

## Editorial Board

### Editor-in-Chief

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

### Members

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

## Editorial Council

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

## Editorial Staff

- Valentina Bureatinscaia** Editorial assistant. Tel.: 222715  
**Ludmila Covalschi** Romanian consultant  
**Steve Worful** English consultant, Louisville, KY, USA  
**Joshua Boissevain** English copy editor, Boulder, CO, USA



№. 2 (320)  
2011

## The Journal Medical Courier

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

## Revista Curierul medical

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

## Журнал Медицинский курьер

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

## Address of Editorial Office

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



ISSN 1875-0666

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

# CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

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

<b>E. Mocan, O. Tagadiuc, V. Nacu</b> .....	3
Aspects of Collagen Isolation Procedure Аспекты методики выделения коллагена	
<b>G. A. Ahmedova, G. V. Narimanova</b> .....	6
Level of Vascular Endothelial Growth Factor, Carcinoma Embryonic Antigen, Calcium and Phosphorus in Blood Serum in Different Types of Bone Tumors Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, ракового эмбрионального антигена, кальция и фосфора в сыворотке крови при различных типах опухолей костей	
<b>S. Turcan, V.-T. Dumbrava, L. Tofan-Scutaru, A. Peltec</b> .....	11
Lipid Peroxidation and Enzymatic Antioxidants in Ulcerative Colitis Перекисное окисление липидов и ферментные антиоксиданты при неспецифическом язвенном колите	
<b>V. Grigoriev, A. Scerbatiuc</b> .....	14
Tooth Restoration Option with the Use of Pins Вариант реставрации зубов с использованием штифтов	
<b>E. Bodrug, V. Gonciar, L. Lisii</b> .....	18
Antioxidant System in Experimental Toxic Hepatitis under the Influence of Enterosorption, Hyperbaric Oxygen Therapy and their Association Антиоксидантная система при экспериментальном токсическом гепатите под влиянием энтеросорбции, гипербарической оксигенации и их ассоциации	
<b>I. Ciutac</b> .....	22
Current Concept of Acute in Etiology and Pathogenesis Obstructive Cholecystitis Современная концепция этиопатогенеза острого обструктивного холецистита	
<b>I. V. Likii, T. V. Sologub, L. I. Leah, E. I. Kuzmina</b> .....	29
Therapeutic Efficacy of Combination Drugs Hepaphyll and Mekomorivital F in Patients with Chronic Viral Hepatitis Терапевтическая эффективность комбинации препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф у больных хроническими вирусными гепатитами	
<b>Gh. Carasu</b> .....	34
Therapeutic Features in Resistant Depression Particularități terapeutice în depresia rezistentă	
<b>F. Gornea, I. Marin, Gh. Croitor, M. Darciuc, P. Croitor</b> .....	41
Arthroplasty of the Hip in the Treatment of Acetabular Fractures and their Consequences Артропластика șoldului în tratamentul fracturilor de cotil și consecințele lor	
<b>V. Guzun</b> .....	48
Difficulties in Diagnosis of Acute Appendicitis During Pregnancy Dificultăți în diagnosticul apendicitei acute la gravide	
<b>V. Gonciar, C. Scutari, I. Cekman, N. Gorceakova</b> .....	54
Scientific Bases of Nanomedicine, Nanopharmacology and Nanopharmacy Fundamentarea științifică a nanomedicinii, nanofarmacologiei și nanofarmaciei	
<b>P. Ababii</b> .....	58
Risk Factors of Inflammatory Rhinosinusal Process and Prognosis of Exacerbation of Chronic and Recurrent Paranasal Sinusitis in Children Factorii de risc ai procesului inflamator rinosinuzal și prognozarea recidivelor sinuzitelor paranazale recidivante și cronice la copii	

## REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<b>I. Popovici</b> .....	61
Restenosis and the Significance of Some Causing Factors Рестеноза коронариана și semnificația unor factori cauzali	

## CLINICAL CASES • CAZURI CLINICE • КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<b>A. Bodiu, I. Gherman, I. Dacin, M. Jordan</b> .....	67
Irreducible Anterior Atlantoaxial Dislocation. Two-Stage Treatment via Direct Transoral Endoscopic Approach and Posterior Internal Stabilization Dislocarea atlanto-axială ireductibilă. Tratatment în două etape prin abord direct endoscopic transoral și stabilizare posteroară internă	

## REVIEW • RECENZII • РЕЦЕНЗИИ

<b>E. Gudumac</b> .....	75
O serie de lucrări „Esențialul în pediatrie” elaborată de Svetlana Șciuca	

## ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

<b>Eva Gudumac</b> la 70 de ani .....	76
<b>Valentin Gudumac</b> la 70 de ani .....	77

<b>GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ</b> .....	78
--	----

## Aspects of Collagen Isolation Procedure

E. Mocan<sup>1</sup>, O. Tagadiuc<sup>2</sup>, V. Nacu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures and <sup>2</sup>Laboratory of Biochemistry Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

### Abstract

Because of the extreme diversity of tissues and types of collagen it is difficult to develop a standard method of extraction for all types of collagen from different tissues. Two procedures based on acid- and enzymatic-soluble collagen isolation were combined and offer some advantages and disadvantages to methods used in the present. Our results have demonstrated relatively low concentrations of collagen in the final solutions. There is 4.7 mg/ml from theoretically 10 mg/ml of acid-soluble fraction of collagen. This article describes some advantages and disadvantages of this isolation method. Due to the importance of biocompatible matrices for biomedical tissue engineering, the availability of native collagen should be studied by refining the extraction procedure of collagens.

**Key words:** collagen type I, methods of isolation and purification, tissue engineering.

### Аспекты методики выделения коллагена

По причине чрезвычайного разнообразия тканей и типов коллагена содержащиеся в них, сложно разработать унифицированный метод получения коллагена. Были объединены две процедуры выделения коллагена, основанных на кислотном и ферментном растворении коллагена животного происхождения. Наши результаты показали относительно невысокие концентрации коллагена в конечном растворе, что составляет 4,7 мг/мл кислото-растворимого коллагена из теоретически возможных 10 мг/мл. В статье описаны некоторые преимущества и недостатки существующих методов. Разработка методов выделения коллагена первого типа важна по причине его использования для получения биосовместимых матриц и их применения в тканеинженерных конструкциях.

**Ключевые слова:** коллаген I типа, методы выделения и очистки, тканевая инженерия.

### Introduction

Collagen is a fibrillar protein composing different forms of the conjunctive tissue: bone, cartilage, tendon and skin. More and more studies have shown that, in addition to the structural function, collagens can induce or regulate many cellular functions and processes such as cellular differentiation, motion, communication and apoptosis [1, 9]. But its main function is the formation of insoluble fibrils with high strength characteristics.

Collagen is the major component of the extracellular matrix, and more than 27 genetic isoforms have been identified. Collagens type I, II and III are the most abundant and well investigated for biomedical applications. These are widely used as a plastic material in different domains of medicine and cosmetology, and also in the pharmaceutical industry as compounds that prolongs the action of drugs [1, 6]. Type I collagen has been described as a natural scaffold and a potential candidate for tissue engineering and reconstructive medicine [4].

Such diverse functions are due to physical and chemical properties of collagen protein. Collagen type I usually forms fibrils with a length of 300 nm and a fibrillar diameter of up to 1000 nm. Type I collagen is trimeric  $[(\alpha 1)_2\beta 2]$  and exists as triple helix. The helices have the typical repeats for collagen Gly-X-Y (where X and Y mainly Pro and Hyp). Thus, proline and hydroxyproline constitute about 23% of the total protein sequence and the structure Gly-Pro-Hyp is the most common form often founded [3]. The hydroxyproline content of collagen extracted from different mammals had been found to be  $13.4 \pm 0.24$  per cent [10].

Through the extreme diversity of tissues and types of collagen it is difficult to develop a standard method of ex-

traction for all types of collagen. The number of the covalent intermolecular interactions in collagen structure increases in time and frequently determines almost full insolubility in utilized solvents for proteins [1, 9].

The main task of our study was to analyze the known methods of collagen isolation and purification, evaluate their efficiency and adjust them to our conditions and necessities.

### Material and methods

Sources for collagen. Type I collagen was isolated from steer (3 years old) flexor bovine tendon. Tendons were suspended in cold distilled water at 4°C for three days. The water was changed two times per day. A fixed mass of tendon was defrosted and washed with cold water several times. Collagen fibers were cut into small pieces (1 cm in length) and pulverized in a mill after that. Pieces were dried for 24 hours at 40-45°C.

Collagen type I isolation – several methods of collagen isolation were used – extraction with neutral salt, acid and enzymatic solutions [5, 8, 9, 10].

#### Salt precipitation method

One of the procedures of salt extractions based on the treatment of tendon pieces with neutral salt solutions, as 0.05 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH = 8.7-9.1. Afterwards collagen was isolated by the gradual increase of the sodium chloride concentration by the addition of 4M NaCl, 5°C. The supernatant, contained the salt-soluble fraction of collagen, was dialyzed vs 0.01M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  [8].

#### Method of acid isolation

The procedure is based on the extraction of tendon pieces with organic acid, with 0.5M  $\text{CH}_3\text{COOH}$  in the presence of

5mM EDTA, pH = 2.5-3 for 48-96 h at 4°C. The supernatant, that contained acid-soluble fraction of collagen, was dialyzed vs 0.05M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> [1, 9].

**Method of enzyme isolation**

The procedure is based on the extraction of tendon pieces in organic acid (0.5M CH<sub>3</sub>COOH) in the presence of 5mM EDTA and pepsin with concentration 0.05 g per 100g of tissue, pH = 2.5-3.0 for 48-96 h at 4°C.

The complete description of the proposed collagen isolation procedure included the next steps:

1. Non-collagen proteins extraction, with 0.05 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH = 8.7-9.1 at 4°C.
2. Gradual dissolution in acidic media (0.5M CH<sub>3</sub>COOH) with 5mM EDTA. Pepsin was added directly into the solution of collagen in acetic acid at a ratio of 50 mg of pepsin per 1 g of tendons in two doses during 24 hours at 4°C each. This procedure was repeated 3-4 times.
3. The supernatants of the extracted solutions were collected after centrifugation at 3000 g for 15 min and salted out with 4M NaCl.
4. The obtained precipitate contained pure collagen that was dissolved in 1M acetic acid.
5. Then the solution was dialyzed against 0.02M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> for 24 hours at 4°C.

The general scheme of collagen isolation and purification is presented in fig. 1.

**The collagen amount determination**

Collagen's content was determined indirectly from the hydroxyproline content which was evaluated according to the Sharaev's spectrophotometric method after complete hydrolysis in acidic media [10].

The amount of collagen in % in a tissue sample may be calculated by the relation:

$$m(\text{collagen}) = \frac{m(\text{Hyp})}{W(\text{Hyp})} \times 100\%$$

where m (collagen) is amount of collagen in mg, m (Hyp) is amount of hydroxyproline, W(Hyp) is 13% of hydroxyproline in collagen [10].

**Results and discussion**

After testing several of the collagen isolation' procedures [2, 5, 6, 9] we have chose the method based on acetic acid dissolution of collagen fibers with some modifications. One of them is the extraction in neutral salt or low ionic strength acidic solutions.

Collagen can also be obtained by gradually increasing the sodium chloride concentration by the addition of 4M NaCl in neutral salt solutions, e.g. 0.05 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH = 8.7-9.1, stored at 5°C. The efficiency of this extraction is low, and we got 0.6 mg/ml of soluble fraction of collagen. The higher capacity of solubilization could be obtained by the increase of the salt concentration, which will increase the ionic power in the solution. However, in normal tissues the proportion of neutral salt-soluble collagen is very small so that the final yield is very low.

Another method that was used is based on the solubilization with diluted organic acid e.g. 0.5 M acetic or citric acid, pH = 3. We used as a solvent the acetic acid, diluted to 1M, pH = 2.5 in the presence of EDTA that effectively inhibits degradation of tissues. We have received 1.4 mg/ml of soluble fraction of collagen from bovine tendon. Clearly, in comparison, this method has a higher capacity to solubilize collagen than neutral salt extraction but is still limited to young non-cross-linked collagen.

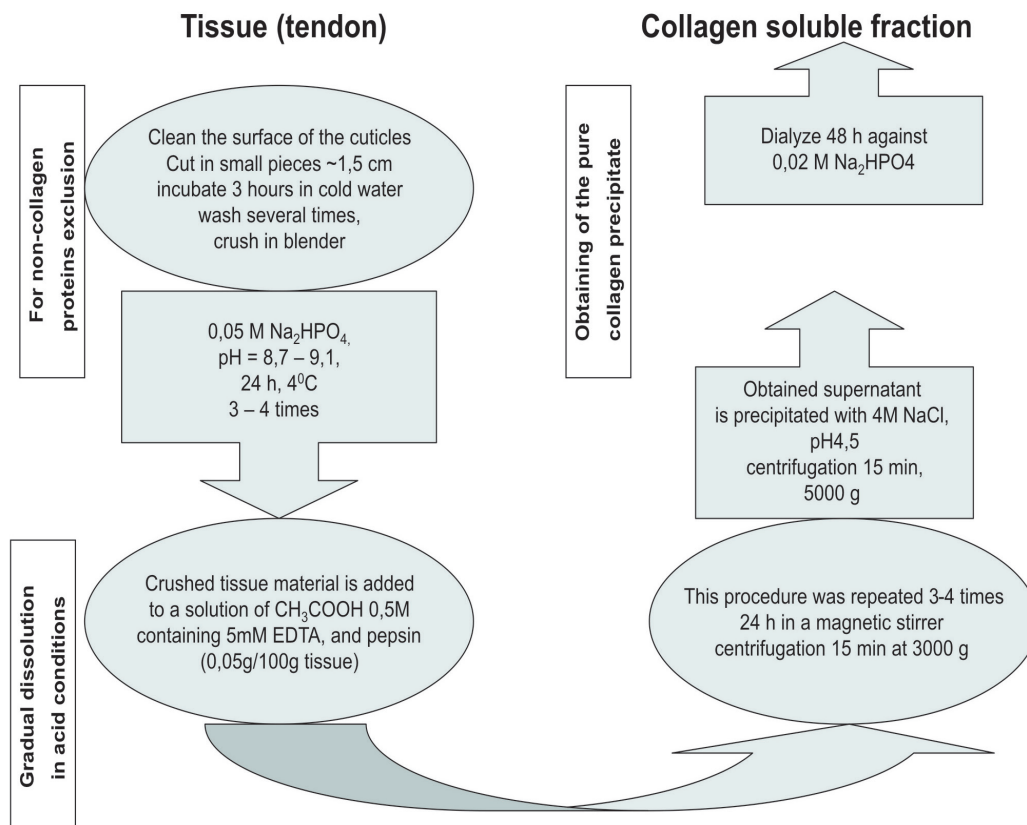


Fig. 1. Phases of collagen isolation from tendon.

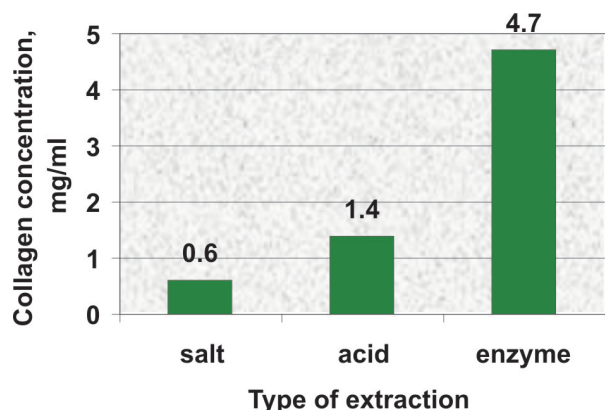


Fig. 2. Comparative data of the extracted soluble collagen fractions.

We have combined these two procedures based on acid- and neutral-salt extraction with enzymatic collagen isolation. The procedure was described in the compartment “Materials and Methods”. There are several types of soluble collagen that can be extracted: neutral salt-soluble collagen, acid-soluble collagen and enzymatic-soluble collagen.

Our results have demonstrated relatively low concentrations of collagen in the final solutions – there is 4.7 mg/ml.

Thus a combined approach was developed which contains pepsin digestion in acidic solution. The necessary amount of pepsin for collagen solubilization is tissue dependent, and also the pepsin can cause collagen cleavage [9].

Nevertheless, the method using acetic acid and pepsin for collagen extraction from tissues is well established and is the most widely used in research and in industrial production of collagen. Although this extraction was standardized more than 40 years ago, it still has two major problems.

First, the collagen solubility is still ill-defined due to cross-link mediated aggregation, so that the reproducibility of the collagen preparations is poor. Secondly, the collagen peptides, especially the short non-helical regions of collagen, are susceptible to proteolysis/hydrolysis during the isolation [7, 9].

In addition to these two problems, the time required to solubilize collagen from tissues is usually between 1-3 weeks, with high protein loss and partial degradation of the collagen peptides [9]. For this reason the utility of the acidic-extracted collagen is limited, as the isolated material must be stored in cold acetic acid solution or dried. The maximal concentration of collagen obtainable is also limited to 10 mg/ml [7, 9] as estimated by wet weight and also by amino acid composition.

To overcome these disadvantages of partial degradation methods of collagen isolation, purification and determination should be modified using new, stronger detergents for deeper dilution of collagen fibers.

During collagen purification it is required to eliminate the antigenic components of the protein, represented by the telopeptide fragments regions of collagen type I. Such purification that is more efficient after treatment with pepsin. However,

collagen extracted from animal sources presents only a small degree of antigenicity, and is therefore considered acceptable for tissue engineering in humans [9].

### Conclusions

Recent studies in cell biology, nanotechnology, and computation gave more new insights regarding the physical properties that in combination with chemical ones can together regulate cell signaling and gene expression. Due to the importance of biocompatible matrices for tissue engineering and their application in medical technology, the availability of native collagen should be studied by refining the collagens extraction procedure.

One of the goals was to reexamine the quality of Type I collagen after acid-extraction combined with pepsin extraction. It is very important to elaborate methods of collagen isolation that give us fully or partially soluble collagen. Further, the soluble collagen can be used in manufacturing of tissue engineering products matrices, powder, sponge, fibers or filaments.

### References

1. Brodsky B. Variations in collagen fibril structure in tendons. *Biopolymers*. 1982;21:935-951.
2. Chandrakasan G, Torchia, DA, Piez KA. Preparation of intact monomeric collagen from rat tail tendon and skin and the structure of the nonhelical ends in solution. *J Biol Chem*. 1976;251:6062-6067.
3. Goodsell DS. *Collagen*. 2000 [cited; Available on: [http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education\\_discussion/molecule\\_of\\_the\\_month/pdb4\\_1.html](http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb4_1.html)]
4. Glowacki Julie, Mizuno Shuichi. Collagen Scaffolds for Tissue Engineering. *Biopolymers*. 2008;89(1):338-344.
5. Kuznetsova N, Leikin S. Does the Triple Helical Domain of Type I Collagen Encode Molecular Recognition and Fiber Assembly while Telopeptides serve as Catalytic Domains? *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(51):36083-36088.
6. Miller EJ, Rhodes RK. Preparation and characterization of the different types of collagen, in *Methods in Enzymology*. Academic Press. 1982;33-64.
7. Rajan, N. Preparation of ready-to-use, storable and reconstituted type I collagen from rat tail tendon for tissue engineering applications. *Nat. Protocols*. 2007;1:2753-2758.
8. Wohllebe M, Carmichael D. Type-I trimer and type-I collagen in neutral-salt-soluble lathyritic-rat dentine. *Eur. J. Biochem*. 1978;92:183-188.
9. Xin Xiong dissertation. New Insights into Structure and Function of Type I Collagen. Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik der Universität Stuttgart. 2008;111.
10. Игнатъева НЮ, Данилов НА, Аверкиев СВ, и др. Определение гидроксипролина в тканях и оценка содержания в них коллагена. *Журнал аналитической химии*. 2007;62(1):59-65.

Corresponding author

**Mocan Elena**, Researcher

Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

165, Stefan cel Mare Avenue

Chisinau, MD-2004

Republic of Moldova

Telephone: +37322 205324

E-mail: [helen\\_mocan@yahoo.com](mailto:helen_mocan@yahoo.com)

Manuscript received November 17, 2010; revised April 14, 2011

## Level of Vascular Endothelial Growth Factor, Carcinoma Embryonic Antigen, Calcium and Phosphorus in Blood Serum in Different Types of Bone Tumors

G. A. Ahmadova, G. V. Narimanova

Department of Oncology, Azerbaijan Medical University, Baku

### Abstract

**Background:** The extent of angiogenesis seems to be an essential prognostic factor in many solid tumors of children and adults. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a proangiogenic cytokine that is highly expressed in many solid tumors often correlating with a poor prognosis. **Aim:** The aim of the study was to assess the angiogenesis on the basis of serum VEGF levels and also to compare the concentrations in serum of carcinoma embryonic antigen, oxyproline, calcium and phosphorus in different types of bone tumors. **Patients and Methods:** The research was conducted on 66 patients and also 22 healthy individuals, who were accepted to our clinic. Patients were divided into three groups: primary bone cancer (n = 22), bone metastasis (n = 22), and benign bone tumors (n = 22). **Results:** VEGF, CEA and oxyproline concentrations were increased in both primary bone tumors and bone metastasis in comparison with healthy individuals and patients with benign tumors (p < 0.05). However, we found statistically significant higher phosphorus levels in all patient groups (p < 0.05), and higher calcium only in the bone metastasis group as compared with controls (p < 0.05). A significant positive correlation existed between VEGF and CEA. **Conclusions:** High VEGF levels, as a marker of angiogenesis, were associated with primary bone tumors and bone metastasis. The calcium and phosphorus content, in addition to VEGF, CEA and oxyproline levels, could be useful in prognosis and differentiation of the bone tumors. Future studies in larger series are needed to confirm these data.

**Key words:** bone tumors, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, cancer embryonic antigen, oxyproline, calcium, phosphorus.

### Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, ракового эмбрионального антигена, кальция и фосфора в сыворотке крови при различных типах опухолей костей

Степень ангиогенеза представляется важным прогностическим фактором для многих солидных опухолей у детей и взрослых. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является проангиогенным цитокином, который выявляется во многих солидных опухолях и часто приводит к отрицательным прогнозам. Целью исследования была оценка ангиогенеза, основанная на определении в сыворотке крови уровня VEGF, а также сывороточных концентраций ракового эмбрионального антигена (РЭА), оксипролина, кальция и фосфата в различных типах костных опухолей. В исследование было включено 66 больных, а также 22 здоровых человека. Пациенты были разделены на три группы: с первичными костными опухолями (n = 22), с костными метастазами (n = 22) и с доброкачественными опухолями костей (n = 22). Концентрация VEGF, РЭА и оксипролина в сыворотке крови пациентов с первичными и метастатическими опухолями костей была больше, в сравнении с показателями у контрольной группы и у больных с доброкачественными опухолями костей (p < 0,05). Однако, мы обнаружили статистически значимое увеличение уровня фосфора во всех группах (p < 0,05), а кальция только у пациентов с костными метастазами по сравнению с контрольной группой (p < 0,05). Существует значимая положительная корреляция между уровнями VEGF и РЭА. В заключение необходимо отметить, что высокий уровень VEGF в качестве маркера ангиогенеза был выявлен в первичных опухолях костей и при костных метастазах. Определение содержания кальция и фосфора, в дополнение к оценке уровней VEGF, РЭА и оксипролина, может оказаться полезным в оценке прогноза и дифференциации опухолей костей.

**Ключевые слова:** опухоль кости, ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, раковый эмбриональный антиген, оксипролин, кальций, фосфор.

### Introduction

Bone cancer is an uncommon cancer type that begins in bone. Bone cancer can begin in any bone in the body, but most commonly it affects the long bones of the arms and legs [1]. Several types of bone cancer exist and some types of it occur primarily in children, while others affect mostly adults [1, 2]. The most common symptom of bone cancer is pain; other symptoms may vary depending on the location and size of the tumor [1]. The four most common types of primary bone cancer are: Multiple Myeloma, Osteosarcoma, Ewing's sarcoma and Chondrosarcoma. There are also many types of benign bone tumors [1-3]. Primary bone cancer accounts for less than 0.2% of all cancers and approximately 1% of all diagnosed adult solid malignancies, although its incidence approaches 20% in pediatric cancers [2].

Bone metastasis are the tumors that begin elsewhere in the body and spread (metastase) into the bone [1]. Breast, lung,

and prostate cancers account for 80% of all bone metastasis [1, 4]. Intractable pain and pathological fractures are the major complications of bone metastasis and can significantly affect the quality of life of the patients [1, 4].

The growth and dissemination of bone tumors depend on angiogenesis [5]. There are many markers related to the tumor angiogenesis including vascular endothelial growth factor (VEGF). It is a homodimeric heparin-binding protein (34-42 kDa), which induces formation of new blood vessels (angiogenesis) [6, 7]. VEGF-mediated capillary invasion is an essential signal that regulates growth plate morphogenesis and triggers cartilage remodeling [5]. Thus, VEGF is an essential coordinator of chondrocyte death, chondroclast function, extracellular matrix remodeling, angiogenesis and bone formation in the growth plate [6, 8].

Carcinoma embryonic antigen (CEA) is one of the first tumor markers used in the monitoring patients with metastatic disease during active therapy [9]. It is a glycoprotein which traditionally has been used to monitor gastrointestinal and breast malignancies [9]. However, an increasing CEA is a marker suggesting the failure of the treatment [10].

We aimed in this study to assess the angiogenesis by measuring the level of serum VEGF and to compare the concentrations of serum CEA, oxyproline, calcium and phosphate in primary bone tumors, bone metastasis and benign bone tumors.

**Material and methods**

The subjects of the study were 66 patients admitted to the new oncology hospital of the Azerbaijan Medical University from May 2008 till December 2009. The patients were divided into three experimental groups. In the first group 22 patients with primary bone cancer were included, Osteosarcoma (n = 12), Ewing's sarcoma (n = 8) and Chondrosarcoma (n = 2). Their age ranged from 11 to 46 years (mean, 18.8 years). In the second group 22 patients with bone metastasis were included, aged 42 to 61 years (mean, 51 years). In the third group comprised 22 patients with benign bone tumors, aged 11 to 51 years (mean, 19.2 years). The control group included 22 healthy volunteers. Their age ranged from 18 to 56 years (mean, 22.8 years), see tab. 1.

**Table 1**  
**General characteristic of controls and bone cancer patients**

Variables	Controls	Primary bone cancer	Bone metastasis	Benign bone tumors
1. Total number (n)	22	22	22	22
2. Age in years (mean)	22.8	18.8	51	19.2
3. Sex:				
Males	14 (64%)	14 (64%)	10 (45%)	15 (68%)
Females	8 (36%)	8 (36%)	12 (55%)	7 (22%)

**Sample collection and preparation:** Fasting blood samples (12 hours fasting) were collected from the patients and controls into test-tubes without additive and allowed to coagulate for 30 min. Serum was obtained by centrifugation (1500 g) for 15 min at room temperature, and stored at -20° C.

**Measurement of VEGF:** Quantification of VEGF was performed using commercial quantitative immunoassay kits for human VEGF (The IBL's, Human VEGF ELISA kit; R&D systems, Germany). The amount of VEGF was expressed in pg/mL.

**Measurement of CEA:** CEA assay was done using commercial quantitative immunoassay kits for human CEA, (The CEA ELISA kit; R&D systems, Germany). Values of CEA were expressed in ng/mL.

**Measurement of calcium and phosphorus:** The determination of calcium and phosphate was performed using commercial quantitative kits from Human Diagnostic (Germany), on HOSPITEX biochemical analyzer.

**Measurement of oxyproline:** The determination of oxyproline content was performed using colorimetry with

dimethyl-aminobenzaldehyde after oxidation by chloramine B. The absorbance was read at 550 nm.

**Statistical Analysis:** Statistical analysis was determined using STATGRAPHICS plus 5.1 statistical package software (STATPOINT TECHNOLOGIES, INC., USA) and Microsoft Excel. The experimental data were expressed as mean ± standard deviation (SD). The value of p < 0.05 was considered significant.

**Results**

Sixty-six patients with bone tumors were enrolled into this study. A summary of descriptive statistics for the results of the serum levels of VEGF in the examined blood samples are presented in tab. 2.

**Table 2**  
**Levels of serum VEGF in the examined blood samples of the patients with bone tumors and healthy controls<sup>a</sup>**

Parameter	Controls (n = 22)	Primary bone cancer (n = 22)	Bone metastasis (n = 22)	Benign bone tumors (n = 22)
VEGF (pg/mL)	214.00 ± 41.7	698.22 ± 72.1*,†	481.53 ± 67.4*,§	230.23 ± 34.6**
Minimum	63.41	307.32	281.19	77.23
Maximum	267.23	1205.21	825.30	294.76

<sup>a</sup>Values are expressed as mean ± SD,

\* p < 0.05; \*\* p > 0.05; as compared with controls;

† p < 0.05; as compared with bone metastasis and/or benign bone tumors;

§ p < 0.05; as compared with primary bone cancer and/or benign bone tumors.

The results revealed that the levels of serum VEGF were significantly higher in both primary bone cancer and bone metastasis patient groups as compared with those of the controls (p < 0.05). However, the difference between the levels of VEGF in the benign bone tumor patient group is not significant as compared with the control (p > 0.05). Furthermore, the differences in VEGF levels between all investigated groups were significant (p < 0.05). Thereby, the serum VEGF levels were higher as compared to controls in patients with primary bone cancer by 226.27% or 3.26 fold (p < 0.05), in patients with bone metastasis by 125.01% or 2.25 fold (p < 0.05) and in patients with benign bone tumors by 7.58% or 1.08 fold (p > 0.05). The serum VEGF levels in patients with primary bone cancer were higher as compared to the rest of the experimental groups. In this group VEGF levels were higher by 45.0% or 1.45 fold (p < 0.05) than in patients with bone metastasis and by 203.27% or 3.03 fold (p < 0.05) than in patients with benign bone tumors (fig. 1).

The results of the assay of CEA serum levels in the examined blood samples are summarized in tab. 3.

The levels of serum CEA were found to be significantly higher in both primary bone cancer and bone metastasis patient groups than in those of the controls (p < 0.05). However, there is no significant difference between the level of CEA in the patients with benign bone tumors as compared to the controls (p > 0.05). Furthermore, there were significant di-

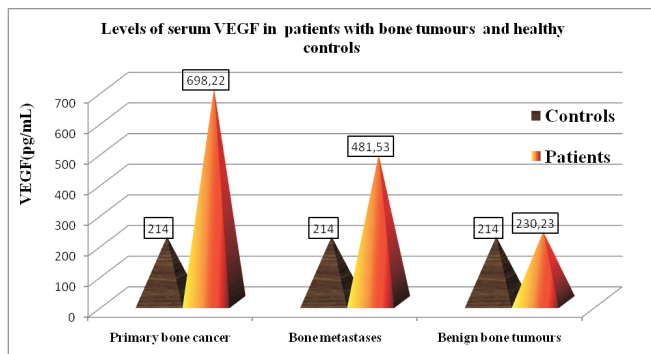


Fig. 1. Levels of serum VEGF in patients with bone tumors and healthy controls.

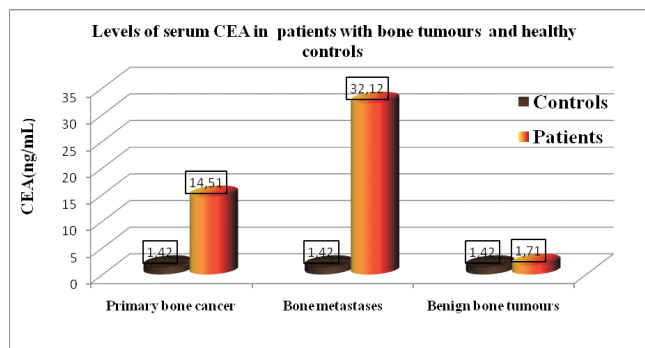


Fig. 2. Levels of serum CEA in patients with bone tumors and healthy controls.

ferences in CEA levels between all experimental groups ( $p < 0.05$ ), see fig. 2.

The serum CEA levels as compared with the control values were higher in the patients with primary bone cancer by 921.83% or 10.22 fold ( $p < 0.05$ ), in patients with bone metastasis by 2161.97% or 22.62 fold ( $p < 0.05$ ), and inpatients with benign bone tumors by 20.42% or 1.2 fold ( $p > 0.05$ ).

The serum calcium, phosphate and oxyproline levels in the examined blood samples are summarized in tab. 4.

The results revealed that the levels of oxyproline were significantly higher in primary bone cancer and bone metastasis patients groups than those of the controls ( $p < 0.05$ ).

