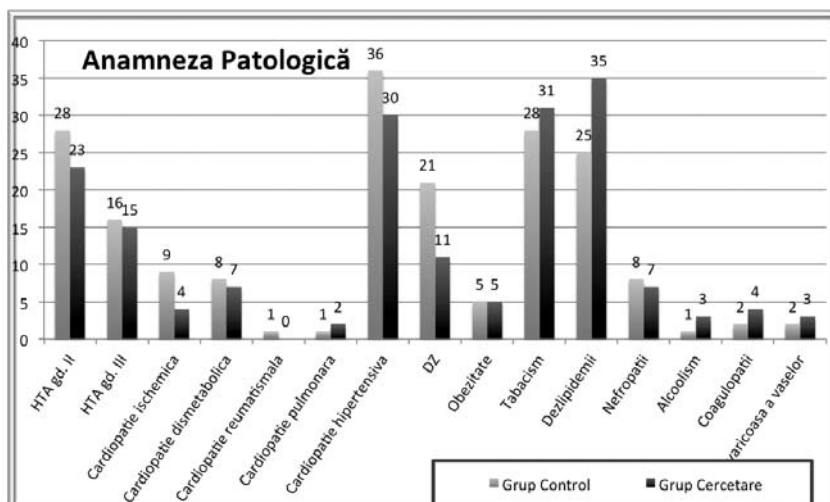
4. Studiul metodelor de profilaxie a complicațiilor postoperatorii recente și tardive.

5. Determinarea variantei optime de monitoring neuroprotector intraoperator.

Teza a fost realizată în baza clinicii de neurochirurgie a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Moldova. Cercetărilor au fost supuse rezultatele examinării clinice, paraclinice și tratamentului chirurgical a 50 pacienți cu stenoză de arteră carotidă pe fond de AVC ischemic constituit, operați în perioada anilor 2010-2013 versus 50 de pacienți cu aceeași patologie, care au beneficiat doar de tratament medicamentos și chinetoterapeutic.

Și în grupul de studiu, și în cel de control prevală pacienții de sex masculin. Vârsta medie în grupul de studiu constituie 59 ani versus 61 în grupul de control, cel mai tânăr pacient în grupul de cercetare fiind de 44 ani, iar cel mai vârstnic fiind de 70 ani. Prima vizită la neurochirurg pacienții din grupul de cercetare au efectuat-o la 9.8 luni de la primul AVC, fapt ce denotă rezervele pentru dispanserizarea acestui tip de pacienți.

Din anamneza patologică prezintă interes patologiile care servesc factor de risc pentru boala aterosclerotică a vaselor. HTA este reprezentată la majoritatea covârșitoare de pacienți și în grupul de cer-



cetare, și în cel de control. HTA gd III este prezentă la 30.0±6.48% pacienți, factor de risc marcat pentru intervenția chirurgicală și motiv de satisfacție calității de lucru a echipei internist-anestezie. 60.0±6.83% pacienți sufereau la momentul internării de cardiopatie hipertensivă. Diabetul zaharat este stabilit la 22.0±5.86% pacienți din grupul de cercetare versus 42.0±6.98% în grupul de control.

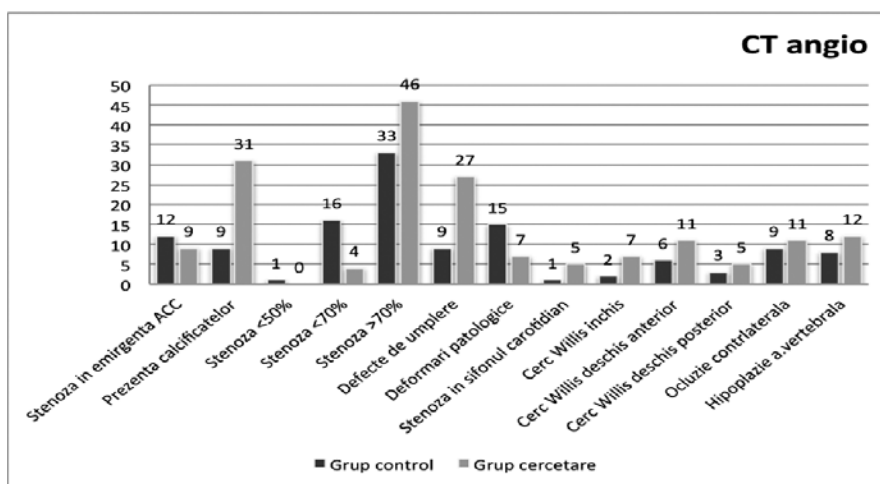
Din diagrame observăm, că grupurile sunt practic identice după patologia somatică concomitentă.

Referitor la algoritmul diagnostic, este diferit de metodele practicate de chirurgia vasculară, unde chirurgia carotidelor are obiectiv profilactic. În cazul cercetării noastre axarea a fost pe impactul catastrofal al bolii aterosclerotice a vaselor asupra statutului neurologic, calitatea vieții, cuantificarea maximal obiectivă a schimbărilor ce survin după reconstrucția bifurcației de carotidă. Confirmarea efectului benefic al operației asupra parcursului recuperatoriu al pacientului cu ictus ischemic instalat ar trece aceste operații din rangul operațiilor profilactice în cele curative – fapt ce ar lărgi indicațiile pentru aceste intervenții și speranța de viață pentru acești pacienți.

Deci, protocolul diagnostic elaborat în Institutul

Neurologie și Neurochirurgie începe de la neurolog. Specialistul indică efectuarea USG duplex a vaselor brahiocefalice la pacienții cu AVC ischemic instalat. Dacă studiul ultrasonografic stabilește stenoza aterosclerotică a vaselor, ce are un impact hemodinamic semnificativ ca și deformările patologice, sau plăcile aterosclerotice au un caracter instabil este indicată consultația neurochirurgului.

Medicul neurochirurg evaluează datele clinice ale pacientului, convorbirile cu pacientul și rudele referitor la perspectivele tratamentului chirurgical, obiective, particularități. În calitate de procedură standard se indică CT angiografia vaselor brahiocefalice cu vizualizarea a tot arborele vascular carotidian și vertebral. Datele CT angiografiei confirmă rezultatele examenului ultrasonografic a bifurcației, dar sunt mai informative în cazul unei eventuale stenoze de emergență de artere carotide comune, stenoză în sifonul arterei carotide, evaluarea comunicanțelor intracraniene, excluderea unor patologii vasculare intracraniene ca boala aneurismală, malformațiile arteriovenoase. Cuantificarea riscului operator, care este marcat în cazul cercului Willis deschis și impune o atenție deosebită intraoperator, iar în cazul ocluziei carotidiene



contrlaterale practic este o indicație pentru instalarea șuntului temporar.

Concomitent se indică RMN cerebral pentru stabilirea gradului de implicare a țesutului cerebral în procesul aterosclerotic. În cazul stenozei bilaterale de artere carotide, clinica este factor decisiv pentru elaborarea unui parcurs chirurgical, este gradul de glioză periventriculară, focarele de ictus ischemic suportat. Din grupul de cercetare mai mult de jumătate de pacienți prezentau focare ischemice multiple, 17 pacienți focare de ictus ischemic bilateral. La un pacient a fost depistat proces expansiv intracerebral și a fost eliminat din grupul de cercetare. Diferența de date între grupul de cercetare și cel de control se datorează în mare parte lipsei datelor RMN cerebral pentru toți pacienții din grupul de control.

Examenul medicului internist selecta pacienții cu patologii somatice subcompensate, și decompensate, evalua posibilitățile compensării factorilor de risc operator modificabili.

Elaborarea protocolului de dispanserizare a pacienților cu boală ocluzivă a arterelor carotide în Institutul Neurologie și Neurochirurgie a permis reducerea substanțială a complicațiilor perioperatorii catastrofale și după parerea noastră este pe deplin îndreptățit.

O importanță semnificativă o au și termenii optimi de efectuare a EC. E. Barkauskas, F. Meskauskėne, 2005; R.E. Miklashevich, 2003; A.A. Fokin, 2003; J. Luc Gay, A. Curtil, 2005 propun de a efectua EC în următoarele câteva ore după AVC. V.P. Eremeyev, N.Y. Shemyakin, 2005; J.B. Ricco 2000 recomandă efectuarea EC la nu mai puțin de două săptămâni după ictus.

Pentru o lungă perioadă de timp s-a crezut că operația ar trebui să fie efectuată nu mai devreme de 3 luni după accidentul vascular cerebral, deoarece intervenția chirurgicală aplicată mai timpuriu era asociată cu o rată crescută de complicații și, în special, dezvoltarea de hemoragie în zona infarctului și trans-

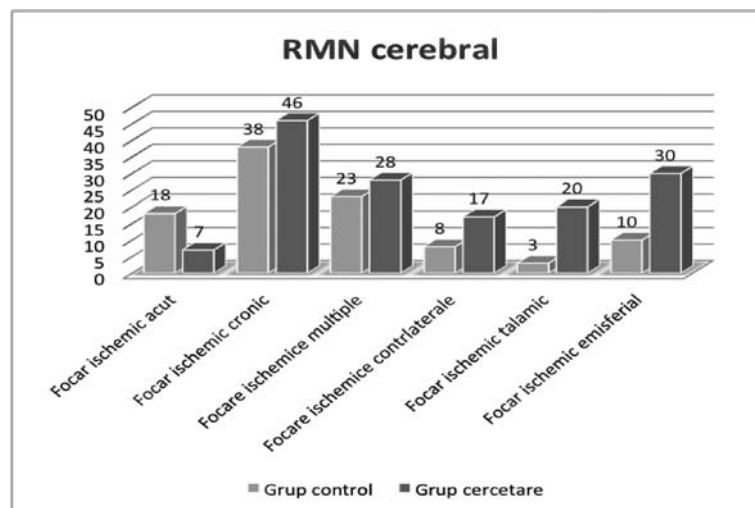
formarea leziunii ischemice în hemoragică (N. M. Juliev, N. Yakovlev, 2004; N. Rockman, T. Maldonado, 2006).

Îmbunătățirea tehnicii operatorii, evaluarea metodelor de neuroprotecție intraoperatorii și monitorizarea stării funcționale a hemodinamicii cerebrale au dus la reducerea incidenței complicațiilor și a mortalității după EC.

Majoritatea chirurgilor efectuează EC la o lună după AVC (EA Ponomarev, 2005; G. Ratner, A. Vachev, 2002; E. Baron, D. Baty, C. Loftus, 2006; E. Sbarigia, D. Toni, F. Speziale, 2006).

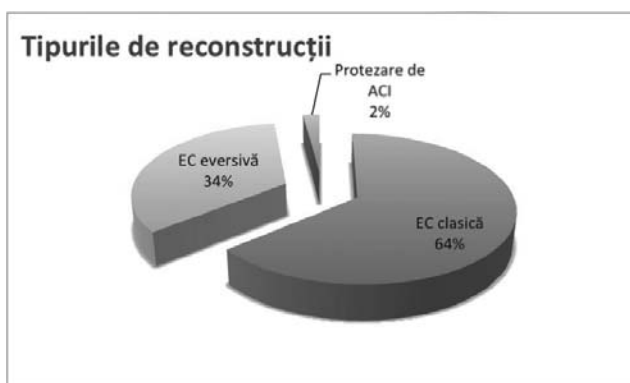
În același timp, există câteva motive de a crede că efectuarea EC timpurie este mai eficientă, atât în ceea ce privește prevenirea AVC repetat, cât și efectivitatea recuperării funcționale. Este evident că stenoza aterosclerotică într-o măsură mai mare sau mai mică, afectează fluxul sanguin cerebral, care este deosebit de important, având în vedere frecvența crescută a leziunilor combinate ale principalelor artere ale creierului. Persistența hipoxiei cerebrale cronice după, desigur, reduce capacitatea compensatorie cerebrală și eficacitatea reabilitării precoce, care constituie principiul major în managementul contemporan al pacienților care au suferit infarctul cerebral ischemic, ca urmare afectează în mod negativ rezultatele funcționale.

După stabilirea diagnosticului și evaluarea gradului de risc perioperator urmează etapa chirurgicală a tratamentului. La toți pacienții din grupul de cercetare li s-a aplicat tratamentul chirurgical deschis. Pe parcursul cercetării s-au selectat pacienții după cerințele față de studiu. Majoritatea intervențiilor chirurgicale s-au efectuat cu asistența microscopului operator, avantajele lui fiind descrise mai sus. Operațiile au fost efectuate sub anestezie generală. La 50% din pacienți cu 24 de ore înainte de intervenție li se aplică precondiționarea la distanță, aplicând garoul arterial la ambele mâini pe 5-7 minute. Metoda este descrisă



în diferite surse, sensul ei constând în sistarea pe un termen scurt a alimentației cu sânge arterial a unui organ sau membru.

La 50 de pacienți din grupul de cercetare cu leziuni aterosclerotice ale arterelor magistrale li s-a efectuat un total 59 de intervenții chirurgicale. La alegerea tipului de reconstrucție s-a ținut cont de dimensiunea, lungimea și localizarea plăcii aterosclerotice evaluate macroscopic. Când localizarea preferențială a plăcii era în ACC cu afectarea emirgențelor de ACI și ACE a fost efectuată EC clasică (64% din cazuri). În prezența unei plăci aterosclerotice izolate în emirgența arterei carotide interne - se efectua EC eversivă (34% din cazuri). Într-o măsură mai mică în alegerea tehnicii pentru EC o juca gradul de afectare a emirgenței ACE. În cazul necesității aplicării șuntului temporar cel mai des se utiliza operația de EC clasică.



Un procent semnificativ mai mic de aplicații a șuntului temporar în timpul endarterectomiei eversive în literatură este explicat printr-o creștere a dificultăților tehnice în timpul instalării șuntului temporar și, îndeosebi, la formarea anastomozei vasculare în timpul acestor tipuri de reconstrucție arterială. În seria noastră de cercetare au fost folosite șunturile temporare tip Javed (Le Metre): №8 (diametrul lumenului interior are 2 mm, 3 mm exterior). Operațiile au fost efectuate sub anestezie endotraheală.

Pentru a reduce riscul evenimentelor ischemice în timpul principalelor etape ale endarterectomiei carotidiene (mobilizarea pachetului neurovascular, oprirea temporară a fluxului sanguin în artera carotidă internă), precum și pentru a stabili tactica chirurgicală, anestezicologică și reanimatologică a pacienților, în studiul nostru, am utilizat metoda neuromonitoringului multimodal a funcției și metabolismului cerebral (TCD și CO).

Ca modalitate de neuromonitoring intraoperator în timpul endarterectomiei carotidiene, Dopplerul transcranian a fost folosit la aproape toți pacienții, cu excepția lipsei de ferestre pentru localizare (10% din pacienți). Ecografia intraoperatorie a fost efectuată cu

ultrasonograful Digi-Lite™ prod. Rimed, Israel. La toți pacienții monitorizarea începea după inducerea anesteziei și era desfășurată pe tot parcursul operației. Cu excepția a 8 pacienți la care, din cauza riscului ridicat de sindrom de hiperperfuzie cerebrală postoperatorie precoce și a complicațiilor sale secundare, monitorizarea a continuat între 5 și 8 ore după intervenția chirurgicală.

Pentru monitorizarea saturației regionale a hemoglobinei cu oxigen rS02 s-a folosit metoda de oximetrie cerebrală. Oximetria cerebrală permitea determinarea indicelui de saturare regională a hemoglobinei cu oxigen - rS02 în vasele din zona de studiu (lobii frontali). Lucrarea a fost utilizată folosind aparatul INVOS 5100.

Principalele obiective ale neuromonitoringului multimodal au fost:

1. Evaluare intraoperatorie a funcției circulației colaterale ale creierului.
2. Stabilirea indicațiilor pentru instalarea de șunt intraluminal temporar și evaluarea funcției sale.
3. Identificarea semnelor de microembolie cerebrală la diferite etape a operației.
4. Estimarea funcției arterei reconstruite după restabilirea fluxului sanguin.
5. Identificarea semnelor de hiperperfuzie cerebrală în perioada postoperatorie precoce.

La aplicarea intraoperatorie a TCD reducerea componentei sistolice a fluxului pe a.c.m. până la 40% din valoarea sa inițială a fost privită ca o etapă de compensare a circulației cerebrale în bazinul ACI pe partea operației. Scăderea componentei sistolice a fluxului în a.c.m. de la 40% la 60% din valorile inițiale - erau evaluate ca etapa de subcompensare a circulației cerebrale în bazinul ACI pe partea operației. Ca alte caracteristici considerate subcompensare erau reducerea valorii absolute a vitezei în sistolă mai mică de 50 cm/sec. Scăderea componentei sistolice a tensiunii arteriale în a.c.m. mai mult de 60% din valoarea sa inițială a fost privită ca o etapă a decompensării circulației cerebrale în zona de vascularizare a ACI pe partea operației. O altă caracteristică considerată decompensare era considerată valoarea absolută mai mică de 30 cm/sec.

Metoda de oximetrie cerebrală în total a fost utilizată în 56 de cazuri. În evaluarea rezultatelor oximetriei cerebrale au fost folosite datele de la următoarele etape ale operației: valorile inițiale la începutul operației, valorile maxime până la clamparea ACI, valoarea minimă până la clamparea ACI, valorile minime după clamparea ACI, valorile maxime pentru primele 30 de minute după restabilirea fluxului. Analiza schimbărilor în rS02 la etapa de bază a reconstrucției a relevat un model similar de distribuție a

datelor cu metoda TCD de reaprtizare a saturației pe timpul clampării ACC, pe baza cărora au fost stabilite următoarele etape ale compensării metabolismului cerebral: etapa de compensare (rS02 în reducere de 0-5% din valoarea inițială), etapa subcompensării (scădere rS02 5-8% din valoarea inițială), etapa de decompensare - reducerea rS02 a mai mult de 9% din valoarea de fon calculată.

Descrierea datelor obținute în timpul neuromonitoringului multimodal, a evidențiat următoarele etape (descrise mai sus), ce caracterizează starea de circulație colaterală: faza de compensare, subcompensare și decompensare. Stabilirea acestor etape a permis abordarea motivată în alegerea metodei optimale de protejare a creierului de ischemie în timpul endarterectomiei carotidiene.

Neuromonitoringul multimodal intraoperator a permis depistarea a 3 cazuri de deficit de perfuzie cerebrală cu aplicarea ulterioară a șuntului temporar, fapt ce a dus la evitarea posibilelor complicații ischemice perioperatorii.

Din 59 de intervenții reconstructive șuntul intraluminal temporar a fost utilizat în 4 (8%) cazuri. Ca metodă de bază pentru determinarea indicației pentru utilizarea șuntului intraluminal temporar fost TCD, care permitea evaluarea instantaneu a modificărilor hemodinamicii cerebrale în bazinul ACI deconectate din flux și cu un grad ridicat de siguranță identificarea stadiului de compensare și decompensare a circulației cerebrale. Datele CO în cele mai multe cazuri corelau cu modificările de la TCD.

E necesar de menționat că timpul sumar de aflare a pacientului în sala de operație a fost în mediu 3,15 ore, fapt lămurit prin durata instalării căștii pentru monitorizarea TCD, fixarea probei ultrasonore cu indicii hemodinamici pe a.c.m. din partea operației, aplicarea senzorilor oximetrului cerebral. Durata medie a intervenției chirurgicale a fost în mediu 141,3 min, iar timpul de clampare în mediu 36,18 min, necâtând faptul că era folosit microscolul chirurgical, metodă care prelungește intervenția chirurgicală cu aproximativ 5-8 min din datele diferitor autori.

Utilizarea microscopului chirurgical după părerea noastră a fost pe deplin îndreptățită din câteva considerente. Primul este calitatea imaginii și posibilitatea măririi imaginii, ce a fost util pentru o înlăturare mai minuțioasă a fragmetelor de placă aterosclerotică. Microscopul operator permite lucrul într-un câmp operator limitat, ce este extrem de important la accesul în segmentul carotidei corespunzător nivelului 1/3 medie și distală a vertebrei C2. La aplicarea suturilor de ancorare a fragmentului de placă restantă, utilizarea microscopului oferă precizie și îndeapărtează riscul formării stricturii în această zonă, practică utilă

pe motivul necesității frecvente de o astfel de manipulare 7(14%).

Unul din motourile cercetării noastre este implementarea și studierea metodelor de precondiționare la distanță și intraoperatorii, cât și aplicarea în practică a postcondiționării ischemice.