However, there was no significant difference between the oxyproline levels in the patients with benign bone tumors as compared to the controls ( $p > 0.05$ ). The levels of oxyproline were significantly lower in benign bone tumor patient group as compared with both primary bone cancer and bone metastasis patient groups ( $p < 0.05$ ). Thus, the levels of serum oxyproline, as compared to the control levels, were higher in primary bone cancer patients by 124.47% or 2.24 fold ( $p < 0.05$ ), in patients with bone metastasis by 94.86% or 1.95 fold

Table 4

Levels of oxyproline, calcium and phosphorus in the examined blood samples of the patients with bone tumors and healthy controls<sup>a</sup>

Table 3  
Levels of serum CEA in the examined blood samples for bone tumors patients and healthy controls<sup>a</sup>

Parameter	Controls (n = 22)	Primary bone cancer (n = 22)	Bone metastasis (n = 22)	Benign bone tumors (n = 22)
CEA (ng/mL)	1.42 ± 0.11	14.51 ± 3.13*	32.12 ± 6.54*,†	1.71 ± 0.09**
Minimum	0.94	2.71	3.81	43.23
Maximum	2.18	29.87	62.77	294.76

Parameter	Controls (n=22)	Primary bone cancer (n=22)	Bone metastasis (n=22)	Benign bone tumors (n=22)
Oxyproline (ng/mL) Range	122.6 ± 9.88 (112-163)	275.2 ± 12.31* (167-429)	238.9 ± 10.54* (134-340)	136.7 ± 9.23**,*† (129-170)
Calcium (mg %) Range	8.13 ± 1.41 (7.8-8.9)	7.89 ± 1.25** (7.2-8.7)	9.53 ± 1.43* (8.2-10.1)	8.01 ± 1.19** (7.4-9.0)
Phosphorus (mmol/L) Range	1.11 ± 0.19 (0.89-1.32)	1.63 ± 0.21* (1.41-1.93)	1.57 ± 0.14* (1.34-1.92)	1.69 ± 0.31* (1.44-1.95)

<sup>a</sup> Values are expressed as mean ± SD,

\*  $p < 0.05$ ; as compared with controls; \*\*  $p > 0.05$ ; as compared with controls;

†  $p < 0.05$ ; as compared with primary bone cancer and/or benign bone tumors.

<sup>a</sup> Values are expressed as mean ± SD;

\*  $p < 0.05$ ; as compared with controls; \*\*  $p > 0.05$ ; as compared with controls;

†  $p < 0.05$ ; as compared with primary bone cancer and/or bone metastasis.

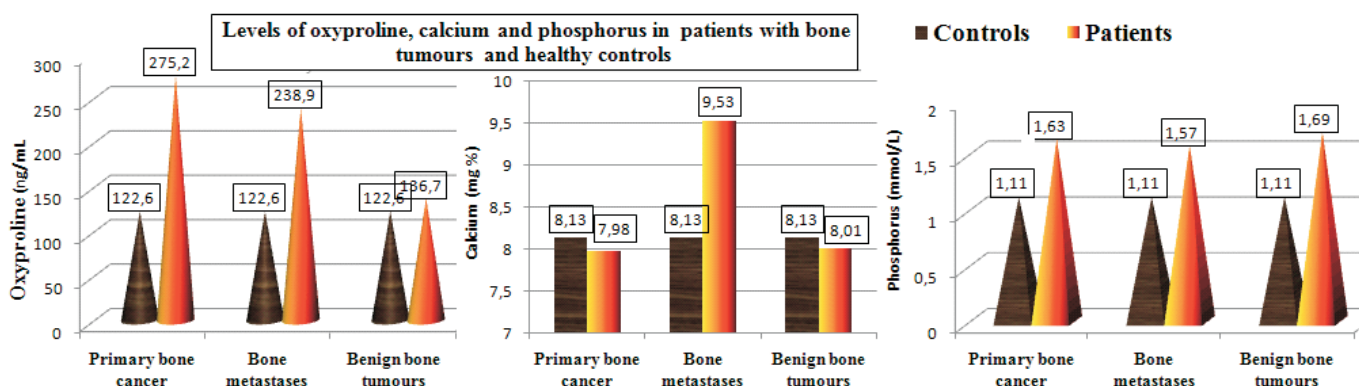


Fig. 3. Levels of serum oxyproline, calcium and phosphorus in patients with bone tumors and healthy controls.



( $p < 0.05$ ) and in patients with benign bone tumors by 11.50% or 1.13 fold ( $p > 0.05$ ).

The levels of serum calcium were significantly higher only in bone metastasis patients group as compared to control levels by 17.22% or 1.17 fold ( $p < 0.05$ ). The levels of serum calcium as compared to controls were lower in patients with primary bone cancer 2.95% or 0.03 fold ( $p > 0.05$ ) and with benign bone tumors by 1.48% or 0.01 fold ( $p > 0.05$ ).

The levels of serum phosphates were significantly higher in all investigated groups as compared with the control values ( $p < 0.05$ ). The levels of serum phosphate as compared with the control values were higher in the patients with primary bone cancer by 46.85% or 1.47 fold ( $p < 0.05$ ), in patients with bone metastasis by 41.44% or 1.41 fold ( $p < 0.05$ ) and with benign bone tumors by 52.25% by 1.52 fold ( $p < 0.05$ ), see fig. 3.

The correlation analysis revealed significant positive correlations between VEGF and CEA concentrations ( $r = 0.511$ ,  $p = 0.007$ ) and between VEGF and oxyproline concentrations ( $r = 0.315$ ,  $p = 0.014$ ) in the blood serum of the investigated patients.

### Discussion

The bone is a unique and complex microenvironment that serves as a primary site for sarcomas [3] and a preferential secondary site for the metastasis of primary carcinomas such as breast, prostate and lung cancers [1, 4]. Little is known about the role of angiogenesis and proangiogenic factors, such as VEGF, in the development and biologic activity of malignant bone tumors [7]. VEGF stimulates not only angiogenesis, but also osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation, so it could have multiple effects [11]. The level of circulating VEGF in patients with different tumor types may be a predictive index of tumor status and prognosis [12]. Several clinical studies have found that many osteosarcoma patients with pulmonary metastasis had primary tumors with high levels of VEGF expression [13]. In a study of bone sarcoma however, serum levels of VEGF were elevated in contrast to tissue levels in Ewing sarcoma [8, 14]. In the process of bone metastasis formation, an increase in bone resorption is a crucial step prior to the invasion of the bone. On the other hand a relation between tumor burden and circulating VEGF levels was shown by the rapid decrease of previously elevated concentrations of the compound after surgery [13-15]. Our data also show high levels of circulating VEGF in both primary bone tumors and bone metastasis.

Biomarkers are widely used in oncology for prognostic or predictive purposes. An important area of biomarker use is the surveillance of cancer recurrence after treatment. However, for most solid tumors there are few blood-based biomarkers of the disease relapse, including CEA [9, 16]. CEA is synthesized during the development of the fetal gut, and is turned on in adults in case of intestinal carcinomas and other cancers [10]. For monitoring patients with metastatic disease during active therapy, CEA can be used in combination with diagnostic imaging [17]. The high levels of the CEA are predictive markers of metastasis into the axial skeleton, of multiple skeletal metastases and visceral metastasis [18].

Tumor markers such as CEA are useful as a screening test to distinguish skeletal metastasis of carcinoma from primary bone tumors or hematological malignancy from primary bone tumor [18]. CEA appears currently as the most useful biochemical marker for the prediction of the risk of recurrence of the disease and the assessment of the response to the treatment or its failure [19].

Bone is a living tissue and consists of apatite and various proteins that make it strong. Secondary bone cancer can alter the bone structure so that calcium is released from the apatite into the bloodstream [20]. However, the release of calcium from living bone by tumor cells is mediated partially through stimulation of the endogenous bone-resorbing systems [21]. The development of the bone tumors lead to abnormalities of the regulation of the bone calcium and phosphate content by PTH that will induce disturbances in the bone and mineral metabolism [20]. Alterations in calcium and phosphate balance should be restored with bisphosphonates before starting the therapy of the bone tumors [7]. Physicians could monitor a patient's calcium level over his or her lifetime and detect metastatic cancer in the early stages, when treatment would be more effective [22].

Oxyproline is produced by oxidation of proline [23]. It is one of the major collagen's amino acids, which enables it as a marker that reflects the catabolism of this protein [24]. Oxyproline content which correlates with the rise in serum antioxidant activity is observed in some malignant tumors [25].

Our data show high levels in serum calcium, phosphates and oxyproline in bone metastasis. In addition, high levels of both serum phosphorus and oxyproline were observed in primary bone cancer. However, in benign bone tumor only high levels of serum phosphorus were observed.

### Conclusions

Our results suggest that angiogenesis indices (VEGF) may be potential prognostic markers of bone tumors and may be a potential target for their therapy. In addition, we can conclude that the calcium and phosphorus contents, in addition to VEGF, CEA and oxyproline levels, could be useful in prognosis and differentiation of the bone tumors. Future studies in larger series are needed to confirm these data.

### References

1. NCI fact sheet Bone Cancer: Questions and Answers at: [http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/Bone Cancer](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/Bone%20Cancer).
2. American Cancer Society Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, GA, from: <http://www.cancer.org/downloads/STT/2009CAFFfinalsecured.pdf>.
3. Malawer M, Helman L, O'Sullivan B. Sarcomas of bone. *Principles and Practice of Oncology*. 2004;2(7):221-234.
4. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350:1655-64.
5. Grunewald M, Avraham I, Dor Y, et al. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell*. 2006;124:175-89.
6. Mitsuko F, Yoshikazu Y, Ichiro A. III. Angiogenesis: Complexity of Tumour Vasculature and Microenvironment. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15:1854-1867.

7. Yu Zheng, Hong Zhou, Colette F, et al. Bone resorption increases tumour growth in a mouse model of osteosclerotic breast cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25:559–567.
8. Dai J, Rabie A. VEGF: an Essential Mediator of Both Angiogenesis and Endochondral Ossification. *J Dent Res*. 2007;86(10):937–950.
9. Nass SJ, Moses HL. Cancer Biomarkers: The Promises and Challenges of Improving Detection and Treatment. *National Academies Press*. 2007;114–130.
10. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest*. 2005;23:338–351.
11. Theresa A, Khalid S, Gregory C, et al. Basic Mechanisms Responsible for Osteolytic and Osteoblastic Bone Metastases. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6213–16.
12. Poon R, Fan S, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:1207–1225.
13. Hiroo M, Jose´ Manuel C, Shaji B, et al. Hypoxia Markers in Human Osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:2052–2059.
14. Shang-You Y, Haiying Y, Jeffrey K, et al. High VEGF with Rapid Growth and Early Metastasis in a Mouse Osteosarcoma Model. *Sarcoma*. 2007;10:1155–1161.
15. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:795–803.
16. Munjal DD, Picken J, Pritchard J. Combined measurement and significance of lipid-bound sialic acid and carcinoembryonic antigen in detection of human cancer. *Diagn. Immunol*. 1984;2:36–43.
17. Lyndsay H, Herbert F, Robert M, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumour Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5287–5312.
18. Satoshi T, Hirohisa K, Takae K, et al. Serum Tumour Markers in Skeletal Metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(7):439–444.
19. Voorzanger-Rousselot N, Garnero P. Biochemical markers in oncology. *Cancer Treatment Reviews*. 2007;33:230–283.
20. Schwartz Gary G. Prostate Cancer, Serum Parathyroid Hormone, and the Progression of Skeletal Metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(3):478–483.
21. Kunal S, Siddiqui J, Gaurav S, Role of calcium-sensing receptor in bone biology. *Indian J Med Res*. 2008;27:274–286.
22. Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. Amultigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell*. 2003;3:537–49.
23. Frederick B, Mary B. The Oxidation of Proline and Oxyproline by Liver. *J. Biol. Chem*. 1931;92:325–330.
24. Askerova A, Iusifova A, Gasanova T, et al. Diagnostic value of the determination of free oxyproline in hereditary and acquired collagenoses. *Klin Lab Diagn*. 2009;9:7–15.
25. Soodaeva K, Ostrakhovich A, Kozlov V. Changes in the Serum Antioxidant System and Lipid Peroxidation under the influence of Asbestos. *Experimental biology and medicine*. 1994;118(8):145–147.

Corresponding author  
**Ahmadova Gunay Azadchan kizi**, Doctoral Student  
 Department of Oncology  
 Azerbaijan Medical University  
 23, Bakihanov Street  
 Baku, 370022  
 Azerbaijan Republic  
 Telephone +9921)5415976  
 E-mail: gunayahmadova-82@mail.ru

Manuscript received February 09, 2011; revised April 14, 2011

## Lipid Peroxidation and Enzymatic Antioxidants in Ulcerative Colitis

S. Turcan, V.-T. Dumbrava, L. Tofan-Scutaru, A. Peltec

Laboratory of Gastroenterology  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

### Abstract

Increased oxidative stress has been previously demonstrated in patients with inflammatory bowel disease. But this phenomenon has not been analyzed in the course of ulcerative colitis (UC). In this study we evaluated levels of malondialdehyde (the main product of lipid peroxidation), superoxide dismutase and catalase erythrocyte activities in 62 patients with active UC, in 22 patients after achievement of complete, endoscopic remission and in 52 control subjects. Significant increase of malondialdehyde in patients with active disease in comparison with control subjects, demonstrated in this study, suggests the presence of enhanced oxidative stress in active UC. Activation of enzymatic antioxidant system is characteristic of active UC, which is confirmed by an increase in superoxide dismutase and catalase erythrocyte activities in patients with active disease in comparison with control group. There is no significant difference in malondialdehyde and catalase erythrocyte activity between patients in remission of UC and the control subjects. The increase of conditional adaptive index in patients with active UC confirms large adaptive possibilities of enzymatic antioxidant system. The normal levels of malondialdehyde and catalase can be proposed as markers of complete disease remission in UC.

**Key words:** ulcerative colitis, oxidative stress, lipid peroxidation, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, adaptive index.

**Перекисное окисление липидов и ферментные антиоксиданты при неспецифическом язвенном колите**

В ряде научных исследований доказано наличие оксидативного стресса при неспецифическом язвенном колите (НЯК). Однако, этот феномен не был изучен в динамике заболевания. В настоящей работе оцениваются уровни малонового диальдегида (основного продукта перекисного окисления липидов), супероксиддисмутазной и каталазной активности эритроцитов у 62-х больных в период обострения НЯК, у 22-х больных после достижения полной, эндоскопической ремиссии и у 52-х человек из группы контроля. Существенное увеличение концентрации малонового диальдегида у пациентов в период обострения заболевания по сравнению с контрольной группой, выявленное в данном исследовании, указывает на наличие выраженного оксидативного стресса при активном НЯК. Для обострения НЯК характерна активация ферментной антиоксидантной системы, что подтверждается значительным увеличением супероксиддисмутазной и каталазной активности эритроцитов у пациентов с активными формами заболевания по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий уровней малонового диальдегида и каталазной активности не было выявлено между группой контроля и пациентами в период ремиссии. В период обострения заболевания установлено увеличение условного адаптационного индекса, что свидетельствует о широких адаптивных возможностях ферментной антиоксидантной системы. Нормальные уровни малонового диальдегида и каталазы могут быть рекомендованы как маркеры полной ремиссии заболевания при НЯК.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, адаптационный индекс.

**Introduction**

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease, known as inflammatory bowel disease (IBD), are chronic relapsing conditions of uncertain etiology and pathogenesis. IBD is thought to result from abnormal and ongoing activation of the mucosal immune system driven by the presence of normal luminal flora. This pathological response is most likely facilitated by defects in both the barrier function of the intestinal epithelium and the mucosal immune system. However, the specific pathways leading to tissue damage are not completely understood. Oxidative stress (OS) is a potential pathogenetic factor for IBD. The damaging action of reactive oxygen molecules (ROM) have been well demonstrated in the inflammation process [1]. The cascade of ROM production is initiated with the formation of the superoxide anion ( $O_2^-$ ) by a single electron reduction of oxygen.  $O_2^-$  itself is a relatively unharmed oxidant, but it is dismutated spontaneously or enzymatically by superoxide dismutase (SOD) to yield the more reactive metabolite hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ). The easily diffusible and rather long-living  $H_2O_2$  is intracellularly detoxified to water by the enzymes catalase or glutathione peroxidase. However,  $H_2O_2$  can also be metabolized to the secondary ROMs hydroxyl radical and hypochlorous acid (HOCl). Hydroxyl radical is extremely reactive with virtually every molecule it encounters. HOCl is a powerful ROM that is known to inactivate protease inhibitors (e. g.  $\alpha_1$ -antitrypsin), which disturbs the proteinase-antiproteinase balance and leads to propagation of extracellular matrix degradation and mucosal tissue damage [2].

Even though a lot of experimental research has demonstrated the role of oxidative stress in inflammatory models [3], the previous clinical studies have shown contradictory results. Several studies have established no difference in the levels of lipid peroxides and/or antioxidants between IBD patients and healthy persons [4, 5]. Others have made a conclusion that OS is of great importance in IBD [6] and have supposed that OS has an etiologic role in IBD [7].

In this study we aimed to determine the levels of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and the activity of antioxidant system by measuring SOD and catalase

activity in patients with UC and to evaluate the potential diagnostic value of these investigations.

**Material and methods****Study groups**

Sixty-two patients with active ulcerative colitis, treated from 2006 to 2009 in Gastroenterological department of Republican Clinical Hospital from Moldova were included in this study. The diagnosis of IBD was based on typical endoscopic, histological, and radiological findings. Age at diagnosis, type and extent of disease, and current therapy were recorded. The extent of disease was defined as proctitis/proctosigmoiditis, left-sided or extensive colitis. Disease activity was estimated according to modified Truelove&Witts [8] and Mayo scores. Biochemical parameters such as erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin and C-reactive protein were also evaluated for each patient. The exclusion criteria were surgery, chronic active or acute infections and inflammatory diseases other than IBD, and the use of medications for at least one month prior to the examination (with the exception of UC medicine). All patients were followed for a long period of time (mean duration 2.7 years, range 1-5) or until complete remission. Complete remission was defined as the resolution of clinical symptoms, disease activity indices below 3 in the course of at least 3 months and endoscopic mucosal healing. Complete remission (without surgery and immunomodulators) was achieved in 22 cases. Fifty-two healthy persons formed the control group. Demographic and clinical characteristics of UC patients and demographic characteristics of persons from the control group are shown in table 1.

**Lipid peroxidation and enzymatic antioxidants assay**

Lipid peroxidation was estimated by colorimetric analysis of malondialdehyde – the main product of lipid peroxidation. MDA was evaluated in plasma using thiobarbituric acid-reactive substances reaction. Catalase and SOD - the main enzymatic antioxidants - were determined for analyses of antioxidant status. A spectrophotometric method for determination of catalase and SOD erythrocyte activity was performed by respective assay kits. For estimation of oxidative

Table 1

Demographic and Clinical Characteristics

	Ulcerative Colitis		Control group
	Active disease	Remission	
Number	62	22	52
Gender (F/M)	32/30	13/9	29/23
Mean age (yr)	44.5 ± 13.4	45.3 ± 12.7	37.2 ± 9.7
Age at diagnosis (yr)	39.8 ± 13.8	39.9 ± 13.2	
Extent			
Proctosigmoiditis	29 (46.8%)		
Left-sided colitis	19 (30.6%)		
Extensive	14 (22.6%)		
Disease activity			
Truelove and Witts	7.5 ± 2.6	1.5 ± 0.5	
Mayo	7.6 ± 2.3	1.5 ± 0.5	
Therapy			
5-ASA	48 (77.4%)	11 (50.0%)	
Steroids	15 (24.2%)	4 (18.2%)	
No therapy	14 (22.6%)	7 (31.8%)	

stress and antioxidant's activity a conditional adaptive index ratio was calculated: AI = catalase x SOD/MDA x 100.

Statistical analysis

Data are expressed as mean ± standard deviation of the mean values. Comparisons between the control subjects and UC patients were made by Student's *t* test, and between UC patients in active disease and in remission – by Student's paired *t* test. Correlation coefficients were calculated for estimation of interrelation between MDA, SOD, catalase and the severity of disease activity (points of Truelove&Witts and Mayo scores). Statistical analysis was performed by standard Excel programs.

Results

The levels of MDA differed significantly between the control subjects and patients with active UC (4.5 ± 0.3 μmol/ml vs 6.2 ± 0.6 μmol/ml respectively, *p* < 0.001) (tab. 1). The levels of MDA in remission of UC were significantly lower than in active disease (4.6 ± 0.3 μmol/ml vs 6.2 ± 0.6 μmol/ml, *p* < 0.001). No statistical differences were found between the control subjects and patients in remission of UC.

The correlation coefficients between the levels of MDA and indices of disease activity according to modified Truelove&Witts and Mayo scores were 0.76 and 0.78 respectively.

Significant increase was observed in enzymatic antioxidant SOD and catalase of erythrocytes in active phase of UC in comparison with the control subjects (*p* < 0.001) and with the patients in remission of disease. The level of catalase didn't differ in remission of disease and in control group. SOD activity also reduced in remission as compared to the active disease group however SOD levels remained significantly higher than in the control group (*p* < 0.01). The correlation coefficients between the enzymatic antioxidants and indices of disease activity according to Truelove&Witts and Mayo scores were: 0.72 and 0.71 respectively for SOD, and 0.62 and 0.64 – for catalase. Conditional AI was significantly higher

Table 2

Plasma malondialdehyde, erythrocytes superoxide dismutase and catalase levels in studied groups

	Control group (I) n = 52	Active disease (II) n = 62	Remission (III) n = 22	p		
				I/II	I/III	II/III
Malondialdehyde (μmol/ml)	4.5 ± 0.3	6.2 ± 0.6	4.6 ± 0.3	0.000	0.197	0.000
Superoxide dismutase erythrocyte activity (Un/mg Hb)	31.2 ± 3.8	47.0 ± 5.8	34.0 ± 3.9	0.000	0.006	0.000
Catalase erythrocyte activity (Un/mg Hb)	332.1 ± 29.4	452.7 ± 60.1	337.8 ± 33.4	0.000	0.470	0.000
Adaptive index (catalase x SOD/MDA x 100)	23.0 ± 2.5	34.4 ± 5.4	25.1 ± 3.8	0.000	0.007	0.000

in active disease in comparison with the control subjects (*p* < 0.001) and with the patients in remission (*p* < 0.001).

No statistical differences were found between the levels of MDA, SOD, catalase and AI at patients with various grade of disease activity (tab. 3). The levels of catalase and SOD activity in some patients with severe UC were lower or comparable with the levels in control group. This finding is probably related to the depletion of reserve mechanisms.

Table 3

Plasma malondialdehyde, erythrocytes superoxide dismutase and catalase levels in groups of UC patients with various grade of disease activity

	Mild (A)	Moderate (B)	Severe (C)	p-value		
	n = 11	n = 42	n = 9	A/B	A/C	B/C
Malondialdehyde (μmol/ml)	5.7 ± 0.9	6.2 ± 0.5	6.6 ± 0.5	0.017	0.016	0.034
Superoxide dismutase erythrocyte activity (Un/mg Hb)	43.3 ± 7.1	47.2 ± 5.1	50.8 ± 4.9	0.043	0.015	0.059
Catalase erythrocyte activity (Un/mg Hb)	436.4 ± 76.6	449.2 ± 54.5	488.7 ± 56.1	0.528	0.105	0.055
Adaptive index (catalase x SOD / MDA x 100)	33.2 ± 6.6	34.1 ± 5.2	37.1 ± 4.7	0.631	0.154	0.117

Discussion

Oxidative stress has an important role in mechanisms of the inflammatory process of lesioned tissues including lesions of mucous membrane [1]. Among the immunoregulatory factors, reactive oxygen species are produced in abnormally high levels in IBD [7]. Although some conflicting results exist (caused, probably, by imprecise techniques or small sample size), the majority of experimental and clinical studies demonstrate the presence of excessive reactive oxygen metabolites in plasma and tissue specimens of IBD patients

[3, 6, 9]. The present study confirms significant increase of MDA – the metabolite of lipid peroxidation, in active UC.

To protect against adverse effects of free radicals and their derivatives there is an antioxidant system which includes enzymatic and non-enzymatic substances [10]. The main enzymatic antioxidants are superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase and glutathione reductase. Non-enzymatic antioxidants include dietary compounds, such as vitamins (C and E) and minerals (selenium and zinc) and also glutathione, uric acid, polyphenols and others [11]. In the whole, studies have demonstrated a reduction of non-enzymatic activity in active IBD: decrease of plasma antioxidant vitamins [12], of glutathione [13] and of minerals [14]. Persistent oxidative stress, likely depletes non-enzymatic antioxidant resources even in mild and moderate IBD. The situation is different with enzymatic antioxidants. It seems that resources of the enzymatic antioxidant system are greater, and intensification of serum activity of glutathione peroxidase [15], of SOD and catalase was demonstrated [7] in active IBD. In the present study the significant increase of SOD and catalase erythrocyte activities was observed in patients with active UC in comparison with patients in remission and control subjects. Only in a few of the patients with severe UC were the levels of catalase and SOD activity were lower or comparable with the levels in control group and, probably, only in these patients are the resources of the antioxidant system depleted. The increase in conditional AI in patients with active UC confirms large adaptive possibilities of the enzymatic antioxidant system.

Although there are a lot of studies dedicated to oxidative stress in IBD we found only one article in Medline sources where the markers of oxidative stress and antioxidant activity were evaluated in the evolution of Crohn's disease [15], and none – in the evolution of UC. The results obtained in the study above demonstrated an enhanced oxidative stress in patients with active disease with decrease down to normal level of lipid peroxidation markers in remission. In our study we confirm this finding for UC: MDA and catalase are significantly higher in the patients with active UC than in the control group with no significant difference in their activity between patients in remission and the control subjects. The normal levels of MDA and catalase can be proposed as markers of a stable, complete disease remission in UC.

### Conclusions

1. Significant increase in the metabolite of lipid peroxidation, MDA, in patients with active disease in comparison with control subjects argues the presence of enhanced oxidative stress in active UC.

2. Activation of enzymatic antioxidant system is characterized for active UC, which is confirmed by increase of superoxide dismutase and catalase activity in patients with active disease in comparison with control group.

3. There is no significant difference in MDA and catalase activity between patients in remission of UC and the control subjects.

4. The normal levels of MDA and catalase can be proposed as markers of complete disease remission in UC.

### Acknowledgements

The authors acknowledge Vera Gratii, dr. biol. for the performing of biochemical tests.

### References

- Jain S, Pithadia A. Pathogenesis of inflammatory bowel disease. *The Internet J of Gastroenterology*. 2009;8(1):1528-8323.
- Kruidenier L, Verspaget HW. Antioxidants and mucosa protectives: realistic therapeutic options in inflammatory bowel disease? *Mediators of Inflammation*. 1998;7:157-162.
- Rao Ramya, Medhi, Bikash, et al. Correlation of seizures and biochemical parameters of oxidative stress in experimentally induced inflammatory rat models. *Fundamental Clinical Pharmacology*. 2010;24(3):325-331.
- Tuzun A, Erdil A, Inal V, et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Biochem*. 2002;35:569-72.
- Koch TR, Yuan L-X, Stryker SJ, et al. Total antioxidant capacity of colon in patients with chronic ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2000;45(9):1814-1819.
- Kruidenier L, Kuiper I, Lamers C, et al. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J of Pathology*. 2003;201(1):28-36.
- Rezaie A, Parker R, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? *Dig Dis Sci*. 2007;52:2015-2021.
- Turcan S, Dumbrava V, Barca S, ş. a. Role of Antibacterial Treatment in Ulcerative Colitis. *Curierul medical*. 2010;313(1):19-25.
- Baskol M, Baskol G, Kocer D, et al. Advanced oxidation protein products: a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):687-91.
- Karp SM, Koch TR. Oxidative stress and antioxidants in inflammatory bowel disease. *Dis Mon*. 2006;52(5):199-207.
- Galecka E, Mrowicka M, Malinowska K, et al. Chosen non-enzymatic substances that participate in a protection against overproduction of free radicals. *Pol Merkur Lekarski*. 2008;25(147):269-72.
- Wendland BE, Aghdassi E, Tam C, et al. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn disease. *Am J Clin Nutrition*. 2001;74(2):259-64.
- Koch TR, Yuan L-X, Stryker SJ, et al. Total antioxidant capacity of colon in patients with chronic ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2000;45(9):1814-19.
- Reimund JM, Kuroki F. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease: a possible relationship. *Clin Nutr*. 2000;19(1):43-48.
- Maor I, Rainis T, Lanir A, et al. Oxidative stress, inflammation and neutrophil superoxide release in patients with Crohn's disease: distinction between active and non-active disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2208-14.

Corresponding author

**Turcan Svetlana, M. D., Ph. D., Associate Professor**

Laboratory of Gastroenterology

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

29, N. Testemitanu Street

Chisinau, MD-2004

Republic of Moldova

Tel.: 403519, 205539

E-mail: veisa@mail.ru

Manuscript received January 30, 2011; revised April 14, 2011

## **Tooth Restoration Option with the Use of Pins**

**V. Grigoriev, A. Scerbatiuc**

Department of Oral and Maxillofacial Surgery  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

### **Abstract**

We've made a comparison of characteristics of the classical restoration method with the suggested one. For this job we examined 62 patients. Twenty seven of them were treated with the classic technique and 35 were treated with the suggested method. The observation period was 2 years. During this period patients were examined twice a year. At each visit the quality of the work done was evaluated on several criteria: the time spent on reconstruction, X-ray control of edge fitting of fillings for solid tissues; clinical assessment of direct restorations during the above mentioned observation period. The study revealed that with the proposed technique one can save up to 10 minutes of working time on average without the loss of quality of the end result.

**Key words:** pin, tooth restoration.

### **Вариант реставрации зубов с использованием штифтов**

Мы провели сравнительную характеристику классической и предложенной нами методики реставрации зубов с помощью внутрикорневых штифтов. Для проведения данной работы нами было исследовано 62 пациента, у которых была проведена прямая реставрация зубов, используя классическую методику (27 пациентов) и методику, предложенную нами (35 пациентов). Срок наблюдения составил 2 года. В течение данного периода пациенты проходили 2 раза в год контрольное обследование. При каждом визите качество проделанной работы оценивалось по нескольким критериям: время, затраченное на выполнение реконструкции; рентгенологический контроль прилегания края пломбы к твёрдым тканям и слоёв реставрации между собой; клиническая оценка состояния прямых реставраций в учётные периоды. В результате исследования было выявлено, что предложенная нами методика позволяет экономить рабочее время, в среднем на 10 мин., без потери качества конечного результата.

**Ключевые слова:** штифт, зубов реставрация.

### **Introduction**

One of the most frequent pathologies in everyday practice of each dentist is a partial or complete destruction of the crown of the tooth. Pathogenesis can be congenital (enamel hypoplasia, fluorosis, dysplasia Kapdepona, etc.) or acquired (caries, wedge-shaped defects, abnormal abrasion, erosion of hard tissue, etc.) disorder in the integrity of teeth. Causes of destructions can be a variety of external and internal factors, as well as their combination.

The most complete classification of this type of pathology was suggested by M. Dechaume, and was later supplemented by V. Burlui. It covers and integrates existing clinical forms into four classes, facilitating a plan of treatment [1, 2].

Depending on the degree of destruction of the crown of the tooth, a variety of prosthetic and therapeutic methods of reconstruction can be applied. Most often, small and medium-sized defects are restored with the help of direct restorations and do not present significant complexity to the overall treatment [3, 4, 5]. It's more difficult to choose a method of treatment with total or subtotal destruction of the tooth crown. Depending on your goals, you must select the most appropriate treatment plan, taking into account the individual characteristics of each clinical case. In these situations you can use direct, indirect and combined methods for the reconstruction of coronal tooth structure.

Currently, with the high level of technological development for direct restorations, it is possible to reconstruct or reconstructing the anatomical shapes of the tooth with the use of composite materials, even with extensive or complete

destruction. The development in this area of dentistry has led to a point where some orthopedic designs (tabs, pin teeth, single crowns, etc.) are rapidly losing their relevance, giving way in many respects to the modern adhesive techniques of restoring the tooth crown [4, 5, 6].

Despite the high level of development of these technologies, it is often necessary to reinforce the direct restorations in cases of partial or complete destruction of the crown of the tooth. Intraradicular pins of various shapes and made of different materials are most often used for this purpose. At present there are two kinds of pins: active (threaded for fixation of dentin root canal) and passive (fixed only at the expense of cement) pins. The difference depends on the material of which the reinforcing elements are made of - either metal (steel, titanium) or non-metal (fiberglass). For the better fixation a root canal is treated with sweeps of appropriate taper and is filled with different cements, mostly chemical curing. Their polymerization time is 10-15 minutes on average. After strengthening the pins one begins to form the crown of the tooth or stump with the help of composite materials [7].

Long setting time of cement at the fixation of intraradicular pins leads, in our view, to the loss of working time which can be saved by using our proposed method, without the loss of quality of end results.

### **The purpose of the study**

1. Optimization of direct restoration techniques using intraradicular pins in the case of total or subtotal destruction of the crown of the tooth.

2. Clinical verification of the effectiveness of proposed method.

**Material and Methods**

The studies were conducted on the basis of the scientific laboratory in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University and in the private clinic «Clinica profesorului D. Scerbatiuc», SRL.

For this study 62 patients (37 women and 25 men) aged 21 to 67 years (mean age of 42.3 years) were selected with partial or total destruction of the crown part of a tooth. Devitalization of these teeth was performed because of complications of caries, at least two years before the work. Forty eight of these teeth (31 distal and 17 frontal) have been restored as a support for the prosthetic restorations.

The remaining 14 teeth (9 distal and 5 frontal), were restored as independent direct restorations. This was carried out by the direct method using active titanium pins. For the fixation, the chemical curing glass ionomer cement “CX-Plus” (Shofu) was used. Crown of the tooth was restored using such composite photopolymer materials as: Te-econom (Vivadent), Amelogen (Ultradent), Spectrum (Dentsply), as well as fluid photopolymer I-Flow (Medicinos Linija UAB). The observation period was about 2 years.

Depending on the methodology used, patients undergoing direct restoration were divided into 2 groups. Group 1 (control group) included 27 patients (19 women and 8 men) whose teeth had been restored with the classical direct method (17 distal and 10 frontal). Of these, in 22 restorations (15 distal and 7 frontal) teeth were reconstructed as a support for prosthetic designs, and in 5 (2 distal and 3 frontal), as independent reconstructions of the crowns.

To Group 2 (experimental) were assigned 35 patients (18 women and 17 men), whose teeth were restored using the proposed technique (29 distal and 9 frontal). Of these, 26 (24 distal and 2 front) teeth were restored as a support for the prosthetic and 9 (5 distal and 4 frontal) as a direct restoration, with the total reconstruction of the anatomical shape of the teeth.