La toți pacienții operați la arterele carotide pe parcursul anilor 2010-2013 li s-a aplicat procedura de precondiționare intraoperatorie cu scop de anihilare a posibilelor complicații ischemice perioperatorii. Complicații urmate de aceste proceduri nu au fost stabilite. În același timp vrem să remarcăm, că lipsa mortalității postoperatorii, numărul mic de AVC-uri postoperatorii la așa contingent de pacienți (risc perioperator marcat estimat între 8-14% cu rată de mortalitate 2-3%), am putea să o motivăm prin implementarea precondiționării ischemice, metodă folosită pe larg în cardiochirurgie.

Postcondiționarea ischemică aplicată înainte de restabilirea fluxului în artera reconstruită se efectua cu scop de reducere a expresiei fenomenului de hiperperfuzie cerebrală și riscului de evaluare într-un hematoma intracerebral perioperator.

Menționăm, că pe parcursul cercetării complicații perioperatorii vizând hematoma intracerebral perioperator nu a fost determinat nici un caz.

Sindromul de hiperperfuzie cerebrală evoluează la 6 pacienți prin cefalee moderată între ziua 3-5 postoperator. Factor de pronostic la 4 din 6 pacienți sunt datele TCD și CO intraoperatorii, care indică viteza sistolică peste datele preoperatorii și indicii oxigenării exagerați. Cefaleea regresa de regulă la a 8-9 zi postoperator la externarea pacientului.

Evaluarea rezultatelor imediate ale tratamentului chirurgical a fost efectuat la diferite perioade după operație. Rezultatele imediate ale endarterectomia carotidei, inclusiv perioperatorii (intraoperatorii și până la externare), precoce (până la 1 lună după operație), și în dinamica evaluată la 3 luni după operație, 6 luni și un an după operație au fost studiate pe baza gradului inițial de ischemie cerebrală cronică, gradul de dizabilitate, caracteruli patologiei ocluzive și, tipurile de realizare a EC. Analiza perioadei perioperatorii a fost efectuată la 62 de pacienți. Din ei doi pacienți au fost excluși din cercetare pe motivul necorespunderii cu criteriile cercetării (2 AVC-uri perioperatorii) și 10 pacienți nu puteau fi evaluați pe parcursul a toată perioada cercetării. Astfel, în cercetare au rămas 50 pacienți. Pe parcursul anilor 2010-2013 n-au fost constatate cazuri de deces perioperator. Alte complicații au fost următoarele: accident vascular cerebral ischemic perioperator la 2 (3,22%) din cazuri. Lezarea intraoperatorie a nervilor cranieni VII, IX, XII nu se determină. Instabilitate hemodinamică cu o tendință de

hipertensiune arterială în perioada intraoperatorie a fost înregistrată în 15 (24%) din cazuri, dintre care 10 din cazuri de aceste simptome au persistat în perioada postoperatorie precoce. Tulburări de ritm cardiac în 6 (9,6%) din cazuri, de regulă la etapa mobilizării bifurcației de ACC. Infarct miocardic acut la pacienții studiați nu a fost constatat. Complicații respiratorii s-au observat în 2 (4%) pacienți: simptome de insuficiență respiratorie într-un caz a apărut pe fundalul de fibroză, într-un alt caz, pe fondul pneumoniei. Complicațiile plăgilor au fost prezentate în 4 cazuri (8%) prin hematom tensionat acut după endarterectomie carotidiană, care a servit motiv pentru revizia plăgii în următoarele câteva ore după operație.

Printre pacienții din grupul de cercetare regresul simptomatologiei neurologice determinat de AVC a fost observat atât la pacienții operați la termenul de 3 săptămâni după catastrofă, cât și la cei operați la doi ani după AVC. Un alt aspect al acțiunii EC este prevenirea accidentului vascular cerebral recurent. În pofida perioadei relativ scurte de timp și numărul de observații, am găsit o diferență semnificativă a numărului de evenimente ischemice între cele două grupuri de pacienți: 1 - în lotul de cercetare (AVC minor), 6 - în grupul de control (4 - AVC, 2 - AIT). Din numărul total de pacienți operați pe artera carotidă pe fond de AVC ischemic a constituit 72, indicele "mortalitate + accident vascular cerebral", a fost de 2,77%, iar în grupul de pacienți din grupul de control selectat inițial au fost excluși 8 pacienți, care au suportat pe parcursul cercetării evenimente ischemice grave, o diferență de evenimente ischemice înregistrate pe fondul tratamentului antiplachetar continuu administrat la pacienții ambelor grupuri.

Trebuie de remarcat faptul că până în prezent, întrebarea rămâne deschisă referitor la eficacitatea tratamentului chirurgical al leziunilor aterosclerotice ale arterei carotide interne la pacienții cu focare ischemice mari și deficit neurologic grav. Pe parcursul studiului din 62 pacienți operați pe artera carotidă AVC ischemic perioperator în număr de două cazuri s-a dezvoltat anume la așa pacienți, care a servit motiv de excludere din grupul de cercetare pe motivul necorespunderii criteriilor de studiu. Cu toate acestea, acest număr de pacienți mic, cât și termenii de cercetare scurți au nevoie de dezvoltare în continuare în acest domeniu.

Dacă evaluăm dinamica de recuperare după accidentul vascular cerebral, putem sublinia câțiva factori care o determină. Desigur, aceasta este, în primul rând, mărimea și localizarea leziunii țesutului cerebral și, în acest caz, noi, din păcate, nu putem influența. Un alt factor este un termen relativ tânăr, care poartă denumirea de fenomen de stupefiere a țesutului cerebral.

Acesta este punctul de vedere contemporan asu-

pra metodelor de neurorecuperare la pacienți după un accident vascular cerebral. Majoritatea neurologilor, folosesc doar metode conservatoare de corectare a hemodinamicii cerebrale. Anume această stare a problemei face actuală necesitatea dezvoltării unui sistem de reabilitare precoce a pacienților, și aplicarea lui demonstrează eficiență ridicată.

Factorul recuperării hemodinamice și metabolismului creierului în perioada post-accident vascular cerebral determină activizarea proceselor de reparare după accidentul vascular cerebral, cât și revenirea țesutului cerebral "stupefiat" la activitate. Ar fi naiv să ne așteptăm la revenirea indicatorilor unui corp sănătos, cu toate acestea, accidentul vascular cerebral "excizează" zona cea mai ischemizată de creier, creând condițiile pentru restructurizarea metabolismului în substanța mai puțin afectată, rămasă la un alt nivel, restabilind funcționalitatea. Cu toate acestea, fără utilizarea reconstrucției de arteră carotidă a realiza o schimbare substanțială a hemodinamicii cerebrale după accidentul vascular cerebral este imposibil. Anume studierii rezultatelor reperfuziei cerebrale după operațiile reconstrucției de bifurcație de arteră carotidă este dedicată cercetarea noastră.

Observația pe parcursul cercetării a celor două grupe de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic și stenoză aterosclerotică a ACI homolateral și bilateral, a constatat că schimbările în starea și dinamica recuperării pacienților supuși corecției chirurgicale a fluxului sanguin cerebral prin EC, este fundamental diferită de statutul grupului supus doar tratamentului medical și chinetoterapie. Trebuie remarcat faptul că, la momentul includerii pacienților în studiu grupurile formate erau aproape în întregime comparabile după principalii parametri clinici și paraclinici, $p > 0,05$.

Până în prezent, puține lucrări, care se axează pe rolul chirurgiei reconstructive pentru leziunile aterosclerotice ocluzive ale ACI asupra evaluării mecanismelor de recuperare.

E.J. Heyer, 1998, 2008; E.V. Mathiesen, 2004; A.N. Vachev, 2003; O.S. Levin, 2006; K.V. Dyachenko, 2008, au remarcat că după EC la pacienții cu stenoză asimptomatică și simptomatică are loc îmbunătățirea funcțiilor cognitive neurodinamice și vizual-spațiale, regresul deficitului motor.

În cercetarea noastră, studierea dinamicii neurorecuperării la grupul pacienților care au beneficiat de tratament chirurgical, chinetoterapie și medicamentos comparativ cu grupul caruia i s-a aplicat doar tratament medicamentos și chinetoterapie a stabilit - tendință pozitivă sub formă de regres a tulburărilor motorii, senzoriale și de coordonare, recuperarea parțială a memoriei și atenției, o îmbunătățire considerabilă a stării funcționale.

Efect clinic subiectiv exprimat se datora prin reducerea numărului și caracterul plângerilor. La 12 luni de la EC cefaleea a persistat doar la 9 pacienți din 33, zgomotul în urechi la 1 din 31 și vertijul în 25 din 40 pacienți, respectiv, au regresat durerile neuropate în 11 din 17 cazuri. S-a redus labilitatea emoțională.

În majoritatea cazurilor se menționează îmbunătățirea statutului neurologic, numai la 3 pacienți nu se determină schimbări comparativ cu datele preoperatorii. Lipsa dinamicii neurologice este în corelație cu mărimea și severitatea focarului ischemic, dereglările cognitive substanțiale.

Aceste schimbări în starea funcțională, desigur, au avut un efect benefic asupra calității vieții pacienților, deoarece reprezintă o unitate de aspecte subiective și obiective, care depind de severitatea anumitor simptome, printre care și a factorilor emoționali și sociali.

Bibliografie

- Blackshear W.M. Jr., Connar R.G. Carotid endarterectomy without angiography. *Journal of Cardiovascular Surgery* 1982; 23: 477-482.
- Ricotta J.J., Holen J., Schenk E. et al. Is routine angiography necessary prior to carotid endarterectomy? *Journal of Vascular Surgery* 1984; 1: 96-102.
- Crew J.R., Dean M., Johnson J.M. Carotid surgery without angiography. *American Journal of Surgery* 1984; 148: 217-220.
- Shifrin E.G., Bornstein N.M., Kantarovsky A. et al. Carotid endarterectomy without angiography. *British Journal of Surgery* 1996; 83: 1107-1109.
- Chen J.C., Salvian A.J., Taylor D.C., Teal P.A., Marotta T.R., Hsiang Y.N. Can duplex ultrasonography select appropriate patients for carotid endarterectomy? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997; 14: 451-456.
- Khaw K-T. Does carotid duplex imaging render angiography redundant before carotid endarterectomy? *British Journal of Radiology* 1997; 70: 235-238.
- Mc Collum P.T., da Silva A., Ridler D.M., de Cosart L. and the Audit Committee for the Vascular Surgical Society Carotid endarterectomy in the UK and Ireland: audit of 30-day outcome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997; 14:386-391.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 445-453.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-19%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
- Bladin C.F., Alexandrov A.V., Murphy J., Maggiano R., Norris J.W. Carotid stenosis index. A new method of measuring internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26: 230-234.
- Padayachee T.S., Cox T.C.S., Modaresi K.B., Colchester A.C.F., Taylor P.R. The measurement of internal carotid artery stenosis: comparison of duplex with digital subtraction angiography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997; 13: 180-185.
- Faught W.E., Mattos M.A., van Bemmelen P.S. et al. Colour flow Duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold velocities used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 19:818-828.
- Moneta G.L., Edwards M., Chitwood R.W. et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70-99% stenosis with Duplex scanning. *Journal of Vascular Surgery* 1993; 17: 152-159.
- Neale M.L., Chambers J.L., Kelly A.T. Reappraisal of duplex criteria to assess significant carotid stenosis with special reference to reports from NASCET and ECST. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 20: 642-649.
- Lee D.H., Gao F.Q., Rankin R.N., Pelz D.M., Fox A.J. Duplex and color Doppler flow sonography of occlusion and near occlusion of the carotid artery. *American Journal of Neuroradiology* 1996; 17: 1267-1274.
- Akers D.L., Markowitz I.A., Kerstein M.D. The value of aortic arch study in the evaluation of cerebrovascular insufficiency. *American Journal of Surgery* 1987; 154: 230-232.
- Mackey W.C., O'Donnell T.F., Callow A.D. Carotid endarterectomy in patients with intracranial vascular disease: short-term risk and long-term outcome. *Journal of Vascular Surgery* 1989; 1: 432-438.
- Rothwell P.M., Slattery J., Warlow C.P. A systematic review of clinical and angiographic predictors of stroke and death due to carotid endarterectomy. *British Medical Journal* 1997; 315: 1571-1577.
- Delcker A., Turowski B. Diagnostic value of three-dimensional transcranial contrast duplex sonography. *Journal of Neuroimaging* 1997; 7: 139-144.
- Pansegrau I., Robicsek F. The clinical value and cost effectiveness of intracranial angiography in the management of carotid bifurcation disease; is it necessary? *Cardiovascular Surgery* 1997; 5 (Suppl. 1): 38-39.
- Steffen C.M., Gray-Weale A.C., Byrne K.E. et al. Carotid atheroma: ultrasound appearance in symptomatic and asymptomatic patients. *Australia and New Zealand Journal of Surgery* 1989; 59: 529-534.
- Geroulakos G., Domjan J., Nicolaidis A. et al. Ultrasonic carotid plaque characterisation and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 20: 263-266.
- Abu Rahma A.F., Robinson P.A., Short Y., Lucente F.C., Boland J.P. Cross-filling of circle of Willis and carotid stenosis by angiography, duplex ultrasound and oculo-pneumoplethysmography. *American Journal of Surgery* 1995; 169:308-312.
- Giller C.A., Mathews D., Walker B., Purdy P., Roseland A.M. Prediction of tolerance to carotid artery occlusion using transcranial Doppler ultrasound. *Journal of Neurosurgery* 1994; 81: 15-19.

25. Hankey G.J., Warlow C.P., Sellar R.J. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990; 21: 209-222.

26. Heiserman J.E., Dean B.L., Hodak J.A. et al. Neurologic complications of cerebral angiography. *American Journal of Neuroradiology* 1994; 15: 1401-1407.

27. Erdoes L.S., Marek J.M., Berman S.S. et al. The relative contributions of carotid duplex scanning, mag-

netic resonance angiography and cerebral angiography to clinical decision making: a prospective study in patients with carotid occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery* 1996; 23: 950-956.

28. Loftus I.M., Mc Carthy M.J., Pan H. et al. Carotid endarterectomy without angiography does not compromise operative outcome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1998; 16: 489-493.

DETERMINAREA EXPERIMENTALĂ A IMPACTULUI TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LA PACIENȚII CU PATOLOGIE STENOZANTĂ A ARTERELOR BAZINULUI CAROTIDIAN CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ASUPRA PROCESULUI DE RECUPERARE

Diana Cojocari – dr. în ped., kinetoterapeut INN,

Adrian Bodiu – drd., neurochirurg INN,

Eugeniu Agapii – dr. în ped., kinetoterapeut INN,

Oleg Pascal – dr. hab. în med., conf. univ.

diana.gym@mail.ru, tel. +37369010266

Rezumat

Pentru determinarea eficienței tratamentului chirurgical asupra procesului de recuperare a pacienților cu patologie stenozantă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic, a fost desfășurat un experiment longitudinal de constatare. Cercetarea a fost realizată pe un lot de 100 de pacienți cu patologie stenozantă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic. Grupa experimentală a fost constituită din 50 pacienți la care li s-a aplicat tratament chirurgical, iar grupa martor care a fost la fel în număr de 50 de pacienți și li s-a aplicat tratament medicamentos. Pentru constatarea influenței tratamentului chirurgical asupra procesului de recuperare au fost aplicate teste clinice: „Fugl-Meyer”, „Barthel”, „Rivermed”, „Ashworth”. A crescut rezultate performanțelor fizice în membrul superior și în membrul inferior, de la 77,2 la 94,3 de puncte; a scăzut tonusul muscular în membrele parietice, unde punctajul la internare a constituit 1,5, iar după 18 luni de la tratamentul chirurgical 0,8 puncte; au sporit capacitățile funcționale în membrul afectat, de la 5,9 la 10,6 puncte; analiza rezultatelor în recuperarea activităților cotidiene a scos în evidență o creștere a independenței funcționale prin valorile testului „Barthel” de la 57,7 la 86,9 puncte.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral ischemic, scale clinice de evaluare funcțională, kinetoterapie, calități psihomotrice

Summary. Experimental determination of surgical treatment impact in patients with stenotic lesions of carotid basin arteries which suffered an ischemic stroke, on the process of rehabilitation

In order To determine surgical treatment's effectiveness on the recovery process of patients with carotid artery stenosis with ischemic stroke, an experimental study was performed. The research was made on 100 patients with carotid arteries' stenosis, that suffered from an ischemic stroke, divided in 2 groups: main group (operated patients) and control group (patients that received conservative treatment). To documentalize surgical treatment's influence on patients' rehabilitation, „Fugl-Meyer”, „Barthel”, „Rivermed”, and „Ashworth” neurologic scales were used. We stated an increase of physical performances in upper and lower limbs from 77,2 to 94,3, a lowering of muscle spasticity from a median of 1,5 points at admissions' to 0,8 points in 18 months after the surgery. Functional parameters were improved from a median of 5,9 to 10,6 points in the affected limbs; Barthel score showed and increase from 57,7 to 86,9 points.

Key words: Stroke, Clinical functional assessment scales, physical therapy, psychomotor skills

Резюме. Экспериментальное установление влияния хирургического лечения у пациентов со стенозирующим поражением ветвей каротидных артерий перенесших ишемический инсульт, на процесс реабилитации

Для того чтобы определить эффективность хирургического лечения на процесс восстановления пациентов со стенозом сонной артерии с ишемическим инсультом, экспериментальное исследование проводилось на 100 больных со стенозом сонных артерий с инсультом в анамнезе, разделенной на 2 группы: основная группа

(оперированные больные) и контрольная группа (пациенты, получавшие консервативное лечение). Для документизации влияния хирургического лечения на реабилитацию пациентов были использованы неврологические шкалы „Fugl-Meyer”, „Barthel”, „Rivermed”, и „Ashworth”ю

Ключевые слова: инсульт, клинические функциональные шкалы оценки, физиотерапия, психомоторные навыки

Introducere

Pentru determinarea eficienței tratamentului chirurgical asupra procesului de recuperare a pacienților cu patologie stenoasă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic, noi am desfășurat un experiment longitudinal de constatare. Acest fapt ne-a dat posibilitatea să cercetăm dinamica rezultatelor recuperării prin analiza indicilor scalelor clinice de evaluare funcțională la pacienții luați în studiu [1,6,8,9,12].

Studiul de față a avut ca scop analiza complexă a rezultatelor dinamicii de recuperare a proceselor psihomotrice după efectuarea tratamentului chirurgical al patologiilor ocluzive a bazinului carotidian la pacienții cu AVC ischemic. Aceasta s-a efectuat prin evaluarea integră a tuturor calităților psihomotrice ce participă în formarea priceperilor și deprinderilor pentru activitățile cotidiene [2,3,4,5].

Material și metode

Cercetarea a fost realizată pe un lot de 100 de pacienți cu patologie stenoasă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic spitalizați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. Grupa experimentală a fost constituită din 50 pacienți la care li s-a aplicat tratament chirurgical, iar grupa martor care a fost la fel în număr de 50 de pacienți și li s-a aplicat tratament medicamentos.

În grupa martor au fost selectați pacienții care, după vârstă, vechime, parametrii clinico-funcționali, nu se deosebeau de cei din grupa experimentală și au beneficiat de tratament kinetic recuperator conform protocolului utilizat în Secția de Neurorecuperare a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie.

Culegerea datelor cantitative, atât pentru grupa martor, cât și pentru grupa experimentală s-a realizat la internare, la externare, la o lună, la 6 luni, la 12 și 18 luni de la tratamentul efectuat, determinat prin punctaj.

Programa de kinetoterapie a fost desfășurată pe etape cu transferul calităților și deprinderilor de la o etapă la alta, unitățile educaționale utilizate având orientare eclectică. Ea a vizat obiective, mijloace, metode și forme de evaluare specifice pentru fiecare etapă. Structura programei a inclus: programa tematică, tematico-analitică și tematico-algoritmă cu ședințe kinetoterapeutice individuale, lucru independent și orientări metodologice de pregătire: instruirea idiomotrică, pregătirea fizică, pregătirea psihomotrică și pregătirea utilitară. Toate orientările metodologice de pregătire pentru fiecare etapă au avut prioritate în dependență de obiectivele și sarcinile însușirii acțiunii motrice ce vizau etapa dată [1,7,10,11].

Programa de recuperare a pacienților grupei martor și experimentală a fost constituită din 20 de ședințe, câte 2 ori pe zi, fiecare cu durata de 30 de minute. În total, programa de recuperare individuală a constituit 600 de minute. Lucrul independent a constituit în fiecare zi 105 minute, iar pe parcursul programului de recuperare, în 10 zile – 1050 de minute. Pentru 1 etapă – 4 ședințe (210 minute), a doua și a treia etapă, câte 8 ședințe fiecare, au durat câte 420 de minute (Tabelele 1.1 și 1.2) [1,2,4,5].

Analizând datele indicilor testelor clinice de evaluare funcțională din Tabelul 1.3 și Figura 1.1, putem

Tabelul 1.1

Volumul de lucru în funcție de orientările metodologice de pregătire

Orientări metodologice de pregătire		Pregătirea idiomotrică, min (%)	Pregătirea fizică, min (%)	Pregătirea psihomotrică, min (%)	Pregătirea utilitară, min (%)	Total pe etape și program, min
Etapa I	a	40 (33,33%)	22 (18,33)	36 (30%)	22 (18,33%)	120
	b		210 (100%)			210
Etapa a II-a	a	20 (8,33%)	28 (11,67%)	162 (67,5%)	30 (12,5%)	240
	b		131 (31,19%)	199 (47,38%)	90 (21,43%)	420
Etapa a III-a	a		44 (18,33%)	104 (43,43%)	92 (38,33%)	240
	b		32 (7,67%)	108 (25,71%)	280 (66,67%)	420
Total, orientări metodologice, min (%)	a	60 (10%)	94 (15,67%)	302 (50,33%)	144 (24%)	600
	b		373 (35,52%)	307 (29,24%)	370 (35,24%)	1050

Legendă: a – lucrul individual; b – lucrul independent

Tabelul 1.2

Dozarea unităților educaționale pentru elaborarea programelor kinetice de recuperare

Unitățile educaționale în procesul tratamentului kinetic		Etapa I, min (%)	Etapa a II-a, min (%)	Etapa a III-a, min (%)	Total pe program, min (%)
Exerciții de pregătire fizică	a	22 (18,33%)	48 (20%)	36 (15%)	106 (17,67%)
Tehnici de biofeedback stabilografic	a	24 (20%)	40 (16,67%)	64 (26,67%)	128 (21,33%)
Exerciții și tehnici de însușire a controlului, echilibrului și coordonării	a	24 (20%)	56 (23,33%)	32 (13,33%)	112 (18,67%)
	b	70 (33,33%)	140 (33,33%)	140 (33,33%)	350 (33,33%)
Activități utilitare	a	46 (38,33%)	72 (30%)	72 (30%)	190 (31,67)
	b	140 (66,67%)	210 (50%)	210 (50%)	560 (53,33%)
Mers și variante de mers	a		16 (6,67%)	28 (11,67%)	44 (7,33%)
	b		70 (16,67%)	70 (16,67%)	140 (13,33%)
Exerciții de respirație și revenire	a	4 (3,33%)	8 (3,33%)	8 (3,33%)	20 (3,33%)
Total pe etape, min	a	120 min	240 min	240 min	600 min
	b	210 min	420 min	420 min	1050 min

Legendă: a – lucrul individual; b – lucrul independent

Tabelul 1.3

Prezentarea datelor statistice a scalelor clinice de evaluare funcțională a pacienților încadrați în studiu la internare (n = 50)

Scale clinice funcționale (puncte)	Grupa experimentală	Grupa martor	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Fugl-Meyer	77,2±1,70	74,8±2,47	0,80	>0,05
Barthel	57,7±1,74	56,89±1,56	0,34	>0,05
Ashworth	2,0±0,17	1,9±0,14	0,45	>0,05
Rivermed	5,9±0,34	5,81±0,42	0,16	>0,05

remarca că ambele grupe incluse în studiu la internare au fost omogene.

După efectuarea tratamentului chirurgical la pacienții grupei experimentale, putem evidenția diferențe statistice semnificative la 2 teste dintre cele 4 realizate de noi în această cercetare în comparație cu pacienții grupei martor. Punctajul obținut de grupa martor la testul „Barthel” este semnificativ mai mic (64,6±1,79) în comparație cu punctajul acumulat de grupa experimentală (52,8±1,42), ceea ce evidențiază

o creștere importantă a dinamicii indicilor funcționali (Tabelul 1.4). Rezultatele testului „Rivermed”, la fel au prezentat acumularea unui punctaj mai mare pentru grupa experimentală (7,4±0,37) în comparație cu datele evidențiate de grupa martor (5,7±0,43). La testele „Fugl-Meyer” și „Ashworth”, ambele grupe luate în studiu nu au evidențiat diferențe statistice semnificative după efectuarea intervenției chirurgicale, unde P>0,05 (Figura 1.2).

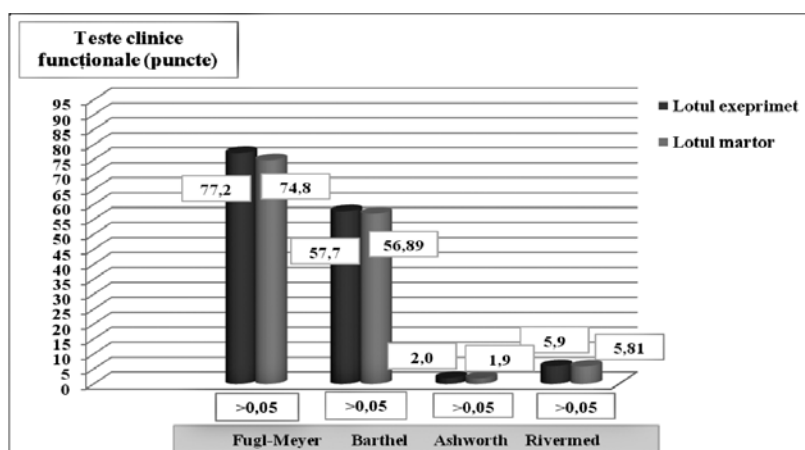


Fig. 1.1. Evoluția scalelor clinice de evaluare funcțională a pacienților grupei experimentale și a grupei martor la internare

Tabelul 1.4

Prezentarea datelor statistice a scalelor clinice de evaluare funcțională a pacienților încadrați în studiu după tratamentul chirurgical (n = 50)

Scale clinice funcționale (puncte)	Grupa experimet	Grupa martor	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Fugl-Meyer	81,8±1,74	77,8±2,49	1,31	>0,05
Barthel	64,6±1,79	52,8±1,42	5,16	<0,001
Ashworth	1,5±0,19	1,4±0,12	0,44	>0,05
Rivermed	7,4±0,37	5,7±0,43	2,99	<0,01

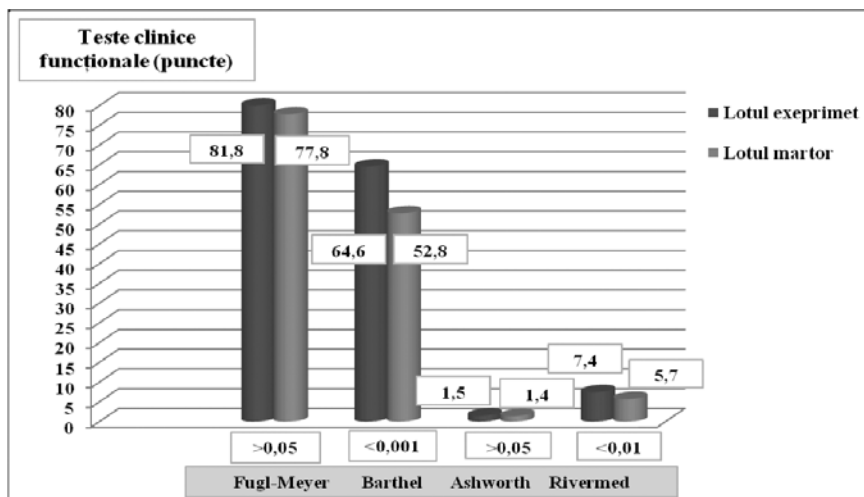


Fig. 1.2. Evoluția scalelor clinice de evaluare funcțională a pacienților grupei experimentale și a grupei martor după tratamentul chirurgical

Atât grupa experimentală, care a dispus de tratament chirurgical, cât și grupa martor căreia i s-a administrat tratament medicamentos, au prezentat rezultate mai bune în comparație cu datele acumulate până la internare. Însă, dacă să comparăm rezultatele punctajului scalelor clinice de evaluare dintre grupe, putem remarca o diferență statistică semnificativă la majoritatea parametrilor pentru grupa experimentală (Figura 1.3). Astfel, remarcăm îmbunătățirea proceselor psihomotrice în timpul executării activităților utilitare prin sporirea punctajului scalelor „Fugl-Meyer”, „Barthel” și „Rivermed”. Analiza valorilor înregistrate la testul „Ashworth”, grupele luate în studiu nu au prezentat diferențe statistice semnificative, pentru grupa experimentală au constituit 1,4±0,18, iar pentru grupa martor – 1,5±0,10 (Tabelul 1.5).

Pentru analiza evoluției proceselor psihomotrice în procesul de recuperare funcțională după efectuarea tratamentului chirurgical realizat de noi la pacienții cu AVC ischemic, am evaluat grupele cercetate la o perioadă de 6 luni de la intervenția endarterectomiei carotidiene. Evoluția datelor testelor efectuate la ambele grupe în această perioadă au evidențiat o dinamică pozitivă, însă pentru grupa experimentală valorile înregistrate la testul „Fugl-Meyer” au constituit 90,8±1,88, iar pentru grupa martor – 81,5±2,49; la testul „Barthel” pentru grupa experimentală 75,9±1,56, iar pentru grupa martor – 58,6±1,43; la testul „Ashworth” pentru grupa experimentală 1,1±0,17, iar pentru grupa martor – 2,1±0,16; la testul „Rivermed” pentru grupa experimentală 9,5±0,43, iar pentru grupa martor – 6,7±0,45 (Tabelul 1.6). Diferența statistică

Tabelul 1.5

Prezentarea datelor statistice a scalelor clinice de evaluare funcțională a pacienților încadrați în studiu după 1 lună de la tratamentul chirurgical (n = 50)

Scale clinice funcționale (puncte)	Grupa experimet	Grupa martor	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Fugl-Meyer	86,5±1,76	79,5±2,49	2,29	<0,05
Barthel	70,6±1,74	56,8±1,43	6,12	<0,001
Ashworth	1,4±0,18	1,5±0,10	0,48	>0,05
Rivermed	8,5±0,39	6,2±0,43	3,96	<0,001

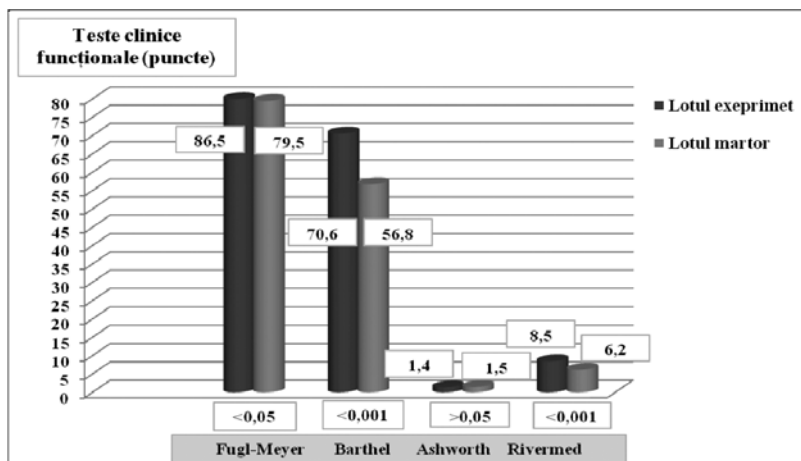


Fig. 1.3. Evoluția scalelor clinice de evaluare funcțională a pacienților grupei experimentale și a grupei martor după 1 lună de la tratamentul chirurgical

dintre grupe la testele „Barthel”, „Ashworth ” și „Rivermed” au evidențiat $P < 0,001$, iar pentru testul „Fugl-Meyer” diferența a constituit – $P < 0,01$ (Figura 1.4). Aceste date evidențiază sporirea independenței funcționale, îmbunătățirea sensibilității, creșterea prehensiunii membrului superior și scăderea hipertonusului muscular.

Dacă comparăm datele rezultatelor testelor clinice dintre grupa experimentală și grupa martor din Figura 1.5 și 1.6, putem observa o dinamică pozitivă mai

pronunțată pentru pacienții care li s-a oferit tratament chirurgical după 12 luni și 18 luni de la efectuarea testărilor inițiale, ceea ce indică diferență statistică – $P < 0,001$ (Tabelele 1.7 și 1.8).

Analizând evoluția datelor testelor „Fugl-Meyer”, „Barthel”, „Rivermed” și „Ashword”, putem conchide că efectuarea tratamentului chirurgical la pacienții cu patologie stenoizantă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic influențează pozitiv asupra procesului de recuperare

Tabelul 1.6

Prezentarea datelor statistice a testelor clinice de evaluare funcțională a pacienților încadrați în studiu după 6 luni de la tratamentul chirurgical (n = 50)

Scale clinice funcționale (puncte)	Grupa exepriemet	Grupa martor	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Fugl-Meyer	90,8±1,88	81,5±2,49	2,98	<0,01
Barthel	75,9±1,56	58,6±1,43	8,17	<0,001
Ashworth	1,1±0,17	2,1±0,16	4,28	<0,001
Rivermed	9,5±0,43	6,7±0,45	4,49	<0,001

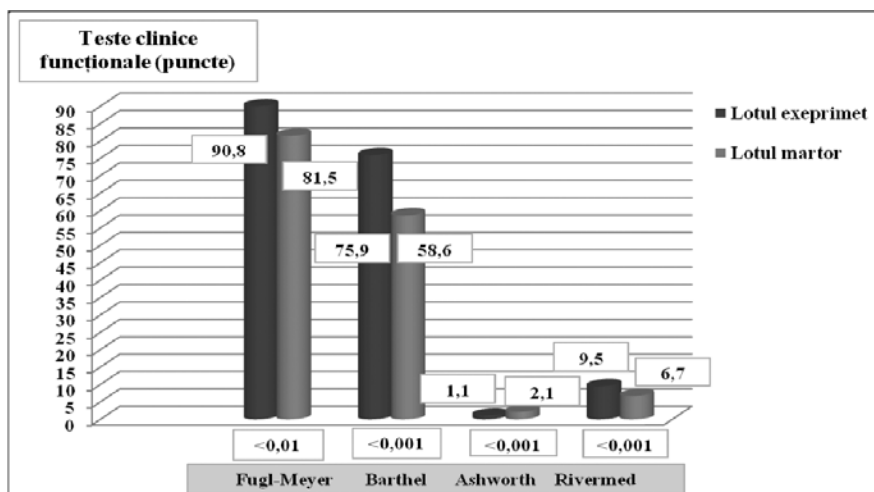


Fig. 1.4. Evoluția testelor clinice de evaluare funcțională la pacienții grupei experimentale și a grupei martor după 6 luni de la tratamentul chirurgical

Tabelul 1.7

Prezentarea datelor statistice a testelor clinice de evaluare funcțională la pacienții încadrați în studiu după 12 luni de la tratamentul chirurgical (n = 50)

Scale clinice funcționale (puncte)	Grupa experiment	Grupa martor	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Fugl-Meyer	94,2±1,89	82,3±2,47	3,82	<0,001
Barthel	82,3±1,35	61,2±1,39	10,88	<0,001
Ashworth	0,9±0,14	2,5±0,10	9,29	<0,001
Rivermed	10,5±0,42	7,3±0,42	5,38	<0,001

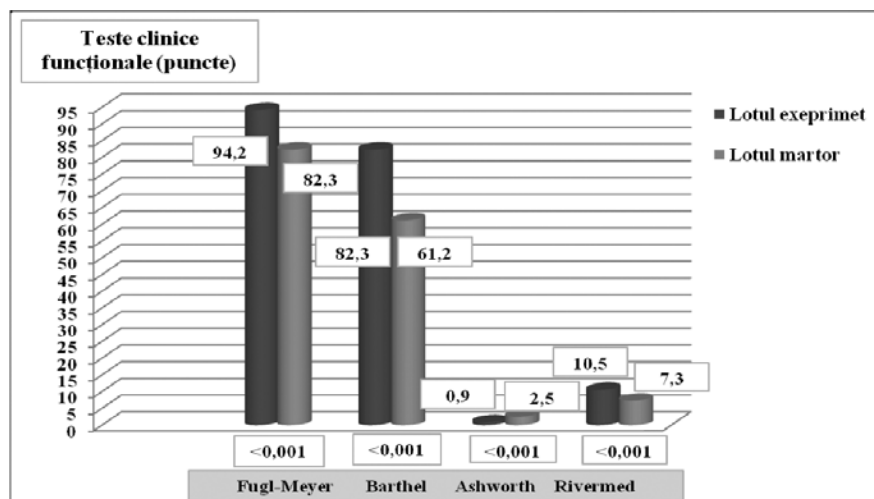


Fig. 1.5. Evoluția testelor clinice de evaluare funcțională la pacienții grupei experimentale și a grupei martor după 12 luni de la tratamentul chirurgical

Tabelul 1.8

Prezentarea datelor statistice a testelor clinice de evaluare funcțională a pacienților încadrați în studiu după 18 luni de la tratamentul chirurgical (n = 50)

Scale clinice funcționale (puncte)	Grupa experiment	Grupa martor	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Fugl-Meyer	94,3±1,76	83,3±2,47	3,62	<0,001
Barthel	86,9±1,29	62,2±1,43	12,82	<0,001
Ashworth	0,8±0,14	2,6±0,14	9,09	<0,001
Rivermed	10,6±0,46	7,9±0,45	4,19	<0,001

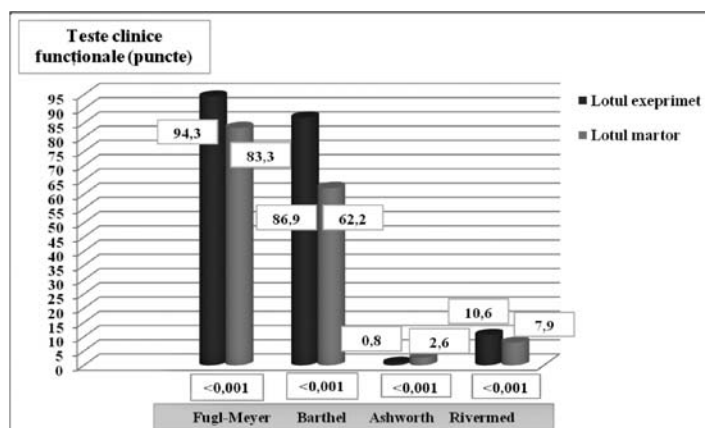


Fig. 1.6. Evoluția testelor clinice de evaluare funcțională la pacienții grupei experimentale și a grupei martor după 18 luni de la tratamentul chirurgical

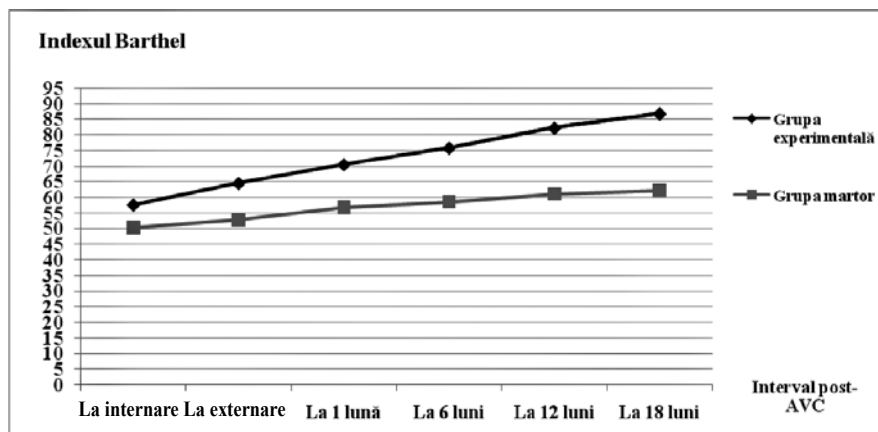


Fig. 1.7. Evoluția scorului Barthel în funcție de intervalul post-AVC ischemic constituit la pacienții grupei experimentale și martor

a capacităților psihomotrice reduse sau pierdute, fapt confirmat prin evoluția valorilor cantitative și diferențele statistice înregistrate.

Cel mai important test ce arată independența funcțională este testul „Barthel”, care a evidențiat recuperare ambelor grupe luate în studiu. Însă, dacă analizăm rezultatele datelor testului, vom observa o diferență mai importantă a evoluției de refacere pe parcursul întregii perioade testate de noi la grupa experimentală în comparație cu grupa martor. Punctajul acumulat de grupa experimentală fiind între 57 și 89 de puncte, ceea ce demonstrează eficacitatea tratamentului chirurgical la pacienții cu patologie stenoizantă a arterelor bazinului carotidian. La grupa martor putem urmări o dinamică constantă, fără creșteri semnificative ale evoluției punctajului, pacienții acumulând între 56 și 62 de puncte pe parcursul a 18 luni de la inițierea tratamentului (Figura 1.7).