The technique used in the restoration of the coronal part of teeth in the first group included the following steps:

1. Abrasive preparation of hard dental tissues.
2. Formation of the cavity to the desired shape and taper in the outer part of the root canal to fix the pin.
3. Mixing of glass ionomer cement and then its introduction in the prepared canal and pin fixation. The solidification time is 10 minutes.
4. Acid etching of dental tissues for 60 seconds followed by processing with adhesive (gel?) and polymerization.
5. Layer by layer restoration of the tooth crown, according to the stated objectives using the light-cured composites mentioned above, with the exception of liquid photopolymer.

In the second (experimental) group of patients the following algorithm of reconstruction was used:

1. Dissection of hard tissues.
2. Preparation of the outer part of the root canal for the introduction of the pin. The formation of the necessary depth and taper.
3. Processing of dental tissues, including the seat for the pin with the etching gel for 60 seconds followed by application of adhesive and its polymerization (fig. 1).
4. Mixing and the introduction of glass-ionomer cement for fixation of the pin (fig. 2).

If working with an assistant, stages 3 and 4 can be performed simultaneously. That is, during glare of adhesive the cement for securing the pin can be mixed simultaneously.

5. Application of liquid photopolymer on the non-cured cement over its entire surface, and its polymerization. Thus, we create a solid base over the glass-chemical curing, which allows you to continue the reconstruction process, while it is still curing (fig. 3).

6. Finalizing the restoration according to stated objectives of the above light-cured composites (fig. 4).

As seen above, both techniques are very similar and differ by a sequence of stages and a liquid photopolymer.

**Results and discussions**

As has already been noted, the observation period was about 2 years, during which both techniques were comparatively evaluated. Assessment of the restorations - was carried

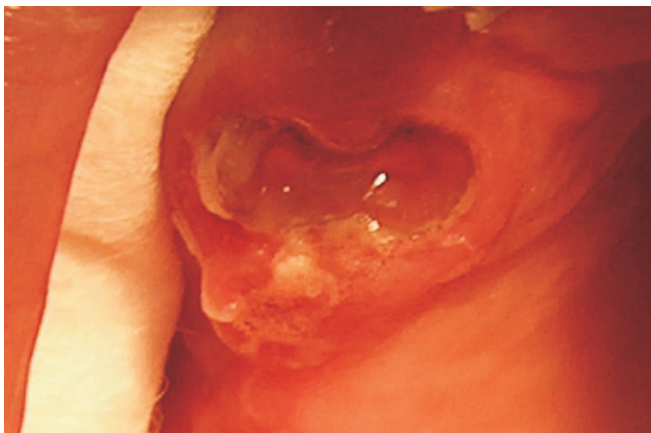


Fig. 1. The outer part of the root of the 14<sup>th</sup> tooth after abrasive and adhesive preparations.



Fig. 2. Active titanium pins are introduced and fixed into the 14<sup>th</sup> tooth root canal.

out after 6, 12 and 24 months. The criteria of evaluation for both methods were:

- A) Time spent for the reconstruction.
- B) X-ray control of adjoining edge seals for solid tissues and restoration layers.
- C) Clinical assessment of direct restorations during the observation period.

Based on the objectives in this paper, priority was given to control the stability of pin tumbler designs (tab. 1).

As can be seen from the data presented in table 1, in the case of the proposed method an average of ten minutes of the dentist's work time can be saved. This difference is obtained both with the self-restoration technique and the formation of a supporting stump for prosthetic designs. From the description of the compared methods of direct restoration it can be seen that the difference in elapsed time is due to changes in the sequence of stages of recovery and application of liquid photopolymer. The latter, having a high fluidity, does not require condensing, allowing it to be applied directly to glass ionomer cement.

In our study we were interested in the density of the adjoining layers of materials used in the restoration, which we tested with RVG. Moreover, we are primarily interested in the boundary between the uncured glass ionomer cement and liquid photopolymer, since as in any freezing process, and especially with a chemical cure, shrinkage can occur. This can lead to partial or complete separation of the layers at the boundary of their connection. To minimize the risk of this problem, we paid special attention to the time and technique of mixing glass ionomer cement as well as compliance with the proportions of powder - liquid.

Our results indicate that the exfoliation of materials is not observed either immediately after the restoration or after 6-24 months. This suggests that the degree of shrinkage in both groups is minimal. Problems associated with the integrity of the restoration are usually detected by x-ray scheduled at 12 and 24 months. In the first group, in the case of restoring the anatomical shape of the tooth, only 1 case was recorded of violation of fit after 1 year, representing 3.7% of the total number of restored teeth. In the control group disintegration of the reconstruction was found in:

- 1 case after a year (4.5% of those with recovered stump and 3.7% of the total number of restored teeth in a group);
- 2 cases after two years (9% of those with recovered stump and 7.4% of the total number of restored teeth per group).



Fig. 3. Liquid Photopolymer Composite incurred over the uncured glass ionomer cement.



Fig. 4. The stump reconstructed with composite on the titanium pins, as support for prosthetic design.

During the observation period there were problems with 4 direct restorations in the control group, which amounted to 14.8%.

RVG control of direct restorations of patients of the second group also did not reveal any defects either immediately after or after 6 months. In the case of restoring the anatomical shape of the tooth in the patients from the experimental group, violations of fit were found within two years after the restoration. This corresponds to 11.1% of the number of independent restorations or 2.9% of the total number of patients

Table 1

Comparative evaluation of direct restorations by different methods

Group	Restoration Type	Work time (min.)	Number of restorations	The presence of defects in X-ray control (pores, violation of fit)				Uncementing of pins		
				Right after finishing work	After 6 months	After 12 months	After 24 months	After 6 months	After 12 months	After 24 months
I	Self-restoration	55-60	5	---	---	1	---	---	---	---
	Stump for prosthesis	35-40	22	---	---	1	2	---	---	---
II	Self-restoration	45-50	9	---	---	---	1	---	---	---
	Stump for prosthesis	25-30	26	---	---	1	2	---	---	---



of the experimental group. Testing the restorations carried out for further prosthetic placement revealed:

- The violation of fit was found in 1 of the stumps after one year (3.8% of those with recovered stump and 2.9% of the total number of patients in experimental group);

- Within two years violation of fit was found in two restorations (7.7% of those with recovered stump and 5.7% of the total number of patients in experimental group).

During the observation period in the experimental group, there were also found violations of the integrity of 4 direct restorations, which will amount to 11.4%.

In our opinion, breaches of fit in both groups are primarily associated with reduced adhesive ability of long devitalized tissues of the tooth, and a small contact area of restorative materials to dental hard tissue. An additional cause may be the complexity of isolating the restoration of the field of oral fluid, because of complete or partial absence of the tooth edges above the gum, which makes microleakage during the application of filling material more difficult. Several other factors as well as their combinations may lead to shortening the period of service of this type of restorations. Despite the difficulties in the implementation of direct restorations with pins; this method remains relevant and effective enough. The data obtained in our work supports this. In addition, an important feature of direct restorations is their "maintainability", which allowed us to avoid the complete destruction of the restored part of the tooth. In all cases of violation of fit, this defect was corrected by using composite materials without complete replacement of the restoration.

It is important to note that the full decementation of the pins has not occurred during the observation period in either group, thus indicating a high resistance to stress in this technique of direct restorations.

Analyzing the data shows that both methods have roughly the same index of defects in design: 11.4% in the experimental group, and 14.8% in the control group. This suggests the similarity of end results for both techniques. The advantage

of the proposed method is time saving without loss of quality, as demonstrated by this study. In our view, this argument is significant enough to this technique to take its rightful place in the arsenal of every dentist.

### Conclusions

1. The proposed method of direct restorations with pins is not inferior to the characteristics of the classical method.

2. Modified sequence of stages of investigated methods allows saving about 10 minutes of working time while carrying out the same amount of work, as compared to using the classical technique.

### References

1. Postolachi I, Chiriac E, Cojocaru M. Protetica dentară. Chişinău: Ştiinţa, 1993;131–192.
2. Копейкин ВН. Руководство по ортопедической стоматологии. Москва: Триада–Х, 1998;125–128.
3. Боровский ЕВ. Терапевтическая стоматология. Москва: Медицина, 1998;132–270.
4. Радлинский С. Виды прямой реставрации зубов. *ДентАрт*. 2004;1:33–40.
5. Радлинский С. Металлокерамика или композит. *ДентАрт*. 2002;1:34–40.
6. Григорьев В. Методика прямой реставрации передних зубов. *Anale ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”*. V. 4: Probleme clinico - chirurgicale, Zilele Universităţii consacrate anului „Nicolae Testemiţanu”, cu prilejul aniversării a 80 de ani de la naştere”, ed. a VIII-a, Chişinău, 16-19 octombrie 2007;447–452.
7. Максимовский ЮМ. Фантомный курс терапевтической стоматологии. Москва: Медицина, 2005;300–305.

*Corresponding author*

**Grigoriev Vladimir, M. D., Ph. D., Associate Professor**

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery*

*Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University*

*1, Toma Ciorba Street*

*Chisinau, Republic of Moldova*

*Telephone: 37322 205307*

*E-mail: vm-dent@yandex.ru*

*Manuscript received February 15, 2010; revised April 12, 2011*

## Antioxidant System in Experimental Toxic Hepatitis under the Influence of Enterosorption, Hyperbaric Oxygen Therapy and their Association

E. Bodrug<sup>1</sup>, V. Gonciar<sup>1</sup>, L. Lisii<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy

<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceuticals University, Chisinau

### Abstract

The experiments carried out on 13 white rats focused on the study of the influence of enterosorption, hyperbaric oxygen therapy and their association upon the intensity of the antioxidant system in the liver in acute toxic hepatitis induced by tetrachlormethane. Analysis of the results revealed that acute toxic hepatitis leads to some insignificant disorders of the antioxidant system in the liver which manifest as a reduction in the level of superoxide-dismutase (SOD), catalase, gamma-glutamyl transpeptidase and an increase in the amount of glutathione-reductase. The medicinal charcoal and Medicas E enterosorbent contribute to restoration of the above mentioned disturbances, mainly when used for 14 days. Enterosorption in association with hyperbaric oxygen therapy reduces the activity of gamma-glutamyl transpeptidase which is accompanied by indirect changes of SOD, catalase and glutathione-reductase activity.

**Key words:** enterosorption, hyperbaric oxygen therapy, toxic hepatitis, antioxidant system.

### Антиоксидантная система при экспериментальном токсическом гепатите под влиянием энтеросорбции, гипербарической оксигенации и их ассоциации

В опытах, осуществляемых на 130 белых крысах, было изучено влияние энтеросорбции, гипербарической оксигенации и их комбинации на интенсивность антиоксидантной системы в печени при остром токсическом гепатите индуцированным тетрахлорметаном. В результате анализа полученных данных было установлено, что острый токсический гепатит приводит к несущественным нарушениям антиоксидантной системы в печени, которые проявляются снижением уровня супероксиддисмутазы, каталазы, гамма-глутамилтранспептидазы и увеличением глутатионредуктазы. Активированный уголь и энтеросорбент Медикас Е способствуют восстановлению обнаруженных нарушений, в частности, при использовании в течение 14 дней. Энтеросорбция в сочетании с гипербарической оксигенацией приводят к снижению активности гамма-глутамилтранспептидазы, которая сопровождается непрямыми изменениями активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы.

**Ключевые слова:** энтеросорбция, гипербарическая оксигенация, токсический гепатит, антиоксидантная система.

### Introduction

Oxidative stress represents metabolic disturbances by free oxygen radicals both on the cellular and systemic level. It manifests as an imbalance in the pro- and antioxidant systems, either through excessive formation of free radicals or consumption of the antioxidant capacity of the body. The majority of pathological processes are characterized by involvement of the pro- and antioxidant system, thus further research of these processes is justified in attempts to understand natural physiological recovery as well as therapeutic antioxidant remedies. The liver, due to its role in metabolizing exogenous and endogenous compounds, is subjected to a continuous oxidative stress which results in metabolic and structural changes of the hepatic tissue with marked impairment of function [2, 3, 4, 5, 7].

Stabilization of balance between generation of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant protection represents a crucial factor in prophylaxis of a disease with chronic evolution. Antioxidants inhibit oxidative processes and neutralize free radicals. They can block initiation and maintenance of oxidative processes, as well as interfere with the chain of reactions through which new free radicals are produced (for example, peroxidation of cellular membrane lipids or of lipoproteins).

There is a negative correlation between the content of the secondary products of ROS and enzymatic activity of the antioxidant system. Disturbance of the above mentioned balance leads to acceleration of the reaction of peroxide oxidation of lipids in biologic membranes and represents one of the fundamental factors in pathogenesis of multiple pathological conditions: hepatotoxicity, hyperoxia, hypoxia, hyper- and hypothermia, ischemia, inflammations etc. [8].

Due to various direct and indirect mechanisms, enterosorption has a wide use in medical practice, including complex treatment of hepatic diseases. Toxic diseases of the liver, caused by xenobiotics (industrial toxic substances, medicines etc.) have a considerable impact on occurrence of hepatic diseases. Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) represents one of the most widely spread harmful substances occurring in different domains of industry which can cause hepatic lesions in people exposed to it. It has been established that through administration of carbon tetrachloride in toxic hepatitis, enterosorption contributes to a considerable reduction of the intermediate and final products of lipid peroxidation (dienic conjugates and malonic dialdehyde), as well as to the correction of the activity of superoxide-dismutase, catalase, glutathione-reductase, glutathione peroxidase, phospholipid

concentration, alpha-tocopherol, ceruloplasmin, ascorbic acid and retinol [8].

Enterosorbents including activated charcoal have proved their importance in the complex treatment of both experimental and clinical hepatitis of various etiologies. (V. Gonciar, 2008, L. Baxan, 2006).

**The purpose** of the work is to assess the influence of enterosorption, hyperbaric oxygen therapy (HBOT) and their association in evolution of the antioxidant system in the liver in acute toxic hepatitis.

### Material and methods

Experiments have been carried out on 130 white rats, 10 in each group, with a body weight of 180-220 gr. Toxic hepatitis was induced by subcutaneous administration of carbon tetrachloride during 4 days in dosage of 0.4 ml/100gr. Enterosorbents - medicinal charcoal (MC) and Medicas E sorbent were used in dosage of 50 mg/100gr, administered intragastric, for 7 and 14 days. Animals were divided into 13 groups: 1 - control, 7 days; 2 - CCl<sub>4</sub>, 7 days; 3 - CCl<sub>4</sub>, 14 days; 4 - CCl<sub>4</sub> + medicinal charcoal, 7 days, 5 - CCl<sub>4</sub> + medicinal charcoal, 14 days; 6 - CCl<sub>4</sub> + Medicas E, 7 days; 7 - CCl<sub>4</sub> + Medicas E, 14 days; 8 - HBOT (2026 kPa - 60min.) - sessions; 9 - HBOT (2026 kPa - 60 min.) - 10 sessions (14 days); 10 - HBOT (2026 kPa - 60 min.) 7 sessions + CM 7 days; 11 - HBOT (2026 kPa - 60 min.) 10 sessions + MC, 14 days; 12 - HBOT (2026 kPa - 60 min.), 7 sessions + Medicas E, 7 days; 13 - HBOT (2026 kPa - 60 min.), 10 sessions + Medicas E, 14 days. The rats were euthanized on the 8th and 15th day, and their liver was collected for biochemical studies. The results of investigations were subjected to statistical analysis, using "t-Student".

Activity of the following enzymes has been determined in the collected liver: superoxide-dismutase (SOD), catalase (CT), gamma-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) and glutathione reductase (GR) using the immunoenzymatic method.

### Results and discussions

The activity of the antioxidant system: Superoxide-Dismutase (SOD), catalase (CT), gamma-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) and glutathione reductase (GR) is shown in the table. After injecting CCl<sub>4</sub> for 4 days, on the 7th day a reduction of SOD activity was seen from  $9.06 \pm 0.53$  to  $8.41 \pm 3.78$  (with 7,18%,  $p > 0.005$ ), but it increased again on the 14th day from  $9.06 \pm 0.53$  to  $13.15 \pm 1.02$  (with 45.1%,  $p < 0.05$ ). Similar data concerning reduction of SOD activity in the liver were reported by Lee M. K. et al. (2009); Sindhu E. R. et al. (2010); Akindele A. J. et al., (2010); Murzaahmedova A. A. et al. (2010).

Use of MC in animals with toxic hepatitis for one week did not reveal essential changes of SOD activity compared with the control group, while use of activated charcoal for 14 days contributed to restoring the SOD enzyme levels in rats, as compared to the control group (tab. 1). Administration of Medicas E sorbent during 7 days reduced SOD activity from  $9.06 \pm 0.53$  to  $7.06 \pm 1.02$  (22.1%,  $p > 0.05$ ), but on the 14th

day an increase was again seen from  $9.06 \pm 0.53$  up to  $12.68 \pm 0.96$  (14%,  $p < 0.05$ ).

Administration of hyperbaric oxygen therapy for 7-10 sessions in animals with acute toxic hepatitis showed a 3.5-5 fold intensification of SOD activity. It is relevant that association of HBOT with MC and Medicas E causes an increase of activity of the respective enzyme both at early and late stages of the hepatic disease. We can conclude that proper use of hyperbaric oxygen enhances the activity of the enzymatic antioxidant system both for annihilation of ROS induced by hepatotoxic substances and for neutralizing superoxide anion formed from HBOT effect.

Experimental hepatitis does not change significantly the activity of catalase in the liver. Similar findings have been described by Lee M. K. et al. (2009); Login C.(2009); Sindhu E. R. et al. (2010); Akindele A. J. et al., (2010). Administration of CCl<sub>4</sub> on the 8th day revealed an intensification of GR activity in the liver from  $3.56 \pm 0.15$  to  $4.59 \pm 0.34$  (29%,  $p < 0.05$ ), subsequently it returned to the baseline level of the control animals (day 14). Collected data are in accordance with the data from the literature [3]. Under these conditions a reduction of the catalase/glutathione reductase ratio (CT/GR) was seen from 0.23 to 0.15 at early stage of the hepatic disease with an increase up to 0.2 at late stage.

Use of MC and Medicas E adsorbent for the duration of one week causes a significant reduction of catalase activity in the liver, however it returns to control levels after 14 days of treatment. Medicinal charcoal used in the treatment of rats with experimental hepatitis for 1 and 2 weeks did not significantly influence GR activity in the liver compared with the control group, but it diminished the effect of hepatotoxic substance at an earlier stage of the hepatic affliction. In such conditions the treatment with Medicas E adsorbent for 7 days contributed to an increase of GR in the liver from  $3.56 \pm 0.15$  up to  $4.39 \pm 0.17$  (23%,  $p < 0.001$ ) as compared with the control group. Use of this enterosorbent for 14 days in the experimental group was associated with an increase in antioxidant enzyme levels comparable to the levels in the control group. There was a significant reduction of CT/GR proportion on the 8th day of treatment with MC and Medicas E to 0.12 and 0.1 respectively. Subsequently this proportion was restored to control levels after 2 weeks of treatment.

At the early stage of the hepatic lesion an increase in lipid peroxidation exhausts the detoxification pathway of glutathione-peroxidase with the ultimate production of oxidized glutathione(GSSG). In such conditions, GR activity increases with the restoration of glutathione (GSH) quantity. In later stages of hepatotoxicity activated charcoals, through elimination of toxic products of CCl<sub>4</sub>, likely contribute to the removal of tissue hypoxia with restoration of catalase and GR activity, expressed through normalization of CT/GR proportion.

Exposure of rats with hepatic diseases to hyperbaric oxygen for curative reasons (7 and 10 sessions) reduced catalase activity in the liver with an increase of GR activity from  $3.56 \pm 0.15$  to  $7.64 \pm 0.77$  (114%,  $p < 0.001$ ) after 7 sessions and from  $3.56 \pm 0.15$  to  $9.75 \pm 0.77$  (173%,  $p < 0.001$ ) after 10 sessions of HBOT. In such conditions an important reduction

Table 1

Activity of antioxidant system in the liver of rats with acute toxic hepatitis under the influence of enterosorption, oxygen-baric therapy and their association

Nr. gr.	Conditions of experiment	SOD, M ± m u/g. prot.	Gama - GTP, M ± m u/s. g. prot.	GR, M ± m μmol/s. g. prot.	CT, M ± m μmol/s. g. prot.
1.	Witness group	9.06 ± 0.53	0.243 ± 0.07	3.56 ± 0.15	0.81 ± 0.05
2.	CCl <sub>4</sub> - 7 days (control)	8.41 ± 3.78	0.197 ± 0.003	4.59 ± 0.34*	0.71 ± 0.1
3.	CCl <sub>4</sub> - 14 days	13.15 ± 1.02*	0.217 ± 0.01	3.8 ± 0.22	0.79 ± 0.05
4.	CCl <sub>4</sub> + CM - 7 days	8.46 ± 1.1	0.298 ± 0.025**	3.74 ± 0.23	0.45 ± 0.02*
5.	CCl <sub>4</sub> + CM - 14 days	9.0 ± 0.94**	0.123 ± 0.02***	3.9 ± 0.26	0.96 ± 0.08***
6.	CCl <sub>4</sub> + Medicas E - 7 days	7.06 ± 1.02	0.321 ± 0.006**	4.39 ± 0.17*	0.46 ± 0.03* **
7.	CCl <sub>4</sub> + Medicas E - 14 days	12.68 ± 0.96****	0.132 ± 0.013***	3.69 ± 0.27***	0.98 ± 0.05****
8.	CCl <sub>4</sub> + OBT - 7 days	32.49 ± 2.55* **	0.048 ± 0.009***	7.64 ± 0.77* **	0.41 ± 0.03* **
9.	CCl <sub>4</sub> + OBT - 14 days	47.39 ± 3.29* **	0.059 ± 0.005***	9.75 ± 0.77* **	0.57 ± 0.05* **
10.	CCl <sub>4</sub> + CM + OBT - 7 days	35.67 ± 1.24*****	0.047 ± 0.002*****	7.56 ± 0.47*****	0.41 ± 0.03* **
11.	CCl <sub>4</sub> + CM + OBT- 14 days	49.23 ± 2.68*****	0.061 ± 0.002*****	8.63 ± 0.3*****	0.97 ± 0.17
12.	CCl <sub>4</sub> + Medicas E + OBT - 7 days	42.16 ± 3.76*****	0.051 ± 0.004*****	7.14 ± 0.55*****	0.53 ± 0.05*
13.	CCl <sub>4</sub> + Medicas E + OBT - 14 days	41.09 ± 2.77*****	0.108 ± 0.055***	9.55 ± 1.23*****	0.57 ± 0.07*****

Note: \* - statistically significant with the control group (1); \*\* - statistically significant with CCl<sub>4</sub> + respective preparation (4 and 6).

of CT/GR proportion was seen after 7 and 14 days to 0.053 and 0.054, respectively, compared with the control group (0.23) and experimental groups 2 and 3 (0.15 and 0.2).

In case of co-administration of HBOT and MC for 7 days, the content of catalase in the liver diminished compared with both the control group and the CCl<sub>4</sub> experimental group (CCl<sub>4</sub> - 7 days). Combined treatment with MC and HBOT (10 sessions) contributed to an increase of catalase activity compared with the group that received only hyperbaric oxygen. During the concomitant use of Medical E with hyperbaric oxygen for 7 and 14 days catalase activity was at the level of the group treated with HBOT.

Associated treatment of acute toxic hepatitis with MC and Medical E during 1 and 2 weeks contributed to a marked increase of GR in the liver (table 1). In these conditions we determined an essential reduction of CT/GR proportion, which constituted 0.055 in the group subjected to MC + HBOT for 7 sessions, 0.11 - MC + HBOT for 10 sessions, 0.074 - Medicas E + HBOT for 7 sessions and 0.059 - Medicas E + HBOT 10 sessions.

During modeling of acute toxic hepatitis there was a reduction of γ - GTP activity in the liver from 0.243 ± 0.07 to 0.197 ± 0.003 (19%, p > 0.05) on the 8th day and to 0.217 ± 0.01 (10.7%, p > 0.05) on the 15th day. Having administered MC for one week, a significant increase in the antioxidant enzymes in the liver was observed, as compared with the CCl<sub>4</sub>-only experimental group, whereas no significant difference was observed with the control group. At the same time, while using activated charcoal for 14 days, a decrease of gamma-GTP activity was seen as compared with the control animals, from 0.217 ± 0.01 to 0.123 ± 0.02 (43.4%, p < 0.05). Similar effects have been revealed when using Medicas E for 7 and 14 days.

Hyperbaric oxygen therapy (7 and 10 sessions) in rats with acute toxic hepatitis was associated with marked reduction of

gamma-GTP activity in the liver. While using concomitantly hyperbaric oxygen and activated charcoal (MC and Medicas E) the activity of the respective enzyme was twice or five times less than in the CCl<sub>4</sub> only group and control group. Thus, activated charcoals and oxygen under pressure manifested an effect which is opposite to the hepatotoxic substance at early and late stages, but during the association of the therapeutic agents the effect of the hyperbaric oxygen predominated.

Thus, changes of enzymes of the antioxidant system are dependent on the early or late evolution of the hepatic disease. At early stage activation of processes of lipids peroxidation takes place (increase of DAM and HPL), involving the enzymes of antioxidant system. Later, in untreated animals, there was an initiation of the processes of correction of the oxidative stress marked by a reduction of ROS products and an increase of antioxidant enzyme activity. Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>), being a lipophilic substance, a relatively non-reactive molecule, can cross the membrane of hepatocytes becoming more toxic after enzymatic activation on the level of the smooth endoplasmatic reticulum. CCl<sub>4</sub> is metabolized in the microsomes where it is reduced by the P450 cytochrome resulting in the formation of free radicals: trichlormethyl (CCL<sub>3</sub>) and peroxichlormethyl (OOCCL<sub>3</sub>), which subsequently attack the lipid structures of the cellular membranes, leading to their peroxidation [4].

Metabolization of CCl<sub>4</sub> depends on the presence or absence of oxygen. During the reduction of concentration or absence of oxygen (hypoxia, including that induced by the hepatotoxic substance), the enzymes of P450 cytochrome metabolize the whole quantity of CCl<sub>4</sub> producing CCL<sub>3</sub>, which overcomes the antioxidant capacity of the liver, ultimately harming lipid membrane structures.. In anaerobic conditions CCl<sub>4</sub> can also metabolize in an alternative way, forming products of carbyne type, which attach to proteins and nucleic acids. When there is a sufficient supply of molecular oxygen, it

inhibits cytochrome P450 and respectively inhibits formation of CCl<sub>3</sub>. Based on other literature, we suppose that CCl<sub>4</sub> exerts a hepatotoxic effect through several mechanisms. One of them is lipid peroxidation. Supporting this is the correlation that exists between the increase of transaminases in the serum and the products of lipid peroxidation in the liver, primarily the increase of malonic dialdehyde. Hepatotoxicity of CCl<sub>4</sub> manifests through formation of free radicals CCl<sub>3</sub>, OOCCL<sub>4</sub> and Cl that act upon membranous lipids by triggering lipid peroxidation (POL) responsible for physiologic functions of the membranes, bioenergetic processes and finally for the cellular functions.

The therapeutic effect of enterosorption, including that of activated charcoal (MC and Medicas E), in acute toxic hepatitis induced with CCl<sub>4</sub>, can be explained by interference with absorption of unsaturated fatty acids (a source of lipoperoxidation), biliary acids and toxins, as well as the intermediate products eliminated through bile in the intestine (CCl<sub>4</sub>, CCl<sub>3</sub> etc.), as well as other POL products.

Hyperbaric oxygen, by increasing partial pressure of oxygen and inhibition of P450 cytochrome activity (especially isomorphs 3A4 and 2E1), contributes to diminishing the formation of CCl<sub>3</sub> and its transformation into a less reactive OOCCL<sub>3</sub>. HBOT, through reduction of tissue hypoxia induced by the hepatotoxic substance, probably diminishes the alternative pathway of CCl<sub>4</sub> metabolization with carbyne formation, reducing subsequent consequences. Simultaneously, oxygen under pressure in curative ways intensifies significantly SOD activity in the liver, thus intensifying enzymatic inactivation of SRO (superoxide anion etc.). This effect of HBOT is synergistic with enterosorption, a phenomenon of enhancement of beneficial effects of the therapeutic agents, leading to accelerated hepatocytes restructuring and functional remodeling.

### Conclusions

1. Some insignificant changes of the antioxidant system activity in the liver occur in acute toxic hepatitis induced by CCl<sub>4</sub>; the changes manifest through reduction of the level of SOD, catalase, gamma-GTP and an increase of GR.

2. Medicinal charcoal and enterosorbent Medicas E do not influence significantly the enzymes of the antioxidant

system while being used for 7 days, but they can contribute to the restoration of the revealed disturbances, especially while being used for 14 days.

3. Enterosorption in association with oxygen-baric therapy reduce  $\gamma$ -GTP activity accompanied by reverse changes in activity of SOD, catalase and GR.

### Bibliography

1. Akindele AJ, Ezenwanebe KO, Anunobi CC, et al. Hepatoprotective and in vivo antioxidant effects of *Byrsocarpus coccineus* Scum. And Thonn. (Connaraceae). *J. Ethnopharmacol.* 2010;129(1):46-52.
2. Cemek M, Aymelek F, Büyükokuroğlu, et al. Protective potential of Roval Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels. *Food Chem. Toxicol.* 2010;15.
3. Lee MK, Kim SH, Yang H, et al. Asiatic acid derivatives protect primary cultures of rat hepatocytes against carbon tetrachloride-induced injury via the cellular antioxidant system. *Nat Prod Commun.* 2009;4(6):765-8.
4. Login CC. Implicațiile stresului oxidativ în mecanismele patogenetice ale hepatopatiilor toxice experimentale: Autoref. tezei de doctor în medicină. 2009.
5. Nogueira CW, Borges LP, Souza AC. Oral administration of diphenyl diselenide potentiates hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats. *J Appl Toxicol.* 2009;29(2):156-64.
6. Sindhu ER, Firdous AP, Preethi KC, et al. Carotenoid lutein protects rats from paracetamol, carbon tetrachloride and ethanol-induced hepatic damage. *J.Pharm. Pharmacol.* 2010;62(8):1054-60.
7. Uzma N, Kumar BS, Priyadarsini KI. Hepatoprotective, Immunomodulatory and Anti-inflammatory Activities of Selenocystine in Experimental Liver Injury of Rats. *Biol.Trace Elem Res.* 2010;25.
8. Корда ММ. Антиоксидантный статус организма при остром токсическом поражении печени и его коррекция энтеросорбцией и антиоксидантами: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Львов, 1991;19.
9. Мурзаахмедова КТ, Абдусаматов АА, Набиев АН, и др. Влияние иммуномодулина и соединений фитина на показатели перекисного окисления липидов при экспериментальном токсическом гепатите. *Сибирский медицинский журнал.* 2009;5:122-124.

Corresponding author

**Bodrug Elena, M. D., Assistant Professor**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceuticals University  
Chisinau, MD-2056

66, Malina Mica Street

Telephone: 205450

E-mail: bodrugelena@mail.md

Manuscript received February 08, 2011; revised April 04, 2011

## Current Concept of Etiology and Pathogenesis in Acute Obstructive Cholecystitis

I. Ciutac

Nicolae Anestiadi Department of Surgery No 1, Course of Endoscopy  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

### Abstract

403 older patients with acute calculous cholecystitis (catarrhal and destructive) with severe comorbid diseases and increased risk of surgery underwent minimally invasive laparoscopic cholecystolithostomy performed as a preliminary or definitive stage of surgical treatment. Based on observational methods stemming from this laparoscopic technique, the role of mechanical obstruction (calculous cholecystitis) in the onset of an acute cholecystitis attack has been described in detail. Furthermore, two novel factors are identified: the inflammation of infundibular-cystic junction mucosa (inflammatory factor) and the increased viscosity of the bile (colloidal factor). The role of these in acute cholecystitis and on the development of intravesicular hypertension is described. All of the factors – mechanical, inflammatory, colloidal – form a vicious cycle in acute cholecystitis, their interdependency having a direct action on the progression of disease. The major role of laparoscopic bile decompression in solving the acute obstructive cholecystitis in high-risk patients has been emphasized.

**Key-words:** acute obstructive cholecystitis, impacted calculus, free calculus, calculous cholecystitis, inflammation of infundibular-cystic junction mucosa, increased bile viscosity, percutaneous cholecystostomy.

### Современная концепция этиопатогенеза острого обструктивного холецистита

У 403 больных пожилого и старческого возраста с острым калькулезным холециститом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями с высоким операционным риском была проведена щадящая лапароскопическая холецистолитостомия как предварительный или окончательный этап хирургического лечения. На основании современных методов исследования, исходящих из лапароскопической технологии, был изучен и детализирован механический фактор обструкции (вклиненные камни) желчного пузыря в развитии острого холецистита. Кроме того, было выявлено еще 2 новых дополнительных фактора: воспаление слизистой пузырно-шеечного сегмента (воспалительный фактор) и повышение вязкости желчи (коллоидный фактор), и их роль в патогенезе острого холецистита в развитии внутрипузырной гипертензии. Все факторы – механический, воспалительный и коллоидный создают порочный круг в возникновении и развитии острого холецистита, а их взаимозависимость имеет непосредственное значение в развитии болезни. Показана ведущая роль билиарной лапароскопической декомпрессии в разрешении острого обструктивного холецистита в группе больных повышенного риска.

**Ключевые слова:** острый обструктивный холецистит, вклиненный камень, свободно плавающий камень, повышенная вязкость желчи, лапароскопическая холецистолитостомия.

### Introduction

For a long time acute cholecystitis was considered to be the result of an infectious process localized in the gallbladder, producing lesions of variable severity in its wall.