Astfel, putem conchide că, pacienții cu patologie stenoizantă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic, care au fost operați se recuperează într-o perioadă mai scurtă și deplină în comparație cu pacienții care au fost tratați doar medicamentos.

Concluzii

Datele statistice prezentate mai sus sunt rezultatele analizei comparative a valorilor înregistrate prin teste clinice de evaluare funcțională pe parcursul a 18 luni, dintre pacienții care au fost operați și cei care au primit tratament medicamentos. Ca rezultat al experimentului desfășurat, putem remarca eficacitatea endarterectomiei carotidiene la pacienții cu patologie stenoizantă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic prin:

- creșterea rezultatelor performanțelor fizice atât în membrul superior, cât și în membrul inferior, precum și a gradului de expresie a tulburărilor de sensi-

bilitate, de la 77,2 la 94,3 de puncte, date confirmate de testul „Fugl-Meyer”;

- scăderea tonusului muscular în membrele paretice, fapt reflectat de testul „Ashworth”, unde punctajul la internare a constituit 1,5, iar după 18 luni de la tratamentul chirurgical 0,8 puncte;

- recuperarea deprinderilor motrice în timpul executării unor activități funcționale în membrul superior afectat, confirmarea datelor sunt evidențiate prin dinamica rezultatelor punctajului acumulat la testul „Riverme”, de la 5,9 la 10,6 puncte;

- analiza rezultatelor în recuperarea activităților cotidiene a scos în evidență o creștere a independenței funcționale prin valorile testului „Barthel” de la 57,7 la 86,9 puncte;

- totodată putem remarca că, pacienții cu patologie stenoizantă a arterelor bazinului carotidian cu accident vascular cerebral ischemic, care au fost operați s-au recuperat într-o perioadă mai scurtă și deplină în comparație cu pacienții care au fost tratați doar medicamentos.

Bibliografie

1. Agapie E., Danail S., Pascal O. *Recuperarea controlului postural la persoanele după accident vascular cerebral în baza programei de kinetoterapie cu efecte de transfer funcțional*. Chișinău: USEFS, 2010. 120 p.
2. Cojocari D., Agapie E., Pascal O., Danail S. *Recuperarea coordonării și a echilibrului în activitățile psihomotrice de bază la persoanele după accident vascular cerebral prin tehnici de biofeedback stabilografic*. Chișinău: USEFS, 2013. 180 p.
3. Cordun M. *Kinantropometrie*. București: Press, 2009, p. 185-237.
4. Onose G. *Recuperare, medicină fizică și balneoclimatologie. Noțiuni de bază și actualități*. Volumul I. București: Medicală, 2008, p. 105-237.
5. Onose G., Pădure L. *Compendium de neuroreabilitare*. București: Universitatea Carol Davila, 2008, p. 219-243.

6. Protocol clinic național „Accidentul vascular cerebral ischemic”. Aprobat de Consiliul de Experți al MS, proces-verbal nr.4, din 15.07.2008.

7. Protocol clinic național „Reabilitarea medicală a bolnavului cu accident vascular cerebral”. Aprobat de Consiliul de Experți al MS, proces-verbal nr.4, din 06.12.2012.

8. Sbenghe T. *Bazele teoretice și practice ale kinetoterapiei*. București: Medicinală, 1999, p. 249-283.

9. Ашмарин Б.А. *Теория и методика педагогических исследований в физическом воспитании*. Москва: Физкультура и спорт, 1974, с. 223.

10. Бернштейн Н.А. *Физиология движений и активность*. Москва: Наука, 1990, с. 121-160.

11. Гордеева Н.А., Зинченко В.П. *Функциональная структура действия*. Москва: МГУ, 1982, с. 41-84.

12. Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л. *Регуляция позы человека*. Москва: Наука, 1965, с. 5 -13.

ASIMETRIA VENTRICULARĂ CEREBRALĂ ȘI RELAȚIA EI CU MIGRENA CRONICĂ

**L.Rotaru¹ – doctor în științe medicale, cercetător științific superior,
Laboratorul Neurologie Funcțională,**

**I.Moldovanu^{1,2} – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,
coordonator științific Laboratorul Neurologie Funcțională,**

S.Odobescu¹ – doctor habilitat în științe medicale, șef Laboratorul Neurologie Funcțională,

V.Cozac¹ – doctorand INN,

V.Rotaru³ – doctor în științe medicale, conferențiar universitar,

O.Grosu¹ – cercetător științific stagiar Laboratorul Neurologie Funcțională,

D.Concescu¹ – doctorand INN,

T.Loza¹ – doctorand INN,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie,

³USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Fiziologia Omului

Rezumat

Conform unor studii, asimetria ventriculară este frecventă la pacienții cu cefalei primare, iar la subiecții cu asimetrie ventriculară cel mai frecvent simptom este cefaleea. Studiul curent a constatat că la pacienții cu migrenă cronică evaluați, asimetria ventriculilor laterali a fost ușoară în 35.48%, moderată – în 32.26% și severă – în 32.26% cazuri. Creșterea gradului de asimetrie a ventriculilor laterali (ușoară-moderată-severă) la pacienții cu migrenă cronică s-a asociat cu descreșterea indicilor ventriculo-cerebrali și mai frecventă a fost lărgirea laterală dreapta.

Cuvinte-cheie: migrena cronică, asimetria ventriculară

Summary

According to some studies, ventricular asymmetry is common in patients with primary headache, and in subjects with ventricular asymmetry the most common symptom is headache. Current study found that in evaluated patients with chronic migraine, asymmetry of the lateral ventricles was mild in 35.48%, moderate - in 32.26% and severe - in 32.26% cases. Increasing of the lateral ventricles asymmetry (mild-moderate-severe) in patients with chronic migraine was associated with decreased ventricular-brain ratios and more common the right side was widening.

Key words: chronic migraine, ventricular asymmetry

Резюме

По данным некоторых исследований, желудочковая асимметрия часто встречается у пациентов с первичной головной болью, и у пациентов с желудочковой асимметрией наиболее распространенным симптомом является головная боль. Текущее исследование показало, что у исследованных пациентов с хронической мигренью асимметрия боковых желудочков была легкой 35,48%, умеренной - в 32,26% и тяжелой - в 32,26% случаев. Увеличение асимметрии боковых желудочков (мягкий или умеренной и тяжелой) у пациентов с хронической мигренью ассоциировалась со снижением желудочко-мозговых индексов и чаще расширялся правый желудочек.

Ключевые слова: хроническая мигрень, желудочковая асимметрия

Introducere. Asimetria ventriculilor laterali (AVL) este un fenomen imagistic așteptat în caz de procese patologice asociate cu: (1) hipo-/atrofia anumitor structuri periventriculare (bola Parkinson, Alzheimer, schizofrenie, epilepsie, depresie severă, deficit de atenție, autism infantil, anorexia nervoasă, boala Tourette etc.), precum și (2) diminuarea densității anumitor arii cerebrale (istoric de traumatism craniocerebral major, accidente cerebrovasculare, alcoolism cronic, chimioterapie, epilepsie tratată cu ACTH, hipertensiune arterială, diabet zaharat etc.). În lipsa condițiilor patologice expuse mai sus, AVL reprezintă o modificare intrigantă, relativ comună, cu o etiologie obscură.

Studiile neuroimagistice din ultimii zece ani stipulează că 12-60% din pacienții cu cefalei primare se prezintă cu anumite modificări cerebrale imagistice comorbide "benigne" [7, 8, 24, 25]. Asimetria ventriculilor laterali (AVL) la nivelul coarnelor frontale este una din ele și reprezintă o comorbiditate frecventă a cefaleelor non-acute (care cuprind cefaleele primare, inclusiv migrena). AVL se înregistrează la 10 - 90% din pacienții cu cefaleei primare [1, 2, 3, 7, 8, 14, 24, 25], cifre duble față de prezența acestui fenomen la persoanele convențional sănătoase [7, 8, 14, 24, 25]. Astfel, există studii care constată prezența asimetriei ventriculare la pacienții cu cefalei primare, precum și studii care stipulează că la subiecții cu asimetrie ventriculară cel mai frecvent simptom este cefaleea [7, 14].

Scopul studiului a fost constatarea prezenței asimetriei ventriculare cerebrale la pacienții cu migrenă cronică și studierea indicilor ventriculo-cerebrali și a predominanței dimensionale a unuia din ventriculii cerebrali laterali în funcție de gradul asimetriei ventriculare la pacienții cu migrenă cronică.

Material și metode. Din cei 124 subiecți cercețați, 106 (85.5%) au fost femei și 18 - bărbați (14.5%), raportul femei : bărbați constituind 6:1. Vârsta medie a lor a constituit 36.56 ± 1.09 ani, cu limitele de 16 și 60 ani. Pacienții cu vârsta mai mare de 60 ani au fost excluși din studiu, în baza evidențelor neuroimagistice publicate anterior despre dezvoltarea unor modificări atrofile cerebrale corticale și centrale după această vârstă [5]. Mâna dominantă raportată de către pacienți a fost: dreapta – la 111 pacienți (89.52%) și stânga – la 12 pacienți (9.68%). Un singur pacient (0.81%) s-a declarat ambidextru.

Criterii de includere în studiu:

1. Diagnostic pozitiv de migrenă cronică conform criteriilor CITC-IIR (2006).
2. Vârsta pacienților 16 - 60 de ani.
3. Pacienți cooperanți.

Criterii de excludere din studiu:

1. Situații clinice implicate în cronicizarea cefaleei (la momentul evaluării sau în antecedente): traumatism craniocerebral major, feccțiuni ale glandei tiroide (valori patologice ale hormonilor tiroidieni T3, T4, TSH), abuz de cafea (≥ 6 cănuțe/zi), obezitate (IMC > 29.9 kg/m²), tulburări de somn exprimate (Indicele Calității Somnului Pittsburgh (PSQI) > 15 p).

2. Situații clinice implicate în apariția asimetriei cerebrale și ventriculare: depresie moderată și severă (scor Beck ≥ 8 p.), boli neurodegenerative (examenul clinic, anamneza), degenerare microvasculară (hiperintensități nespecifice IRM), diabet zaharat, alte boli neuroendocrine (incl. Cushing: anamneza/diagnosticată), hipertensiunea arterială \geq gr. II (în baza agendei TA), alcoolismul cronic (din spusele pacientului), epilepsie (anamnestic detaliat al evenimentelor paroxistice motorii, senzitive, senzoriale, comportamentale, indici patologici ai paroxisticității, activitate electroencefalografică patologică localizată).

3. Tratament îndelungat (> 1 lună) cu corticosteroizi.

4. Istoric de accidente cerebrovasculare.

5. Post-chimioterapie.

6. Alte modificări neuroimagistice decât asimetria ventriculilor cerebrali laterali.

7. Boli somatice acute sau în stadiu de acutizare.

Pacienții au fost investigați prin IRM cerebrală 1.5 Tesla. Delimitarea pacienților în grupuri de studiu s-a efectuat conform raportului diametrului mai mare către cel mai mic al coarnelor frontale (RD) [132]. Pentru toți pacienții investigați neuroimagistic au fost calculați și indicii asimetriei (IA) ventriculare conform formulei: $(D-d)/0.5X(D+d)$ [118], unde „D” este diametrul cornului frontal mai mare, iar „d” - diametrul cornului frontal mai mic. Diagnosticul diferențial cu hidrocefalia unilaterală a fost efectuat prin intermediul a trei indici ventriculo-cerebrali: indicele cornului frontal (ICF); indicele bicaudat (IBC); indicele Evans (IE). Pacienții care au avut ICF ≥ 0.40 , IBC ≥ 0.17 și IE ≥ 0.30 , inclusiv valori limitrofe, au fost calificați drept pacienți cu hidrocefalee unilaterală [14] și au fost excluși din studiul ulterior. Conform datelor literaturii de specialitate [14], gradele AVL au fost determinate de raportul D/d după cum urmează: **MC - AVL** - D/d = 1.00 - 1.24; **MC+AVL ușoară** - D/d = 1.25 - 1.99; **MC+AVL moderată** - D/d = 2.00 - 2.99 și **MC+AVL severă** - D/d ≥ 3.00 .

Rezultate. Lotul martor a fost constituit de pacienții cu migrenă cronică și un raport al diametrelor coarnelor frontale (RD) de 1.00-1.24. Această delimitare a asimetriei ventriculare minimale/fiziologice specifice grupului MC - AVL a fost făcută în baza evidențelor neuroimagistice publicate anterior despre

asimetriile ventriculare lineare și volumetrice ale subiecților sănătoși [5]. Cei 62 de pacienți cu MC și AVL s-au distribuit în grupuri conform gradului asimetriei ventriculare după cum urmează: MC+AVL ușoară – 22 (35.48%), MC+AVL moderată – 20 (32.26%) și MC+AVL severă – 20 (32.26%) (Figura 1).

Examinând criteriul de lateralitate a ventriculului mai mare în fiecare grup de studiu în parte, au fost stabilite următoarele date:

Lateralitatea ventriculului mai mare	MC+AVL ușoară, (n=22)	MC+AVL moderată, (n=20)	MC+AVL severă, (n=20)
S>D	9 (40.9%)	7 (35.0%)	5 (25.0%)
D>S	13 (59.1)	13 (65.0)	15 (75.0)

Analizând cifrele obținute mai sus, constatăm că la pacienții cu MC, prezența AVL se asociază cu lărgirea mai frecventă a ventriculului lateral drept.

Frecvența superiorității dimensionale a ventriculului lateral drept a crescut gradual, odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară (Figura 2).

Măsurările indicilor ventriculo-cerebrali (Indicele Cornului Frontal (ICF), Indicele Caudat (IC) și Indicele Evans (IE) au permis excluderea din studiu a pacienților cu hidrocefalee. În plus, ei au permis determinarea unor diferențe în grupele de studiu (Tabelul 1).

Din datele expuse în tabel este sesizată o descreștere a valorilor indicilor ventriculo-cerebrali.

Discuții. Asimetria ventriculilor laterali este una din comorbiditățile neuroimagistice frecvent întâlnite la pacienții cu cefalee primară, inclusiv migrenă [7, 15, 19, 21, 25]. Unul din studiile ce a comparat volumele medii ale ventriculilor laterali în întregime la subiecții sănătoși a constatat o diferență dreapta/stânga de circa 9.1% (15.84 ± 7.97 vs. 14.52 ± 6.93 mm³)

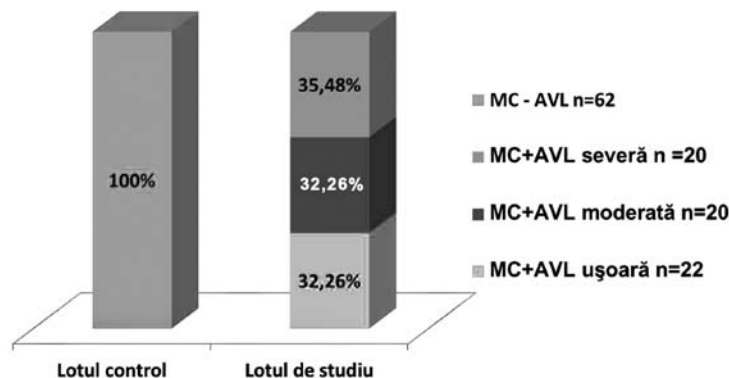


Fig. 1. Distribuția pacienților din lotul de studiu conform gradului asimetriei ventriculare (%)

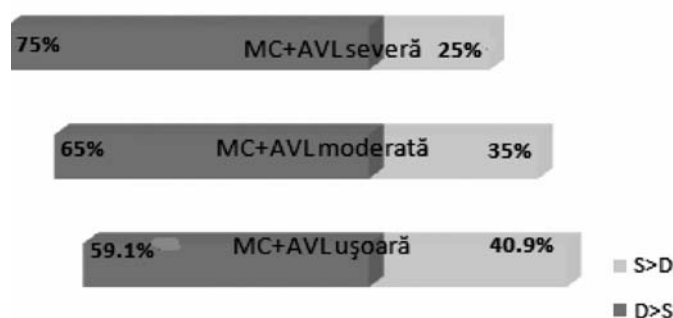


Fig. 2. Frecvența (în %) distribuției superiorității dimensionale a ventriculilor laterali în funcție de gradul asimetriei ventriculare

Tabelul 1

Indicii ventriculo-cerebrali ai pacienților cu migrenă cronică și diferite grade de asimetrie ventriculară

Parametrii	MC - AVL n=62	MC+AVL ușoară n=22	MC+AVL moderată n=20	MC+AVL severă n=20
Indicele cornului frontal (ICF)	0.30±0.02	0.29±0.005*	0.28±0.004**	0.29±0.005*
Indicele bicaudat (IB)	0.12±0.002	0.10±0.003**	0.10±0.004**	0.09±0.003***
Indicele Evans (IE)	0.25±0.002	0.24±0.005	0.24±0.003*	0.24±0.003*

Notă: * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 în comparație cu lotul MC - AVL.

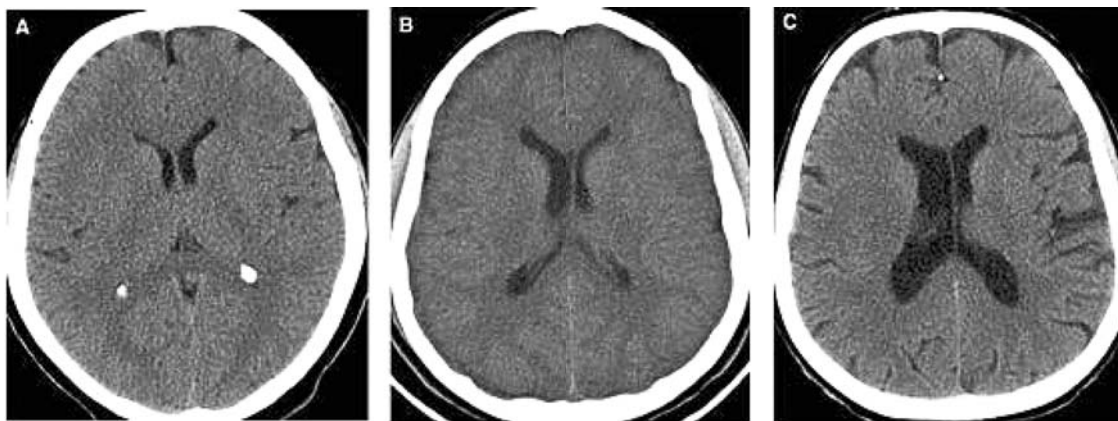


Fig. 3. Exemple de asimetrie ventriculară ușoară (A), moderată (B) și severă (C) din: Kiroglu Y. et al. Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology? *Surg Radiol Anat* 2008, 30:249–255

[11]. Alte studii au constatat diferențe volumetrice de circa 17% pentru coarnele occipitale ($4070 \pm 480 \text{ mm}^3$ vs. $3475 \pm 334 \text{ mm}^3$; $p < 0.05$) [23], și de 18.19-24.96% pentru coarnele temporale ($0.15\text{-}0.25 \text{ cm}^3$ din stânga vs. $0.17\text{-}0.27 \text{ cm}^3$ din dreapta) [5]. Pentru coarnele frontale, studiul CT efectuat de Kiroglu et al., nu a definit un grad „fiziologic” de asimetrie ventriculară, definind asimetria ușoară printr-un raport al diametrului cornului frontal mai mare către cel mai mic de până la 1:2, asimetria moderată – printr-un raport de până la 1:3 și asimetria severă – printr-un raport de peste 1:3 [14] (Figura 3).

Pacienți cu MC și AVL s-au distribuit în grupuri conform gradului asimetriei ventriculare după cum urmează: MC+AVL ușoară – 22 (35.48%), MC+AVL moderată – 20 (32.26%) și MC+AVL severă – 20 (32.26%) (Figura 1). Acest rezultat este comparabil cu cel al altui studiu al asimetriei coarnelor frontale ale ventriculilor laterali. La evaluarea a 170 de cazuri consecutive de asimetrie ventriculară, determinată prin tomografie computerizată cerebrală, Kiroglu et al., au semnalat prezența asimetriei severe la 16.5% pacienți, a celei moderate la 26.5% și a celei ușoare la 57.0% din subiecții cercetați [14]. Diferențele procentuale ale studiului curent ar putea fi explicate prin designul studiului și includerea în cercetare doar a pacienților cu migrenă cronică, pe când în studiul citat mai sus au fost incluși pacienți cu diferite frecvențe ale sindromului cefalgic, precum și pacienți cu alte stări patologice (vertij, diminuarea auzului, tulburări nespecificate de vedere, etc.). Totuși, cel mai frecvent simptom al pacienților din studiul efectuat de Kiroglu et al. a fost cefaleea (61.7%), frecvența asimetriei semnificative (moderată+severă) fiind de 43% [14]. În studiul curent al pacienților cu migrenă cronică asimetria ventriculară semnificativă (AVL moderată + AVL severă) a fost stabilită la 64.5% din subiecții cercetați.