However, studies conducted in the last decades showed that the microbial factor was far from being the “primum movens” in the development of acute cholecystitis. According to data presented by many authors (4, 5, 6, 7) acute cholecystitis is initially an aseptic disease, the infection being secondary. At present, most of the authors consider biliary hypertension to be the dominant factor in the pathogenesis of acute cholecystitis. The mechanism triggering acute obstructive cholecystitis is the acute impaction of a gallstone in the cholecystic infundibulum or cystic duct; the real danger of a developing infection with subsequent cholecystic wall destruction is secondary.

At a pressure of 250-300 mmH<sub>2</sub>O, microcirculation impairments develop in the gallbladder wall, whereas at pressures of 700-800 mmH<sub>2</sub>O blood circulation disturbances in the cystic artery branches are present. It has been noted that patients with phlegmonous acute cholecystitis have an intravesicular pressure of 300 – 400 mm H<sub>2</sub>O, while those with gangrenous cholecystitis have increased pressures up

to 1000 mm H<sub>2</sub>O (1, 4). It is certain that even with lower intravesicular pressures, the development of microcirculation impairments contributes to the reduced resistance in the gallbladder wall tissues promoting infection penetration into deeper layers of the gallbladder wall and beyond.

Moreover, impaired blood circulation of the gallbladder affects the penetration of medications into both the gallbladder cavity and its wall.

Thus, conservative treatment fails to achieve good results. A sharp increase of intravesicular pressure, particularly in the elderly, may lead to thrombosis in the cystic artery branches, in which case conservative treatment will be ineffective (4, 8). Picovschi D L. (1980) states that gallbladder obstruction in most cases is the result of calculus impaction in the Hartmann pouch/gallbladder infundibulum, and less frequently in the cystic duct. The process can evolve in three directions:

#### Unblocking the cholecyst

Either spontaneously or with conservative treatment, the infundibular-cystic obstruction is cleared by calculus dislodgement. In this case the calculus dislodges distally into the gallbladder cavity. The gallbladder content is then drained through the cystic duct into the common bile duct and manifestations of intravesicular hypertension disappear, which in

turn decreases the inflammation. In these cases conservative treatment is efficient and the patient can choose to undergo an elective cholecystectomy at a future date.

**Development of hydrops of the gallbladder**

When infection is absent or its virulence is weak and elasticity and extension properties in the cholecyst wall are maintained, the acute attack can result in hydrops of the gallbladder (less than 5%) which is an indication for a scheduled surgery.

**Destructive cholecystitis**

If dislodging of the calculus does not occur, there is risk of secondary bacterial contamination in the obstructed gallbladder (fever, leukocytosis focal tenderness and guarding) - all these indicating the onset of destructive cholecystitis (phlegmonous, gangrenous) accompanied by a sharply increasing intravesicular pressure. In these cases the process goes out of control and requires emergent surgical intervention.

Zollinger R. et al. (1955) and Koroleov B A. et al. (1990) published data showing that initially the process of biliary occlusion results in increased water and bile acids reabsorption with increased bile pigment, calcium carbonate and cholesterol concentrations in the biliary ducts contributing to a rise in osmotic pressure. As a result, the walls of the obstructed biliary system become edematous, the gallbladder expands and increases in size. If decompression or a surgical operation is not performed at that moment, suppuration and developing ischemia may lead to gangrene and perforation.

The founders of the bile hypertension theory, Koroleov B A. and Picovschi D L. (1990) hypothesize that the pathogenesis of acute obstructive cholecystitis (AOC) includes a number of successive components:

1. The major inciting factor is mechanical obstruction, represented by a calculus impacted in the infundibulum of the gallbladder and rarely in the cystic duct.
2. Sudden increase of intravesicular pressure.
3. Increase in bile concentration by means of increased water reabsorption and mucous production in the gallbladder lumen.
4. Chemical irritation, edema and aseptic changes in the gallbladder wall.
5. Stasis in the cholecystic vasculature causing microcirculation impairments and secondary ischemia.
6. Secondary contamination with microbial infection.
7. Cholecyst wall destruction from purulent inflammation and ischemia.
8. Infiltration development.
9. Local and general peritonitis.

**Material and methods**

A group of 403 patients with acute cholecystitis and cholecysto-pancreatitis were included in the study. Clinical, ultrasonographic, endoscopic and radiological parameters referring to the efficiency of bile system drainage were collected.

There were 116 (28.8 ± 2.3%, p < 0.001) cases of obstructive catarrhal acute cholelithiasis, phlegmonous cases – 254 (63.0 ± 2.4%, p < 0.01), gangrenous – 33 (8.2 ± 1.4%, p < 0.001).

The study was based on the following criteria:

1. Ultrasonographic examination of the biliary system.
  2. Assessment of intravesicular pressure in different subtypes of acute cholecystitis – catarrhal, phlegmonous and gangrenous.
  3. Bacteriological examination of bile.
  4. Gallbladder and biliary duct decompression, and its efficiency in the evolution of catarrhal and destructive forms of acute cholecystitis.
  5. Assessment of the viscosity of bile collected from the biliary system in catarrhal and destructive cholecystitis.
  6. Degree of calculus impaction at the time of its lithoextraction. According to our understanding, we distinguish 3 stages of calculus impaction:
    - a) Total calculus impaction (TCI) of the gallbladder – during lithoextraction, one or more gallstones were found in the infundibulum/neck of the gallbladder, resulting in complete blockade.
    - b) Partial calculus impaction (PCI), or the process of its loosening. The calculus is lodged in the neck but allows for bile flow, without completely blocking the cystic duct.
    - c) Free calculi (FC), when calculi, “float” in the gallbladder without impeding the passage of bile.
  8. Presence or absence of bile in the gallbladder lumen at the time of cholecystostomy or after it – presence of bile indicates patency of the cystic duct.
  9. Cholecystoscopy of the biliary ducts to control lithoextraction and to inspect the infundibular-cystic junction.
  10. Intraoperative and postoperative anterograde fistulocholecystocolangiography (FCCGA) (through the cholecystostomy site drain) that gives an objective assessment of permeability in the cystic duct, as well as the condition of intrahepatic and extrahepatic bile ducts.
- Results obtained by the laproscopic technique regarding the above criteria led to the observation of several novel components regarding the pathogenesis of AOC (Author’s certificate OS No. 576/1845 from February, 29, 2008).

**Results**

Of a total of 403 patients, 150 with different forms of acute cholecystitis had the intravesicular pressure measured during the surgical procedure (tab. 1).

**Table 1**

**Manometric values of biliary hypertension in acute cholecystitis**

Gallbladder morphology	Intravesicular pressure
Catarrhal	200-250
Phlegmonous	260-450 mm of water
Gangrenous	500-900 mm of water

Manometric values in catarrhal acute cholecystitis were within 200-250 mm H<sub>2</sub>O, in phlegmonous form – 260-450 mm H<sub>2</sub>O, in phlegmonous – 500-900 mm H<sub>2</sub>O. The level of hypertension correlated directly with the pathomorphological changes: the higher the pressure, the more severe the morphological changes.

We performed the bacteriological investigation of the gallbladder fluid in 126 cases (fig. 1).

Bacterial infection of the bile was confirmed in 65 (51.6%) cultures. In most cases the microbial pathogen was a Gram-negative aerobic organism (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) and occasionally a Gram-positive organism (enterococci). The time elapsed from the onset of the disease is important i. e. the longer the period, the more frequently bacteria are detected. The low rate of positive cultures (51.6%) and the fact that their detection increases with increased latency from the onset of obstruction, both confirm the hypothesis that infection in acute cholecystitis as a secondary factor.

During laparoscopic cholecystostomy with lithoextraction, not all patients with catarrhal acute cholecystitis had impacted calculi (tab. 2). A total calculus impaction (TCI) was detected in 46 cases ( $39.7 \pm 4.5\%$ ,  $p < 0.001$ ), partial calculus impaction (PCI) – in 32 cases ( $27.6 \pm 4.2\%$ ,  $p < 0.001$ ) and free calculi (FC) in 38 cases ( $32.7 \pm 4.4\%$ ,  $p < 0.001$ ). Thus, if we assume that the trigger for all of these acute cholecystitis events was an impacted calculus, we suggest that the bile sequestered in the gallbladder, as well as the additional secreted mucous, distended the gallbladder volume leading to spontaneous or gradual calculus dislodgement.

In TCI group, after lithoextraction surgery, bile drainage from the cystic duct into the gallbladder was present in 34 (73.9%) cases, whereas in 12 (26.1%) cases bile was not detected in the gallbladder because of continued cystic duct obstruction, confirmed by an intra-operative and an immediately post-operative FCCGA.

In PCI continued gallbladder blockage was noted in 6 (18.7%) cases, and in 4 (10.5%) cases of FC. The residual obstruction after calculus extraction is likely secondary to inflammation of the mucosa at the junction of the gallbladder neck and cystic duct. Mucosal inflammation and the resulting functional obstruction occurred in 22 cases (19%) of the catarrhal group.

The mechanism of gallbladder obstruction by an impacted calculus is clear. It is more difficult to explain the phenomenon of bile passage disturbance in the cystic duct that persists after the spontaneous calculus dislodgement or lithoextraction. Our hypothesis for the functional obstruction is to regard the inflammation of mucosa in the infundibular-cystic

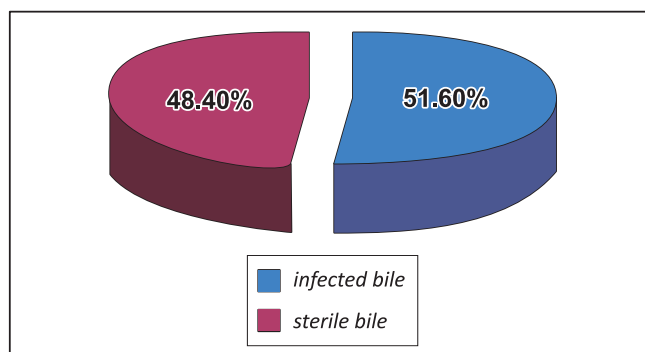


Fig. 1. Bacteriological investigation of bile in the bile cyst.

junction and the proximal cystic duct as a local manifestation of diffuse inflammation in the gallbladder aggravated by an impacted calculus and the resulting intravesicular hypertension. All of this leads to the luminal narrowing and decreased patency of the cystic duct, resulting in the complete blockage detected by cholecystoscopy and FCCGA. Another cause for the persistent obstruction could be prolonged spasms, detected by FCCGA in 3 cases, of the Lutkens sphincter situated in the proximal half of the cystic duct. Yet another cause is mucus secretion which, along with water reabsorption from the bile in the blocked gallbladder, increases the bile viscosity and impairs its evacuation. Our studies showed that the bile viscosity increased in acute catarrhal cholecystitis to 1.2 Pa.s., less frequently to 1.4 Pa.s. Normal value of cholecyst bile viscosity being 1.0 Pa.s.

It should be mentioned, that during laparoscopy more than half of the cases in the PCI group were noted to have a less tense gallbladder morphology compared to those in the TCI group, suggesting the presence of an intermediate stage of restoring bile flow through the cystic duct after calculus dislodgement.

In the FC group, laparoscopy revealed mild gallbladder tension with hyperemic mucosa – a finding confirming increased bile flow into the gallbladder with a gradual decrease in intravesicular pressure.

Analyzing this phenomenon from the clinical perspective, the positive response to conservative treatment in obstructive catarrhal acute cholecystitis is perfectly explicable in a considerable number of cases. Conser-

Table 2

Evaluation of gallbladder and bile duct decompression after laparoscopic cholecystolithostomy (CLSL) in catarrhal obstructive acute cholecystitis

Type of calculus impaction	Number of patients (%)	Cystic duct patency after lithoextraction	Cystic duct obstruction after lithoextraction	Cystic duct patency restoration in progress after CLSL						Cystic duct with patency unrestored
				0-6 hrs	6-12 hrs	12-24 hrs	24-48 hrs	48-72 hrs	Later	
Total calculus inlavation (TCI)	46 39.7 + 4,5%	34 73.9%	12 26.1%	9 75.0%	1 8.3%	-	-	-	-	2 16,7%
Partial calculus inlavation (PCI)	32 27.6 + 4,2%	26 81.3%	6 18.7%	5 83.3%	1 16.7%	-	-	-	-	-
Free calculi (FC)	38 32.7 + 4,4%	34 9.5%	4 10.5%	4 100.0	-	-	-	-	-	-
Total	116 100%	94 81%	22 19%	18 15.5%	2 1.7%	-	-	-	-	2 1,7%



Table 3

Evaluation of gallbladder and bile duct decompression after laparoscopic cholecystolithostomy (CLSL) in phlegmonous obstructive acute cholecystitis

Type of calculus impaction	Number of patients (%)	Cystic duct patency after lithoextraction	Cystic duct obstruction after lithoextraction	Cystic duct patency restoration in progress after CLSL						Cystic duct with patency unrestored
				0-6 hrs	6-12 hrs	12-24 hrs	24-48 hrs	48-72 hrs	Later	
Total calculus inclavation (TCI)	53 20.9 + 2.6%	20 37.7%	33 62.3%	21 63.6%	6 8.2%	3 9%	1	-	-	2 6%
Partial calculus inclavation (PCI)	66 26 + 2.8 %	27 40.9%	39 59.1%	28 71.8%	7 18%	2 5.1%	-	-	-	2 5.1%
Free calculi (FC)	135 53.1 + 3.1%	65 44.8%	70 55.2%	60 85.7%	7 10%	2 2.9%	-	-	-	1 1.4%
Total	254 100%	112 44.1%	142 55.9%	109 42%	20 7.9%	7 2.8%	1 0.4%	-	-	5 2.0%

vative treatment is ineffective when calculi do not dislodge or when, after calculus dislodgement, the blockage persists because of presence of inflammation or, in rare cases, because the calculi passed into the cystic duct where it again became lodged.

Persisting functional obstruction after laparoscopic lithoextraction and decompression occurred most frequently in the TCI group – 12 (26.1%) cases, followed by the PCI group – 6 (18.7%) cases and finally the FC group – 4 (10.5%) cases. A correlation between ductal patency and degree of calculus dislodgement is evident.

Following decompression, the inflammatory processes in the gallbladder begins to regress soon after cystic duct patency is reestablished. Thus, in 18 of the 22 patients (81.8%) in whom residual obstruction remained after lithoextraction, cystic duct patency restored during the first 6 hours, and only in 2 patients (9%) after 6-12 hours. Patency was established by presence of bile in the percutaneous stoma and confirmed by FCCGA. In 2 of the patients (1.7%) patency was not restored because the gallstones passed and became lodged in the cystic duct:

- The mechanical factor: impacted calculi – dominant factor – in 39.7% cases;
- The inflammatory factor - inflammation of the mucosa of the gallbladder infundibulum junction with cystic duct – in 19% cases;
- The rise in bile viscosity, in most cases up to 1.2 Pa. s;
- The prolonged spasm of Lutkens sphincter – in 2.6% cases.

An interesting finding that can be mentioned is the proportion in the number of patients with TCI in 2 different types of AOC:  $39.7 \pm 4.5\%$  cases in the phlegmonous group and approximately half the number,  $20.9 \pm 2.6\%$  in the catarrhal group.

PCI was observed in 66 ( $26.0 \pm 2.8\%$ ) cases with phlegmonous cholecystitis, while the number of patients with FC increased considerably to 135 ( $53.1 \pm 3.1\%$ ).

The number of cases of phlegmonous cholecystitis in which cystic duct patency was restored after calculus dislodgement was as follows: TCI – 20 (37.7%), PCI – 27 (40.9%) and FC – 65 (44.8%) cases, mean value being 112 ( $44.1 \pm 3.1\%$ ). This was seen in fewer cases as compared to the number of

patients in the catarrhal cholecystitis group, mean  $81.0 \pm 3.6\%$  ( $p < 0.001$ ).

Following lithoextraction, residual obstruction occurred in 33 (62.3%) with TCI, in 39 (59%) patients with PCI and 70 (55.2%) with FC; mean value being 142 (55.9%), approximately three-fold higher frequency than in catarrhal cholecystitis.

Despite dislodgement, residual gallbladder obstruction persists in a considerable number of cases, most likely caused by persistent inflammation. This contributes to the increase in intravesicular hypertension and can progressively develop into gangrene and perforation.

The FC group of patients with restored patency after surgery, 65 ( $44.8 \pm 4.3$ ,  $p < 0.001$ ) in number, are particularly interesting. The question arises as to why the gallbladder does not empty, and it is interesting to note that the inflamed gallbladder proves to be tense and hypertensive at time of laparoscopy.

In such cases the proximal part of the cystic duct is inflamed. FCCGA shows a difficult passage of contrast dye through the cystic duct. Given no mechanical obstruction, the likely cause of the maintained cholecystic hypertension and inflammation is the high frequency of infected bile and its raised viscosity – up to 1.8 Pa.s. These properties hamper bile drainage through the cystic duct, as well as the resolution of the inflammatory process.

Thus there are three factors contributing to the pathogenesis of phlegmonous AOC, characterized by worsening hypertension and inflammation:

1. The mechanical factor (impacted calculi) – 20.8% cases.
2. The inflammatory factor (inflammation of the infundibular-cystic junction mucosa), this factor dominates after calculus dislodgement – 55.9% cases;
3. The colloidal factor (increased bile viscosity) – 1.8 Pa.s.

After laparoscopic lithoextraction and cholecystic decompression, bile drainage is restored within the first 6 hrs in 109 ( $76.8 \pm 2.6\%$ ) cases, within 6 to 12 hrs in 20 ( $14 \pm 2.2\%$ ) cases, 12 to 24 hrs in 7 ( $4.9 \pm 1.4\%$ ) cases and after 24 hrs in only one case. After decompression the gallbladder inflammation begins to decrease, hence the essential importance of decompression as a first step in the surgical procedure. Cystic duct patency was not restored in 5 ( $2.0 \pm 0.7\%$ ) cases because of cystic duct calculi and/or persistent inflammation.

Table 4

Evaluation of gallbladder and bile duct decompression after laparoscopic cholecystolithostomy (CLSL) in gangrenous obstructive acute cholecystitis

Condition of calculus in clavation	Number of patients (%)	Cystic duct permeability after lithoextraction	Cystic duct impermeability after lithoextraction	Cystic duct permeability restoration in progress after CLSL						Cistic duct permeability unrestored
				0-6 hrs	6-12 hrs	12-24 hrs	24-48 hrs	48-72 hrs	Later	
Total calculus in clavation (TCI)	6 18.2 + 6,7%	1 16.7%	5 83.3%	1 20%	1 20%	2 40%	1 20%	-	-	-
Patial calculus in clavation (TCI)	9 27.3 + 7,8%	2 22.2%	7 77.8%	1 14.3%	2 28.6%	2 28.6%	1 14.3%	-	-	1
Free calculi (FC)	18 54.6 + 8,7%	5 27.8%	13 72.8%	3 23%	3 23%	4 30.8%	2 15.4%	-	-	1
Total	33 100%	8 24.2%	25 75.8%	5 15.5%	6 18.2%	8 24.2%	4 12.1%	-	-	2 6%

We have made the following clinical conclusions: in pre-laparoscopy ultrasound evaluation of acute cholecystitis with the detection of free or dislodged calculi does not necessarily means the resolution of an acute attack, as cholecystic hypertension and inflammation may be maintained by the cystic duct obstruction secondary to inflammation and/or raised bile viscosity. In such cases laparoscopy is indicated to evaluate the gallbladder condition and morphology.

Surgical treatment is imperative in phlegmonous AOC. High-risk patients undergo laparoscopic decompression and medical treatment aiming to target infection and optimize the circulating blood volume.

In gangrenous AOC (tab. 4) the number of TCI cases is even less – 6 (18.2 ± 6.7%, p < 0.05), PCI – 9 (27.3 ± 7.8%, p < 0.01) cases and FC – 18 (54.6 ± 8.7%, p < 0.001) cases.

We note that the severity of calculus impaction is inversely proportional to the degree of inflammation (cattarhal, phlegmonous, or gangrenous). Cystic duct patency after laparoscopy in gangrenous cholecystitis was present in only

8 (24.4%) cases, while in 25 (75.8%) patients the obstruction persisted. Bile viscosity in gangrenous cholecystitis was as high as 2 Pa. s. The causative factors contributing to gangrenous cholecystitis are:

1. The mechanical factor (impacted calculi) – 18.2% patients.
2. The inflammatory factor (inflammation of the infundibular-cystic junction) – 75.8% patients.
3. The colloidal factor (considerable bile viscosity) – 2.0 Pa. s.

Bile drainage from the gallbladder was restored in the first 6 hrs in 5 (15.5%) patients, within 6-12 hrs in 6 (18.2%) patients, within 12-24 hrs in 8 (24.2%) patients and after 24-48 hrs in 4 (12.1%) patients. Overall, bile drainage resumed in most cases within the first 24 hrs, predominantly at 12-24 hrs, but in 16% of cases drainage was restored after 24 hrs. In no cases did laparoscopic decompression and lithoextraction aggravate the inflammatory process and cause perforation. On the contrary, after the surgical intervention, the morphological changes in the gallbladder improved to resemble those of chronic cholecystitis.

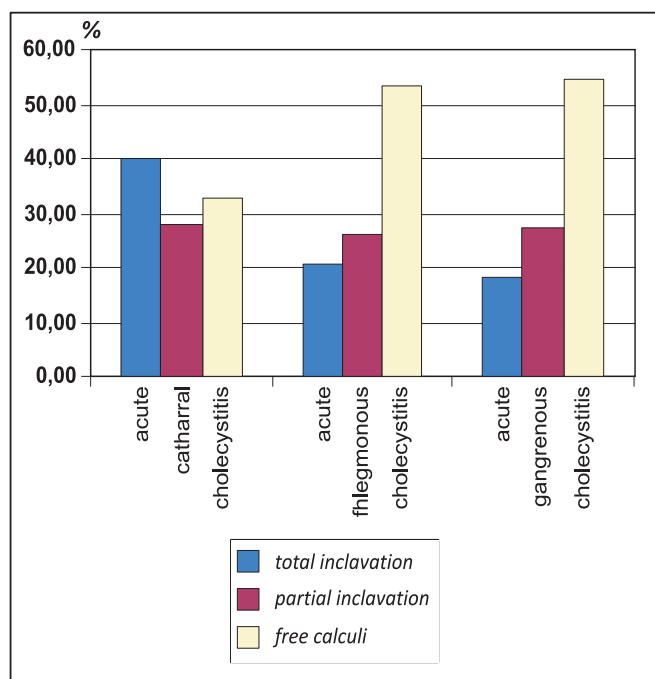


Fig. 2. Incidence rate of calculi impaction depending on the degree of gallbladder inflammation.

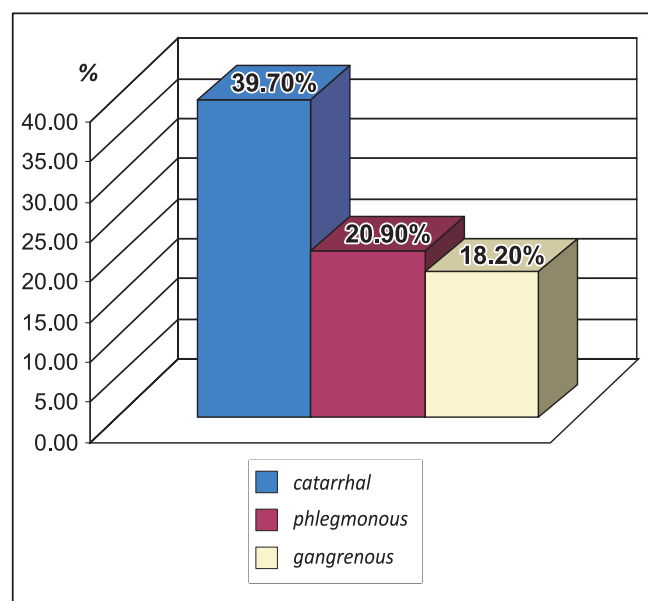


Fig. 3. Frequency of total calculus impaction (mechanical factor) in patients with acute cholecystitis.

In summary, we can conclude that impacted calculi are the leading factor in triggering biliary hypertension. However, after the onset of an acute attack, impacted calculi may start to gradually loosen and become dislodged, yet the inflammatory process and obstruction may continue for some residual time. Correlation between the degree of calculi impaction and the process of their dislodgement is shown in fig. 2.

Despite expectations, the TCI incidence decreases gradually from 39.7% in catarrhal cholecystitis to 20.9% in phlegmonous cholecystitis and to 18.2% in the gangrenous form (fig. 3).

According to Koroliiov B A. and Picovschi D I. (1990), if the cause of acute cholecystitis attacks was just the mechanical impaction of calculi, then spontaneous resolution due to gradual calculi dislodgement would be much higher. But this does not happen because the pathogenic chain of events leads to the inflammation of the infundibular-cystic junction mucosa (fig. 4). This secondary cause of obstruction increases from 19% in catarrhal cholecystitis to 55.9% in the phlegmonous form and up to 75.8% in gangrenous cholecystitis, becoming the dominant factor of blockage that in turns contributes to worsening intravesicular hypertension and inflammation. In addition, the colloidal factor of increased bile viscosity increases from 1.2 Pa. s in catarrhal cholecystitis, 1.8 Pa. s in the phlegmonous and 2 Pa. s in the gangrenous form (fig. 5).

The increased viscosity component hampers gallbladder drainage aggravating both the vesicular hypertension and the inflammation of the gallbladder walls.

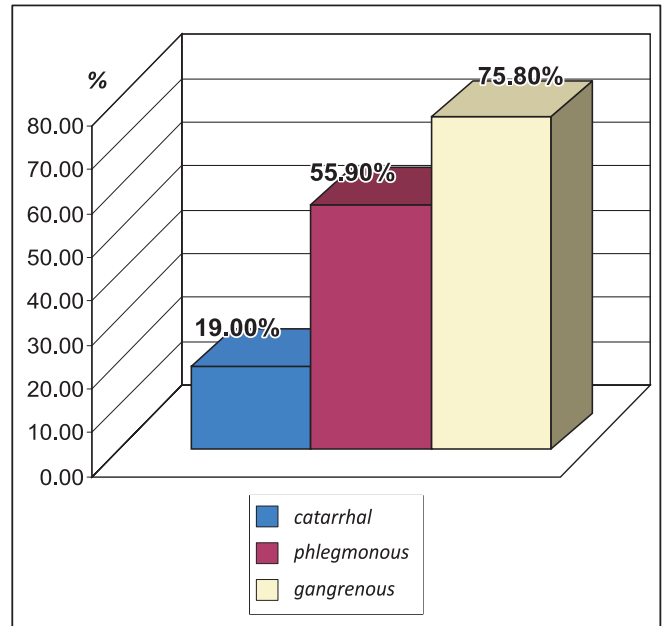
An additional factor maintaining bile stasis in the gallbladder may be the highly varied anatomical structure of the cystic duct – a long cystic duct, with a lumen that is narrow, convoluted, twisted, etc. (fig. 6-10) impedes, to some extent, bile drainage into the biliary duct system.

The clinical value in laparoscopic cholestostomy is biliary system decompression and the external drainage of the inflammatory focus. This contributes to the overall control of the acute inflammatory process by decreasing biliary tension, evacuating infected bile and limiting gallbladder necrosis, Despite many existing opinions, the gallbladder has a good capacity to regenerate and is mostly able to recover its morphological and functional properties even in cases of inflammations with small necrotic foci however, only if efficient decompression, calculi removal and external drainage of the infected contents (through an open stomy left after lithoextraction) have been performed.

Mucosal necrotic areas desquamate in the gallbladder lumen and the remaining ulcerations scar over. Small foci of necrosis affecting all layers of the gallbladder wall recover by forming an inflammatory infiltrate with subsequent fibrosis and deformation of the gallbladder morphology. On the basis of these studies laparoscopic decompression is feasible and recommended in gangrenous cholecystitis, the exception being complete gangrene of the gallbladder.

**Conclusions**

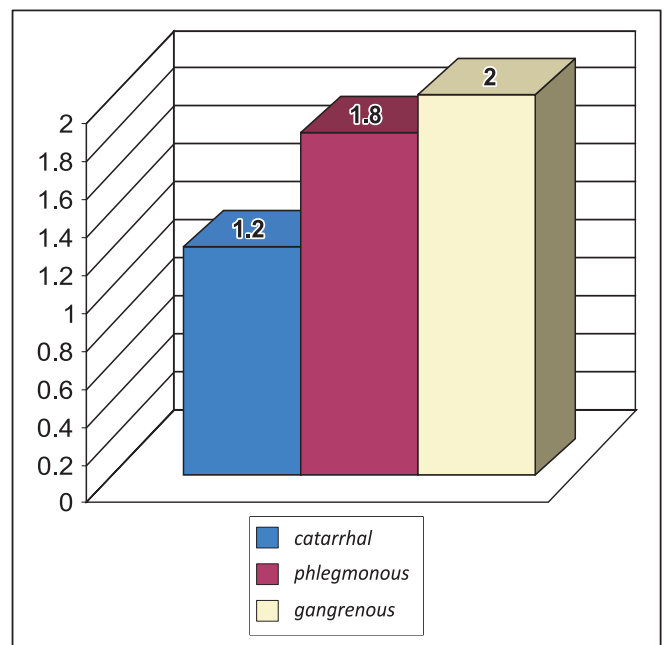
1. Calculus impaction in the infundibulum of the gallbladder and/or cystic duct, with resulting gallbladder obstruction



**Fig. 4. Incidence of residual obstruction secondary to inflammation of the infundibular-cystic junction mucosa (inflammatory factor) in acute cholecystitis patients.**

is the leading factor in the onset of acute cholecystitis. As inflammation develops, increased secretions into the gallbladder lumen contributes to its increased volume which in turn promotes dislodgement of the impacted calculus; but only in some patients (catarrhal > phlegmonous > gangrenous) does this lead to immediate resolution of symptoms.

2. After decompression and laparoscopic lithoextraction, remaining gallbladder obstruction is seen in catarrhal cholecystitis in 19.0 ± 3.6% of patients, in phlegmonous in 55.9 ± 3.1 % of patients, and in gangrenous in 75.8 ± 7.5% of patients. Residual obstruction remains the main cause of progressive biliary hypertension and inflammation of the gallbladder wall.



**Fig. 5. Bile viscosity values (Pa. s).**

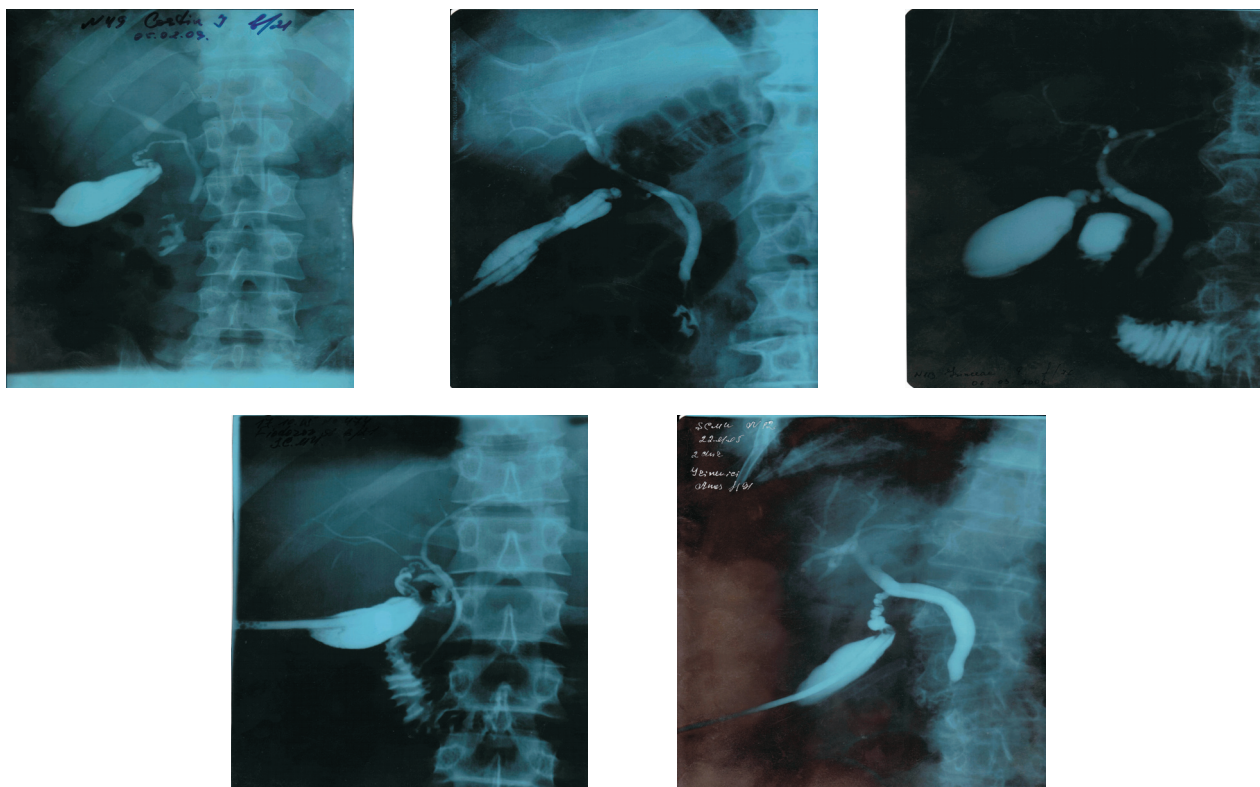


Fig. 6, 7, 8, 9, 10. Cystic duct abnormalities – a contributing factor in the development of obstructive cholecystitis as detected by FCCGA.