Datele altor studii ale prevalenței asimetriei ventriculare (fără precizarea gradului) la pacienții cu cefalee primară o estimează de la 1 la 60% cazuri [7, 15, 19, 21, 25]. Conform datelor despre dimensiunile ventriculilor laterali în populația generală, la circa 70% din subiecții convențional sănătoși ventriculul lateral stâng prevalează dimensional asupra celui drept [23]. Totuși, datele obținute în studiul curent nu pot fi comparate cu cele populaționale, în studiu fiind incluși doar pacienți cu MC și accese severe. Din alt punct de vedere, reieșind din frecvența înaltă a cefaleelor primare (51% din populația Europei [22]), din loturile populaționale în care au fost efectuate măsurări lineare și volumetrice ale sistemului ventricular nu poate fi exclusă prezența și a unor pacienți cu cefalee primare episodice, inclusiv migrenă. Din lipsa informației despre tipul exact al presupuselor cefalee episodice și prevalența lor, nu pot fi făcute concluzii certe.

Examinând criteriul de lateralitate a ventriculului mai mare în fiecare grup de studiu în parte, s-a stabilit că la pacienții cu MC, prezența AVL se asociază cu lărgirea mai frecventă a ventriculului lateral drept. Frecvența superiorității dimensionale a ventriculului lateral drept a crescut gradual, odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară (Figura 2).

Măsurările indicilor ventriculo-cerebrali (Indicele Cornului Frontal (ICF), Indicele Caudat (IC) și Indicele Evans (IE) au permis excluderea din studiu a pacienților cu hidrocefalee. În plus, ei au permis determinarea unor diferențe în grupele de studiu – o descreștere a valorilor indicilor ventriculo-cerebrali. Deci, la pacienții studiului curent odată cu creșterea gradului AVL nu s-a constatat o lărgire a întregului sistem ventricular, ci doar a unuia din ventriculii laterali.

De menționat, că în proxima vecinătate a ventriculilor laterali se află structuri limbice specifice și

circuitele creierului anterior (corpul calos, cortexul cingulat, regiuni prefrontale, hipocampul, amigdala, talamusul și striatul), iar asimetria ventriculară însoțește o serie de patologii, în a căror patofiziologie sunt implicați ganglionii bazali și structurile limbice (hipocampul, amigdala). Asimetria ventriculilor cerebrali s-ar putea să fie direct conectată cu asimetria emisferelor, care rezidă din diferențe neurochimice, micro- și macrostructurale, precum și funcționale. Deși, au fost investigate numeroase corelații, totuși mecanismul de apariție a asimetriei ventriculilor laterali rămâne incert. Deoarece diferențele anatomice sunt prezente la naștere, a fost presupusă baza genetică a lor.

Factorii genetici implicați în defectul de „lateralizare” al structurilor cerebrale la etapa embriogenezei. Lateralizarea dreapta/stânga este un proces embriologic fiziologic, în rezultatul căruia visceralele se dispun asimetric [17]. Există puține informații despre cum apar diferențele în partea dreaptă și stângă a creierului la diferite specii sau care sunt mecanismele dezvoltării asimetrice a lui. Totuși, se cunoaște că creierul vertebratelor se dezvoltă din tubul neural perfect simetric, iar în continuare manifestă asimetrie profundă, atât anatomice, cât și funcționale [6]. Cel mai consistent mecanism implicat în lateralizarea dreapta/stânga este expresia asimetrică a genelor *cyclops*, *nodal*, *lefty*, *antivin*, *pitx2* în mezodermul plat lateral, diencefalul dorsal și creierul anterior [20] – gene exprimate specific pe partea stângă la toate vertebratele. În mod tipic, lateralizarea defectuoasă a viscerelor, indusă de mutageni, se corijează în timpul gastrulației, pe când lateralizarea defectuoasă a diencefalului persistă - deși morfologic creierul va fi normal, derivatele planșeului diencefalic dorsal vor fi malpoziționate.

Neuromediatorii sunt cei care se implică în dezvoltarea patternului funcțional/anatomic lateralizat dreapta/stânga, precum și în determinarea formelor în timpul embriogenezei. Experiențele embriologice au dovedit că devierile de la nivelul optimal al serotoninei sunt implicate în dezvoltarea anumitor defecte: deficiențe mezenchimale ale capului, procese hipoplastice maxilare și ale arcurilor mandibulare, malformații ale ochilor, hipoplazia creierului anterior, sau lipsa concreșterii mediane a septului pelucid, malformații ale măduvei spinării sau a coloanei vertebrale [12].

Analizând comorbiditățile structurale ale migrenei, putem constata o prevalență înaltă a foramenului oval persistent, chistului pineal, de rând cu asimetria ventriculară. Un element patofiziologic comun al celor trei modificări structurale este disfuncția serotoninergică. Ea fiind implicată în apariția defectelor septale

cardiace (cel mai lesne de diagnosticat), precum și a deplasării de la linia mediană a corpului pineal [4, 13, 16]. Odată ce serotonina este un reglator important al lateralizării în dezvoltarea precoce, orice deviație de la nivelul ei optimal, poate conduce la tulburări de lateralizare de divers grad [9]. În același timp, există dovezi, că neurotransmisia serotoninergică este compromisă în migrenă [10, 18]. În concluzie, se poate presupune că asimetria ventriculară și migrena ar putea avea o origine embriologică comună, între ele neexistând o relație de cauzalitate. O disfuncție serotoninergică ipotetic mai exprimată a subiecților la care migrena se asociază cu defecte de lateralizare ar putea explica evoluția nefavorabilă a acestei cefalei primare.

Concluzii

1. Printre comorbiditățile neuroimagistice “benigne” ale migrenei se numără frecvent asimetria ventriculilor cerebrali laterali.
2. La pacienții cu migrenă cronică și asimetrie a ventriculilor laterali aceasta a fost ușoară în 35.48%, moderată – în 32.26% și severă – în 32.26% cazuri.
3. Creșterea gradului de asimetrie a ventriculilor laterali (ușoară-moderată-severă) la pacienții cu migrenă cronică s-a asociat cu descreșterea indicilor ventriculo-cerebrali (ai cornului frontal, bicaudat și Evans), ceea ce denotă lipsa lărgirii întregului sistem ventricular la mărirea unuia din ventriculii laterali.
4. Majorarea gradului asimetriei ventriculare s-a asociat cu lărgirea mai frecventă a ventriculului lateral drept.
5. Disfuncția serotoninergică ipotetic mai exprimată a subiecților la care migrena se asociază cu asimetria ventriculară ar putea explica evoluția nefavorabilă a migrenei cronice.

Bibliografie

1. Rotaru L. *Asimetria ventriculară în cadrul asimetriei anatomice și funcționale a creierului*. Reviu al literaturii. În: *Medicină alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament*, Revistă Științifico-Practică, vol. 16, 2011, p. 58-66. 13.
2. Rotaru L. *Modificările neuroimagistice asociate migrenei*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2009, vol. 3(22), p. 34-38. 14
3. Rotaru L. ș.a. *Asimetria ventriculilor cerebrali laterali la pacienții cu migrenă cronică*. Studiu clinic și neuroimagistic. În: *Anale științifice* 2010, vol. 3 (XI), p. 448-453. 15.
4. Bar-Oz B. et al. *Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors*. În: *Clinical therapeutics*, 2007, vol. 29, p. 918-926. 34.
5. Blatter D.D. et al. *Quantitative Volumetric Analy-*

- sis of Brain MR: Normative Database Spanning 5 Decades of Life. In: AJNR Am J Neuroradiol, 1995, vol. 16, p. 241-251. 44.
6. Capdevila J. et al. *Mechanisms of left-right determination in vertebrates*. In: Cell, 2000, vol. 101, p. 9-21. 59.
 7. Chapparini L. et al. *Neuroimaging in chronic migraine*. In: Neurol Sci, 2010, vol. 31(S1), S19-S22. 62.
 8. Curter F.M., Black D.F. *Imaging Findings of Migraine*. In: Headache, 2006, vol. 46(7), p. 1095-1107. 68.
 9. Fukumoto T., Kema I.P., Levin M. *Serotonin signaling is a very early step in patterning of the left-right axis in chick and frog embryos*. In: Curr Biol, 2005, vol. 15, p. 794-803. 94.
 10. Hamel E. *Serotonin and migraine: biology and clinical implications*. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 1293-1300. 111.
 11. Jeong Y. et al. *Correlation of ventricular asymmetry with metabolic asymmetry in frontotemporal dementia*. In: J. Neuroradiol, 2005, vol. 32, p. 247-254. 118.
 12. Jurand A. *Malformations of the central nervous system induced by neurotropic drugs in mouse embryos*. In: Dev Growth Diff, 1980, vol. 22, p. 61-78. 122.
 13. Kaaro J. et al. *Is Migraine A Lateralisation Defect?* In: Neuroreport, 2008, vol. 19(13), p. 1351-1353. 123.
 14. Kiroglu Y. et al. *Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology?* In: Surg Radiol Anat, 2008, vol. 30, p. 249-255. 132.
 15. Lewis D.W., Dorbad D. *The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations*. In: Headache, 2000, vol. 40(8), p. 629-632. 150.
 16. Liang J.O. et al. *Asymmetric Nodal signaling in the zebrafish diencephalon positions the pineal organ*. In: Development, 2000, vol. 127, p. 5101-5112. 152.
 17. Previc F.H. *A general theory concerning the prenatal origins of cerebral lateralization in humans*. In: Psychological Review, 1991, vol. 98(3), p. 299-334. 189.
 18. Schuh-Hofer S. et al. *Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs*. In: J Neurol, 2007, vol. 254, p. 789-796. 212.
 19. Schwedt T.J. et al. *Factors Associated With The Prophylactic Effect of Placebo Injections in Subjects Enrolled in a Study of Botulinum Toxin For Migraine*. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 528-536. 215.
 20. Schweickert A. et al. *Pitx2 isoforms: involvement of Pitx2c but not Pitx2a or Pitx2b in vertebrate left-right asymmetry*. In: Mech Dev, 2000, vol. 90, p. 41-51. 216.
 21. Sempere P.A. et al. *Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache*. In: Cephalalgia, 2004, vol. 25, p. 30-35. 218.
 22. Stovner L.J. et al. *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. Review. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 193-210. 229.
 23. Toga A.W., Thompson P.M. *Mapping Brain Asymmetry*. Review Article. In: Nature Reviews Neuroscience, 2003, vol. 28, p. 32-53. 234.
 24. Tood J. et al. *Benign Imaging Abnormalities in children and adolescents with headache*. In: Headache, 2006, vol. 46, p. 387-398. 235.
 25. Tsushima Y., Edo K. *MR imaging in the evaluation of chronic or recurrent headache*. In: Radiology, 2005, vol. 235, p. 575-579. 237.

LARINGITA DE REFLUX: ASPECTE PATOGENETICE, DIAGNOSTICE ȘI DE MANAGEMENT

**Scutelnic Lilia – doctorand, catedra Otorinolaringologie,
Clinica Otorinolaringologie, IMSP SCM „Sf. Treime”**

e-mail: scutelnic_lilia@yahoo.com

Rezumat

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este considerată a fi o patologie asociată cu o varietate de semne și simptome laringiene într-ună singură noțiune - "laringita de reflux", și mai recent „reflux laringofaringean”. Cel mai probabil mecanism în declanșarea unui prejudiciu laringian și dezvoltarea simptomelor și semnelor locale iritative este secundară unui contact direct de acid și pepsină asupra mucoasei laringiene, deși studiile privind cauza și efectul dintre boala de reflux gastroesofagian și modificările laringiene sunt contradictorii. În același timp, nu s-a confirmat metoda cea mai eficientă în precizarea diagnosticului acestor pacienți. Tratamentul empiric al pacienților cu laringită de reflux s-a dovedit a fi eficace, deși, nici unul dintre studii nu au fost încă controlate.

Cuvinte-cheie: boala de reflux gastroesofagian, laringita de reflux, reflux laringofaringean

Summary: Reflux Laryngitis: pathogenetic aspects, diagnosis and management

Gastroesophageal reflux disease is felt to be associated with a variety of laryngeal conditions and symptoms of which "reflux laryngitis" is perhaps the most common. The most likely mechanism for laryngeal injury and symptoms is

secondary to direct acid and pepsin contact, although studies concerning the cause and effect between gastroesophageal reflux disease and laryngeal disorders are conflicting. Likewise, the most effective method to diagnose such patients is unclear. Empiric treatment of patients with reflux laryngitis has been shown to be effective though none of the studies are controlled.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux laryngitis, laryngopharyngeal reflux

Резюме: Рефлюкс ларингит: патогенетические аспекты, диагностика и лечение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) считается расстройством, связанное с различными признаками и симптомами гортани встретились в одно понятие - «Рефлюкс ларингит», а в последнее „Фаринголарингеальный рефлюкс». Скорее всего, механизм для запуска травмы гортани и развитие симптомов и признаков местного раздражения является вторичным по отношению к прямому контакту кислоты и пепсина на гортани слизистой. Хотя исследования причины – эффект в связи с гастроэзофагеальный рефлюксной болезни и изменений гортани противоречивы. В то же время, не подтверждается метод наиболее эффективным в диагностике этих пациентов. Эмпирическое лечение больных с рефлюкс ларингит доказала свою эффективность, хотя ни одно из исследований не контролируется.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс ларингит, фаринголарингеальный рефлюкс

Introducere

În ultimii ani, în literatura de specialitate modernă se acordă o atenție deosebită manifestărilor otorinolaringologice ale bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Aceste manifestări sunt incluse în grupul simptomelor extraesofagiene sau atipice ale BRGE, precum astmul, laringita, cardialgiile, tusea cronică, și altele [1,3].

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă boală cronică recidivantă caracterizată prin trecerea intermitentă sau permanentă a conținutului gastric în esofag, determinând un cortegiu de simptome: digestive, respiratorii și/sau neurocomportamentale sau absența oricăror acuze [2,3]. Datorită particularităților patogenetice și varietății semnelor clinice, se atrage o atenție sporită de către medici asupra bolii de reflux gastroesofagian fiind asociată nu numai cu tendința de creștere a frecvenței acestei patologii, dar, de asemenea, cu prezența unui număr crescut de manifestări din partea organelor sferei ORL [1,4,5].

Conform ultimelor studii, se estimează că 4 -10% din pacienții care se prezintă la medicul ORL cu simptome laringiene sunt legate de BRGE. Totodată, aproximativ 18 – 80% din laringite conice sunt cauzate de refluxul acid gastric [2,4,6,7].

Scopul lucrării: elucidarea mecanismelor clinico-patofiziologie ale refluxului gastroesofagian, cu implicarea nemijlocită al laringelui conform ultimelor date din literatură.

Discuții:

Dr. Coffin, în 1903, a fost unul dintre primii care asocia reflux gastroesofagian (RGE) cu alterările laringiene. El a presupus că “eructațiile gazelor din stomac” și hiperaciditatea sunt responsabile în apariția simptomelor ORL la mulți pacienți cu “catar nazal”, și a declarat că această problemă a fost trecută cu vede-

rea, deoarece mulți pacienți nu au avut simptome gastrointestinale [3,4,9]. Câțiva ani mai târziu, în 1968, Cherry și Margulies au raportat trei pacienți cu ulcere de contact ale laringelui și BRGE, diagnosticate prin studii cu bariu. Tratamentul cu antiacide, modificarea dietei și, ridicarea capului în timpul somnului au dus la rezolvarea acestor ulcere de contact. Ohman și colab. [2,7,8], în 1978 au folosit monitorizarea pH-ului timp de 24 de ore pentru a documenta BRGE la 43 bărbați, având în anamneză semne laringiene și, au menționat că 51% dintre pacienții lor au avut RGE anormal [4,5,7].

Refluxul laringofaringean (RLF) este acum un diagnostic comun în practică ORL, deși acceptarea bolii continuă să atragă numeroase controverse. Termenul a fost folosit pentru prima dată de Koufman în 1991. Acesta pentru prima dată a raportat că RLF este o entitate distinctă de BRGE clasică, întrucât diferă prin complexitatea de simptome, mecanisme fiziopatologice presupuse și sechelele fizice [3,5,8,9].

RLF diferă de boală clasică de reflux gastroesofagian (BRGE), din mai multe privințe. Reflux gastroesofagian (RGE) produce simptome clasice de arsuri la stomac și regurgitare, pe când RLF se poate prezenta cu un spectru variat de simptome faringo-laringiene.

Majoritatea pacienților cu laringită legate de LPR neagă simptome clasice de BRGE, mai ales arsurile la stomac (reflux silențios). Cel puțin 50% dintre pacienții cu RLF nu prezintă semne endoscopice de esofagită de reflux, iar severitatea esofagitei de reflux diagnosticată endoscopic nu prezice nivelul simptomelor și semnelor RLF [3,4,9].

În literatura de specialitate sunt specificați și alți termeni ai RLF care sunt denumite și sinonime și sunt enumerate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Sinonimele RLF

Laringita de reflux
Reflux laringian
Reflux gastrofaringian
Reflux faringo-esofagian
Reflux supraesofagian
Reflux extraesofagian
Reflux atipic
Reflux silențios

Mai mulți termeni au fost utilizați pentru a descrie LPR (Tabelul 1); refluxul laringofaringian este termenul ales de Academia Americană de ORL – Chirurgia capului și gâtului (AAO-HNS) din 2002.

Patogenie

RFL, ca entitate clinică, diferă de boala de reflux gastroesofagian (BRGE) prin faptul că deseori nu este însoțit de simptome clasice ca arsurile gastrice și regurgitație. Conform datelor din literatură, se estimează că 57% - 94% din pacienții cu laringită de reflux nu prezintă simptomele clasice ale BRGE (pirozis și regurgitație) [1,4,10].

Laringele este vulnerabil la refluxul gastric, astfel încât pacienții adesea se prezintă cu simptome laringiene în absența pirozisului și regurgitației. 60% din totalitatea pacienților cu semne și simptome de laringită cronică sunt cauzate de acțiunea refluxului gastroesofagian (RGE) [11,13,15].

Există patru bariere fiziologice de protecție ale tractului respirator superior de un prejudiciu de reflux gastric:

- sfincterul esofagian inferior,
- peristaltica esofagiană cu clearance-ul acidului,
- sfincterul esofagian superior,
- rezistența mucoasei laringiene.

Prima barieră anti-reflux o constituie **sfincterul esofagian inferior (SEI)** care constă din elemente musculare netede și împreună cu musculatura scheletică a diafragmei crurale formează *joncțiunea gastroesofagiană (JGE)*. De presiunea la acest nivel, care în mod normal este una negativă, depinde refluarea conținutului gastric în esofag sub acțiunea presiunii intraabdominale crescute.

SEI este un sfincter fiziologic definit ca fiind zona de 3-4 a musculaturii netede contractate tonic de la capătul distal al esofagului. Sfincterul se relaxează după înghițire pentru a permite trecerea alimentelor ingerate în stomac. Anatomic, zona corespunde cu porțiunea cea mai distală a esofagului și este de 2-3 ori mai groasă decât peretele esofagian proximal [15,17].

În mod normal, SEI menține o presiune restantă mai mare de 12 mmHg față de presiunea intragastrică,

ceea ce determină crearea unei bariere presionale ce se opune întoarcerii conținutului gastric în esofag [5,4,16].

Presiunea intragastrică este de 6-10 mm Hg, iar presiunea intratoracică variază între -6 și +10 mm Hg, în funcție de timpii respiratori, la această diferență de presiune refluxul gastroesofagian nu este posibil [14,18,19].

Deci, nu presiunea în sine a SEI are rol în prevenirea RGE, ci diferența dintre presiunea gastrică și cea esofagiană, așa-zisa „presiune de barieră“.

Când unda peristaltică plecată de la nivelul joncțiunii faringiene ajunge la nivelul sfincterului esofagian inferior se produce relaxarea acestuia, iar apoi tonusul sfincterului revine la nivelul său bazal. Relaxarea SEI care determină trecerea bolului alimentar are o durată de 5-10 secunde [16,18,19].

Relaxarea tranzitorie reprezintă mecanismul major de producere a RGE, în timp ce relaxarea bazală (de fond) a SEI constituie mecanismul minor de producere a refluxului gastroesofagian [11,17]. Relaxarea tranzitorie a SEI poate fi spontană și apare de obicei după mișcările peristaltice normale.

Studiile din literatură au încercat individualizarea unor factori responsabili de relaxările tranzitorii ale SEI, dar datele obținute sunt insuficiente. Mai multe studii afirmă implicarea unui mecanism neural, de tip reflex vagal cu punct de plecare de la nivelul mecanoreceptorilor din peretele gastric stimulați de distensia gastrică [13].

Producerea unei presiuni anormale la nivelul SEI sau modificări ale lungimii sau poziției acestuia, creează premisele apariției refluxului gastroesofagian:

- alterarea funcției mecanice ale SEI – scurtarea segmentului intraabdominal al esofagului – determină modificarea presiunii normale a SEI, astfel încât, acesta nu-și mai poate menține tonusul în anumite condiții: modificări de poziție ale corpului, situații în care crește presiunea intraabdominală, favorizând apariția refluxului;

- alterarea tonusului SEI – apar în caz de: – modificări ale raporturilor anatomice ale structurilor ce asigură fixarea eso-cardiotuberozitară (ligamentul freno-esofagian și ligamentul gastrofrenic) [5]; – afecțiuni ale musculaturii sfincteriene și esofagiene în boli sistemice ce modifică peristaltismul și presiunea SEI: sclerodermie, sindrom Sjogren, diabet zaharat, mixedem, LES, polimiozite etc. – diverse incoordonări, vagotomie, scleroterapie [15].

- hormoni, peptide, agenți farmacologici [14] – care acționează prin:

- creșterea presiunii sfincterului esofagian inferior – acetilcolina, histamina, encefalina, bombezi-na, motilina, agoniști α -adrenergici etc.

○ scăderea presiunii SEI – agonistii β -adrenergici, serotonina, progesteron, glucagon, dopamina, VIP, AMPc etc.

Implicarea acestor substanțe se realizează datorită faptului că la nivelul SEI se află receptori pentru o multitudine de hormoni gastrointestinali și neurotransmițători care produc contracția și relaxarea sa [19].

Influența altor factori:

✓ unele alimente – ciocolata, piperul, cafeaua, grăsimile, băuturile carbogazoase, citricele, roșiile, ceaiul „rusec” – scad presiunea sfincterului esofagian inferior sau cresc aciditatea gastrică [4, 11];

✓ fumatul – scade presiunea sfincteriană, probabil prin interacțiunea cu receptorii nicotiniici de la acest nivel;

✓ alcoolul (incriminat în producerea refluxului la adolescenți și adulți) – acționează asupra esofagului prin mai multe mecanisme: reduce amplitudinea undelor peristaltice; scade secreția de salivă; stimulează secreția gastrică de HCl; are efect iritant.

Cea de a doua barieră antireflux este funcționarea normală a **funcției motorii a esofagului**. Bolusurile alimentare sunt împinse de un puternic val coordonat de peristaltism de la intersecția faringoesofagiană în jos prin joncțiunea gastroesofagiană în stomac. Undele peristaltice sunt primare (de exemplu, declanșată de faza faringiană a deglutiției) sau secundare (de exemplu, declanșată de stimularea directă a mucoasei esofagiene). Aceste secvențe peristaltice sunt importante în înlăturarea oricărui reflux înapoi în stomac. Refluxul rămas în esofag este apoi neutralizat prin saliva înghițită în timpul peristaltismului primar.

Orice tulburare a motilității normale esofagiene duce la creștea probabilității ca refluxul gastric, să parcurgă toată lungimea esofagului ajungând în laringe. Într-adevăr, măsurările manometrice ale peristaltismului esofagian la pacienții cu RLF au depistat motilitate anormală în 75% dintre pacienți [19,21]. În acest studiu s-a analizat, exclusiv, peristaltismul primar și s-a constatat că cele mai frecvente tulburări de motilitate au fost:

- motilitate esofagiană insuficientă - o anomalie caracterizată prin rezistența scăzută a contracției, contracție care nu reușește să fie transmisă de-a lungul întregii lungimi a esofagului,

- relaxarea incompletă a SEI.

Demonstrarea funcției anormale motorii esofagiene a fost confirmată de un alt studiu, care a comparat *timpul clearance-ului acid esofagian* la pacienții cu LPR [19,20]. Timpul clearance-ului acid esofagian este timpul necesar pentru revenirea la un pH neutru în esofag ca urmare a unui episod de reflux acid. Studiul a constatat ca pacienții cu LPR au avut un timp

de clearance, în mod semnificativ, mai prelungit decât în grupul de control, dar acest indice nu s-a dovedit a fi la fel ca la pacienții cu BRGE.

A treia barieră anti-reflux este **sfincterul esofagian superior** (SES) – definit ca fiind o zonă cu o presiune înaltă, contractat tonic la nivelul joncțiunii faringoesofagiene. Deficitul acestui mecanism face RFL o entitate unică, diferită de GERD. La fel ca și SEI, SES se relaxează pentru a permite trecerea alimentelor sau lichidelor în timpul deglutiției și, este format din fibrele distale a constrictorului inferior faringian (de exemplu, mușchiul cricofaringian) și partea cea mai apropiată a esofagului.

În concluzie, orice perturbare a funcției SES poate induce un cerc vicios în declanșarea modificărilor laringiene la pacienții cu LPR. În primul rând, SES nu poate iniția o contracție mai prelungită în cazul în care esofagul este stimulat de un episod de reflux. Odată ce conținutul reflux ajunge la laringe și faringe, provocând o reacție inflamatorie care perturbă aspectul normal a mucoasei faringiene și laringiene. Această acțiune duce la o diminuare a funcției contractile ale SES care în mod normal ar putea împiedica contactul refluxului cu mucoasa laringofaringiană și perpetuează apariția numeroaselor alterări la nivelul laringelui [21,22,24].

În rezultatul ascensiunii refluxului și traversarea acestuia a SES, acesta se difuzează pe toată suprafața apoasă a mucoasei faringofaringiene. În acest moment, singura barieră antireflux, cea de-a patra, care conduce la prevenirea inflamației și deteriorarea mucoasei este **rezistența mucoaselor** laringelui și laringelui la componentele corozive ale refluxul [2, 23,25].

Conform literaturii, este unanim acceptat faptul că mucoasa în această regiune este mai puțin rezistentă contra daunelor componentelor de reflux, în comparație cu mucoasa esofagiană. Deși, s-a stabilit că mai mult de 50 de episoade de reflux pe zi în esofag este considerat a fi un proces fiziologic normal, unii cercetători cred că un singur episod acid în 24 de ore în laringe ar putea provoca RLF. Un mecanism extrinsec privind protecția mucoasei este neutralizarea salivară cu bicarbonat contra acidului. În esofag, deglutiția normală duce la declanșarea nu numai a undelor peristaltice care reușesc revenirea refluxului înapoi în stomac, dar oferă, de asemenea, salivă bogată în bicarbonat pentru a neutraliza orice acid rezidual [25,28]. Mucoasa laringiană, cu toate acestea, nu vine în mod normal în contact cu saliva și, prin urmare, nu este tamponată cu bicarbonat salivar, ceea ce duce la creștea timpului de contact între refluxul acid și mucoasa laringiană conducând la apariția leziunilor tisulare majore.

Investigații recente sugerează că țesuturile vulnerabile laringiene sunt protejate împotriva deteriorării de componentele refluxului prin efectul de reglare a pH-ului datorită anhidrazei carbonice în mucoasa laringelui posterior [15,24,28].

Anhidraza carbonică catalizează hidratarea de dioxid de carbon pentru a produce bicarbonat; aceasta protejează țesuturile în acțiunea refluxatului acid. În esofag, există o producție activă de bicarbonat în spațiul extracelular, care funcționează pentru a neutraliza acidul gastric în momentul refluxului. Nu există nici o pompă activă de bicarbonat în epitelul laringian și izoenzimelor anhidrazei carbonice III, exprimate la niveluri ridicate în epitelul laringian normal, pe când sunt absente în 64% (47/75) din preparatele de biopsie de țesuturi laringiene la pacienții cu RLF [17,19,20].

Diagnostic

Laringita de reflux, din punct de vedere clinic, se caracterizează printr-o constelație de semne și simptome locale. Cele mai frecvent întâlnite sunt reprezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2

Simptome asociate cu laringita de reflux:

Răgușeală
Disfonie
Senzație de arsură în gât
Otalgie
Hemaj
Tuse cronică
Globus pharyngeus
Disfagie
Rinoree retrnazală
Apnee
Laringospasm

Se estimează că răgușeala este cauzată de BRGE la o valoare de 10% din toate cazurile de RLF. Laringita cronică este asociată cu refluxul de acid în mai mult de 60% dintre pacienți. Senzația de globus pharyngeus (o senzație de sufocare sau un nod în gât mai proeminent între mese și care dispare pe timp de noapte) poate fi cauzată de BRGE la 25% la 50% din cazuri. Cel mai frecvent mecanism de iritație laringiană de BRGE este contactul direct cu conținutul gastroduodenal. Un studiu recent a arătat ca pepsina și acizii biliari conjugați în episoadele de pH acid duc la inflamația țesutului laringian, în timp ce expunerea agenților gastroduodenali non-acizi nu cauzează prejudiciu [23,24,29].

Din punct de vedere clinic, pacienții sunt inițial evaluați de medicii de familie și, ulterior, îndreptați către medicii ORL pentru laringoscopie. Evaluarea laringoscopică este, de obicei, testul inițial de exami-

nare în suspjecția BRGE și poate detecta numeroase semne locale menționate în Tabelul 3.

Tabelul 3

Semne laringiene asociate cu BRGE

Edem și hiperemie a laringelui
Hiperemie și hiperplazie limfoidă a laringelui posterior
Modificări interaritenoidiene
Granulom laringian
Ulcere de contact
Polipi laringieni
Edem Reinke
Tumori
Stenoză subglotică
Stricturi laringiene

Pentru diagnosticul cert al RLF, care uneori decurge silențios, este important de cercetat detaliat istoricul maladiei, pentru stabilirea cauzelor simptomelor de reflux și evaluarea manifestărilor clinice, concomitent cu explorarea de diagnostic funcțional [15,18,19].

Pentru cuantificarea simptomelor locale este necesar un chestionar care ulterior va ajuta la diagnostic, iar mai târziu la evaluarea răspunsului la tratament. În acest sens, Belafsky et al. au implementat un chestionar numit **Indexul Simptomelor de Reflux (RSI)**, care este instrumentul cel mai frecvent utilizat (Tabelul 4).

Tabelul 4

Indexul Simptomelor de Reflux (RSI)

Ați experimentat în ultima lună următoarele simptome?	0 = probleme absente 5 = probleme severe					
Disfonie sau alte probleme ale vocii	0	1	2	3	4	5
Hemaj	0	1	2	3	4	5
Catar faringian, drenaj nazal posterior	0	1	2	3	4	5
Dificultăți de deglutiție	0	1	2	3	4	5
Tuse în poziție orizontală sau după alimentație	0	1	2	3	4	5
Dificultăți în respirație	0	1	2	3	4	5
Tuse iritativă paroxistică	0	1	2	3	4	5
Senzație de arsură în gât	0	1	2	3	4	5
Regurgitații, dureri retrosternale, indigestie	0	1	2	3	4	5

Laringoscopia

Majoritatea pacienților cu suspjecție la RLF, care se prezintă la medicul ORL necesită a fi supuși examenului laringoscopic, fie cu fibre optice sau cu ajutorul oglinzii laringiene. Cel mai sensibil test de evaluare a celor mai subtile modificări mucoase laringiene îl reprezintă videostroboscopia. Semnele caracteristice laringitei de reflux sunt:

- edem subglotic,

- obliterare ventriculară,
- edem al corzilor vocale,
- edem laringian difuz,
- hipertrofie a mucoasei laringiene din zona posterioară,
- granulom sau țesut de granulație,
- mucoasa endolaringiană îngroșată

PH-metria timp de 24 ore

Actualmente examenul pH-metric 24 de ore este considerat un test non-terapeutic și standardul de aur în diagnosticul refluxului gastroesofagian patologic, inclusiv și a refluxului laringofaringian. Bineînțeles că rezultatele examenului pH-metric trebuie permanent interpretate împreună cu manifestările clinice ale refluxului gastroesofagian, alte teste de laborator incluzând rezultatele examenelor complementare ale tractului digestiv superior (de exemplu, manometria sau endoscopia) [28,29].

Monitorizarea pH ambulatorie timp de 24 de ore este folosită pe scară largă în studiul BRGE și RLF. Acest test este un test invaziv și incomod pentru majoritatea pacienților. În prezent, acesta nu este utilizat în mod curent în evaluarea inițială a RLF, dar poate fi util în diagnosticul de stenoză laringiană și în spasmul laringian paroxistic sau la pacienții ale căror simptome nu se rezolvă după tratament. Dacă pacientul continuă să aibă simptome de RLF, dar modificările după examenul inițial sunt negative, monitorizarea pH-ului timp de 24 de ore este în continuare standardul de aur pentru diagnostic [27,30].

Tratament

Există mai multe opțiuni de tratament, dar acesta trebuie să fie individualizat pentru fiecare pacient în parte în funcție de simptome și răspunsul la tratament [28,29,31].

1. Modificări comportamentale: ascensiunea extremității capului patului cu 6-8 cm, menținerea greutății corporale ideale, evitarea poziției orizontale după masă cu cel puțin 3 ore, evitarea fumatului, alimentelor cu grăsimi, condimentelor, citricelor, alcoolului, cofeinei și, de asemenea, preparatelor medicamentoase care perpetuează laringele, cum ar fi blocații canalelor de calciu. Guma de mestecat poate crește producția de bicarbonat salivar care ulterior duce la neutralizarea acidului.

2. Farmacoterapia: Antiacidele și blocații receptorilor H₂ trebuie luate de 3-4 ori pe zi și sunt eficiente în neutralizarea acidului din stomac. Inhibitorii pompei de protoni într-un proces terapeutic pentru cel puțin 6 săptămâni cu doză dublă este standardul de aur în tratamentul de alegere. Acestea acționează direct asupra celulelor parietale care afectează enzima cheie HK și ATP-azei în calea producției de acid.

3. Managementul chirurgical: Numai după eșe-

cul primelor două linii de management, se optează pentru fundoplicatura Nissan, care vizează consolidarea sfincterului esofagian inferior raportând o parte din stomac în jurul porțiunii distale a esofagului. Această intervenție chirurgicală poate fi deschisă sau endoscopică.

Concluzii

Refluxul laringitei este o boală comună și, probabil, doar una din multele manifestări laringiene asociate cu BRGE. La mulți pacienți, cauza simptomelor laringiene ar putea fi multifactorială și, identificarea definitivă a ipotezei precum că BRGE poate juca un rol în dezvoltarea RLF rămâne o provocare. Documentarea RGE folosind monitorizarea pH-ului timp de 24 de ore la cei cu schimbări laringiene atribuit RGE poate ajuta la identificarea acestor pacienți.

Boala de reflux laringofaringian devine din ce în ce o condiție mai frecvent diagnosticată în rândul tulburărilor faringiene, căilor respiratorii și vocale. Este o boală cronică intermitentă și diagnosticul depinde de o anamneză minuțioasă și un examen clinic detaliat, urmat de videostroboscopie sau endoscopie flexibilă. RLF necesită doze dublă de PPI pe termen mai lung decât BRGE. De cele mai multe ori, RLF răspunde la modificările de comportament și farmacoterapie și opțiunile chirurgicale sunt necesare la puțini pacienți.

Bibliografie

1. Little F.B., Koufman J.A., Kohut R.I., Marshall R.B. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985, 94: 516-519.
2. Johnston N., Knight J., Dettmar P.W. et al.: Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004, 114: 2129-2134.
3. Groome M., Cotton J.P., Borland M., et al.: Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastro-esophageal reflux. *Laryngoscope* 2007, 117: 1424-1428.
4. Tezer M.S., Kockar M.C., Kockar O., Celik A: Laryngopharyngeal reflux finding scores correlate with gastroesophageal reflux disease and Helicobacter pylori expression. *Acta Otolaryngol* 2006, 126: 958-961.
5. Woo P., Noordzij P., Ross J.: Association of esophageal reflux and globus symptoms: comparison of laryngoscopy and 24-hour pH manometry. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996, 115: 502-507.
6. Cohen J.T., Bach K.K., Postma G.N., Koufman J.A.: Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002, 81(Suppl 2): 19-23.
7. Park K.H., Choi S.M., Kwon S.U., et al.: Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 134: 81-85.
8. Belafsky P.C.: Abnormal endoscopic pharyngeal

and laryngeal findings attributable to reflux [review]. *Am J Med* 2003, 115(Suppl 3A): 90S–96S.

9. Branski R.C., Bhattacharyya N., Shapiro J.: The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002, 112: 1019–1024.

10. Remacle M. (2006) Diagnosis and management of LPR. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14:143–149.

11. Johnston N., Knight J., Dettmar P.W., Lively M.O., Koufman J. (2004) Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 114:2129–2213.

12. Koufman J.A. (1991) The otolaryngologic manifestations of gas-troesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 101(4 Pt 2 Suppl 53):1–78 Review.

13. Wong R.K. et al (2000) ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 95(8):S–5–S22.

14. Wilson J.A. et al. (1989) Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98(6):405–410.

15. Kahrilas P.J. (2001) Supraesophageal complications of reXux disease and hiatal hernia. *Am J Med* 111(Suppl 8A):51S–55S.

16. Abou-Ismaïl A., Vaezi M.F. (2011) Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reXux: a practical approach. *Curr Gas-troenterol Rep* 13(3):213–218.

17. Ford C.N. (2005) Evaluation and management of laryngopharyngeal reXux. *JAMA* 294(12):1534–1540.

18. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. (2002) Laryngo-pharyngeal reXux: position statement of the committee on speech, voice and swallowing disorders of the American Academy of Oto-laryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127:32–35.

19. Hammer H.F. (2009) ReXux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reXux: a gastroenterologist's point of view. *Dig Dis* 27(1):14–17.

20. Delahunty J.E., Cherry J.: Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968, 78: 1941–1947.

21. Bauman N.M., et al. Value of pH probe testing in pediatric patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a retrospective review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:S18.

22. Belafsky P.C. et al. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002; 81(suppl 2):10.

23. Bove M.J., Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14:116–23.

24. Bransky R.C., Bhattacharyya N., Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112:1019–24.

25. Deveney C.W., Brenner K., Cohen J. Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg* 1993; 128:1021.

26. Divi V., Benninger M.S. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14:124–7.

27. Eherer A.J., et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:462–7.

28. Hanson D.G., Jiang J.J. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med* 2000; 108:112S.

29. Hanson D.G., Kamel P.L., Kahrilas P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:550–555.

30. Harrell S. et al. Design and implementation of an ambulatory pH monitoring protocol in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2005; 115:89–92.

31. Havas T.E., Priestley J., Lowinger D.S. A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope* 1999; 109:301.

ENDOSCOPIA DE CONTACT – O NOUĂ ETAPĂ ÎN DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR MUCOASE LARINGIENE

Lilia Scutelnic – doctorand, Clinica Otorinolaringologie, IMSP Universitatea de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova,

Codruț-Caius Sarafoleanu – prof. universitar, șef clinică Otorinolaringologie și Chirurgie, Cervico-Facială, Universitatea de Medicină „Carol Davila”, București, România,

Ion Ababii – prof. universitar, d.h.ș.m., academician A.Ș.M., șef catedră Otorinolaringologie, IMSP Universitatea de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova,

Vasile Cabac – d.ș.m., conferențiar universitar, Clinica Otorinolaringologie, IMSP, Universitatea de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: scutelnic_lilia@yahoo.com

Rezumat

Endoscopia de contact este o tehnică modernă care e capabilă să furnizeze în timp real imaginile mărite ale structurii celulare a straturilor superficiale ale diferitelor suprafețe ale mucoaselor cu avantaje evidente și potențial larg în aplicarea clinică. Contact endoscopic este o metodă promițătoare de examinare microscopică *in vivo*, prin care un telescop rigid este plasat pe o mucoasă anterior colorată, care permite evaluarea straturilor de celule superficiale ale epiteliului. Această tehnică produce în timp real, imagini mărite de arhitectură celulară a suprafeței mucoasei comparabilă cu histologia fără a fi nevoie de biopsie. În acest reviu, este prezentat un rezumat al rolului și eficacității endoscopiei de contact în diagnosticul, tratamentul și pronosticul diferitelor leziuni ale mucoasei laringiene.