3. The increase in bile viscosity is another aggravating factor in the progressive intravesicular hypertension and inflammation. In the catarrhal cholecystitis viscosity is 1.2 Pa. s, in the phlegmonous it increases to 1.8 Pa. s and in gangrenous it is 2.0 Pa. s.

4. In catarrhal AOC the cause of obstruction is often an impacted calculus, with functional obstruction secondary to residual inflammation being a secondary cause. The growing bile viscosity and, in some cases, the prolonged Lutkens sphincter spasm have an additional importance in persistence of bile stasis. In this type of AOC conservative treatment initiated in a timely manner may be effective for many patients.

5. In phlegmonous AOC there are three equally important factors maintaining gallbladder obstruction: impacted calculi, the increasingly-becoming dominant factor of inflammation and the increased viscosity of bile. When the latter two factors predominate, cystic patency is not seen even after calculus dislodgement. Inflammation progresses and medical treatment is ineffective. In gangrenous AOC the dominating mechanisms of biliary obstruction, hypertension and inflammation are similar.

6. All the above mentioned factors contributing to cholecystic obstruction lead to intravesicular hypertension, persistent acute inflammation and subsequent gangrene and perforation.

7. Lithoextraction and decompression of the concentrated, high-viscosity bile decrease the intravesicular hypertension and inflammation (both the catarrhal and the destructive

forms) and eventually restore cystic duct permeability in most cases.

8. After decompression, cholecystic inflammation decreases rapidly and the patency of the cystic duct is restored. In catarrhal cholecystitis most of the patency restoration occurs within the first 6 hours, after 6-12 hrs in phlegmonous and after 12-24 hrs in most cases of gangrenous cholecystitis. Furthermore, our studies confirmed the safety of laparoscopic cholecystostomy in gangrenous cholecystitis, with the exception of cases with total gangrene of the gallbladder.

9. Despite many existing opinions, the gallbladder – as a result of an efficient decompression with lithoextraction and external lavage – shows good capacity to regenerate, recovering its morphological and functional properties. This occurs even in cases of inflammations with small necrotic foci.

10. Thanks to the positive effect of laparoscopic decompression and minimal trauma, the surgical treatment of high-risk patients may be divided into 2 steps: laparoscopic cholecystostomy with lithoextraction and subsequent cholecystectomy. For those patients with significant comorbid diseases who are contraindicated to receive general anesthesia, laparoscopic cholecystolithostomy remains the only method of treatment.

#### References

1. Șcerbina R. Hidrodinamica biliară în perioada postoperatorie precoce și modalitățile de corecție ale hipertensiunii biliare: Teză de doctorat. Iași, 2003;245.

2. Пиковский ДЛ. Желчная гипертензия и хирургия желчных путей (сб. статей). Волгоград, 1980;107.
3. Прохоров ВИ. Значение лапароскопии и лапароскопических операций в диагностике и лечении острого холецистита: Афтореф. дисс. канд. мед. наук. Барнаул, 1982;24.
4. Дедерер ЮМ, Устинов ГГ. Санационная декомпрессия желчного пузыря при остром холецистите. *Хирургия*. 1985;8:103-106.
5. Дедерер ЮМ, Устинов ГГ. Ответ на письма проф. Г. А. Ратнера «Всегда ли следует удалять желчный пузырь при лечении калькулезного холецистита?» в редакцию журнала «Хирургия». *Хирургия*. 1985;8:109-112.
6. Галперин ЭИ, Ахаладзе ГГ, Кузовлев НФ, и др. Вопросы патогенеза, тяжести течения, клинических синдромов и дифференциального лечения гнойного холангита. *Хирургия*. 1997;1:77-78.
7. Чутак ИВ. Лапароскопическая холецистолитотомия и дренирование желчного пузыря у больных с острым холециститом. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1988;164.
8. Королев БА, Пиковский ДЛ. Экстренная хирургия желчных путей. М.: Медицина, 1990;237.

Corresponding author

**Ciutac Ion, M. D., Ph. D., Associate Professor**

Nicolae Anestiadi Department of Surgery No 1, Course of Endoscopy

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

1, Toma Ciorba Street

Chisinau, MD-2004

Republic of Moldova

Telephone: 205316

Manuscript received March 07, 2011; revised April 13, 2011

## Терапевтическая эффективность комбинации препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф у больных хроническими вирусными гепатитами

И. В. Ликий<sup>1</sup>, Т. В. Сологуб<sup>1</sup>, Л. И. Лях<sup>2</sup>, Е. И. Кузьмина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра инфекционных болезней

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия

<sup>2</sup>Центральная районная больница, Дрокия, Республика Молдова

<sup>3</sup>Консультативно-диагностический центр "Буюканы", Кишинев

**I. V. Likii, T. V. Sologub, L. I. Leah, E. I. Kuzmina**

**Therapeutic Efficacy of Combination Drugs Hepaphyll and Mekomorivital F in Patients with Chronic Viral Hepatitis**

The therapeutic efficacy of a combination of drugs "Hepaphyll" and "Mekomorivital F" was evaluated in the treatment of patients with chronic hepatitis of viral etiology. A comparative study involved 63 patients who were diagnosed with chronic hepatitis of viral etiology: patients from the main group (32 pers.) treated with drugs "Hepaphyll" and "Mekomorivital F" in therapeutic doses for 24 days, and patients of the comparison group (31 pers.) during this period were under clinical and laboratory observation. Effectiveness of therapy was evaluated by the dynamics of the main indicators of clinical and laboratory hepatic syndromes. After 4 weeks of the administration of the combination of drugs "Hepaphyll" and "Mekomorivital F", patients diagnosed with chronic viral hepatitis were noted as feeling better, and most biochemical parameters improve.

**Key words:** Hepaphyll, Mekomorivital F, hepatoprotective drug, chronic hepatitis of viral etiology.

### Реферат

Оценена терапевтическая эффективность комбинации препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф в терапии больных хроническими гепатитами вирусной этиологии. В сравнительном исследовании принимало участие 63 пациента с диагнозом хронический гепатит вирусной этиологии: пациенты основной группы (32 чел.) получали лечение препаратами Гепафил и Мекоморивитал Ф в терапевтических дозах в течение 24 дней, а пациенты группы сравнения (31 чел.) в течение данного периода находились под клинико-лабораторным наблюдением. Эффективность терапии была оценена по динамике показателей основных клинико-лабораторных печеночных синдромов. При приеме, в течение 4 недель, комбинации препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф у пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит было отмечено улучшение самочувствия и биохимических показателей.

**Ключевые слова:** Гепафил, Мекоморивитал Ф, гепатопротекторы, хронический гепатит вирусной этиологии.

### Введение

Широкое внедрение современных методик лечения хронических вирусных гепатитов с использованием

противовирусных препаратов в Республике Молдова является для отечественной системы здравоохранения весьма проблематичной задачей. Сложность ситуации обусловлена целым рядом объективных факторов, не

позволяющих охватить большинство нуждающихся в этиотропной терапии. Кроме того, широкий спектр противопоказаний, побочных реакций при проведении противовирусной терапии, невысокая эффективность, заставляет практических врачей искать альтернативные алгоритмы лечения хронических гепатитов, используя различные группы препаратов.

В арсенал лекарственных средств, применяемых в терапии хронических поражений печени, врачами-инфекционистами, работающими в поликлинических учреждениях, входит большая группа гепатопротективных препаратов. Гепатопротекторы растительного происхождения давно и активно используются в лечении хронических поражений печени различной этиологии [1, 5]. На их долю приходится до 54% назначений от общего количества “истинных” гепатопротекторов, а доля витаминных препаратов и аминокислот составляет 30% [2]. Терапевтический эффект данной группы препаратов основан, прежде всего, на стимуляции механизмов антиоксидантной защиты клеток печени путем активации антиоксидантных ферментов и предотвращения преждевременного запуска механизмов апоптоза гепатоцитов [10, 11].

На наш взгляд, в лечении хронических гепатитов особого внимания заслуживает применение комбинированной схемы с использованием витаминного препарата, содержащего аминокислоты и растительного гепатопротектора. Назначение данной комбинации патогенетически обосновано и направлено на усиление механизмов антиоксидантной защиты клеток печени. В качестве препарата, содержащего сбалансированный набор витаминов и аминокислот, был использован Мекоморивитал Ф. Выбор растительного гепатопротектора Гепафил был обусловлен терапевтическим потенциалом двух компонентов данного препарата *Phyllanthus amarus* и *Curcuma longa*. Серьезные исследования терапевтических возможностей препаратов на основе *Phyllanthus amarus* стали вестись с 90-х годов прошлого века, когда были отмечены противовирусные свойства экстракта данного растения и его влияние на репликативную способность вируса гепатита В и ингибитор устойчивых штаммов ВИЧ-1 [7, 9, 6]. Дальнейшие исследования гепатопротективных свойств *Phyllanthus amarus* выявили его выраженное антиоксидантное действие и активное влияние на клеточный метаболизм, выражающееся в снижении реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (ТВБАРС), повышении уровня глутатиона, усилении деятельности антиоксидантных ферментов, глутатионпероксидазы (ГП), глутатион-S-трансферазы (GST), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (САТ) [3, 8]. Действие куркумина гармонично дополняет терапевтические эффекты *Phyllanthus amarus*, препятствуя LDL-индуцированной активации звездчатых клеток, потенцирующих процессы фиброобразования и жировой дегенерации клеток печени путем активного влияния на процесс активации PPAR $\gamma$ , тем самым, предотвращая прогрессирование стеатоза и фиброза [4].

### Цель исследования

Оценка терапевтической эффективности комбинации гепатопротективного препарата Гепафил и витаминного препарата Мекоморивитал Ф при лечении пациентов, страдающих хроническими гепатитами вирусной этиологии.

### Материал и методы

В исследовании принимали участие 63 пациента, мужчины и женщины в возрасте от 29 до 67 лет (средний возраст  $48,14 \pm 9,11$  лет) с установленным диагнозом хронический гепатит вирусной этиологии. У всех пациентов, на момент включения в исследование, были определены клинико-лабораторные признаки выраженности течения заболевания и подтвержден этиологический фактор. Количество пациентов с диагнозом ХГВ составило 25 человек, с диагнозом ХГС – 27 человек, с диагнозом ХГ В+С – 11 человек. В исследование не были включены пациенты с тяжелыми формами сопутствующих заболеваний и употребляющие алкоголь.

Пациентам был рекомендован обычный режим без освобождения от трудовой деятельности и характер питания согласно рекомендациям стола № 5.

Основной группе – 32 пациентам были назначены гепатопротективный препарат Гепафил в суточной дозе 1320 мг (2 капсулы по 3 раза в день) и витаминный препарат Мекоморивитал Ф в терапевтической дозе (1 капсула по 2 раза в день) в течение четырех недель.

Контрольная группа – 31 пациент, находящийся под клинико-лабораторным наблюдением в течение периода исследования.

Группы сравнения были распределены по возрасту, полу, предполагаемому сроку болезни и этиологическому фактору. Различия между группами не достигали уровня статистической достоверности (таб. 1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту, полу, сроку болезни и этиологическому фактору

Показатель	I группа, n = 32	II группа, n = 31	Значимость
Возраст, лет (M $\pm$ SD)	50 $\pm$ 8,76	46,03 $\pm$ 9,12	p > 0,05
Пол, муж./жен.	15/17	18/13	p > 0,05
Срок болезни, лет (M $\pm$ SD)	5,69 $\pm$ 1,40	5,68 $\pm$ 1,49	p > 0,05
ХГ В, N (%)	11 (34,38)	14 (38,71)	p > 0,05
ХГ С, N (%)	14 (43,75)	13 (41,94)	p > 0,05
ХГ В+С, N (%)	7 (21,87)	4 (19,35)	p > 0,05

В основу анализа терапевтической эффективности комбинации назначенных препаратов были положены изменение самочувствия пациентов и показатели клинико-лабораторных синдромов до лечения и после его окончания.

Для обработки данных использовали методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста

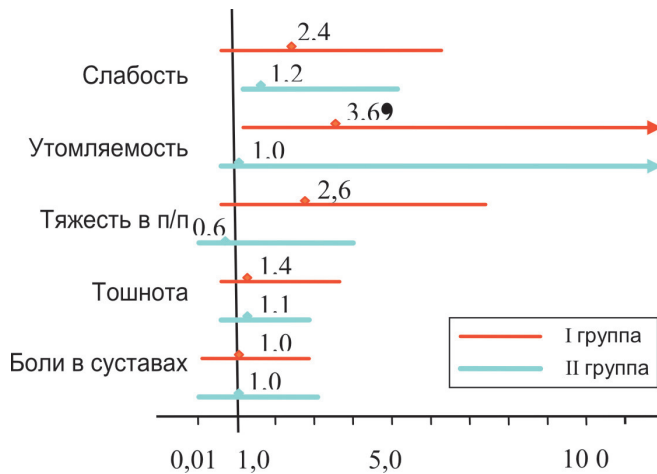


Рис. 1. Оценка шансов улучшения самочувствия пациентов OR (CI 95%).

Колмогорова-Смирнова. Сравнение производилось с применением t-критериев Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. Для анализа различия частот признаков в независимых группах использовался критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Выявление роли различных факторов на зависимые переменные проводилось с использованием ковариационного анализа ANCOVA. Подсчет отношения шансов (OR) и доверительного интервала (CI) был выполнен путем сопоставления частоты бинарного признака в группах с помощью четырехпольных таблиц.

**Результаты исследования**

Терапию комбинацией указанных препаратов прошли 32 пациента, включенных в основную группу. Хочется отметить, что в период приема комбинации препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф ни у одного из пациентов не были зарегистрированы случаи индивидуальной непереносимости препаратов и побочные реакции.

Проведенное на первой неделе исследование самочувствия 63 пациентов, основанное на качественном анализе (распространенности симптомов) астеновегетативного, диспепсического и артралгического синдромов, не выявило статистических различий. Количество пациентов с жалобами на слабость, утомляемость, тяжесть в правом подреберье, тошнотой и болями в суставах в группах было примерно одинаковым и не отличалось на уровне значимости 95%. Наиболее часто встречаемыми жалобами у пациентов были утомляемость и тяжесть

в правом подреберье. Несколько реже предъявляли жалобы на слабость и боли в суставах. После 4 недель лечения количество пациентов, предъявляющих жалобы на слабость, уменьшилось в основной группе с 65,63% до 43,75%; на утомляемость с 84,38% до 59,38%; тяжесть в правом подреберье с 81,25% до 62,50%; тошноту с 46,88% до 37,50%. Количество пациентов с жалобами на боли в суставах в основной группе осталось прежним и составило 78,13% (таб. 2).

Распространенность клинических симптомов среди пациентов контрольной группы в период исследования оставалась на одном уровне.

Спустя 4 недели терапии статистические различия между группами были выявлены в распространенности у пациентов таких симптомов, как слабость, утомляемость и тяжесть в правом подреберье. Количество пациентов в I группе, имеющих жалобы на слабость, составило 43,75%, в то время как во II группе составило 83,87%. На утомляемость предъявляли жалобы 59,38% пациентов I группы и 96,77% пациентов II группы. Тяжесть в правом подреберье беспокоила 62,50% пациентов I группы и 93,55% пациентов второй группы. По остальным изученным симптомам различия между группами не достигали статистически значимого уровня.

Произведенный нами прогностический анализ оценки шансов улучшения самочувствия пациентов показал, что при таких симптомах, как слабость, утомляемость, тяжесть в правом подреберье, вероятность улучшения самочувствия в основной группе в результате полученного лечения была более чем в два раза выше, чем у пациентов контрольной группы. Вместе с тем, при симптомах тошноты и боли в суставах шансы на улучшение самочувствия у пациентов обеих групп были практически одинаковыми (рис. 1).

Большинство показателей четырех основных клинико-лабораторных печеночных синдромов (цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного, гепатодепрессии) в группах сравнения до приема препаратов не имели статистически значимых отличий (таб. 3). Исключение составил показатель протромбинового индекса. Его значение у пациентов II группы (77,72 ± 6,74%) статистически значимо превышало показатель I группы (72,09 ± 5,57%).

В ходе исследования, наиболее выраженные изменения в динамике биохимических показателей основной

Таблица 2

**Распространенность клинических симптомов у пациентов**

Показатель	До лечения		После лечения	
	I группа А	II группа В	I группа С	II группа D
Слабость, N(%) 1	21 (65,63)	27 (87,09)	14 (43,75)	26 (83,87)
Утомляемость, N(%) 2	27 (84,38)	30 (96,77)	19 (59,38)	30 (96,77)
Тяжесть в п/п, N(%) 3	26 (81,25)	28 (90,32)	20 (62,50)	29 (93,55)
Тошнота, N(%) 4	15 (46,88)	17 (54,84)	12 (37,50)	16 (51,61)
Боли в суставах, N(%) 5	25 (78,13)	24 (77,49)	25 (78,13)	24 (77,42)

Статистически значимы (p < 0,05): 1 (BvsC; CvsD), 2 (AvsC; BvsC; CvsD); 3 (BvsC; CvsD).

Динамика показателей клинико-лабораторных синдромов

Показатель	До лечения (1 неделя)		После лечения (4 неделя)	
	I группа А	II группа В	I группа С	II группа D
АЛТ, МЕ/л 1	76,34 ± 38,66	76,57 ± 39,69	44,63 ± 24,65	75,43 ± 37,97
АСТ, МЕ/л 2	64,66 ± 31,42	64,21 ± 33,64	41,23 ± 22,31	56,14 ± 31,01
Билирубин, мкмол/л 3	17,76 ± 9,15	21,74 ± 9,81	12,28 ± 5,52	21,11 ± 8,82
ЩФ, МЕ/л 4	146,89 ± 35,88	127,84 ± 33,58	121,25 ± 17,90	126,74 ± 32,76
γ-глобулины, г/л 5	14,22 ± 2,04	13,91 ± 2,41	14,02 ± 2,09	13,71 ± 2,46
Тимоловая пр., Ед. 6	4,34 ± 0,38	3,81 ± 0,97	3,37 ± 0,78	3,81 ± 0,63
Альбумин, г/л 7	40,21 ± 2,97	41,2 ± 3,67	40,57 ± 2,71	40,85 ± 3,45
ПИ, % 8	72,09 ± 5,57	77,72 ± 6,74	77,47 ± 5,27	77,06 ± 6,66

Статистически значимы ( $p < 0,05$ ): 1, 2, 3 (AvsC; BvsC; CvsD); 4 (AvsC); 5 (AvsC; BvsD); 6 (AvsC); 8 (AvsB; AvsC; AvsD; BvsD).

группы были установлены среди маркеров цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ); холестатического синдрома (билирубин, ЩФ); мезенхимально-воспалительного синдрома (γ-глобулины, тимоловая проба) и протромбинового индекса. Значимость отличий значений данных показателей до лечения и после достигала статистической значимости на уровне 95%.

Вместе с тем, между основной и контрольной группами статистически значимые различия на 4-й неделе исследования были установлены лишь в трех показателях АЛТ (I гр. – 44,63 ± 24,65 МЕ/л, II гр. – 75,43 ± 37,97 МЕ/л); АСТ (I гр. – 41,23 ± 22,31 МЕ/л, II гр. – 56,14 ± 31,01 МЕ/л) и билирубин (I гр. – 12,28 ± 5,52 мкм/л, II гр. – 21,11 ± 8,82 мкм/л). Данные показатели контрольной группы значительно превышали аналогичные показатели основной. Их динамика и различия межквартальных интервалов наглядно представлены на рис. 2.

Согласно результатам, полученным при проведении анализа оценки шансов, вероятность нормализации большинства биохимических показателей в основной группе значительно превосходила аналогичные показатели контрольной группы (таб. 4). Так, шансы нормализации основного маркера цитолиза аланинаминотрансферазы у пациентов I группы в 5,87 раз превосходили аналогичный

показатель контрольной группы. Также намного выше была вероятность нормализации тимоловой пробы в 14,41 раз, билирубина в 4,84 раз, протромбинового индекса в 4,39 раз, АСТ в 2,48 раз.

Изучение влияния этиологического фактора на динамику нормализации биохимических показателей в ходе лечения проводилось с использованием ковариационного анализа ANCOVA. В качестве основного предиктора рассматривался этиологический фактор (HBV, HCV, HBV+HCV), вторым предиктором был выбран пол пациента. Зависимой переменной служила разница значений лабораторных показателей до назначения терапии и после.

Как показали наши расчеты, величины фактора F у всех показателей не являлись статистически значимыми (таб. 5). Это указывает на то, что влияние этиологического фактора на динамику нормализации биохимических показателей в ходе лечения было незначительным.

### Обсуждение

Гепатопротективные препараты в течение многих лет остаются ведущими в арсенале терапевтических средств, используемых практическими врачами при лечении хронической патологии печени различной этиологии. Терапев-

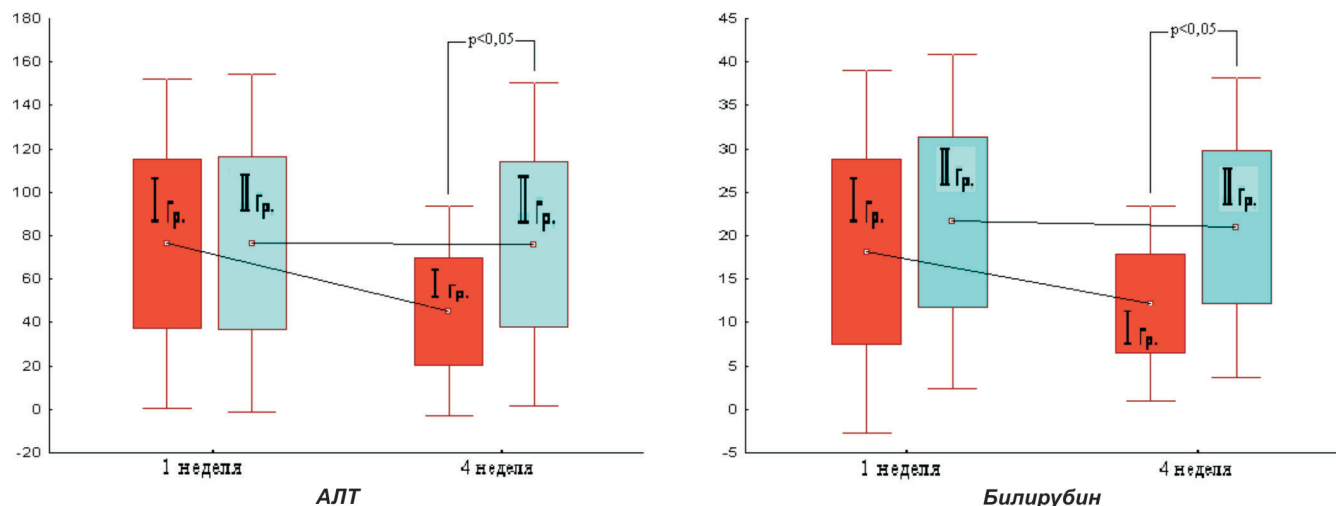


Рис. 2. Динамика показателей АЛТ и билирубина, полученная в ходе исследования.



Таблица 4

Оценка и отношение шансов нормализации отдельных биохимических показателей

Показатель	OR (CI 95%)		OR1/OR2
	I группа	II группа	
АЛТ	6,81 (2,24-20,71)	1,16 (0,40-3,31)	5,87
АСТ	3,67 (1,30-10,32)	1,48 (0,54-4,07)	2,48
Билирубин	10,33 (1,21-88,37)	2,13 (0,62-7,29)	4,84
Тимоловая пр.	33,00 (5,56-165,89)	2,29 (0,72-7,28)	14,41
ПИ	4,39 (1,08-17,89)	1 (0,36-2,74)	4,39

Таблица 5

Влияние этиологического фактора заболевания на динамику показателей

Показатель	АЛТ	АСТ	Билирубин	ЩФ	Тимоловая проба	ПИ
Фактор F	1,61	1,95	1,62	1,05	0,15	1,67
Уровень p	0,21	0,15	0,21	0,38	1,89	0,34

тическая эффективность гепатопротекторов растительного происхождения и витаминных препаратов хорошо изучена в многочисленных клинических исследованиях. Согласно рекомендациям национальных протоколов 2008 г., препараты данных групп должны быть использованы для лечения хронических гепатитов вирусной этиологии [12, 13].

Эффективность комбинации препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф была изучена в 4-х недельный период проведения настоящего исследования. В период проведения лечения была установлена хорошая переносимость препаратов, выраженная в отсутствии индивидуальной непереносимости и побочных эффектов.

По окончании лечения нами было установлено, что распространенность жалоб у пациентов в основной группе была меньше по сравнению с периодом начала лечения по всем рассмотренным симптомам. Статистически достоверные различия с контрольной группой были отмечены по следующим симптомам: слабость, утомляемость, тяжесть в правом подреберье. Вероятность нормализации состояния, рассчитанная по методике оценки шансов, по данным симптомам была в 2-4 раза выше у пациентов из группы, получавшей лечение, чем у пациентов из контрольной группы. Полученные результаты показывают, что одним из показателей терапевтической эффективности комбинации Гепафил и Мекоморивитал Ф является улучшение самочувствия пациентов.

Оценка динамики лабораторных показателей выявила улучшение результатов в ходе лечения у пациентов основной группы. Были установлены статистически значимые различия с исходными показателями маркеров следующих клинико-лабораторных синдромов: цитолитический (АЛТ, АСТ); холестатический (билирубин, ЩФ); мезенхимально-воспалительный (тимоловая проба,  $\gamma$ -глобулины); гепатодепрессии (протромбиновый индекс).

Сравнение результатов лабораторных показателей основной и контрольной групп на 4-й неделе исследования выявило значимые различия в показателях АЛТ, АСТ и билирубина. Их значения в группе, получавшей лечение, были значительно ниже, нежели в контрольной группе. Весьма

показателен результат анализа оценки и отношения шансов нормализации биохимических показателей в группах и между ними, показавший, что вероятность нормализации отдельных показателей в группе, получавшей лечение, от 2,48 до 14,41 раза выше, чем у пациентов контрольной группы. Представленные выше результаты позволяют сделать вывод о том, что использованная терапевтическая комбинация эффективно влияет на показатели маркеров цитолитического и холестатического клинико-лабораторных синдромов, снижая их значения.

Таким образом, результаты нашего исследования показали эффективность комбинации назначенных препаратов в улучшении самочувствия пациентов, страдающих хроническими гепатитами вирусной этиологии по ряду симптомов, а также в нормализации показателей цитолитического и холестатического клинико-лабораторных синдромов.

Вместе с тем, влияние этиологического фактора заболевания на результаты терапевтической эффективности комбинации препаратов вследствие наличия у препарата Гепафил противовирусных свойств было незначительным и статистически незначимым, что указывает на возможность применения данного препарата не только при лечении хронической патологии печени вызванной HBV вирусом, но и другими гепатотропными вирусами.

**Выводы**

1. Комбинация препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф является безопасной и эффективной в лечении хронических гепатитов вирусной этиологии.
2. Терапевтический курс в течение четырех недель способствует нормализации самочувствия пациентов и улучшению показателей цитолитического и холестатического клинико-лабораторных синдромов.
3. Применение комбинации препаратов Гепафил и Мекоморивитал Ф рекомендовано для лечения хронической вирусной патологии печени в независимости от вида гепатотропного вируса, вызвавшего заболевание.

### Литература

1. Тельных ЮВ, Маевская МВ, Глушенков ДВ. Применение гепатопротектора "Liver Pro" в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом. *Клиническая медицина*. 2008;86(11):60-62.
2. Ткач СМ. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоров'я України*. 2009;6/1(211):7-10.
3. Faremi TY, Suru SM, Fafunso MA, et al. Hepatoprotective potentials of *Phyllanthus amarus* against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(8):2658-2664.
4. Graham A. Curcumin adds spice to the debate: lipid metabolism in liver disease. *Br J Pharmacol*. 2009;157(8):1352-1353.
5. Huseini HF, Alavian SM, Heshmat R, et al. The efficacy of Liv-52 on liver cirrhotic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled first approach. *Phytomedicine*. 2005;12(9):619-624.
6. Meier G, Wagner R. Concerted inhibitory activities of *Phyllanthus amarus* on HIV replication in vitro and ex vivo. *Antiviral Research*. 2004;64(2):93-102.
7. Milman P, Vencates S, Thyagarajan SP. Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma: treatment of HBV carriers with *Phyllanthus amarus*. *Vaccine*. 1990;8(Suppl 1):S74-S78.
8. Naaz F, Javed S, Abdin MZ. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn. on aflatoxin B1-induced liver damage in mice. *J Ethnopharmacol*. 2007;113(3):503-509.
9. Ott M, Thyagarajan SP, Gupta S. *Phyllanthus amarus* suppresses hepatitis B virus by interrupting interactions between HBV enhancer I and cellular transcription factors. *European Journal of Clinical Investigation*. 1997;27(11):908-915.
10. Troncoso L, Guija E. Efecto antioxidante y hepatoprotector del *Petroselinum sativum* (perejil) en ratas, con intoxicación hepática inducida por paracetamol. *An. Fac. med.* 2007;68(4):333-343.
11. Xia D, Wang M-Y, Yao Y-X. Protective effect of 5-hydroxymethylfurfural derived from processed Fructus Corni on human hepatocyte L02 injured by hydrogen peroxide and its mechanism. *J Ethnopharmacol*. 2010;128(2):373-376.
12. Ministerul sănătății al Republicii Moldova 2008: Hepatita virală B cronică la adult. Protocol clinic național. Chișinău;52.
13. Ministerul sănătății al Republicii Moldova 2008: Hepatita virală C cronică la adult. Protocol clinic național. Chișinău;40.

#### Corresponding author

**Likii Igor Vasilevich**, Doctoral Student

Department of Infectious Diseases

Sankt-Petersburg State Medical Academy „I. I. Mechnikov”

47, Mechnikov Avenue

Sankt-Petersburg, Russia

Telephone: +78127172707; +37367346165

E-mail: leackey@mail.ru

Manuscript received October 10, 2010; revised February 04, 2011

## Particularități terapeutice în depresia rezistentă

Gh. Cărăușu

Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Therapeutic Features in Resistant Depression

The aim was to develop principles and complex differential pharmaco- and psychotherapy, recovery and prevention methods of 612 patients, depending on the clinical variants of resistant depressive syndrome. Long-term treatment was an essential factor in the therapeutic efficiency in order to prevent relapses and chronic lower rate. Stop the treatment decision was based on the likelihood of recurrence, the frequency and severity of previous episodes, the persistence of residual symptoms, comorbidity and the possible cooperation of the patient. In endogenous depression resistant psychotic are necessary, primarily antidepressants, but with pharmacological therapy and psychotherapy should be started properly. We preferred monotherapy because the combination of drugs can lead to an increase in complications and side effects. Although it is preferable to monotherapy, there were cases in which combination therapy with other antidepressant drugs has emerged as necessary. Antidepressants should be used in progressively increasing doses, to have reduced side effects and drug release should be also gradually as a sudden stop causes a withdrawal syndrome. Psychotherapy has proven to be one of the basic methods and therapeutic interventions in multiple complexes was originally applied to explain the therapeutic tactics.

Key words: refractory depression, pharmacotherapy, antidepressants, psychotherapy, patient compliance.

### Терапевтические особенности резистентной депрессии

Цель настоящей работы заключается в разработке принципов дифференциальных методов фармако- и психотерапии, реабилитации и профилактики 612 больных с резистентной депрессией в зависимости от клинических вариантов депрессивного синдрома. Длительное лечение является важным фактором в терапевтической эффективности и способствует предупреждению рецидивов болезни. Решение о прекращении лечения основывалось на основании вероятности повторного рецидива, частоты, тяжести предыдущих эпизодов, резидуальных симптомах, сопутствующих заболеваниях и возможного сотрудничества пациента. При эндогенной резистентной депрессии необходимы, прежде всего, антидепрессанты, но одновременно с фармакотерапией должны быть применены и сеансы психотерапии. Предпочтительна монотерапия, поскольку комбинация лекарств может привести к увеличению числа осложнений и побочных эффектов, но также показана и комбинация антидепрессантов. Антидепрессанты должны назначаться в возрастающих дозах, чтобы добиться снижения побочных эффектов препаратов. Прекращение приема лекарств должно быть постепенным, так как внезапное прекращение приема препаратов вызывает синдром отмены. Психотерапия, наряду с лекарственной терапией, оказалась одним из основных методов лечения рефрактерной депрессии.

Ключевые слова: резистентная депрессия, фармакотерапия, антидепрессанты, психотерапия, больной, согласие с режимом.

### Introducere

Tulburările dispoziției afectează o persoană din cinci pe parcursul întregii vieți și aproximativ 10% din populație, pe perioada unui an [World Health Report, 2001]. Depresia psihotică monopolară ocupă unul din primele locuri printre cele mai frecvente cauze de dizabilitate, fiind și cea mai frecventă cauză a invalidității la adulți, iar povara ei alcătuiește 1,9% pentru bărbați și 3,2% pentru femei [2]. În grupul de vârstă 15-44 de ani, aceste manifestări constituie 8,6% din numărul de ani viață, pierduți în rezultatul invalidității. Depresiile rezistente se află printre problemele fundamentale ale psihiatriei actuale, care păstrează numeroase aspecte neclarificate. Cercetările științifice sunt pline de dezbateri, controversate și obstacole în acest domeniu, dar acesta este modul, în care se progresează, atât în privința identificării cauzelor, cât și a perfecționării tratamentului. Această maladie reprezintă și o problemă medico-socială, cu impact economico-financiar semnificativ. Din acest motiv, este imperios necesară revizuirea datelor privind eficiența strategiilor terapeutice, la care se poate face apel. Nu numai cheltuielile enorme în tratamentul acestor bolnavi, dar și riscul înalt de dezvoltare al suicidelor explică necesitatea elaborării unui complex de măsuri adecvate.