Cuvinte-cheie: endoscopia de contact, laringoscopie, leziuni precanceroase

Summary: Contact endoscopy - a new step in the diagnosis of laryngeal mucosal lesions

Contact Endoscopy (CE) is one such technique which is capable of providing real time and magnified images of cellular structure of superficial layers of various mucosal surfaces with obvious advantages and potential for wide clinical application. Contact endoscopy is a promising method of *in vivo* microscopic examination whereby a rigid telescope is placed on a previously dye-stained mucosa allowing evaluation of the superficial cell layers of the epithelium. This technique produces real-time, magnified images of cellular architecture of surface mucosa comparable to histology without the need for biopsy. In this review, a summary of role and efficacy of CE in diagnosis, treatment and follow up of various laryngeal mucosal lesions is presented.

Key words: contact endoscopy, laryngoscopy, precancerous lesions

Резюме: Контактная эндоскопия гортани - новый этап в диагностике поражение слизистой гортани

Контактная эндоскопия гортани - это современный метод, который способен обеспечить в реальном времени увеличенных изображений клеточной структуры поверхностных слоев различных слизистых поверхностях, с очевидными преимуществами и потенциального широкого клинического применения. Контактная эндоскопия гортани является перспективным методом для естественных условиях микроскопического исследования по жесткой телескопии находится на ранее окрашенных слизистой, что позволяет оценить поверхностных слоев клеток эпителия. Эта техника производит изображения в реальном времени архитектурного повышенной поверхности слизистых клеток, сравнимой с гистологии без необходимости в биопсии. В этой статье представляет собой резюме роли и эффективности контактов эндоскопии в диагностике, лечении и прогнозе различных гортани травмы слизистой оболочки.

Ключевые слова: контактная эндоскопия гортани, ларингоскопия, предраковые заболевания

Introducere

Marea majoritate a cancerelor sferei otorinolaringologiei și cavității bucale s-au dovedit a fi carcinome cu celule scuamoase. Conform multor surse, acesta este al șaselea cel mai frecvent cancer la nivel mondial, incidența acestuia este în creștere în țările industrializate, și prezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate [1,3,4,6,7].

Numeroase tipuri de cancer la nivel de cap și gât sunt predecesoare unor leziuni precanceroase, cu un potențial de malignitate mai mare de 10%, ca de exemplu leucoplazia, pahidermia, displazia, keratoza etc. [2,3,5,6,8]. Astfel, depistarea precoce și diagnosticul acestor leziuni suspecte locale ale mucoasei este esențială [1,2,3,4].

În prezent, obținerea substratului histopatologic

prin biopsie este standardul de aur de diagnostic. În plus, această tehnică poate prezenta unele inconveniente pentru pacienți, cum ar fi: riscul de sângerare mare, infectarea plăgilor și în cazul biopsiilor repetate și dereglări de vorbire (disfonie) [3,4,5,7,8]. Mai mult decât atât, aceasta devine o obligație clinică în monitorizarea acestor pacienți, privind progresia procesului local displazic și, mulți dintre ei ar putea necesita mai multe biopsii pe parcursul multor ani. Disconfortul generat de tehnica de biopsie, precum și compromiterea integrității țesuturilor prin prelevarea repetată a materialului histopatologic, pot genera probleme considerabile persoanelor cu solicitare vocală intensă. Așadar, orice tehnică care poate genera informații histopatologice fără a afecta integritatea țesuturilor are avantaje evidente deasupra biopsiei [4,5,8,9].

Ca urmare, în ultimii zece ani, progresele tehnologice în vederea tehnicilor optice de detectare imagistică au apărut cu o varietate de metode, utilizate pentru a facilita examinarea detaliată și furnizarea de informații privind leziunile mucoase. Printre acestea își găsește locul și *endoscopia de contact*, ca o ultimă treaptă de diagnosticare rapidă a modificărilor structurale epiteliale în timpul examenului clinic [4,5,8,9,10].

Videoendoscopia de contact reprezintă o metodă optică, neinvazivă de diagnostic care permite examinarea *in vivo* și *in situ* a arhitecturii celulare din straturile superficiale ale epiteliului mucoasei laringiene [1,2,3,5,7,8]. Imaginile sunt obținute prin utilizarea tijelor-endoscoape, care măresc de 60 și 150 ori, plasate pe suprafața țesutului epitelial, în prealabil colorat cu albastru de metilen. Această tehnică permite evaluarea leziunilor precanceroase și canceroase ale corzilor vocale *in vivo* și are un potențial semnificativ în diagnosticul histopatologic ale acestora fără biopsie de țesut [5,7,8,9,11].

Inițial, endoscopia de contact, a fost descrisă și utilizată de către Hamou în 1979, ca o tehnică de vizualizare a celulelor epiteliale cervicale și uterine pentru screening-ul și diagnosticul patologiei displazice de col uterin [2,3]. Ulterior, prima utilizare a microendoscopiei de contact în laringologie a efectuat-o M. Andrea et al. ca un instrument de diagnostic în estimarea diferitor patologii laringiene în 1990 [1,3].

Tehnica de bază a microendoscopiei de contact implică colorarea celulelor superficiale ale mucoasei laringiene cu un colorant de contrast, de obicei albastru de metilen 1%, după care tija-endoscop (Karl Storz 0°) este plasată în contact cu suprafața mucoasei, cu înregistrarea și documentarea ulterioară a imaginilor citologice mărite (de 60 ori și 150 ori) [6,7,9].

Endoscoapele de contact utilizate în explorarea

laringelui au o lungime de 23 cm și diametrul de 5,3 mm și sunt introduse prin laringoscop în cursul microlaringoscopiei suspendate. Suprafața corzilor vocale și ventriculii laringieni sunt curățați cu soluție fiziologică, apoi se aspiră toate secrețiile și se colorează cu soluție albastru de metilen 1 %, apoi tija, capătul distal al endoscopului de contact, este adusă în contact cu mucoasa, plimbându-se de-a lungul suprafeței examinate exercitând o presiune blândă, în așa mod, ca să se vadă o imagine clară a circulației hematiilor, celulele epiteliale superficiale. Ulterior, aceste imagini pot fi înregistrate video și analizate *in vivo* [6,7,9,12].

Endoscopia de contact este practic o lamă clasică anatomopatologică în mișcare, în regim de microcirculație activă.

Morfologia celulară studiată: Prin această metodă se analizează:

- uniformitatea câmpului tisular;
- celulele poliedrice aflate în continuitate una cu cealaltă;
- raportul nucleu/citoplasmă;
- omogenitatea elementelor celulare;
- dimensiunea formelor celulelor epiteliale;
- câmpuri acelulare de keratoză;
- eventualele mitoze și atipii celulare;
- aspectul vaselor sangvine.

Studiul polipilor laringieni prin endoscopia de contact permite o examinare complexă și o imagine completă a structurii polipoide cuprinzând suprafața sa inferioară și baza de implantare.

Explorarea endoscopică a ventriculelor, comisurii anterioare și feței inferioare a corzii vocale în cazuri de papilomatoză laringiană, influențează benefic evaluarea intraoperatorie și reduce posibilitatea apariției leziunilor restante. În cazul leziunilor precanceroase se urmăresc schimbările lezionale, extinderea acestora, precum și modificările vasculare de-a lungul leziunilor de tip leucoplazic sau keratozic [3,5,6,7].

Necătând la introducerea endoscopiei de contact în sfera ORL, aceasta din urmă nu și-a găsit încă un loc în practica clinică de rutină, în ciuda avantajelor sale potențiale. Potrivit ultimelor studii clinice efectuate, endoscopia de contact pare a avea o bună sensibilitate, specificitate, precizie și ca o metodă neinvazivă în distingerea leziunilor mucoase benigne de cele maligne laringiene. Cu toate acestea, unii autori afirmă că ar putea fi dificil pentru endoscopia de contact de a detecta displazia mucoasă ușoară (gradul I), deoarece majoritatea anomaliilor celulare au loc la nivelul epitelului bazal, dar această tehnică poate examina doar arhitectura celulară din straturile epiteliale superficiale [6,9,11,13,14].

În prezent, majoritatea autorilor par să fie de acord

cu ipoteza că endoscopia de contact are un potențial semnificativ ca o metodă de detectare neinvazivă, care ar putea juca un rol important în substituirea examinării histologice [6,8,10,13,14].

Ca orice metodă de diagnostic clinică, endoscopia de contact are atât avantaje cât și dezavantaje.

Avantajele:

✓ Oferă o evaluare neinvazivă, rapidă și repetabilă *in vivo* a arhitecturii citologice, evitând în același timp necesitatea unei biopsii invazive și riscurile asociate acestora.

✓ Oferă rezultate imediate, cu posibilitatea examinării mai multor zone ale mucoasei într-un timp scurt.

✓ Poate evalua, de asemenea, o suprafață mai largă de epiteliu laringian, oferind mai multe informații, decât o secțiune histologică prelevată prin tehnica de biopsie.

✓ Se evită, în același timp, leziuni locale tisulare, precum și modificarea arhitectonicii epiteliale care pot apărea în rezultatul biopsiei.

✓ Ajută la direcționarea locului de biopsie, prin identificarea zonelor cu atipii celulare, evitând astfel nevoia de biopsii multiple.

✓ Ajută la diagnosticul rapid al leziunilor corzilor vocale benigne sau maligne în condiții de ambulatoriu sau sală de operație, biopsii ghidate, și evaluarea intraoperatorie în rezecția marginilor tumorii.

În ciuda avantajelor sale, microendoscopia de contact are și limitele sale:

- Poate evalua numai stratul superficial de celule din epitelul mucoasei, estimarea leziunilor submucoase sau a celor care sunt situate mai profund, devine mai dificilă;

- Lipsa posibilității penetrării în profunzime poate compromite veridicitatea informației histologice importante, mai ales în cazul deosebirii diferitor grade de displazie, de la carcinom *in situ* la carcinom invaziv [6,9, 10, 14,15].

Perspectivile metodei

Odată cu dezvoltarea opticii de contact, apariției tehnicii progresive endoscopia de contact va contribui la estimarea modificărilor epiteliale locale cu luarea unor decizii superioare diagnosticului anatomopatologic *in vivo* și *in situ*.

Această metodă are avantaje remarcabile deoarece poate constata precoce un proces celular atipic și poate indica locul de elecție pentru prelevări bioptice mai profunde.

O a doua perspectivă de progres în diagnosticul anatomopatologic *in vivo* o reprezintă lărgirea varietății coloranților intravitali.

Concluzii

1. Video-endoscopia de contact este o metodă actuală recent introdusă în diagnosticul afecțiunilor corzilor vocale.

2. Metoda permite examinarea zonelor dificile ale laringelui, sporind posibilitățile de evaluare a leziunilor laringiene.

3. Aceasta este o metodă simplă de efectuat și nu necesită instrumentar suplimentar la trusa de microlaringoscopie suspendată.

4. Videoendoscopia de contact are indicații în laringita cronică, keratoză, displazie, papilomatoză și cancerul incipient.

5. Metoda endoscopiei de contact dă posibilitatea identificării leziunilor premaligne sau maligne, având o valoare diagnostică primară și în dispensarizarea pacienților.

6. Metoda este de ajutor în aprecierea locului de elecție pentru prelevări bioptice mai profunde.

Bibliografie

1. M. Andrea, O. Dias, and A. Santos, "Contact endoscopy during microlaryngeal surgery: a new technique for endoscopic examination of the larynx," *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, vol. 104, no. 5, pp. 333–339, 1995.

2. M. Andrea, O. Dias, C. Macor, A. Santos, J. Varandas. "Contact endoscopy of the nasal mucosa." *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 307-311.

3. M. Andrea, O. Dias, and A. Santos. "Contact endoscopy of the vocal cord. Normal and pathological patterns." *Acta Otolaryngol (Stock)* 1995; 115: 314-6.

4. M. Andrea, O. Dias. "Atlans of rigid and Contact Endoscopy in Microlaryngeal surgery".

5. C. Arens, H. Glanz, T. Dreyer, and K. Malzahn, "Compact endoscopy of the larynx," *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, vol. 112, no. 2, pp. 113–119, 2003.

6. P. J. C. Wardrop, S. Sim, and K. McLaren, "Contact endoscopy of the larynx: a quantitative study," *Journal of Laryngology and Otolaryngology*, vol. 114, no. 6, pp. 437–440, 2000.

7. R. A. Dedivitis, E. G. Pfuetsenreiter, and A. V. Guimaraes, "Contact endoscopy of the larynx as an auxiliary method to the surgical margins in frontolateral laryngectomy," *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, vol. 29, no. 1, pp. 16–20, 2009.

8. A. Warnecke, T. Averbeck, M. Leinung et al., "Contact endoscopy for the evaluation of the pharyngeal and laryngeal mucosa," *Laryngoscope*, vol. 120, no. 2, pp. 253–258, 2010.

9. M.W.Pak, K.A.F.To, S.F.Leung, and C.A.van Hasselt, "In vivo diagnosis of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma by contact endoscopy," *Laryngoscope*, vol. 112, no. 8, part 1, pp. 1459–1466, 2002.

10. E. Carriero, J. Galli, G. Fadda, S. Di Girolamo, F. Ottaviani, G. Paludetti. "Preliminary experiences with contact endoscopy of the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:68-71.
11. M. Kawaida, H. Fukuda, N. Kohno. "Video-assisted endoscopic laryngosurgery using a direct laryngoscope and a long rigid endoscope." Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, Vol. 6, pp. 51-57, 2000.
12. C. Sarafoleanu. "Rolul endoscopiei de contact in diagnosticul leziunilor premaligne ale laringelui" – Revista romana de ORL, Vol. XXIX, Numar 1, 2007.
13. C. Sarafoleanu. " Endoscopia rigidă de contact asociată cu chirurgia microscopică laringiană"- Otorinolaringologia, Vol XXIII, Nr.3-4, 23-26, 2001.
14. V. Zainea, R. Călărășu, R. Hainaroșie, "Analiza critică a tehnicii videoendoscopiei de contact. Al 13-lea congres național de ORL și chirurgie cervico-facială". Timișoara, 2006, p. 102.
15. Wardrop PJC, Sim S, McLaren K. "Contact endoscopy of the larynx: a quantitative study. J Laryngol Otol 2000;114:437-40.
16. H. Xiaoming, M. Haiqiang, D. Manquan et al., "Examination of nasopharyngeal epithelium with contact endoscopy," Acta Oto-Laryngologica, vol. 121, no. 1, pp. 98-102, 2001.

STANDARDIZAREA SUBSTANȚEI FARMACEUTICE ȘI COMPRIMATELOR CU BISULFAT DE COPTIZINĂ

Igor Casian – dr. în farmacie, conferențiar cercetător,

Ana Casian – dr. în farmacie,

Vladimir Valica – dr. hab. în farmacie, profesor universitar

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF "Nicolae Testemițanu"

Tel. 069680132 e-mail: Kasyan_a@yohoo.com.

Rezumat

În lucrare au fost evaluate proprietățile fizico-chimice ale substanței farmaceutice Bisulfat de coptizină, obținute din părți aeriene de rostopască. Substanța prezintă o pulbere cristalină de culoare galben-portocalie, este puțin solubilă în apă, foarte puțin solubilă în etanol și alți solvenți organici polari, practic insolubilă în solvenți nepolari. Pentru standardizarea substanței active și a formei farmaceutice "Comprimate cu bisulfat de coptizină 10 mg" au fost elaborate metode cromatografice de identificare și dozare a substanței active și impurităților înrudite, metode spectrofotometrice pentru testele de dizolvare și uniformitatea unităților dozate, precum și metoda alternativă de dozare prin spectrofotometrie. Analiza prin metoda HPLC-UV s-a efectuat pe coloana Extrasil C-6, utilizând faza mobilă: acetonitril - soluție acid trifluoracetic 0,05% (35:65). Detecția s-a efectuat la lungimea de undă 358 nm pentru dozare și, la 280 nm pentru determinarea impurităților înrudite.

Cuvinte-cheie: Standardizarea, Bisulfat de coptizină, HPLC, Spectrofotometrie

Summary. Standardization of the pharmaceutical substance and tablets with coptisine bisulphate

In this work have been evaluated the physicochemical properties of a pharmaceutical substance Coptisine bisulphate, obtained from Greater celandine herb. The substance represents a crystalline powder of yellow-orange color, low soluble in water, very low soluble in ethanol and other polar organic solvents, practically insoluble in non-polar solvents.

For standardization of the active substance and a pharmaceutical form "Coptisine bisulphate, tablets 10 mg" have been developed chromatographic methods for identification and assay of active substance and impurities, spectrophotometric methods for dissolution test and uniformity of dosage units, as well as an alternative spectrophotometric method for the assay. HPLC-UV analysis has been performed on Extrasil C-6 column, using the mobile phase: acetonitrile - 0.05% trifluoroacetic acid (35:65). Detection has been performed at wavelength of 358 nm for the assay and 280 nm for impurities.

Key words: Standardization, Coptisine bisulphate, HPLC, Spectrophotometry

Резюме: Стандартизация лекарственной субстанции и таблеток с бисульфатом коптизина

В данной работе исследованы физико-химические свойства лекарственной субстанции Коптизина бисульфат, полученной из наземных частей чистотела большого. Субстанция представляет кристаллический порошок желто-оранжевого цвета, мало растворима в воде, очень мало растворима в этаноле и других полярных органических растворителях, практически нерастворима в неполярных растворителях. Для стандартизации действующего вещества и лекарственной формы «Таблетки коптизина бисульфата 10 мг» были разработаны хроматографические методы идентификации и количественного определения активной субстанции и посторонних

примесей, спектрофотометрические методы для тестов растворения и однородности дозированных единиц, а также альтернативный спектрофотометрический метод количественного определения. Анализ методом ВЭЖХ-УФ был выполнен на колонке Extrasil C-6 с использованием подвижной фазы: ацетонитрил - 0,05% раствор трифторуксусной кислоты (35:65). Детекция осуществлялась при длине волны 358 нм для количественного определения и 280 нм для определения посторонних примесей.

Ключевые слова: Стандартизация, Коптизина бисульфат, ВЭЖХ, Спектрофотометрия

Introducere

Părțile aeriene de rostopască (*Chelidonium majus* L.) conțin un număr semnificativ de alcaloizi din diferite subgrupe chimice [1, 2, 3]. Unele efecte farmacologice ale alcaloizilor sunt atribuite derivaților benzfenantridinei, în special chelidoninei, fapt ce a fost luat de curând la baza standardizării produsului vegetal [4].

Rezultatele obținute în ultimii ani denotă faptul că alcaloidul principal în părțile aeriene de rostopască este coptizina și nu chelidonina [2, 3, 5, 6]. Totodată, apar tot mai multe surse bibliografice, în care se propune standardizarea produsului vegetal după coptizina [2, 6].

Elaborarea procedurii simple și eficiente de izolare a coptizinei în formă de bisulfat [7] poate avea un efect economic și social benefic. Această elaborare oferă posibilitatea de a înlocui bisulfatul de berberină, obținut dintr-o materie primă greu de reînnoit – rădăcini de drăcilă (*Berberis vulgaris* L.), cu substanța asemănătoare (bisulfat de coptizina), obținută din materie primă disponibilă și ieftină, cum este herba de rostopască.

Obiectivele lucrării

Scopul studiului constă în evaluarea proprietăților fizico-chimice, elaborarea metodelor de standardizare a substanței bisulfat de coptizina, obținute din herba de rostopască și a formei farmaceutice “Comprimat cu bisulfat de coptizina 10 mg”.

Material și metode

Substanța farmaceutică “bisulfat de coptizina” și substanța de referință “clorură de coptizina” au fost obținute conform procedurilor descrise recent [7] din părți aeriene de rostopască, recoltate din flora spontană în faza de înflorire. Comprimatele cu masa medie 100 mg, cu conținut de 10 mg bisulfat de coptizina (în recalcul la 100%), au fost obținute în condiții de laborator prin metoda de presare directă, utilizând în calitate de substanțe auxiliare lactoza monohidrat, amidon de cartofi, stearat de calciu, talc și celuloza microcristalină.

La efectuarea cercetărilor fizico-chimice au fost utilizate următoarele aparate de laborator: Cromatograf de lichide “Agilent 1260” cu detector UV-VIS cu șir de diode; spectrofotometru “Lambda 25” (Perkin Elmer); tester de dizolvare “Electrolab TDT-08”; tester de dezagregare tip ZT 122 (Erweka).

Reactivele, solvenții cu grad “pentru cromatografie” și substanțele de referință au fost procurate de la “Fluka” și “Sigma-Aldrich”.

Testele generale pentru substanțe farmaceutice și comprimate s-au efectuat conform prevederilor farmacopeei europene [8].

Rezultate obținute și discuții

Substanța farmaceutică studiată, bisulfat de coptizina, după aspectul organoleptic, prezintă pulbere cristalină de culoare galben-portocalie până la portocalie închisă, fără miros, cu gust amar.