Unul dintre cele mai complicate aspecte ale depresiilor rezistente este terapia acestor stări [5, 11]. Ultimele decenii s-au caracterizat prin succese notorii în tratament, datorită aplicării diferitor antidepresive eficiente. Dar cu toate că au fost obținute succese remarcabile în tratament, terapia depresiilor rezistente nu este rezolvată [7]. Fără psihoterapie tratamentul depresiilor ar fi imposibil pentru că, deși alte mijloace terapeutice duc la rezultate bune, ele nu pot, în niciun caz, să înlocuiască psihoterapia. O direcție importantă în cercetările rezistenței rămâne căutarea căilor și metodelor de depășire a fenomenului refractar, care poate fi împărțit în câteva grupuri mari: terapie medicamentoasă intensivă, terapie medicamentoasă combinată, de șoc, dar și metode psihoterapeutice și de reabilitare. De regulă, eficacitatea terapeutică a fiecărei din aceste metode se estimează de la 10-15% până la 70-80% [6, 9]. De aceea problema depășirii rezistenței la terapie rămâne deschisă.

**Scopul lucrării:** elaborarea principiilor complexe și diferențiate de farmaco- și psihoterapie, modalități de recuperare și profilaxie în dependență de variantele clinice ale sindromului depresiv rezistent.

### Material și metode

În vederea soluționării obiectivelor propuse s-au luat în studiu 612 pacienți cu depresie endogenă, refractară la tratament. Criteriile diagnostice, prevăzute în ICD-10, (1992) evidențiază faptul, că această tulburare se caracterizează prin apariția repetată și periodică de episoade (2 sau mai multe) depresive severe, cu o durată minimă de 2 săptămâni, fără sau cu simptome psihotice, cu intervale libere de 2 luni consecutive, în care lipsesc din antecedente episoadele independente, de exaltare maniacoală. Iar depresia rezistentă a fost definită ca fiind o tulburare, care nu a răspuns într-o manieră pozitivă la două familii de antidepresive administrate succesiv, într-o

doză suficientă și pe o durată de timp adecvată (minimum șase săptămâni pentru un antidepresiv).

Pacienții din lotul de bază au urmat un tratament complex, care a inclus medicamente psihotrope, terapie electroconvulsivantă, intervenții psihoterapeutice, iar cei din lotul martor - psihotrope și terapie electroconvulsivantă.

Vârsta medie a bolnavilor în grupul de bază a fost de 46,86 ± 0,74 ani, iar în cea de control de 46,81 ± 0,64 ani.

Referitor la apartenența sexuală, femeile au constituit 489 de cazuri (79,9%), bărbații - 123 de cazuri (20,1%). Acest lucru se poate explica prin faptul, că femeile au fost predispuse la o evoluție mai nefavorabilă a tulburărilor depresive, ele fiind și mai vulnerabile la unele evenimente de ordin personal.

În studiul prezent ponderea cea mai înaltă au constituit-o persoanele cu studii medii - 360 de cazuri (58,8%), apoi urmează cele cu studii superioare - 179 cazuri (29,2%) și în final - cele cu studii medii incomplete (elementare) - 73 de cazuri (11,9%).

Conform statutului social cel mai mare număr de subiecți au fost salariați permanent - 292 de cazuri (47,70%). Locurile următoare sunt ocupate de pensionari/pensionați medical - 196 de cazuri (32,00%), șomeri - 98 de cazuri (16,00%) și, în sfârșit, studenți - 26 de cazuri (4,20%).

Datele despre rezultatele examenului în dinamică au fost obținute prin informații plenare despre istoricul maladiei, caracterele clinico-evolutive, începând cu debutul maladiei, precizarea raporturilor cu anturajul socio-familial, elucidarea caracterelor, care explică declanșarea bolii, inclusiv a noxelor. Evaluarea acestor date ne-a permis să aplicăm unele atitudini de conduită terapeutică și recuperatorie cât mai adecvată.

Subiecții au fost supuși unor examinări somatice și neurologice detaliate, precum și la explorări paraclinice și de laborator (ecoencefalografie, electroencefalografie, radiografii craniene, examenul fundului de ochi), cât și la investigații psihologice (HAM-D - scala depresiei Hamilton, BDI (Beck Depression Inventory) - inventarul depresiei Beck, MADRS - (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) - scala depresiei Montgomery-Asberg (fig. 1).

Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată în Secția de asigurare matematică a IMSP Institutul de Cardiologie. Datele investigațiilor au fost prelucrate în mod computerizat prin metodele de analiză variațională, descriptivă și discriminantă. Dependența statistică între parametrii calitativi este prezentată prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul  $\chi^2$ . Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupuri a fost utilizat criteriul t Student, iar în estimarea diferențelor semnificative a valorilor de pondere a probelor pozitive a două grupuri - criteriul U-Fischer. Toate valorile raportate reprezintă valoarea medie ± eroarea standard ( $M \pm m$ ). Diferențele dintre valori au fost considerate statistic semnificative la  $p < 0,05$ , iar la ( $p > 0,05$ ) rezultatele fiind statistic concludente.

### Rezultate obținute

Alegerea mijloacelor și metodelor de depășire a rezistenței s-a efectuat diferențiat și consecutiv. Primii pași au constat în

intensificarea psihofarmacoterapiei, bazată pe analiza cauzelor rezistenței terapeutice; terapia combinată adecvată, având ca scop amplificarea mecanismelor de acțiune a preparatelor. Administrarea preparatelor parenteral a ameliorat farmacocinetica, substanța medicamentoasă distribuindu-se mai bine în țesuturi și organe. Prin acest procedeu de indicație a medicamentelor s-a cerut de la personalul medical o mai bună observație: luarea tensiunii arteriale, controlul frecvent al pulsului. Aceste măsuri de adresare „maternală” au ameliorat relațiile cu bolnavii.

Deoarece acești pacienți manifestau risc suicidar, refuz de a mânca sau a bea, risc pentru viața sau bunăstarea membrilor familiei, în mod deosebit a copiilor dependenți, dificultăți sociale prelungite, dar și tulburări clinice pronunțate, inclusiv dereglări de adaptare, ei au beneficiat de observație și tratament în condiții de staționar, care a asigurat adresabilitate, accesibilitate pentru consultare fără discriminări, gratuitatea îngrijirii, suport eficace, confort, confidențialitate. Toți acești factori au favorizat complianța terapeutică, fiind percepută în aceeași manieră ca în oricare alt spital, lipsit de orice conotație stigmatizantă. Internarea a urmărit reducerea accesului morbid, măsuri de supraveghere în vederea eliminării riscului vital prin combatarea negativismului alimentar și a permis alegerea unei terapii active, dar și izolarea pacientului de mediul psihotraumatizant. După examinarea cardiacă, hepato-digestivă, renală, ginecologică ș. a. s-a corectat bilanțul somatic printr-un tratament anticarențial.

Bolnavii au fost supuși tratamentului până la remisiunea simptomelor. S-a discutat cu ei în vederea stabilirii unor modalități concrete de rezolvare a problemelor, măsuri de ameliorare a relațiilor sociale, aplicându-se și diferite metode de psihoterapie. Suplimentar s-au realizat interviuri de susținere, a fost încurajat rolul rudelor, dar și al pacienților în analiza problemelor abordate. Tratamentul acestor stări a fost foarte particulară, el nu s-a limitat numai la injecții și a fost aplicat de un personal medical calificat. Uneori am recurs și la internări contra voinței pacientului din cauza gravității situației, dar anturajul a conștientizat acest justificativ, înțelegând că persoanele dragi se aflau în primejdie.

Obiectivele terapeutice în depresia rezistentă au fost diminuarea vulnerabilității, tratamentul sindroamelor și profilaxia recăderilor și recurențelor. Alegerea metodelor terapeutice s-a făcut în funcție de fondul etiopatogenetic, caracterul tabloului clinic, de gradul de severitate al simptomelor. Principiile de bază în tratament au fost complexe (farmaco- și psihoterapeutice) și erau aplicate pentru mai multe săptămâni. Antidepresivele au fost indicate în asociere cu alte medicamente, inclusiv neuroleptice minore și majore, uneori cu tranchilizante și hipnotice. Deoarece depresia recurentă este o depresie ca formă de manifestare, dar cu trăsături de bipolaritate (recurență), a fost eligibilă asocierea în terapie și a anticonvulsivanelor.

Terapia eficientă a presupus obținerea unui răspuns terapeutic prin parcurgerea următoarelor faze:

- Faza acută, de răspuns clinic, a fost de inițiere a terapiei și a durat o perioadă medie de 2 luni, scopul acesteia fiind ameliorarea simptomatologiei, stabilizarea simptomelor prezente și atingerea remisiunii clinice.

- Faza de întreținere a rezultatelor s-a prelungit pentru următoarele 9 luni, cu menținerea medicamentelor la aceeași doză și a avut ca scop evitarea recăderii și menținerea nivelului recuperării. A urmat faza de remisiune clinică, în care pacientul a declarat dispariția totală a simptomelor morbide.
- Faza de susținere a terapiei, continuată după recuperare, cu o durată de peste 9 luni cu scopul de a preveni recurențele.

Criteriile de selecție pentru indicarea preparatelor în prima fază a fost rezoluția simptomelor acute, instalarea rapidă a acțiunii, toleranța, siguranța în administrare. La prima etapă s-au instituit măsuri, vizând scăderea tensiunii afective, îndepărtarea și tratamentul bolilor asociate, cât și stimularea mecanismelor compensatorii, iar obiectivele terapeutice ale tratamentului au fost remisiunea simptomelor cu obținerea remisiunii simptomatologiei în totalitate. Criteriile remisiunii includeau obținerea perioadei asimptomatice, inclusiv și a unei simptomatologii reziduale minimale, dar și obținerea unui progres în restabilirea funcțiilor social-psihologice, cu atingerea nivelului premorbid de funcționare.

Intervențiile terapeutice în etapa a doua au fost orientate spre îndepărtarea trăirilor morbide principale ale pacienților, rezolvarea simptomatologiei reziduale, păstrarea, stabilizarea remisiunii, recuperarea activității social-psihologice într-un volum complet, dar și în prevenirea reapariției simptomatologiei acute și evitarea dezvoltării precoce a recăderii, a recidivei. Dozele au fost identice celor, la care a fost obținută ameliorarea stării subiectului, însă tratamentul putea fi modificat în cazul apariției simptomelor neprevăzute (de ex., semne de efecte adverse ale preparatului).

În etapa a treia s-au instituit metode de tratament, în cursul cărora s-a stabilit un contact psihologic productiv cu subiecții, evidențiindu-se trăirile în cadrul conflictului psihologic, cauzele care au declanșat și au menținut maladia și s-a efectuat corectarea modului de a reacționa la boală. Scopul ultimei faze, de susținere, a constat în prevenirea apariției recurenței și profilaxia noilor episoade de depresie.

Obiectivele unui program terapeutic eficient instituit nu s-au putut realiza în absența unei bune compilanțe a pacientului și ea a fost cu atât mai necesară, cu cât era vorba de un pacient cu o boală cronică, care necesita un tratament de lungă durată. Prin complianță se înțelege gradul, maniera adecvată, strictă în care un pacient aderă, se conformează, îndeplinește prescripțiile, recomandările terapeutice ale medicului său curant [3]. Modalitățile de manifestare ale non-complianței terapeutice puteau fi recunoscute sincer de către pacient ca fiind intenționate sau neintenționate sau puteau fi negate, disimulate de acesta, din diferite motive, conștiente sau inconștiente, caz în care acesta reușea (sau nu) să ne inducă în eroare, cu repercusiuni negative atât pentru terapeut, de ex. concluzia unei false non-răspunși la un medicament cu schimbarea nejustificată a schemei terapeutice, cât și pentru pacient - întârzierea sau absența remisiunii episodului actual de boală. De aceea am insistat asupra respectării de către pacienți a prescripțiilor medicale, nemodificarea orarului de administrare a medicamentelor, a schemei terapeutice prin

suprimarea unor preparate prescrise sau prin introducerea unor preparate noi, din proprie inițiativă, evitând cura terapeutică discontinuă, cu întreruperi sau un mod haotic de a lua medicația.

Am augmentat complianța terapeutică a pacientului și prin conștientizarea stării de boală, și deci, și a necesității tratamentului adecvat pentru obținerea ameliorării sau a dispariției simptomelor, a remisiunii episodului de boală și a profilaxiei recăderii; convingerea că tratamentul prescris este eficient, non-nociv, adecvat realizării scopului terapeutic, evitându-se o schemă terapeutică prea complexă și prea des schimbată; conștientizarea necesității tolerării eventualelor efecte adverse inevitabile ale medicamentului, precum și a duratei minime necesare pentru ca medicamentul să realizeze obiectivele susmenționate. S-a luat în considerație și experiența prezență, prin posologie cu prize precise pe zi, cu maximum câteva medicamente diferite, astfel observându-se efectele benefice la tratamentul episodului actual prin ameliorarea progresivă a simptomelor, efecte adverse absente sau neglijabile.

Drept strategii de creștere a complianței au fost stabilite și colectarea de informații de la pacient prin întrebări repetate, iar pentru înțelegerea problemelor acestuia, informarea, educarea pacientului privind boala sa și tratamentul ei; creșterea motivației la pacient pentru ca acesta să facă față rezistențelor, problemelor psihosociale întâmpinate, ce pot scădea complianța; modificarea schemei de tratament (dozaj, cale de administrare), discutarea aptitudinilor sale de a face față unor situații, care potențial scad complianța; schimbarea contingentelor prin: discutarea consecințelor negative ale complianței terapeutice (rușine etc.); discutarea reacțiilor adverse.

Cadrul familial a favorizat complianța printr-o implicare neintrusivă, suportivă, cu absența stărilor intrafamiliale conflictuale, cu acceptarea adaptării la schimbările provocate de boala unui membru al acestei familii.

Numeroase studii atestă faptul, că terapia combinată este mai eficace decât tratamentul medicamentos și psihoterapia, efectuate separat [4, 8]. În elaborarea strategiilor terapeutice, metodele biologice le-am utilizat în combinație cu cele psihologice, însă pentru bolnavii, incapabili de comunicare, am folosit în primul rând metode biologice.

Subiecții au beneficiat de un tratament complet al tuturor simptomelor și nu numai ale unora dintre ele. Administrarea preparatelor a fost graduală și nu a urmat intenția de a elibera subiecții cât mai repede posibil de un simptom sau altul, astfel evitându-se principiul de polipragmazie (indicarea momentană a câtorva preparate de același tip), fapt care a permis evitarea unor reacții toxice, adverse complicate.

La începutul tratamentului a fost evitată indicarea concomitent cu un antidepresiv a unui stabilizator al dispoziției, a unui preparat anxiolitic, neuroleptic sau al unui hipnotic. Acest lucru s-a efectuat numai în cazul, când erau prezente indicații majore (agitație, raptus melancolic, stupoare etc.). A fost continuat tratamentul cu antidepresive și după apariția remisiunii complete, mai ales în cazurile, care erau precedate de accese severe și recidivante.

Din grupul preparatelor inhibitorii neselective ai NA și 5HT fac parte antidepresivele triciclice, ele fiind medicamente

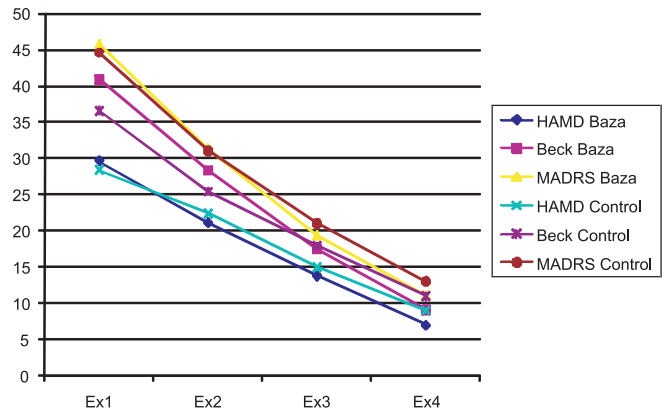


Fig. 1. Modificări ale scorurilor față de debutul studiului în cazul depresiei rezistente anxios-agitate.

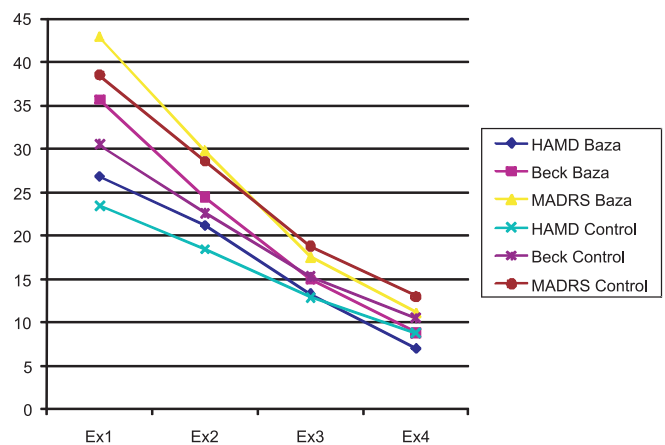


Fig. 2. Modificări ale scorurilor față de debutul studiului în cazul depresiei rezistente atipice.

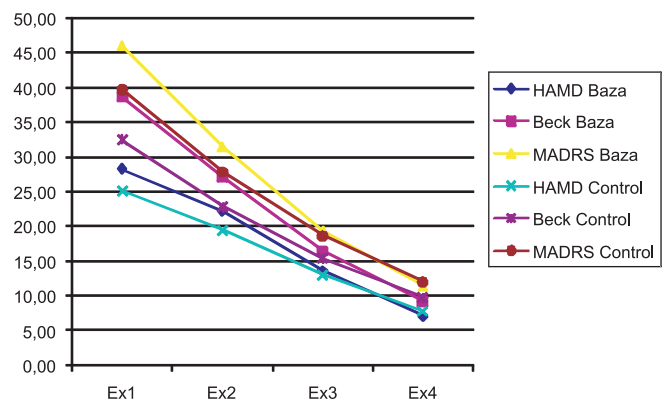


Fig. 3. Modificări ale scorurilor față de debutul studiului în cazul depresiei rezistente melancolice.

din primul „eșalon” și terapia depresiei rezistente urmează să se înceapă anume cu preparatele acestei grupe. Aceste medicamente OMS le atribuie în lista remediilor psihotrope de bază, necesare în tratamentul depresiei refractare (The List of Essential Drugs, WHO, 2001). Ele sunt indicate nu numai în depresiile endogene, dar și ca mijloace profilactice în accesele repetate ale depresiilor monopolare.

Tratamentul adjuvant a fost orientat spre sporirea acțiunii curative, urgentând procesul de vindecare, scăzând din inten-

sitate simptomele de anxietate, insomnie, dar și alte simptome ale maladiei. Pacienții cu simptomatologie afectivă psihotică au necesitat indicarea antidepresivelor și neurolepticilor. În acest caz, asocierea neuroleptic + antidepresiv, pe o durată de câteva săptămâni, s-a dovedit a fi superioară monoterapiei, adică subiecții răspundeau mai bine decât la indicarea acestor preparate aparte.

În depresiile, marcate de neliniște, agitație, insomnie, anxietate, tahicardie, extrasistole, dureri precardiace pseudoanginoase, neurolepticele utilizate au avut capacitatea de a controla eficient aceste simptome, iar în vederea diminuării și înlăturării acestor acuze, am indicat Risperidona, Olanzepina, Amisulprida, Clozapina, dar și neurolepticele clasice (Levomepromazină, Tioridazină, Haloperidol etc.), iar de obicei dozele au fost mai mici, în comparație cu tratamentul schizofreniei. Aceste substanțe au avut capacitatea de a controla eficient agitația psihomotorie, neliniștea, delirurile, fenomenele halucinatorii, insomnia, anxietatea etc. În asocierea neurolepticilor cu antidepresivele triciclice s-a notat sporirea efectelor clinice, dar și încetinirea metabolismului atât al antidepresivelor, cât și al neurolepticilor, astfel intensificându-se efectul sedativ, dar și acțiunile secundare. Deoarece utilizarea antidepresivelor activatoare dezinhibitorii putea crește riscul suicidar prin ameliorarea inhibiției psihomotorii, provocând anxietate, insomnie, ele au necesitat asocierea unor substanțe sedative anxiolitice, eventual a unor neuroleptice de tip sedativ. Prezența riscului suicidar a impus măsuri de supraveghere strictă, mai ales după ameliorarea fenomenelor de tip inhibiție psihomotorie.

Dacă nu s-a obținut nici un rezultat după 4-5 săptămâni de medicație cu antidepresivele triciclice, le-am schimbat cu unul din clasa NaSSA (inhibitori ai recaptării serotoninei și a noradrenalinei) – venlafaxina, care la utilizarea de 150 mg/zi producea ameliorare din prima săptămână, dar am administrat și o terapie de augmentare prin completarea tratamentului cu timestabilizatoare.

Amitriptilina a fost indicată în stările depresive anxioase - agitate rezistente și a constat în administrarea intramusculară a preparatului, în prima zi câte 20 mg la 9<sup>00</sup> și 9<sup>30</sup>, câte 40 mg la 10<sup>30</sup>, câte 50 mg la 12<sup>30</sup>, câte 60 mg la 17<sup>30</sup> și 21<sup>00</sup>, în ziua a 2...4-a se administrează câte 40 mg la 9<sup>00</sup>, câte 60 mg la 12<sup>00</sup>, câte 70 mg la 17<sup>30</sup> și câte 80 mg la 21<sup>00</sup>, iar în următoarele 5...10 zile - câte 70 mg la 9<sup>00</sup>, câte 80 mg la 14<sup>00</sup> și câte 100 mg la 21<sup>00</sup>. S-a constatat mărirea efectului curativ printr-un model de posologie comod și acceptat de către pacient, obținerea rezultatelor terapeutice stabile cu formarea unei evoluții pozitive în starea psihică prin acțiunea timoanaleptică a preparatului, creșterea tonusului dispozițional, rezoluția anxietății, tristeții vitale, labilității emoționale, comportamentului suicidar, a agitației psihomotorii, a insomniei. Avantajul intervenției constă în reducerea duratei tratamentului și evitarea efectelor adverse. Rezultatul intervenției a fost obținerea unui efect curativ sporit și micșorarea costului tratamentului.

Clomipramina a fost indicată în stările depresive melancolice refractare prin administrarea preparatului intramuscular, în prima zi - câte 25 mg la orele 9<sup>00</sup> și 9<sup>30</sup>, câte 50 mg la 10<sup>30</sup>, la

12<sup>30</sup>, la 17<sup>30</sup> și la 21<sup>00</sup>, în ziua a 2...4-a se administrează câte 50 mg la 9<sup>00</sup> și 12<sup>00</sup> și câte 75 mg la 17<sup>30</sup> și 21<sup>00</sup>, iar în următoarele 5...10 zile - câte 75 mg la 9<sup>00</sup> și 12<sup>00</sup> și câte 100 mg la 21<sup>00</sup>. S-a constatat mărirea efectului curativ printr-un model de posologie comod și acceptat de către pacient, obținerea rezultatelor terapeutice stabile cu formarea unei evoluții pozitive în starea psihică prin acțiunea timoanaleptică a preparatului, creșterea tonusului dispozițional, rezoluția tristeții vitale, comportamentului suicidar, inapetenței, insomniei. Avantajul intervenției a constat în reducerea duratei tratamentului și evitarea efectelor adverse.

Imipramina a fost indicată în stările depresive apato-inhibate refractare și a constat în administrarea preparatului intramuscular, în prima zi - câte 25 mg la orele 9<sup>00</sup> și 9<sup>30</sup>, câte 50 mg la 10<sup>30</sup>, la 12<sup>00</sup>, la 14<sup>00</sup> și la 17<sup>00</sup>, în ziua a 2...4-a se administrează câte 75 mg la 9<sup>00</sup> și 11<sup>30</sup> și câte 50 mg la 14<sup>00</sup> și 17<sup>00</sup>, iar în următoarele 5...10 zile - câte 100 mg la 9<sup>00</sup> și câte 75 mg la 13<sup>00</sup> și la 17<sup>00</sup>. Avantajul metodei a constat în micșorarea duratei tratamentului și evitarea efectelor adverse, iar rezultatul a constat în obținerea unui efect curativ sporit și reducerea costului tratamentului.

Pentru creșterea sensibilității față de psihofarmacoterapie s-a folosit metoda de suspendare unimomentană, în combinație cu diureza forțată, trecerea la venlafaxină sau efectuarea ulterioară a terapiei electroconvulsivante.

În observațiile noastre am asociat antidepresivele triciclice cu terapia electroconvulsivantă, aplicând-o la 10 subiecți. Am aplicat terapia electroconvulsivantă doar în cazuri de pericol vital, în sensul afectării sănătății fizice a pacienților, cu un risc autolitic ridicat, manifestări psihotice persistente, de ex. stupor, când subiecții refuzau să bea suficiente lichide pentru a-și menține o funcție renală adecvată și să se alimenteze, când pacienții nu reacționau la alte tratamente, iar un rezultat terapeutic rapid era indispensabil.

Terapia electroconvulsivantă a rezolvat, în marea majoritate a cazurilor, insomnia după o ședință; negativismul, inclusiv alimentar - după a doua ședință; durerea morală, delirul, inclusiv cel de autoacuzare și riscul suicidar - după a treia ședință. Astfel, după o săptămână s-au rezolvat problemele de urgență ale maladiei.

Pentru evaluarea efectelor medicamentului, validarea nivelului de responsivitate terapeutică, am utilizat examinări clinice repetate și aplicarea unor teste psihologice specifice: HAM-D - scala de cotare a depresiei Hamilton, MADRS - scala de cotare a depresiei Montgomery-Asberg, BDI (Beck Depression Inventory) - scala de cotare a depresiei Beck. Prezentăm modificarea scorurilor față de debutul studiului în loturile studiate (fig. 2).

Regresarea psihopatologiei depresiei rezistente anxioase-agitate evolua lent, treptat. În primul rând se reduceau manifestările anxioase - fobice și numai apoi, dispoziția propriuzisă. Astfel, la sfârșitul primei săptămâni se reduceau ideile suicidare, pacienții deveneau mai comunicativi, apărea interes pentru activități, scădeau din intensitate tulburările de somn și apetit. Către sfârșitul celei de-a doua săptămâni se ameliora dispoziția, scădea anxietatea. Pacienții nu-și mai etichetau starea ca fiind disperată. La sfârșitul celei de-a treia săptămâni

mâni se reduceau ideile de culpabilitate. La încheierea curei se reduceau toate simptomele depresive de bază, cu o „trezire” din boală. După reducerea simptomatologiei depresive principale, dar în cazul unei remisii parțiale, pe parcursul a încă 3-4 săptămâni se observa încă fatigabilitate crescută, cefalee episodică, pacienții nu suportau sarcinile emoționale și fizice de durată, notându-se plâns facil, suscitabilitate, temeri anxioase, legate de eventuala externare.

La sfârșitul primei săptămâni de terapie a subiecților cu depresie rezistentă apato-inhibată se reducea gravitatea următoarelor simptome: scăderea dispoziției, ideile suicidare, dificultățile de adormire. Către ziua a 14-a se reducea apatia, apărea interesul pentru activități. Către sfârșitul celei de-a treia săptămâni se păstrau stările de vinovăție, care s-au redus numai către ziua a 28-a.

În cazul depresiei rezistente melancoliforme, la sfârșitul primei săptămâni se reducea intensitatea anxietății, dificultățile de adormire. Către ziua a 14-a se ameliora dispoziția, apărea interesul pentru evenimentele din jur, se reduceau tendințele suicidare, creștea durata somnului. Numai către sfârșitul curei se ameliora pofta de mâncare, se reducea inhibiția psihomotorie și intensitatea simptomelor generale fizice (greutate în corp, dureri musculare, fatigabilitate).

Obiectivele psihoterapiei au constat în conștientizarea de către subiecți a originilor suferințelor lor, pe măsură ce le evocă, retrăindu-le într-o situație actuală concretă, împreună cu terapeutul, printr-un proces de transfer afectiv; ajutarea pacientului să-și întărească apărările, să se degajeze nu numai de sistemul de gândire, în care el se găsea închis, dar și de vulnerabilitatea depresivă, așa încât să se promoveze starea de bine subiectiv, suport social și productivitate.

Organizarea ședințelor de psihoterapie prin intervenții scurte la pacienții acuți a asigurat îmbunătățirea atitudinii față de medic, față de boală și tratament și o aderență la terapie după externare. Aceste interviuri au vizat motivația pacienților, dar și explorarea încrederii pacientului față de tratament și a surselor acestuia de ambivalență pentru a corela în final complianța cu scopurile pacientului și menținerea acestuia în comunitate. Au fost analizate rezervele și justificarea nevoilor clinice personale ale pacientului; au fost rezolvate atitudinile negative în eficiența terapiei. Întreținerea acestor ședințe a permis augmentarea complianței pacientului prin creșterea interesului, preocupării pacientului pentru tratament, prin repetate întrebări privind cunoștințele acestuia referitoare la subiectul respectiv. În prima fază am discutat cu pacienții asupra problemelor, care urmau a fi soluționate în cursul tratamentului, asupra scopurilor, care pot fi atinse și a duratei tratamentului. Intervenția de susținere, bazată pe reasigurare, a fost programată pentru un număr de ședințe, în funcție de complexitatea problemelor de soluționat. Realizarea, încă de la prima convorbire cu pacientul a unui raport afectiv pozitiv, a avut un rol extrem de important în conștientizarea acestuia, că în orice moment el va fi ajutat cu multă bunăvoință și competență. Pe parcursul acestor ședințe, atât bolnavii, cât și cei care-i înconjurau, trebuiau să știe, că ei vor fi ascultați, că observațiile lor vor avea o influență și că ei vor fi mereu informați. Prima consultație a avut o importanță capitală, ea

influențând mult traiectoria subiectului, condițiile de tratament, pronosticul. Bolnavii aveau nevoie și de solitudine, dar deoarece pentru ei liniștea era agresivă, iar a vorbi prea mult – ucigător, a fost iminentă găsirea unui compromis. Inițial ședințele au permis recunoașterea dereglărilor, producându-se o mare ușurință pentru pacient, care se îndoia de realitatea tulburărilor sale, astfel realizând, că este vorba de o maladie, care necesită un tratament specific. Informând bolnavii, a trebuit să fim concisi, ținând cont de faptul, că ei erau oboșiți, că le este greu să se concentreze și că au tulburări de memorie. În timpul primei consultații, numeroase avantaje a prezentat participarea unui membru din anturaj, dar numai cu acordul pacienților, deoarece ei trebuiau să aibă absoluta convingere, că ceea ce este secret, va rămâne secret. Au fost ajutați și doritorii să se exprime în fața pacientului, dar în cazul, când ei erau neîndemânatici și făceau propuneri, care puteau afecta grav bolnavul, am intervenit pentru a evita o formulare inadecvată sau rănitore. Am constatat, că mai puțin de jumătate dintre pacienți au vorbit cu o persoană din anturajul lor. De aceea am propus rudelor câteva reguli: a nu nega adevărul - ei sunt bolnavi, dar se vor vindeca; a nu se enerva de încetineala lor; a nu fi bănuitori, fiindcă pacienții sunt mai bine (sau mai puțin rău) seara; ceea ce este bun pentru dv, nu este necesar pentru ei; a-i stimula, nu înseamnă a-i buscula, a-i înghesui; a accepta de a nu primi prietenii un timp; și dacă nu vorbesc de suicid, aceasta nu înseamnă, că ei nu-l vor comite; a fi prezent cu ei, dar nu apăsător; subiecții nu se opun niciodată (decât foarte rar) tratamentului; a nu-i șantaja afectiv - ei întotdeauna primesc rău acest fapt; a-i încredința, că se vor vindeca; a participa la tratament fără a fi autoritar; este greu pentru dv, dar și mai greu este pentru ei; să nu vă considerați vinovat de starea lor; să vă rezervați puțin timp și pentru dv, fiindcă e dur de suportat.

În următoarea etapă, am încurajat pacienții să vorbească despre problemele lor, în timp ce ascultam cu interes, astfel bolnavii simțeau, că li se acordă întreaga atenție și preocupare din partea terapeutului și că problemele lor au fost luate în serios. Deoarece subiecții, aflați în suferință, rețineau puțin din ceea ce li se spunea, ne-am străduit să le oferim informații într-un limbaj accesibil, iar problemele mai importante erau exprimate simplu și, adeseori, repetându-le. Încurajarea era valoroasă, dar dacă era prematură, putea distruge încrederea pacientului, de aceea i-am încurajat numai atunci, când problemele au fost înțelese pe deplin. Încurajarea a fost bazată pe adevărul psihic, pentru că dacă pacientul afla, că a fost înșelat, își pierdea încrederea, adică factorul esențial pentru întregul tratament.

Pe tot parcursul tratamentului am încercat să ajutăm bolnavul să-și depășească problemele emoționale printr-o combinație de „ascultare” și „vorbire”, pentru că a vorbi despre problema sa înseamnă a face primul pas spre vindecare. În acest proces, ascultarea era mult mai importantă decât vorbirea, pentru că scopul principal era de a-l face pe pacient să se înțeleagă mai bine pe sine însuși. Pentru pacient o parte a acestui proces era reprezentată de gândirea „cu voce tare”, care era un bun procedeu de clarificare a unor idei, care nu au fost nicicând formulate în cuvinte. De asemenea, acest

lucru a ajutat bolnavii să-și conștientizeze legăturile necunoscute anterior între diverse aspecte ale sentimentelor și comportamentului, astfel că problemele pacienților deveneau mai inteligibile.

Psihoterapia psihanalitică nu se situează undeva între sismoterapie și chimioterapie. O evaluare numai a trăirilor emoționale, corporale și a reprezentărilor conștiente ale subiecților nu ne-a permis tratarea completă a maladiei, astfel rămânând neelucidate multe lucruri inconștiente, care provoacau rezistența. Lucrul s-a derulat numai din momentul, când pacientul a putut funcționa asociativ, având reprezentări psihice, dar și în cazul diminuării psihopatologiei productive. Psihoterapia psihodinamică s-a desfășurat inițial în formă de consultații, și numai ulterior a avut loc sub formă de ședințe a câte 45 de minute. Indicații pentru trecerea la această psihoterapie a fost și prezența unei motivații la schimbare; relație reciprocă; forța Eu-lui, capacități adaptative la cadru; un oarecare număr de insight-uri și capacitate de introspecție, dar și capacitate de a-și exprima emoțiile. Pacientul a fost ascultat cu răbdare, atenție și simpatie, evaluându-i-se suferințele. Acest fapt a permis ca pacientul să aibă încredere în terapeut, înțelegând că nu este un caz izolat și că stări similare există și la alți oameni. Ascultând, am reușit să decodăm un conținut manifest, pentru a citi acolo ceva din inconștient. Bolnavii au fost asigurați de un prognostic favorabil, fiind informați asupra tratamentului și a dispariției în urma acestuia a unor simptome chinuitoare, explicându-li-se faptul, că oscilațiile dispoziției sunt temporare.

În relația de transfer, subiectul a traversat din nou toate stadiile dezvoltării psihoafective, în particular atașamentul ambivalent față de mamă și conflictele dragoste-ură, care au rezultat. Acest lucru a permis subiecților de a interioriza „obiectul bun” sau figura „mamei bune” și de a depăși dragostea-ură pe această imagine bună părintească. În caz de fixare și regres la acest stadiu, a fost important ca subiectul să retraverseze poziția depresivă în decursul terapiei, printr-un transfer dureros și ambivalent.

Contratransferul a fost nu atât impactul pacientului, cât reacția inconștientă a terapeutului față de transferul pacientului. Pentru ca subiecții să aibă sentimentul și certitudinea, că erau protejați, îngrijiți și că aveau în orice moment posibilitatea de a se adresa terapeutului lor, a trebuit să realizăm de la bun început un contratransfer pozitiv, să fim alături de bolnav, calmi, gata să intervenim cu multă bunăvoință la solicitări.

Am observat clinic faptul, că pacienții cu depresie rezistentă aveau preponderent vise, în care erau victime ale unor evenimente neplăcute: erau înfrânți, excluși, dezamăgiți, devalorizați etc. și aveau mai puține vise, în care jucau un rol agresiv sau ostil. Acest masochism ar fi trebuit să se manifeste prin autocriticism, respingere și idei suicidare. Conținutul visurilor deseori prezentau teme masochiste de pedeapsă, de urătenie, de incompetență etc. În vis conceptele erau transpuse în imagini exagerate, printr-o reprezentare a individului ca fiind de ex., complet singur etc.

În terapia depresiilor refractare a fost luat în considerație și riscul suicidar, deoarece la 121 de pacienți (39,54 %) (lot bază) s-au notat idei sau acte de auto-vătămare sau suicid, iar în cel martor - 98 de cazuri (32,03%), rezultatele fiind statistic

concludente ( $x^2 = 3,76$ ,  $p > 0,05$ ), iar psihoterapia aplicată aici a fost un mijloc de alegere.

### Discuții

În tratamentul stărilor depresive refractare o importanță deosebită a avut alegerea corectă și consecutivă a metodelor de tratament. Strategiile, referitoare la depășirea tulburărilor depresive rezistente ale pacienților au constat în alegerea celei mai favorabile opțiuni terapeutice privind evaluarea corectă a evoluției, evitarea unor greșeli de ordin terapeutic, iar asocierea chimio- și psihoterapiei, măsurile psihoprofilactice și de suport social au ajutat bolnavii să trăiască armonios, fără căutarea unui panaceu medicamentos de vindecare.

### Concluzii

1. Reușita strategiilor în tratamentul depresiei rezistente a fost strâns legată de elaborarea unui plan terapeutic adecvat, de durată, astfel evitându-se scăderea motivației, complianței, diminuarea încrederii în șansa de recuperare. Eficacitatea preparatului și siguranța administrării au constituit condiții importante în alegerea medicației. Pattern-ul endogen al depresiei refractare, prin accentuarea matinală a simptomatologiei, este predictiv pentru răspunsul pozitiv la terapia antidepressivă, în special cu antidepressive triciclice.

2. Tratamentul de lungă durată a fost un factor indispensabil al eficienței terapeutice, în vederea prevenirii recăderilor pe termen lung, scăderea ratei de cronicizare și a fost indicat în prezența unor condiții pentru recurențe, și anume: persistența simptomatologiei reziduale, ereditate încărcată, risc suicidar, comorbidități severe, durată mare a episoadelor anterioare etc.

3. Decizia sistării tratamentului a fost bazată pe luarea în considerație a probabilității de recurență, a frecvenței, a severității episoadelor anterioare, persistența simptomelor reziduale după recuperare, eventuale comorbidități și nivelul de cooperare a pacientului. În depresia rezistentă psihotică endogenă sunt necesare, în primul rând, antidepressivele, însă odată cu inițierea terapiei farmacologice trebuie începută și o psihoterapie adecvată. Mai târziu, psiho- și socioterapia au rol de susținere a terapiei medicamentoase și un rol profilactic al recăderilor.

4. Pentru a obține un efect terapeutic bun este necesară administrarea medicamentului în doză adecvată; de preferință monoterapia, pentru că combinația de medicamente poate duce la creșterea numărului complicațiilor și a efectelor secundare. Deși este preferabilă monoterapia, există cazuri, în care combinarea tratamentului antidepressiv cu alte medicamente, este iminentă. Antidepressivele trebuie utilizate progresiv, în doze crescânde, pentru a avea efecte secundare reduse, iar scoaterea medicamentului trebuie făcută, de asemenea progresiv, deoarece o oprire bruscă provoacă un sindrom de sevraj.

5. Psihoterapia s-a dovedit a fi una din metodele de bază în complexul multiplelor intervenții terapeutice și a fost aplicată inițial cu explicarea tacticii terapeutice. Psihoterapia era ori-



entată la manifestările bolii psihice și a constat în explicarea caracterului maladiei, cu accent asupra laturilor pozitive de evoluție, cu tendința de a activa pacienții, a le oferi un suport emoțional, astfel că pe parcurs, nu numai manifestările clinice, dar și situațiile insolubile erau reduse.

### Bibliografie

1. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder (Revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(suppl).
2. Anderson I. NICE clinical Guideline 90. Depression: the treatment and management of depression in adults. 2009, London;64.
3. Berkowitz RI. Behavior Therapy in: R.E.Hales, Yudofsky S.C. (Eds) : *The American Psychiatric Publishing Textbook of Clinical Psychiatry*. 4th ed, A.P.P. Inc. Washington DC. 2003;1237-1238.
4. Burnand Y. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. *Psychiatr Serv*. 2002;53(5):585-90.
5. Gaboș Grecu I, Gaboș Grecu Marieta, Pop Mihaela. Tratatamentul depresiei rezistente cu fluoxetină și olanzepină. Congres național cu participare internațională, 4 – 7 octombrie. Iași, 2000;76-77.
6. MacEwan GW, Remick RA. Treatment resistant depression: a clinical perspective [comments]. *Can J Psychiatry*. 1988;33:788-792.
7. Pampallona S. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):714-9.
8. Thase ME. Psychotherapy of refractory depressions. *Depress Anxiety*. 1997;5(4):190-201.
9. Udriștoiu T, Marinescu D, Chiriță Anca. Psihofarmacologia sindroamelor depresive versus rezistență terapeutică. Congres național cu participare internațională, 4 – 7 octombrie. Iași, 2000;77.
10. World Health Report. 2001. WHO. Geneva, 2001;178.
11. Бондарь ВВ. Терапевтически резистентные эндогенные депрессии (клиника, типология, вопросы патогенеза и лечения): Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1992;21.

### Corresponding author

**Ghenadie Cărăușu, M. D., Ph. D. Associate Professor**  
 Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 3, Costiugeni Street  
 Chisinau, Republic of Moldova  
 Telephone: 794611  
 E-mail: drcarusu@yahoo.com

Manuscript received September 23, 2010; revised December 02, 2010

## Artroplastia șoldului în tratamentul fracturilor de cotil și consecințele lor

F. Gornea, I. Marin, Gh. Croitor, M. Darciuc, P. Croitor

Catedra de Ortopedie și Traumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu“

### Arthroplasty of the Hip in the Treatment of Acetabular Fractures and their Consequences

The paper presents the results of hip arthroplasty in the treatment of cotyle fractures in a group of 13 patients. Hip arthroplasty was performed on six patients with cotyle fracture, and hip arthroplasty was performed on 7 patients with osteoarthritis (after cotyle fracture the primary was treated surgically). Remote results were found in only five patients, so statistically speaking, these results are not significant. According to the Harris score, in four cases the remote results were excellent and good and satisfactory. Early complications: neuropathy ischiadic - 2 patients. Late complications: Brooker heterotopic ossified type III-1 patient. If coxarthrosis reduced bleeding after acetabular fracture or there were multiple scars and metal construction that needed to be removed, hip arthroplasty was more problematic. The Harris score preoperatively in 7 patients ranged from 23-45 points leads us to determine the results were unsatisfactory. The overall results in this group of patients, according to Harris score, were considered good in 3 cases, 3 cases satisfactory and one unsatisfactory case. The unsatisfactory result was found in patients with persistent ischiadic nerve neuropathy and satisfactory of a patient with joint mobility and blocking hip because heterotopic ossified Brooker type III.

**Key words:** arthroplasty of the hip, acetabular fractures.

### Эндопротезирование тазобедренного сустава в лечении переломов вертлужной впадины и их последствий

В статье представлен опыт группы авторов в эндопротезировании тазобедренного сустава в лечении переломов вертлужной впадины и их последствий в группе 13 больных. Шести больным было сделано эндопротезирование тазобедренного сустава впоследствии перелома вертлужной впадины и семи больным - эндопротезирование тазобедренного сустава впоследствии посттравматического коксартроза (после перелома вертлужной впадины, которая первично была решена хирургическим путём). По оценке шкалы Харриса, в 4-х случаях отдаленные результаты были отличные и хорошие, и в одном случае - неудовлетворительные. Ранние осложнения: посттравматическая невропатия седалищного нерва – у 2-х больных. Позднее осложнение: осификаты Брукер тип III – у 1-го пациента. В случае коксартроза, после открытого остеосинтеза перелома вертлужной впадины, при наличии многочисленных рубцов и многочисленных металлических конструкций, которые необходимо удалить, эндопротезирование тазобедренного сустава было более проблематичным. Шкала Харриса перед операцией у 7-ми больных колебалась от 23-45 баллов, что является неудовлетворительным результатом. Общие результаты в этой группе больных, по данным шкалы Харриса, считались хорошими в 3-х случаях, удовлетворительными – в 3-х случаях и неудовлетворительными – в одном случае. Неудовлетворительный результат оценен у больного с постоянной невропатией седалищного нерва и удовлетворительный результат – у пациента с болями в тазобедренном суставе и блокированием подвижности тазобедренного сустава осификатами Брукер типа III.

**Ключевые слова:** эндопротезирование тазобедренного сустава, переломы вертлужной впадины.

### Introducere

Pe parcursul anilor artroplastia șoldului a suferit o serie de modificări, evoluția acestora fiind dictată atât de progresul tehnico-științific, cât și de experiența specialiștilor în domeniul chirurgiei ortopedice. Neoarticulația obținută prin acest procedeu, deși nu poate realiza performanțele unei articulații normale, este totuși compatibilă cu o funcție bună [4].

Actualmente, artroplastia cu proteză totală de șold este considerată cel mai utilizat procedeu de reconstrucție a șoldului adult, reprezentând o soluție terapeutică de calitate pentru o serie de afecțiuni, dintre care coxartroza, inclusiv cea post-traumatică, rămâne cea mai frecventă indicație [1, 5, 6, 7, 9].

Conform rezultatelor cercetărilor profesorului român M. Popescu (2003), raportul comparativ cost – utilitate raportat la anii de viață, arată că proteza totală de șold ocupă primul loc în acest rating [12]. Ca orice intervenție chirurgicală importantă, artroplastia șoldului aduce beneficii cu atât mai certe, cu cât indicațiile operatorii au fost elaborate mai rațional, pe baza unor obiective de ordin general și local [3, 4, 19].

Drept indicații pentru artroplastia totală de șold servesc coxartrozele avansate uni- sau bilaterale, inclusiv posttraumatice. Decizia în favoarea artroplastiei necesită aprecierea riscurilor potențiale și a beneficiilor unei astfel de intervenții specifice [2, 4]. Conform opiniei cercetătorilor naționali și internaționali, în elaborarea indicației pentru artroplastia șoldului, trebuie de ținut cont de gradul durerii, severitatea leziunilor anatomo-patologice, bilateralitatea coxartrozei sau artrozei învecinate (gonartroză), vârstă, existența unor operații anterioare, sepsisul recent, etc. [4, 10, 11].

În cazul pacienților în vârstă de peste 60 de ani, la care nivelul de activitate este relativ redus, rezultatele artroplastiei totale de șold au devenit remarcabile și de durată. Pentru majoritatea lor, artroplastia rămâne unica formă de tratament chirurgical, rata reviziilor fiind aproape de zero, din care cauză indicațiile pentru endoprotezare în acest caz sunt majore [13, 15, 16].

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani, nivelul de activitate este ridicat, iar orizontul de așteptare, în ceea ce privește longevitatea șoldului protezat, depășește adesea perioada de supraviețuire a implantului, deaceia riscul unei reluări protetice rămâne considerabil [4, 14].

După H. C. Гаврюшенко (2000), toate implanturile întrebuițate pentru artroplastia totală de șold sunt emițătoare de particule, care se pot produce la nivelul cuplului de frecare, la mobilitatea dintre carcasa metalică și insertul de polietilenă, tija protezei și mantia de ciment, la impingement-ul dintre componentele protetice, etc. [17]. Cu cât mai multe particule nimeresc în spațiul periprotetic, cu atât mai mare este amploarea și viteza osteolizei responsabile de eșecul în timp al artroplastiei protetice. Din acest motiv, până în prezent, artroplastia protetică a șoldului rămâne o provocare pentru pacienții tineri, care au un mod de viață foarte activ pe fonul unei speranțe de viață îndelungate. La pacienții cu vârsta de până la 40 de ani, riscul reviziilor protetice crește spectaculos și indicațiile pentru artroplastică necesită o argumentare vastă. Totodată, unele publicații relatează despre aplicarea artroplastiei totale de șold și la copii. Autorii consideră, că

oportunitatea indicației artroplastiei la această vârstă este dată de răspunsul la întrebarea: „Ce este preferabil: un copil infirm, fără copilărie și tinerețe sau un eventual adult la 50 de ani în cărucior?” [8].

Contraindicațiile pentru protezarea șoldului sunt dictate de condițiile locale și generale. O infecție a șoldului dureros sau antecedente septice, mai ales stafilococice, reprezintă o contraindicație absolută [18, 19, 20]. Existența unui focar septic la distanță de șold constituie un risc real de contaminare intra- sau postoperatorie și necesită o asanare înaintea intervenției. O altă contraindicație o constituie precaritatea stării generale a pacientului [4, 18].

Momentul artroplastiei șoldului este determinat de pacient și chirurg, caracterizându-se, de regulă, prin epuizarea tuturor măsurilor conservatoare și chirurgicale nonprotetice și îndeplinirea criteriilor clinice și radiologice [4]. Într-un studiu biomecanic complex, A. Рагозин (2004) demonstrează, că pentru restabilirea funcției articulației protezate este important ca artroplastia totală de șold să fie aplicată înaintea dezvoltării schimbărilor patologice considerabile, atât la nivelul articulației bolnave, cât și a celor învecinate și, îndeosebi, înaintea dezechilibrării bazinului, apariției scoliozei antalgice, hipotrofiei musculare marcate și a dereglărilor neurologice [20].

Aprecierea tipului de proteză, ce urmează a fi implantată, se face corelând indicația medicală cu cea tehnică. Din punct de vedere anatomic și arhitectural, pot fi întâlnite 3 situații [4, 12]:

1. șoldul artrozic cu arhitectură normală;
2. șoldul artrozic cu arhitectură anormală (luxații și subluxații);
3. șoldul cu pierderi semnificative de substanță osoasă (decimentările aseptice).

Tabelul 1

Criteriile de evaluare Spotorno-Romagnoli-Singh pentru alegerea tipului de proteză

Criteriul	Punctajul	
Vârsta	< 50 ani	0
	50 – 60 ani	1
	61 – 70 ani	2
	> 70 ani	4
Sexul	Masculin	0
	Feminin	1
Indicele Singh	Stadiul 7	0
	Stadiul 6 – 5	1
	Stadiul 4 – 3	2
	Stadiul 2 – 1	4
Indicele morfo-cortical (MKI)	> 3	0
	3 – 2,7	1
	2,6 – 2,3	2
	< 2,3	4

În cazul șoldului artrozic cu arhitectură normală, endoprotezarea reprezintă un procedeu chirurgical bine sistematizat, în care rezultatele sunt uniform calitative, iar succesul reprezintă norma. În cazul șoldului artrozic cu arhitectură anormală se cere aplicarea componentelor protetice de dimensiuni corespunzătoare, cu refacerea anatomiei și arhi-

tecturii articulației normale. Iar în pierderile semnificative de substanță osoasă, deseori este necesară nu numai aplicarea componentelor cu design special, dar și a diferitor procedee de plastie osoasă [12].

Tipul de fixare a protezei preconizate este determinat de particularitățile morfofuncționale ale șoldului bolnav, care sunt redate în cotația Spotorno-Romagnoli-Singh (tab. 1).

Suma aritmetică a punctelor obținute determină indicația pentru proteza cimentată sau necimentată:

- 0 - 4 puncte - proteze necimentate;
- 5 puncte - tije cimentate;
- 6 puncte și mai mult - proteze cimentate.

Din punct de vedere organizatoric, este firesc ca aceste intervenții să fie efectuate de ortopezi antrenați în chirurgia șoldului, care să opereze numai în săli special amenajate, dotate cu un instrumentar modern și fiind asistați de o echipă de anestezie - reanimare experimentată.

Actualmente în lume există centre naționale și regionale de endoprotezare a articulațiilor mari, în care sunt create condiții speciale pentru acest tip de tratament, experiența cărora a dovedit raționalitatea existenței centrelor specializate în acest domeniu.

În Republica Moldova aceste operații se efectuează în cadrul a două instituții medicale specializate: Spitalul Clinic Republican Ortopedie și Traumatologie și Serviciul Ortopedie al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă. Aceste centre sunt dotate cu personal pregătit în domeniu [4].

#### Artroplastia primară și osteosinteza acetabului

Indicația pentru artroplastia primară în fractura de acetabul cu fractura capului osului femural, adică fractura Pipkin de tipul IV. Planning-ul preoperator al intervenției a inclus primar, în mod urgent, efectuarea examenelor radiologice în 3 incidente pentru aprecierea tipului fracturii de cotil. Totodată, în primele 10 zile acești pacienți, obligator au fost examinați cu ajutorul 3D-CT, care a stabilit diagnosticul definitiv și tipul intervenției necesare. În stabilirea diagnosticului am utilizat clasificarea Pipkin, care constă în:

1. Tipul I: Luxația posterioară a femurului cu fractura capului femural, mai jos de *fovea capitis femoris*.
2. Tipul II: Luxația posterioară a femurului cu fractura capului mai sus de *fovea capitis femoris*.
3. Tipul III: Tip I sau II al luxației posterioare, asociate cu fractura colului femural.
4. Tipul IV: Tip I, II sau III al luxației posterioare, asociate cu fractura de acetabul.

În cazurile când a fost apreciată fractura Pipkin IV, s-a recurs primar la intervenția combinată de osteosinteză și artroplastie.

Din punct de vedere tehnic, specific pentru această intervenție, care o deosebește de cele separate de osteosinteză și respectiv de ATȘ este faptul, că în acest caz tehnicile a două operații complicate se îmbină în una. Primar se efectuează osteosinteza cotilului, după care se trece la artroplastia totală a șoldului, care necesită fixarea obligatorie a cupei protezei cu 2-3 șuruburi, fapt care permite obținerea unei stabiliți mai ferme a complexului cotil-cupă, o fixare stabilă pentru consolidarea cotilului și funcționalitatea durabilă a protezei.

Operația în cauză a fost efectuată la 6 pacienți. Conform sexului, toți șase au fost bărbați. După vârstă, din fiecare grup de vârstă a fost selectat câte un pacient, media vârstei fiind de  $47,8 \pm 6,6$  ani ( $p > 0,05$ , comparativ cu întregul lot -  $38,38 \pm 1,64$ ) (eroare și diferență ne semnificativă din cauza diferențelor mari de vârstă ale pacienților și numărului mic de pacienți incluși în acest lot). Din mediul urban au fost 5 pacienți și un pacient - din mediul rural. În funcție de ocupație, pacienții, de asemenea, s-au repartizat câte un intelectual și pensionar și câte doi șoferi și șomeri.

În mediu, acești pacienți au beneficiat de tratament staționar timp de  $29,2 \pm 3,8$  zile ( $p > 0,05$ , comparativ cu întregul lot -  $28,53 \pm 1,3$  zile/pat), cu un interval de 20 de zile - la 43. Conform clasificării AO- ASIF, fractura de acetabul + fractura oaselor bazinului de tipul A1, a fost semnalată la numai un pacient. Conform clasificării Pipkin, toți pacienții au avut fractura Pipkin IV. În funcție de mecanismul traumatismului, toți pacienții au fost internați după un accident rutier, inclusiv 4 - după accident cu automobilul și câte unul - după accident cu motocicletă și accidentarea pietonului de către automobil.

**Caz clinic.** Pacientul K, bărbat în vârstă de 65 de ani. A suportat un accident rutier prin tamponare, autoturism în autoturism, pe data de 24.05.2006. Primul ajutor i-a fost acordat în IMSP Spitalul raional Sângerei. Pe data de 03.06.06 a fost transferat la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă cu diagnosticul: traumatism asociat; fractură de cap femural de tipul Pipkin IV, cu fractură de acetabul, tip A2 a șoldului stâng cu luxație postero-superioară a capului femural stâng (fig. 1); traumă închisă a toracelui: fractura coastelor VI, VII a hemitoracelui pe dreapta, hidrotorace pericostal și sinus pe dreapta, emfizem subcutan. În cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă a fost efectuată, sub protecția anesteziei generale, reducerea luxației femurului stâng și aplicarea tracției scheletare de tuberozitatea tibiei. Pe data de 15.06.06 a fost efectuată intervenția chirurgicală de osteosinteză osteoplastică a acetabului stâng cu artroplastia totală a șoldului stâng, aplicarea protezei МАТИ - ЭЛИТ necimentată. Intervenția a durat 180 de minute, hemoragia fiind de 350 ml. În timpul operației, s-a picurat infuzie intravenoasă 1500 ml.

Perioada postoperatorie precoce a durat fără complicații, plaga cicatrizându-se per-primum. Pacientului i-a fost permis mersul cu suport 10 zile, postoperator. La distanță, după 2 ani de la intervenție, s-a apreciat scorul Harris de 96 de puncte, rezultatul funcțional fiind excelent (fig. 2, 3, 4).

Durata preoperatorie a fost de la 0-7 zile la 1 pacient, de la 8-15 zile - la 3 pacienți și mai mult de 21 de zile - la 2 pacienți, media fiind de  $14,0 \pm 1,4$  zile ( $p > 0,05$ , comparativ cu întregul lot -  $11,13 \pm 1,3$ ). Valoarea medie a duratei operatorii a fost de  $143,3 \pm 7,9$  minute ( $p < 0,05$ , comparativ cu întregul lot -  $126,04 \pm 4,5$  minute) cu un interval de la 110 la 160 minute. Tipul anesteziei, care s-a efectuat: în 5 cazuri a fost efectuată anestezie generală și la 1 pacient - anestezie peridurală. La 2 pacienți intervenția a fost efectuată prin abordul Handringe, la 3 - abordul Kocher-Langhenbek și la un pacient - abordul transtrohanterian. Valoarea medie a hemoragiei intraope-

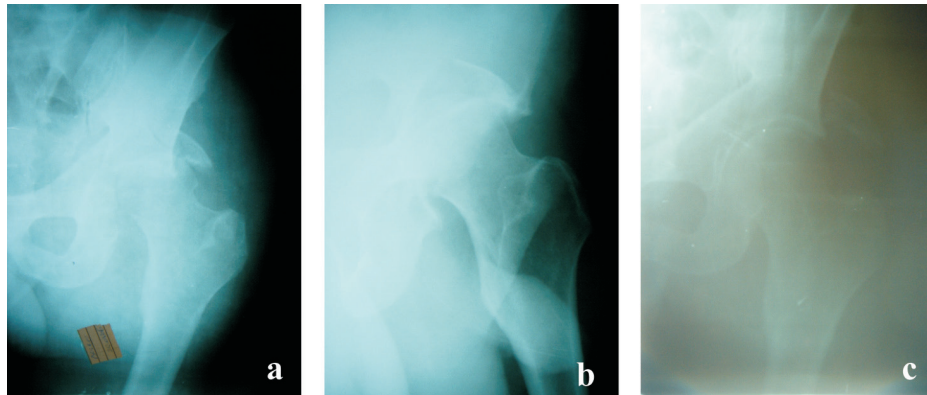


Fig. 1. Pacientul K. Radiografiile preoperatorii:  
a – antero-posterioară a șoldului stâng; b – oblică-alară; c - oblică-obturatorie.

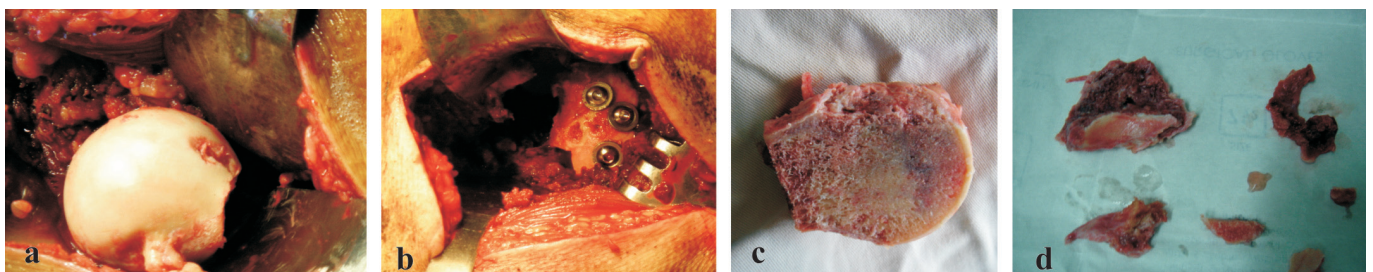


Fig. 2. Pacientul K. Imagini intraoperatorii (a, b):  
a – fractura capului osului femural; b – autoosteoplastia peretelui posterior din colul femural și fixarea transplantului cu 3 șuruburi; Morfologia componentelor (c; d): c – fractura polului superior al capului femural; d – fragmente ale peretelui supero-posterior al cotilului, tasate cu suprafața articulară.

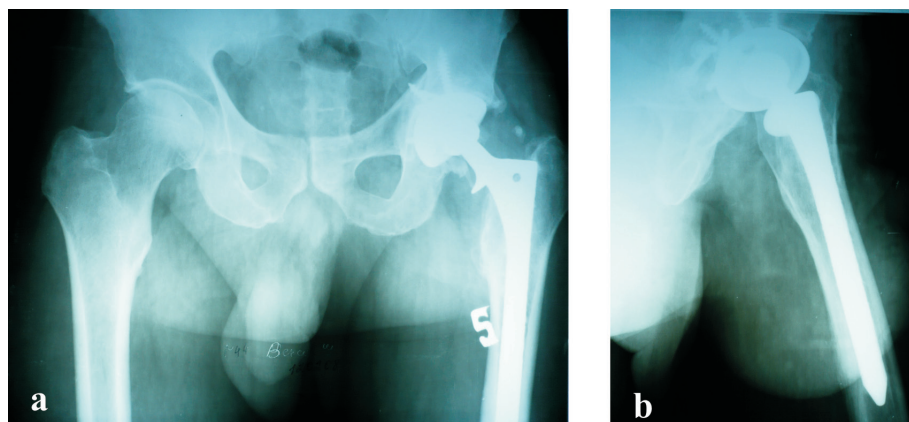


Fig. 3. Pacientul K. Roentgenografiile la distanța de 2 ani:  
a – antero-posterioară a bazinului; b – axială a șoldului stâng.

ratorii a fost de  $630,00 \pm 146$  ml ( $p < 0,01$ , comparativ cu întregul lot – 387,75 ml), cu un interval de la minim 350 ml până la maximum 1200,00 ml. Tipurile de proteze, care au fost implantate, s-au repartizat după cum urmează:

- ATȘ cu proteza ЭСИ (hibrid) cu cupa cimentată - 1 pacient.
- ATȘ cu proteza МАТИ-ЭЛИТ necimentată - 2 pacienți.
- ATȘ cu proteza Stryker+МАТИ necimentată - 1 pacient.
- ATȘ cu proteza Stryker necimentată - 1 pacient.
- ATȘ cu proteza ЭСИ necimentată - 1 pacient.

#### Artroplastia de șold a coxartrozei posttraumatice după fractura de acetabul

Coxartroza posttraumatică apare în 20,7% cazuri din numărul total de coxartroze și se află pe locul III în funcție

de factorul etiologic [4]. Conform cercetărilor efectuate de profesorul Gh. Croitor, nivelul incidenței prin coxartroză posttraumatică în Republica Moldova este de 11,1 la 10 mii de locuitori. În toate aceste cazuri patologia apare drept consecință a fracturilor acetabulare, celor de cap femural sau trohanteriene. Deci, aproximativ în 1/3 din cazurile de coxartroză posttraumatică, maladia este cauzată de fracturile acetabulare. În studiul efectuat de noi, fractura acetabulară s-a complicat cu coxartroză în 7 cazuri (9,21%).

Din punct de vedere tehnic, efectuarea unei artroplastii totale de șold, după fracturile acetabulare s-a dovedit a fi mai problematică, comparativ cu protezările în alte tipuri de coxartroză [4].

În cazul coxartrozei după reducerea sângerândă eșuată a fracturii acetabulare, prin prezența cicatricelor și multiplelor construcții metalice, care necesită a fi înlăturate, artroplastia șoldului a fost și mai dificilă. La acești pacienți perioada de recuperare postoperatorie decurge mai anevoios, iar restabilirea funcției șoldului operat este relativ modestă.

În cercetarea noastră, coxartroza posttraumatică a servit drept indicație pentru ATȘ în 7 cazuri (4 pacienți - după rezolvare extrafocală a fracturii acetabulare și 3 - după osteosinteza internă eșuată). În ultimul caz tehnica chirurgicală a fost mai dificilă și perioada de recuperare - mai îndelungată.

La acest grup de pacienți repartizarea conform mediului de rezidență (4 - urban și 3 - rural) și sexe fiind aproape egală (4 bărbați și 3 femei), iar vârsta medie constituind  $47,8 \pm 4,2$  ani ( $p < 0,05$  comparativ cu întregul lot -  $38,38 \pm 1,64$ ), de

la minimum 23 - la maximum 70 de ani. Toți cei 7 pacienți, indiferent de vârstă, la momentul efectuării intervenției de ATȘ au avut grad de invaliditate (5 - gr. II și 2 - gr. I).

Din cauza dificultăților tehnice ale intervenției și ale reabilitării mai îndelungate a pacienților din acest grup, durata medie de aflare în staționar a fost relativ îndelungată și a constituit  $18,9 \pm 2,6$  zile/pat, dar nu a fost mai mare, ci din contra, semnificativ mai mică față de media zilelor/pat înregistrate pentru întregul eșantion inclus în cercetare, care a numărat  $28,53 \pm 1,3$  zile/pat ( $p < 0,01$ ). Această diferență se datorează faptului, că în pofida dificultăților tehnice ale intervenției și perioadei de recuperare îndelungate, operația în cauză a fost planificată, deci pacienții au venit pregătiți, cu toate investigațiile necesare efectuate până la internare. De asemenea, comparativ cu celelalte loturi, incluse în cercetare

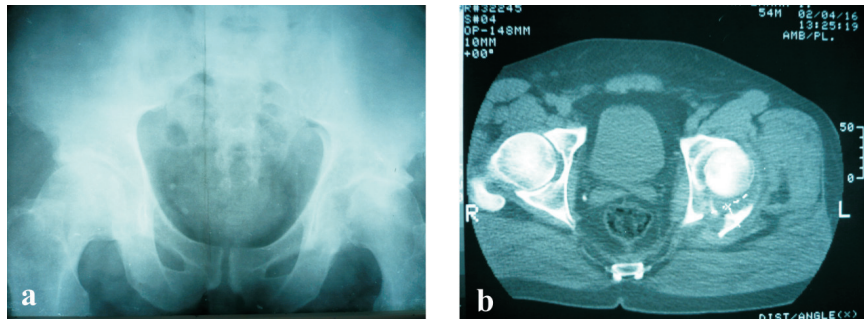


Fig. 4. Pacientul N. Radiografiile și CT preoperatorii, după leziunea primară: a - radiografia antero-posterioară a bazinului; b - CT, fractura coloanei și peretelui posterior al cotilului stâng.



Fig. 5. Pacientul N. Radiografia postoperatorie, după efectuarea intervenției chirurgicale de reducere sângerândă a fracturii coloanei posterioare și peretelui posterior, osteosinteză cu 3 șuruburi.