Bisulfatul de coptizina este puțin solubil în apă, foarte puțin solubil în alcool etilic și alți solvenți organici polari, practic insolubil în solvenți organici nepolari. În amestecuri de solvenți (de exemplu acetoneitril – apă sau etanol – apă) solubilitatea crește considerabil.

La încălzire substanța se descompune treptat în intervalul aproximativ 280-350°C fără topire.

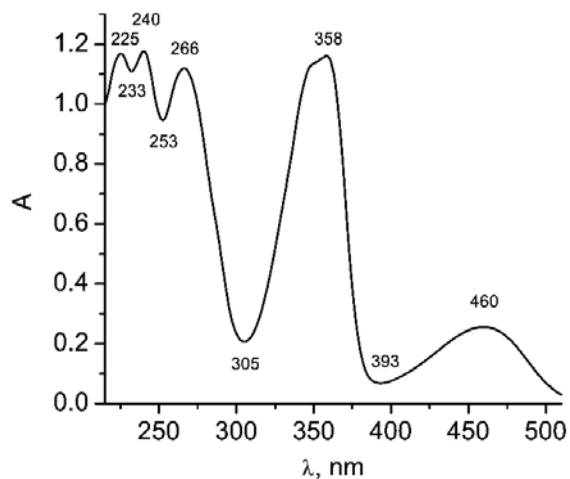


Fig. 1. Spectru UV a soluției bisulfat de coptizina 20 mg/l în fază mobilă

Pierderea în masă la uscare constituie până la 2,5%, iar reziduu prin calcinare – până la 15%. Valoarea majorată a ultimului parametru se explică prin conținutul de sulfați anorganici, izolați din materia primă.

Pentru identificarea bisulfatului de coptizina s-a propus depistarea indicilor caracteristici al spectrului UV-VIS de absorbție a soluției probă, preparate pentru testul de dozare (fig. 1), precum și compararea timpilor de retenție cromatografică a coptizinei din proba analizată și a soluției substanței de referință.

Identificarea substanței se mai poate efectua după reacția pozitivă la alcaloizi – cu acid picric (precipitat de culoare galbenă) și pentru ionul sulfat – cu clorura de bariu.

Ultima reacție a cerut includerea unor modificări în tehnica de lucru. La efectuarea acestui test prin metoda tradițională are loc precipitarea clorurii de coptizină, ce maschează formarea sulfatului de bariu. Pentru a preveni acest fenomen s-a propus înlăturarea coptizinei înaintea reacției de identificare prin adăugarea excesului de acid clorhidric și filtrarea sau centrifugarea probei. Adăugarea ulterioară a soluției clorurii de bariu duce la formarea precipitatului sulfat de bariu, colorat în galben datorită cantităților reziduale ale ionilor de coptizină.

Impuritățile înrudite chimice în bisulfatul de coptizină sunt sulfații anorganici, substanțele proteice, cantități neînsemnate de substanțe rășinoase și alcaloizii înrudiți caracteristici pentru planta rostopască. Deoarece ultima grupă de substanțe chimice posedă acțiuni farmacologice proprii, s-a propus includerea în documentația analitică a testului cantitativ pentru următorii alcaloizi înrudiți, care pot fi prezenți în substanța farmaceutică: chelidonina, sanguinarina, berberina și chelitrina. Determinarea alcaloizilor înrudiți s-a efectuat prin metoda cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC).

Tehnica de preparare a probelor și condițiile cromatografice sunt identice celor utilizate pentru dozarea substanței active și a formei farmaceutice. Detec-

ția se realizează la 280 nm, lungime de undă la care diferiți alcaloizi de rostopască au valori de extincție apropiate. Aceasta ne-a permis estimarea rezultatelor ca raportul sumei suprafețelor tuturor picurilor de alcaloizi înrudiți la suprafața picului de coptizină, care nu trebuie să depășească 5%.

Înainte efectuării testului se verifică selectivitatea sistemului cromatografic prin înregistrarea cromatogramelor soluției standard, preparată din substanțele de referință. Componentii se eluează din coloana cromatografică în următoarea succesiune: chelidonină (0,83); coptizină (1); sanguinarină (1,15); berberină (1,4); chelitrină (1,7). În paranteze sunt date valorile aproximative ale retenției relative față de coptizină (fig. 2).

Pentru **dozarea coptizinei** atât în substanță, cât și în forma farmaceutică s-a elaborat următoarea tehnică de lucru HPLC-UV:

Condițiile de analiză cromatografică. Coloana cromatografică Extrasil C-6, 3 μ m, cu diametru intern 4-4,6 mm și lungimea 75-100 mm, sau analogică. Temperatura coloanei 30°C. Faza mobilă: amestec acetoneitril - soluție acid trifluoroacetic 0,05% (35:65). Viteza volumetrică a fazei mobile 1 ml/min. Detecția în UV la lungimea de undă 358 nm. Volumul probei de injectat 20 μ l.

Soluția standard. Circa 0,04 g substanță de referință clorurii de coptizină se dizolvă în fază mobilă și se diluează până la concentrația circa 16 mg/l.

Soluția probă. Circa 0,05 g substanță bisulfat de

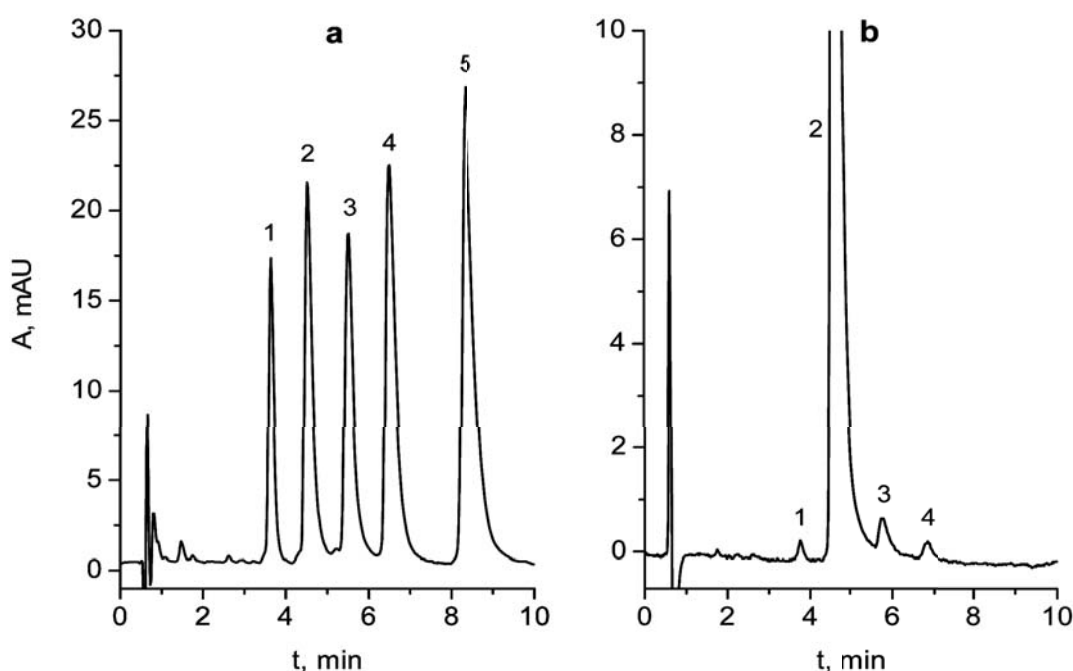


Fig. 2. Cromatogramele soluției standard (a) și a probei de analizat (b), obținute în testul pentru impurități înrudite:

1 – chelidonina; 2 – coptizina; 3 – sanguinarina; 4 – berberina; 5 – chelitrina.

coptizina sau circa 0,5 g pulbere din comprimate triturate se tratează cu fază mobilă pe baia de ultrasunet, se completează volumul până la 50 ml, apoi, după filtrare, se diluează de 50 ori.

Conţinutul bisulfatului de coptizină (în %) în substanţa farmaceutică uscată se calculează conform formulei: $X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot 117.3}{S_{st} \cdot m_{pr} \cdot (100 - W_{pr})}$ Conţinutul bisulfatului

de coptizină (în mg) într-un comprimat se calculează conform formulei: $X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot \bar{m}_c \cdot C_{st} \cdot 11.73}{S_{st} \cdot m_{pr}}$, unde:

S_{pr} și S_{st} – valorile ariilor picului coptizinei pe cromatogramele probei de analizat și soluției standard, corespunzător; m_{pr} – masa substanței de analizat sau pulberii din comprimate, g; m_{st} – masa substanței de referință clorura de coptizină, g; W_{pr} – pierderea în masă prin uscare pentru substanța farmaceutică analizată, %; C_{st} – conținutul substanței de bază în substanța de referință clorură de coptizină, %; \bar{m}_c – masa medie a unui comprimat, g.

Limitele admisibile, stabilite pentru conținutul de bisulfat de coptizină sunt: cel puțin 80,0% în substanța farmaceutică și de la 9,25 mg până la 10,75 mg într-un comprimat.

În procedura de standardizare a formei farmaceutice cu bisulfat de coptizină s-au inclus și alți indici recomandați de Farmacopeea Europeană (*Ph. Eur.*) pentru comprimate:

Masa medie (0,100 g $\pm 7,5\%$) și **uniformitatea masei** ($\pm 7,5\%$ de la masa medie), s-a efectuat conform prevederilor *Ph. Eur.* 2.09.05.

Testul de dezagregare s-a efectuat la temperatura 36-37°C, utilizând în calitate de mediu apa purificată. Limita admisibilă este cel mult 15 min conform prevederilor *Ph. Eur.*, 2.9.1.

Pentru **testul de dizolvare** s-a propus următoarea tehnică de lucru: Aparatul II (cu palete) la viteza de rotație 100 min⁻¹; mediul de dizolvare – apa purificată cu temperatura 37 \pm 0,5°C, volumul – 500 ml. În fiecare din cele 6 vase cu mediu de dizolvare se plasează câte 1 comprimat. Timpul efectuării testului – 20 min. Analiza probelor se efectuează prin metoda spectrofotometrică.

Soluția probă: 5 ml probă filtrată se diluează până la 10 ml cu acetonitril.

Soluția standard. Circa 0,04 g substanță de referință clorură de coptizină se dizolvă în acetonitril 50% și se diluează până la concentrația circa 8 mg/l.

Absorbanța optică a soluției probă și soluției standard se măsoară la lungimea de undă 358 nm. În calitate de soluție de compensare se utilizează acetonitril 50%.

Cantitatea de coptizină (X, %), care a trecut în mediul de dizolvare, se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot 23.46}{A_{st}}$$

unde: A_{pr} și A_{st} – absorbanța soluției probă și soluției standard, corespunzător; m_{st} – masa substanței de referință clorură de coptizină, g; C_{st} – conținutul substanței de bază în substanța de referință clorură de coptizină, %.

Uniformitatea unităților dozate se efectuează conform prevederilor *Ph. Eur.*, 2.9.40., aplicând metoda “Uniformitatea conținutului”. Pentru testul dat s-a propus următoarea tehnică de lucru:

Fiecare comprimat se amestecă cu 25 ml apă până la dezagregarea completă, utilizând la necesitate baia cu ultrasunet, apoi se adaugă 20 ml acetonitril, se tratează cu ultrasunet timp de 5 min și se completează volumul cu acetonitril până la 50 ml. Alicota filtrată se diluează de 25 ori cu acetonitril 50%. Se măsoară absorbanța probelor preparate din comprimate și a soluției standard, preparată pentru testul de dizolvare, la lungimea de undă 358 nm.

Conținutul de bisulfat de coptizină în fiecare comprimat (X), exprimat în % din doza nominală, se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot 29.33}{A_{st}}$$

unde: A_{pr} și A_{st} – absorbanța probei de analizat și a soluției standard, corespunzător; m_{st} – masa substanței de referință clorură de coptizină, luată în lucru, g; C_{st} – conținutul substanței de bază în substanța de referință clorură de coptizină, %.

Pentru forma farmaceutică s-a elaborat și o **metodă alternativă de dozare, prin spectrofotometrie:**

Circa 0,5 g pulbere din comprimate triturate se tratează cu acetonitril 50% pe baia de ultrasunet, se completează volumul până la 50 ml, apoi, după filtrare, se diluează de 100 ori cu același solvent. Absorbanța soluției probă și a soluției standard, preparate pentru testul de dizolvare, se măsoară la lungimea de undă 358 nm.

Cantitatea bisulfatului de coptizină într-un comprimat (X, mg) se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot \bar{m}_c \cdot 11.73}{A_{st} \cdot m_{pr}}$$

unde: A_{pr} și A_{st} – absorbanța soluției probă și a soluției standard, corespunzător; m_{pr} – masa pulberii din comprimate, g; m_{st} – masa substanței de referință clorură de coptizină, g; C_{st} – conținutul substanței de bază în substanța de referință clorură de coptizină, %; \bar{m}_c – masa medie a unui comprimat, g.

Concluzii

Au fost evaluate proprietățile fizico-chimice a substanței farmaceutice bisulfat de coptizină și ela-

borate metodele HPLC și spectrofotometrice pentru standardizarea acesteia. Standardizarea formei farmaceutice "Comprimat cu bisulfat de coptizină 10 mg" s-a efectuat după indicii "Identificare", "Dizolvare", "Dozare", "Uniformitatea dozării" și "Impurități înrudite".

Metodele elaborate, concomitent cu alți indici prevăzuți de Farmacopeea Europeană, pot fi incluse în documentația de normare a calității pentru substanța activă și forma farmaceutică.

Bibliografie

1. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). *Herba Chelidonii*. 2010, p. 73-89.
2. Diug, O. *Chelidonium majus* L. Sursă de noi forme farmaceutice. Teza de doctor, Chișinău, 2006.
3. Sarkozi, A., Janicsak, G., Kursinszki, L., Kery, A. *Alkaloid Composition of Chelidonium majus* L. Studied by

Different Chromatographic Techniques. *Chromatographia Supplement* 2006, 63, S81–S86.

4. *European Pharmacopoeia, 7th edition, vol.1*, Greater celandine (1861).

5. Kursinszki, L., Sarkozi, A., Kery, A., Szoke, E. *Improved RP-HPLC Method for Analysis of Isoquinoline Alkaloids in Extracts of Chelidonium majus*. *Chromatographia Supplement* 2006, 63, S131–S135.

6. Артамонова Е.С. *Современные подходы к стандартизации сырья и препаратов чистотела большого*. Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. Материалы III Всероссийской конференции, кн. 2. Барнаул, 2007, стр. 267-270.

7. © Casian, I., Casian, A. *Izolarea coptizinei din herbă de rostopască* (*Chelidonium majus* L.). *Intellectus*. 2013, vol. 1, p. 92-96.

8. *European Pharmacopoeia, 7th edition, vol.1*, Substances for pharmaceutical use (2034), Tablets (0478).

REFERINȚĂ

asupra monografiei "Infarctul miocardic acut și tulburările glicemice",

autor Lilia David, doctor în medicină, conferențiar cercetător,

Laboratorul „Tulburări de ritm și urgențe cardiace” a

IMSP Institutul de Cardiologie

Infarctul miocardic acut (IMA) și diabetul zaharat (DZ) se impun atât prin povara socio-umană și economică concludentă, cât și prin conexiuni strânse clinic-evolutive și fiziopatologice. IMA este o afecțiune severă, cu prognostic rezervat, unul din cinci pacienți respectivi având istoric documentat de DZ. Datele literaturii indică că DZ este asociat cu o mortalitate crescută atât în spital, cât și la supravegherea de durată post infarct miocardic. Deși indicatorii respectivi demonstrează o reducere de-a lungul timpului datorită noilor strategii terapeutice, din păcate, pacienții diabetici nu au avut același beneficiu, prezentând în continuare un prognostic nefast și rate înalte de deces. Semnificația problemei se impune și prin creșterea epidemică a numărului persoanelor cu DZ pe glob ceea ce consemnează majorarea numărului complicațiilor macrovasculare asociate bolii și a costurilor pentru îngrijirile medicale la această categorie de bolnavi.

Se dovedește deasemenea că proporția subiecților cu tulburări de glicoreglare pre-diabetice este destul de mare în rândul pacienților cu boală coronariană și în special la cei cu IMA, și aceste abnormalități sunt de regulă nediagnosticate până la momentul dezvoltării unui eveniment cardiovascular (CV) major. Totodată, există unele date care denotă asocierea disglicemiilor pre-diabetice cu un prognostic CV defavorabil consemnând semnificația teoretică și practică a problemei.

Asocierea IMA cu DZ rămâne pe parcursul anilor un subiect actual și deschis cercetării dat fiind complexitatea conexiunilor acestor două boli, care până ce nu sunt pe deplin elucidate. În același timp, bolnavul cu IMA și DZ constituie de fiecare dată o provocare pentru medicul practician, impune o evaluare inteligentă, abordare comprehensivă și prudență deosebită în alegerea tratamentului. În această ordine de idei monografia „Infarctul miocardic acut și tulburările glicemice” este oportună și vine să completeze și să consolideze cunoștințele existente în domeniul respectiv.

Monografia este realizată în conformitate cu cerințele de rigoare față de asemenea ediții și conține o sinteză amplă și comprehensivă a datelor literaturii mondiale la subiectul abordat, bazată pe un număr impunător de surse bibliografice, inclusiv ghidurile de

specialitate de ultima oră. Sunt prezentate aspecte fiziopatologice, epidemiologice, clinice, diagnostice și terapeutice ale asocierii IMA cu tulburările glicemice pre-diabetice și DZ, fiind aduse la apel totodată aspectele incerte ale problemei și cele neclarificate până în prezent. Este argumentată foarte clar semnificația și ponderea problemelor care le ridică DZ și tulburările glicemice pre-diabetice în cardiologia contemporană, pusă în evidență importanța sesizării acestui subiect de medicul practician și necesitatea optimizării strategiilor diagnostice și terapeutice. Capitolul de sinteză este urmat de alte trei capitole care conțin date originale obținute de autor în cadrul cercetării științifice, care vizează particularitățile evolutive și prognostice ale IMA la bolnavii cu DZ, fiind dezvăluit în mod special aspectul diferențelor de vârstă și sex, la pacienții cu tulburări glicemice pre-diabetice, precum toleranța anormală la glucoză și la subiecții cu sindrom metabolic în raport cu prezența perturbărilor de glicoreglare, deasemena, fiind evaluat rolul hiperglicemiei în IMA, discutate unele aspecte ale terapiei hipoglicemiantă și prezentate repere fiziopatologice ale evoluției IMA la persoanele cu tulburări glicemice. Rezultatele proprii sunt analizate detaliat, confruntate cu datele publicate de alți autori și sunt generalizate în concluzii, care prezintă valoare teoretică și practică certă.

Prin urmare, constat cu certitudine precum că monografia ”Infarctul miocardic acut și tulburările glicemice” este o lucrare originală, care reflectă mai multe aspecte ale problemei abordate prin prizma datelor literaturii de specialitate intercalate cu rezultate proprii, are o valoare științifică și practică considerabilă și este destinată medicilor practicieni cât și medicilor rezidenți în domeniul cardiologiei, endocrinologiei, bolilor interne, medicinei de familie.

Cu respect,

Liviu Grib –



dr. hab., profesor universitar, șef clinică IMSP-SCM “Sfânta Treime”/
subdiviziune Disciplina cardiologie, Departamentul Medicina Internă,
USMF “Nicolae Testemițanu”



Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” este o ediţie ştiinţifică periodică, în care sunt publicate articole ştiinţifice de valoare fundamentală şi aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din ţară şi de peste hotare, informaţii despre cele mai recente noutăţi în ştiinţa şi practica medicală, invenţii şi brevete obţinute, teze susţinute pentru titlul de doctor şi de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărţi şi reviste, referate din literatura de specialitate, corespondenţe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacţia revistei „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” vor include: varianta dactilografată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură faţă a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituţiei în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ştampila rotundă) şi două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoţite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacţia revistei pe adresa: MD-2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicaţii medicale.
5. Una şi aceeaşi persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conţinutul lucrării;
 - b) numele şi prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale şi ştiinţifice, denumirea instituţiei unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale şi metode, rezultate, discuţii şi concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză şi rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referinţele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele şi iniţiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internaţională), anul apariţiei, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăşi 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor şi al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografii, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluţie de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerinţelor menţionate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacţia nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACŢIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнению, предложении, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - c) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - d) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - e) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 1. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țibîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciocină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Ion Moldovanu**, profesor universitar, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Oleg Barbă**, director

14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

15. Centrul Health Forever International.

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – **Mihai Ciocanu**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 13.11.2014

Format 60x84/8

Coli de tipar 26,0

Tiraj 170 ex.

Comanda 50

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8