Fig. 6. Pacientul N. Radiografia postoperatorie la distanță de 3 ani după osteosinteză. Coxartroză postraumatică, gr. IV.

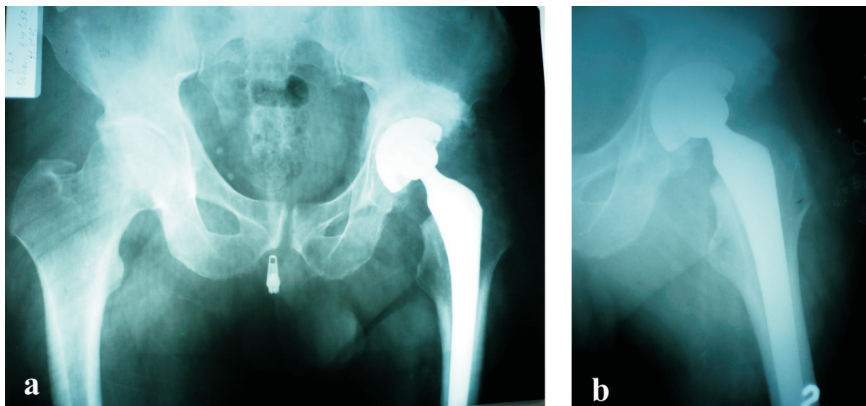


Fig. 7. Pacientul N. Radiografiile postoperatorii la un recul de 3 ani. Scorul Harris = 83 de puncte: a - antero-posterioară a bazinului; b - axială a șoldului stâng.

în acest grup nu au fost pacienți cu politraumatisme (sau politraumatismul a fost în trecut), care necesită o durată mai mare de tratament în staționar. Coxartroza de gradul III a fost diagnosticată la 2 pacienți și gradul IV – la 5 pacienți. În funcție de articulația afectată, a prevalat coxartroza șoldului stâng cu 5 cazuri, față de 2 cazuri pentru șoldul drept.

Durata preoperatorie a variat de la 0 la 5 zile, media fiind de  $2,6 \pm 0,03$  zile ( $p < 0,01$ , comparativ cu întregul lot –  $11,13 \pm 1,3$  zile), timp în care pacienților li s-au efectuat examinările de rutină și s-a stabilit tactica chirurgicală definitivă. Această durată relativ mică s-a datorat faptului, că la toți acești pacienți, diagnosticurile erau cunoscute deoarece fracturile acetabulare suportate în trecut au fost tratate tot în clinica noastră. În 4 cazuri intervenția s-a efectuat cu anestezie generală și în 3 cazuri – cu anestezie spinală. Valoarea medie a duratei anesteziei a fost de  $125,00 \pm 12,8$  minute ( $p > 0,05$  comparativ cu întregul lot –  $124,17 \pm 5,02$  min.). Abordurile chirurgicale, practicate la acești pacienți, în 5 cazuri s-a aplicat abordul Muller-Gay și în câte un caz - Hardringe și, respectiv, transtrohanterian.

Protezele, care au fost aplicate la acești pacienți: în 5 cazuri - proteza necimentată Stryker-Omnifit și în câte un caz – proteze total cimentate Stryker și total necimentată Stryker-ABG-2. Valoarea medie a duratei operatorii a fost de  $110,8 \pm 8,7$  minute, cu un interval al duratei de operație de la minimum 90,0 la maximum 150 de minute (durata operatorie a întregului eșantion studiat a fost de  $126,04 \pm 4,5$  ( $p < 0,05$ )). Hemoragia intraoperatorie a fost de  $458,3 \pm 27,1$  ml, cu un interval de la minimum 300 - la maximum 650,00 ml (pentru întregul eșantion această valoare a fost de  $387,7 \pm 21,5$  ml ( $p < 0,05$ )). O hemoragie semnificativ mai abundentă a fost cauzată de leziunea arterei circumflexe femurale mediale și necoagularea ultimei.

Dacă la pacienții cu coxartroză posttraumatică, după fracturile de cotil rezolvate prin osteosinteza extrafocară, recuperarea postoperatorie a decurs mai ușor, atunci la cei la care fracturile acetabulare au fost tratate prin metoda deschisă, recuperarea a fost mai anevoioasă.

**Caz clinic.** Pacientul N., în vârstă de 54 de ani, a suportat un accident rutier de tamponare autovehicol cu autovehicol, pe data de 13.04.2002. Primar a fost internat în IMSP Spitalul Raional Hâncești și, ulterior, pe data de 16.04.2002, transferat la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă cu diagnosticul: fractură închisă a peretelui posterior al acetabului și a coloanei posterioare de tipul B după AO a articulației șoldului stâng (fig. 4). Pe data de 24.04.2002 s-a efectuat intervenția chirurgicală de reducere sângerândă a fracturii coloanei posterioare și peretelui posterior și osteosinteza cu 3 șuruburi (fig. 5). Postoperator a fost supus tracției continue manjetare pe o perioadă de o săptămână. Sprijinul a fost permis după 6 luni, postoperator.

Pe data de 14.11.2005, adică peste o perioadă de 3 ani de la intervenția primară, pacientul N. se reinternează cu diagnosticul: coxartroză posttraumatică, gr. IV a articulației șoldului stâng, osificate heterotopice Brooker de tipul II-III (fig. 6), scorul Harris = 34 de puncte. Pe data de 15.11.2005 a fost efectuată intervenția chirurgicală: artroplastia totală a șoldului stâng cu proteză Stryker-Omnifit necimentată. Scorul Harris la distanță, peste 3 ani = 83 de puncte (fig. 7).

Protezele aplicate la acești pacienți: în 5 cazuri - proteza necimentată Stryker și în câte un caz – proteze total cimentate Stryker și total necimentată Stryker-ABG-2. Valoarea medie a duratei operatorii a fost de  $110,8 \pm 8,7$  minute, cu un interval al duratei de operație de la minimum 90,0 la maximum 150 de minute (durata operatorie a întregului eșantion a fost de  $126,04 \pm 4,5$  ( $p < 0,05$ )). Hemoragia intraoperatorie a fost de  $458,3 \pm 27,1$  ml, cu un interval de la minimum 300 - la maximum 650,00 ml (pentru întregul eșantion această valoare a fost de  $387,7 \pm 21,5$  ml ( $p < 0,05$ )). O hemoragie semnificativ mai abundentă a fost cauzată de leziunea arterei circumflexe femurale mediale și necoagularea ultimei.

### Rezultate

Rezultatele la distanță au fost apreciate numai la 5 pacienți, deci din punct de vedere statistic, aceste rezultate nu sunt semnificative, valorile procentuale având o probabilitate de repetare mai mică de 95%. Conform scorului Harris, în 4 cazuri rezultatele la distanță au fost excelente și bune, un singur caz nesatisfăcător. Complicații precoce: neuropatie posttraumatică a nervului ischiadic - 2 pacienți. Complicații tardive: osificate heterotopice Brooker, gr. III - 1 pacient.

Efectuarea secundară a artroplasiei totale de șold în cazul fracturilor acetabulare, tratate conservator a întâmpinat dificultăți tehnice, cauzate de deformitatea cotilului.

În cazul coxartrozei, după reducerea sângerândă a fracturii acetabulare, prin prezența cicatricelor și multiplelor construcții metalice, care necesită a fi înlăturate, artroplastia șoldului a fost și mai problematică. Scorul Harris preoperator la 7 pacienți a variat de la 23 - 45 de puncte, ceea ce arată un rezultat nesatisfăcător. Rezultatele globale la acest grup de pacienți, conform scorului Harris, au fost considerate bune în 3 cazuri, satisfăcătoare - 3 cazuri și nesatisfăcătoare - 1 caz. Rezultatul nesatisfăcător este apreciat la pacientul cu neuropatie persistentă a nervului sciatic, iar cel satisfăcător - la un pacient cu coxalgii și blocarea mobilității articulare din cauza osificatelor periprotetice Brooker III.

### Concluzii

1. Din punct de vedere tehnic, intervențiile combinate de osteosinteză și artroplastie sunt mai problematice, comparativ cu efectuarea separată a fiecăreia din aceste operații. Totodată, efectuarea combinată a două intervenții duce la rezultate favorabile atât în perioada postoperatorie precoce, cât și la distanță.

2. Endorpotizarea totală a șoldului pacienților cu coxartroză posttraumatică s-a dovedit a fi o intervenție complicată, care necesită o dotare specială, un planning preoperator riguros și o tehnică chirurgicală perfectă.

3. Datele obținute în timpul planning-ului preoperator trebuie confirmate în timpul intervenției chirurgicale. În pofida dificultăților tehnice de efectuare a artroplastiei totale de șold la acești pacienți, rezultatele sunt satisfăcătoare și duc la îmbunătățirea calității vieții lor.

4. Endoprotezarea primară de șold este cea mai utilizată procedură de reconstrucție a șoldului în cazul fracturilor acetabulare și de cap femural de tipul Pipkin IV și reprezintă o soluție terapeutică de calitate.

**Bibliografie**

1. Bellabarba C, Berger RA, Bentley CD. Cementless acetabular reconstruction after acetabular fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83A:868-876.
2. Bețișor V. Evaluarea artroplastiei totale de șold în Republica Moldova. Al 10-lea Congres Național de Ortopedie și traumatologie. Culegere de lucrări științifice. Arad, 2003;2.
3. Botez P. Artroplastia protetică de șold. Iași: Bit. 2003;261.
4. Croitor Gh. Tratatamentul complex al coxartrozelor: Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2008;245.
5. Mears Dana C, Velyvis John H. Acute total hip arthroplasty for selected displaced acetabular fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 2002;84:1-9.
6. Ellis Thomas, Schmidt Andrew. Total hip arthroplasty following failed internal fixation of acetabular fractures. *Techniques in Orthopaedics.* 2002;17(4):427-433.
7. Glas PY, Bejui-Hugues J, Carret JP. Arthroplastie de hanche pour séquelle de fracture de l'acétabulum. *Revue de chirurgie orthopédique.* 2005;91:124-131.
8. Grecu D, Ciurea Paulina, Niculescu D, ș. a. Este indicat tratamentul chirurgical în poliartrita cronică juvenilă? *Revista de ortopedie și traumatologie.* 2004;14(1-2):121-124.
9. Herscovici D, Bohlhofner BR, Lindvall E. The combined hip procedure: open reduction and internal fixation with concurrent total hip arthroplasty for the management of acetabular fractures in the elderly. *Orthopaedic Trauma Association.* 2001;171-172.
10. Mouhsine Elyazid. Acute total hip arthroplasty for acetabular fractures in the elderly. *Acta Orthopaedica Scandinavica.* 2002;73(6):615.
11. Parag Sancheti. Complications of fracture acetabulum. *Indian journals of orthopedics.* 2002;36(1):36-37.
12. Popescu M, Marinca L, Stoica C, ș. a. Rezultate pe termen scurt în reconstrucția acetabulară cu autogrefon structurat în proteza totală primară necimentată. *Revista de ortopedie și traumatologie.* 2003;13(3-4):147-151.
13. Vanderschot P. Treatment options of pelvic and acetabular fractures in patients with osteoporotic bone. *Injury, Int. J. Care Injured.* 2007;38:497-508.
14. Velyvis JH, Rubash HE, Callaghan JJ. Primary total hip arthroplasty: Cementless and Cemented. *OKU: hip and knee reconstruction.* 2006;3:439-456.
15. Vrahas MS, Tile M. Fractures of the acetabulum. In: Bucholz RW, Heckman JD, eds. *Rockwood and Green's fractures in adults*, 5th ed. Philadelphia, PA: Livingston Williams and Wilkins. 2002:1527.
16. Woolson S, Mow C, Syquia J, et al. Comparison of primary total hip replacements performed with a standard incision or mini-incision. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:1353-1358.
17. Гаврюшенко НС. Материаловедческие аспекты создания эрозионностойких узлов трения искусственных суставов человека: Дис. д-ра тех. наук. Москва, 2000;256.
18. Кустов ВМ, Корнилов НВ. Медицинское обеспечение операций эндопротезирования крупных суставов «Гиппократ», 2004;344.
19. Надеев Ал, Надеев А, Иванников С, и др. Рациональное эндопротезирование тазобедренного сустава. Москва, 2004;240.
20. Поляченко ЮВ, Канзюба АИ. Лечебная тактика при переломовывихах тазобедренного сустава у пострадавших с политравмой. *Архив клинической и экспериментальной медицины.* 2000;9(3):5-8.

*Corresponding author*

**Croitor Petru**, Researcher

*Department of Orthopedics and Trauma*

*Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University*

*1, Toma Ciorba Street*

*Chisinau Republic of Moldova*

*Telephone: 079400582*

*E-mail: croitor\_petru@mail.md*

*Manuscript received June 07, 2010; revised February 04, 2011*



## Dificultăți în diagnosticul apendicitei acute la gravide

V. Guzun

Catedra chirurgie generală-semiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Difficulties in Diagnosis of Acute Appendicitis During Pregnancy

Acute appendicitis (AA) is the most common non-obstetrical abdominal condition, requiring surgical intervention during pregnancy, and potentially life threatening for mother and fetus. According to various reports, AA develops in from 1:500 to 1:6600 pregnancies. AA can occur in any period of pregnancy, but most often – during the first two trimesters. Anatomical and physiological changes resulting from pregnancy can alter the classical symptoms and signs of AA. This clinical uncertainty makes surgeons wait confirmatory signs or operate and accept the possibility of mistaken diagnosis and a negative laparotomy. Diagnostic delays tend to occur in pregnant patients for many reasons: (1) Misinterpretation of signs and symptoms of AA with the pregnancy, both by the patient and physician; (2) The pregnant abdomen is difficult to examine, where the classical signs of AA are hidden; (3) Absence of specific for AA changes in laboratory tests, as well as decreased diagnostic value and low safety of non-invasive and invasive diagnostic modalities. Probably, the diagnosis of AA in pregnancy should be based on a careful assessment of clinical data, a high index of suspicion and selective use of up-to-date tools of investigation. However, the cornerstone of management in pregnant patients with suspected AA remains clinical diagnosis, which requires a great experience, since diagnosis cannot always be based on classical symptoms.

**Key words:** acute appendicitis, pregnancy, laboratory parameters, ultrasonography, laparoscopy.

### Сложности диагностики острого аппендицита у беременных

Острый аппендицит (ОА) – наиболее частое неакушерское заболевание живота, нуждающееся в хирургическом лечении во время беременности и потенциально угрожающее жизни матери и плода. Согласно различным данным, ОА развивается от 1:500 до 1:6600 беременностей. ОА может развиться в любом периоде беременности, но наиболее часто – в течение первых двух триместров. Анатомические и физиологические изменения, обусловленные беременностью, могут изменить классические симптомы и признаки ОА. Эта клиническая неопределенность заставляет хирургов быть консервативными и ждать до проявления более ясной клинической картины или оперировать, допуская возможность ошибочного диагноза и негативной лапаротомии. Задержка диагностики у беременных объясняется многими причинами: 1 - неправильное толкование симптомов ОА в пользу признаков беременности, как врачом, так и больной; 2 - сложности обследования живота у беременных, где классические симптомы ОА скрыты; 3 - отсутствие специфических для ОА изменений лабораторных показателей, а также низкая диагностическая ценность и небезопасность применения неинвазивных и инвазивных инструментальных методов диагностики. Вероятно, диагноз ОА у беременных должен основываться на очень тщательной оценке клинических данных, высокой степени осторожности и выборочном использовании дополнительных современных методов исследования. Краеугольным камнем ведения беременных с подозрением на ОА остается клиническое обследование, которое требует большого личного опыта, так как не всегда опирается на классические признаки.

**Ключевые слова:** острый аппендицит, беременность, лабораторные показатели, ультрасонография, лапароскопия.

### Introducere

Apendicita acută (AA) este cea mai frecventă boală abdominală neobstetricală care necesită un tratament chirurgical în timpul sarcinii [1] și pune în pericol viața mamei și a fătului [2]. Potrivit diverselor surse, AA se dezvoltă de la 1:500 la 1:6600 sarcini [2, 3, 4, 5]. Se consideră că astfel de variații mari ale frecvenței raportate a AA sunt determinate de caracteristicile regionale, de vârstă și de sistemul sănătății.

În literatura de specialitate s-a observat o diferență între incidența AA la bărbați și femei. Astfel, în prezent, în Statele Unite riscul efectuării apendicectomiei pe parcursul vieții la bărbați constituie 8,6%, și puțin mai mic pentru femei – 6,7% [6]. Din cauza incidenței mai reduse a AA la femei și a variațiilor de frecvență a bolii în diferite etape ale ciclului menstrual, există o teorie despre efectul protector al hormonilor sexuali feminini în dezvoltarea AA. Într-un studiu major controlat apărut recent, s-a depistat o relație inversă între AA și sarcină și s-a sugerat, că gestația poate avea un efect protector contra dezvoltării bolii [7]. Dar mai acceptată este părerea, că în pofida nivelului crescut de hormoni sexuali feminini în timpul sarcinii, frecvența AA nu diferă semnificativ între gravide și grupul general de pacienți, iar riscul de a se dezvolta AA la gravide nu este mai mare decât în populația generală a femeilor [5, 8, 9, 10].

AA se poate dezvolta în orice perioadă a sarcinii, dar cel mai des – pe parcursul primelor două trimestre. Astfel, frecvența AA în timpul primului trimestru variază de la 19% la 36% [4]. Cea mai mare incidență a bolii este notată în al doilea trimestru - de la 27% la 60% [4, 5]. Deși în al treilea trimestru frecvența AA puțin se reduce, variind de la 15% la 33%, în unele studii aceasta atinge 59% [4]. În general, în prima jumătate a sarcinii se înregistrează aproximativ 3/4 din toate observațiile de AA [1].

Evoluția normală a sarcinii este însoțită de o serie de caracteristici, care modifică considerabil starea anatomică și fiziologică a femeii. Aceste schimbări pot duce la o denaturare semnificativă a semnelor și simptomelor patologiilor abdominale acute. Cele mai severe complicații ale patologiilor chirurgicale în timpul sarcinii sunt rezultatul unor întârzieri în stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului. Deși gestația nu afectează incidența totală a AA [2], severitatea bolii la gravide, inclusiv numărul de perforații ale apendicelui vermiform și durata perioadei de la debutul bolii până la intervenția chirurgicală, sunt semnificativ mai sporite.

Frecvența perforațiilor apendiculare la gravide a fost raportată în peste 43% din cazuri, ceea ce depășește considerabil numărul de perforații la pacienții neobstetricali (5-20%) [10].



Mai mult ca atât, creșterea termenului sarcinii reduce precizia diagnosticului și este însoțită de o frecvență mai mare a perforațiilor și, în consecință, a complicațiilor [8].

Aproximativ cu 100 de ani în urmă, în 1908 E. A. Babler [11] a raportat peste 200 de apendicectomii în timpul sarcinii, însoțite de o rată a mortalității materne de 24% și de moarte fetală – în 40% cazuri (cu o creștere până la 78,8% în cazurile perforației apendicelui). Concluzia autorului în articolul său a devenit un aforism chirurgical, E. A. Babler declarând, că „mortalitatea de AA în timpul sarcinii reprezintă mortalitatea în urma întârzierii tratamentului”. Datele publicate în ultimii 10-20 de ani demonstrează clar, că mortalitatea maternă în AA a scăzut la aproape 0%, în timp ce rata morbidității din partea fătului, inclusiv decesul neonatal precoce și travaliul prematur sunt minime (3-8%) [4]. Cu toate acestea, faptul respectiv se datorează mai degrabă realizărilor în anestezie, terapia intensivă, neonatologie și introducerii antibioticoterapiei, decât îmbunătățirii diagnosticului AA în timpul sarcinii [4].

Astfel, pentru a evita managementul eronat al bolnavilor sau întârzierea tratamentului necesar, diagnosticul ar trebui să țină cont de schimbările anatomice și fiziologice în organismul femeilor în timpul sarcinii.

#### Manifestări clinice

Diagnosticul AA tradițional se bazează pe datele examenului clinic și măsurile diagnostice suplimentare, cum ar fi parametrii de laborator, metodele imagistice neinvazive și invazive [12]. Deși standardele diagnostice în cazul AA la gravide nu diferă de cele aplicate la restul pacienților, la interpretarea istoricului bolii și a examenului clinic ar trebui să se țină cont de modificările fiziologice și anatomice ale abdomenului, determinate de sarcină [1]. Tabloul clinic al AA depinde de termenul gestației, severitatea procesului patologic și localizarea apendicelui vermiform.

Astfel de acuze clasice pentru AA, precum durerile abdominale, greața și voma, anorexia sunt atât de tipice pentru o sarcină normală, încât adresarea pentru asistență medicală specializată nu rareori este foarte tardivă. La gravidele cu AA intervalul de timp scurs de la debutul bolii până la spitalizare adesea depășește 24 de ore [4]. Totodată, există o tendință certă a pacientelor de a vizita diferiți doctori, precum obstetricieni, gastroenterologi și medici de familie, înainte de a contacta serviciul de asistență medicală urgentă.

Dificultatea depistării AA în termeni precoce ai sarcinii se datorează faptului, că disconfortul abdominal, constipațiile, micțiunile frecvente adesea însoțesc sarcina normală. Durerile abdominale sunt tipice în cazul unor astfel de complicații, cum ar fi iminența de avort spontan sau sarcina extrauterină eruptă [1, 2], iar anorexia, greața și voma pot fi dificil de distins de simptomele asociate cu toxicoză gravidelor [1, 2, 9].

Semnul cel mai caracteristic al AA este durerea în regiunea iliacă dreaptă [2, 3]. Într-un caz tipic, durerea apare brusc, spontan, debutul acesteia nu este asociat cu consumul alimentelor sau efortul fizic. Deseori inițial apar dureri difuze sau colicative în epigastru sau în regiunea ombilicală, care după 4-6 ore se deplasează și se localizează în fosa iliacă dreaptă

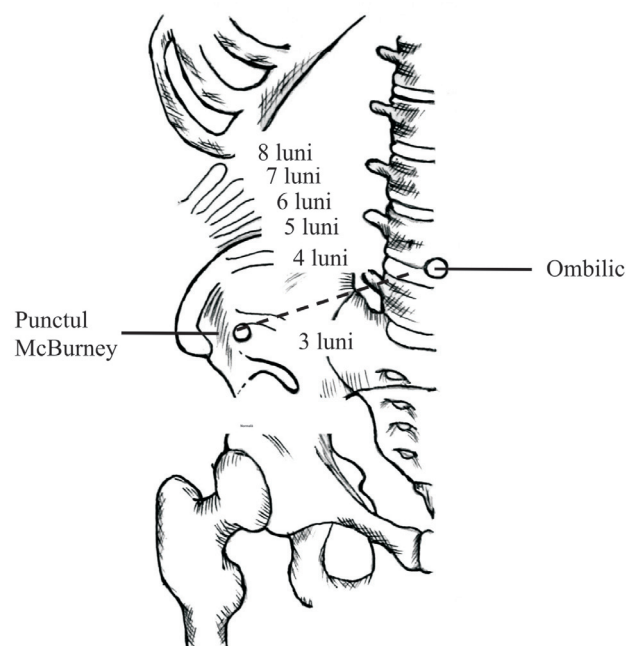


Fig. 1. Situația apendicelui în diferite perioade ale sarcinii (conform J. L. Baer) [13].

(simptomul Kocher). În pofida postulatelor obstetricale clasice [13], acest simptom poate fi apreciat și la gravide [2].

Odată cu creșterea termenului sarcinii, diagnosticul AA devine mai complex. În studiul clasic, realizat de către J. L. Baer [13], care în 1932 a analizat poziția cecului și a apendicelui cu ajutorul irigoscopiei la 78 de femei, s-a demonstrat că începând cu termenul de 20 de săptămâni de sarcină, apendicele vermiform se deplasează progresiv în direcție craniană și posterioară, în timp ce vârful acestuia este întors medial de către uterul gravid. Apendicele atinge nivelul ombilicului spre termenul de 20 de săptămâni de gestație, iar nivelul crestei iliace – la 24 de săptămâni (fig. 1). Prin urmare, în al doilea trimestru al sarcinii durerea abdominală este percepută de către bolnavi la nivelul ombilicului, iar în al treilea trimestru – în hipocondrul drept [13, 14].

Totodată, localizarea atipică a durerii abdominale nu este singurul factor, care duce la interpretarea mai dificilă a sindromului algic în cazul AA la gravide. Volumul uterului în timpul sarcinii crește de aproximativ 20 de ori în comparație cu starea obișnuită [8]. Uterul mărit produce presiune asupra altor structuri intraperitoneale și izolează apendicele de peritoneul visceral și parietal, prevenind „iritarea” ultimilor în cazul inflamației organului abdominal [8]. Modificările enumerate duc la reducerea capacității gravidei de a localiza durerea în timpul examinării, și complică și mai mult procesul diagnostic [9].

Următoarele, după importanță, semne ale AA sunt greața și voma. Într-un tablou clinic tipic voma este unică și are un caracter reflector. Se consideră, că vomelile multiple mărturisesc despre prezența procesului distructiv în apendice și peritonită avansată. Mai puțin caracteristice sunt alte simptome dispeptice: balonarea abdomenului, constipația sau anorexia.

Cu toate acestea, în timpul sarcinii survin schimbări în fiziologia sistemului digestiv, care pot duce la o serie de fenomene similare. Ca rezultat al relaxării musculaturii ne-

tede sub acțiunea progesteronului și deplasării intestinului de către uter spre regiunile superioare, laterale și posterioare ale abdomenului, crește timpul tranzitului conținutului prin intestinul subțire și se mărește reabsorbția lichidelor în colon [15]. Aceasta explică probabilitatea mare a constipațiilor și a altor semne dispeptice în timpul sarcinii.

Mai mult ca atât, tonusul sfincterului esofagian inferior în timpul sarcinii este redus [15]. Acest fapt, împreună cu evacuarea mai lentă din stomac, diminuarea motilității și compresia organelor abdominale în timpul sarcinii, nu rareori pot conduce la disfagie, greață, vomă și chiar la creșterea riscului de aspirație pulmonară [9, 15].

Astfel, greața, vomela, constipațiile și dispepsia sunt caracteristice pentru pacienții obstetricali și pot reprezenta manifestări ale sarcinii, atât în termeni precoce, cât și tardivi, și nu sunt neapărat semne specifice ale AA [1, 3].

De asemenea, foarte caracteristică, nu însă și specifică pentru AA, este creșterea temperaturii corpului până la nivelul subfebril. S-a demonstrat că doar 25-50% dintre gravidele cu AA au avut febră la spitalizare [3, 8, 9]. Astfel, febra nu poate fi considerată un semn veridic de AA în timpul sarcinii [8].

### Simptomatologia

Semnele importante ale AA sunt durerea, contractura musculară și simptomele de iritație peritoneală la palpare în regiunea iliacă dreaptă, maximale – în punctul McBurney.

Cu toate acestea, contractura musculară de protecție și simptomele de iritație a peritoneului nu sunt specifice pentru AA la gravide și pot fi apreciate mult mai rar [3]. Rezistența musculară abdominală și semnele peritoneale devin mai puțin localizate și sunt depistate difuz în partea dreaptă a abdomenului, căci mărirea volumului abdomenului condiționată de uterul gravid, va conduce la îndepărtarea foițelor peritoneale, viscerală și parietală, de sursa inflamației – apendicele și cecul [15]. Prin urmare, în a doua jumătate a sarcinii toate durerile la palpare în regiunea flancului drept sau a hipocondrului drept necesită a fi considerate ca posibile semne de inflamație a apendicelui vermiform.

Mai mult ca atât, contractura musculară în termeni tardivi ai sarcinii poate fi mai puțin evidentă din cauza extinderii, rigidității naturale și slăbirii peretelui abdominal anterior [15]. Acest fapt poate explica de ce simptomul Rovsing (impulsiunea bruscă în regiunea iliacă stângă cauzează dureri pe dreapta) și simptomul psoas-ului (aparitia durerilor în fosa iliacă dreaptă la ridicarea piciorului drept sau la rotația internă a acestuia) în AA la gravide sunt absente în 2/3 cazuri [15].

Pentru a diferenția încordarea autentică a musculaturii peretelui abdominal de cea cauzată de uterul gravid, se utilizează următoarea manevră diagnostică. Pacienta este examinată în decubit lateral stâng, uterul deplasându-se astfel lateral și facilitând palparea hemiabdomenului drept. Un alt simptom util în diagnosticul apendicitei acute la etapele tardive ale sarcinii este așa-numitul simptom „Sitkovski invers”. Spre deosebire de simptomul clasic, în acest caz durerea se accentuează în decubit lateral pe dreapta, ca urmare a compresiunii cecului și apendicelui vermiform inflammat de către uterul mărit în dimensiuni. Un semn similar este descris de Adler: la poziția

pacientei în decubit dorsal se apreciază punctul de durere maximă, apoi pacienta este trecută în decubit pe stânga – diminuarea durerii indică AA [1, 8].

Cu toate acestea, mulți autori consideră, că nu există nici un simptom incontestabil, care poate indica prezența inflamației acute a apendicelui vermiform la gravide, iar simptomele „clasice” ale AA în timpul sarcinii sunt înșelătoare și nesigure [16].

Ar trebui remarcată o altă caracteristică anatomică asociată cu sarcina, care poate influența negativ evoluția AA. Uterul mărit previne sau limitează deplasarea omentului spre zona inflamației apendiculare, ceea ce poate împiedica localizarea infecției intraabdominale [8].

Un alt semn caracteristic al AA îl reprezintă tahicardia, nivelul căreia este în concordanță cu temperatura corpului și care crește împreună cu progresia inflamației în apendicele vermiform. Cu toate acestea, pentru a evita interpretarea falsă a datelor clinice, ar trebui să se conștientizeze existența a mai multor efecte fiziologice cardio-vasculare și pulmonare, ce apar la femeile gravide.

Debitul cardiac în timpul sarcinii se mărește cu 30-50%, sau de la 4-4,5 litri pe minut la 6 litri pe minut [15, 17]. Această majorare survine deja în primul trimestru, iar apogeul creșterii este atins în al doilea trimestru, la aproximativ 24 de săptămâni ale sarcinii [15]. Sensul fiziologic al modificărilor hiperdinamice în sistemul cardio-vascular pe parcursul sarcinii constă în majorarea circulației sangvine, în primul rând în uter, dar și în rinichi. Totodată, direcționarea fluxului sanguin spre aceste organe nu este însoțită de fenomenul de furt, care duce la deteriorarea circulației sangvine a altor structuri anatomice. Chiar înainte de naștere fluxul sanguin la nivelul uterului poate fi mai mare de 500 ml/min, reprezentând 20% din debitul cardiac [17].

Concomitent cu creșterea debitului cardiac se produce scăderea rezistenței vasculare sistemice, care la mijlocul gestației este urmată de micșorarea presiunii arteriale sistolice cu 5-10 mm Hg și cu 10-20 mm Hg – a celei diastolice [17]. Aceste modificări vasculare (creșterea debitului cardiac și reducerea rezistenței periferice) duc în comun la accelerarea pulsului cu 10-15 bătăi pe minut, comparativ cu nivelul obișnuit [17]. Astfel, pentru femeile gravide este caracteristică tahicardia fiziologică în combinație cu o anumită hipotonie arterială, ceea ce reduce importanța accelerării pulsului, ca un semn al AA.

### Diagnosticul diferențial

Durerea în partea inferioară dreaptă a abdomenului nu reprezintă un semn incontestabil de AA la gravide nu doar din cauza deplasării apendicelui. Durerile abdominale pot fi provocate și de multe alte patologii, care ar putea să se dezvolte în timpul sarcinii. În procesul depistării AA în timpul sarcinii ar trebui să se țină cont de numărul mai mare de patologii, cu care este necesară efectuarea diagnosticului diferențial, decât la pacienții neobstetricali [10, 15]. Patologiile capabile să simuleze simptomele AA în timpul sarcinii pot fi clasificate în gastroenterologice, retroperitoneale și ginecologice sau obstetricale (tab. 1).

Tabelul 1

**Diagnosticul diferențial al AA în timpul sarcinii [9, 10]**

<b>Patologii gastroenterologice</b>
Limfadenită mezenterială
Boala Crohn
Diverticulită
Colecistită
Hernie inghinală sau ventrală
Ocluzie intestinală
Diverticulul Meckel
Pancreatită
Ulcer gastroduodenal
Epiploidită
Enterocolită
Tumori (cancer colorectal)
Hematom al mușchiului rect abdominal
Ruptură spontană a adenomului hepatic
Patologii retroperitoneale
Pielonefrită
Nefrolitiază și urolitiază
Hidronefroză
Hematom retroperitoneal
Patologii ginecologice/obstetricale
Contractții uterine
Naștere prematură
Sarcină ectopică
Decolare precoce a placentei
Torsiune a ovarului
Erupție a chistului ovarian
Preeclampsie
Salpingită
Corioamnionită
Patologii inflamatorii ale bazinului
Abces tubo-ovarian

**Diagnosticul de laborator**

Se consideră că datele examinărilor de laborator au o anumită valoare în diagnosticul AA la gravide. De obicei în cazul AA este notată creșterea numărului leucocitelor în sângele periferic până la  $12-15 \times 10^9/l$ , cu preponderență a celulelor polimorfonucleare și o limfopenie relativă [1, 4]. În funcție de nivelul leucocitozei și a devierii spre stânga în formula leucocitară, se poate judeca în mod indirect despre prezența unui proces inflamator, cum ar fi AA, precum și gradul de severitate al modificărilor morfologice în apendicele vermiform [4, 8, 9, 17].

Cu toate acestea, rezultatele raportate în cadrul studiilor clinice sunt contradictorii. Astfel, unii autori raportează doar despre o creștere modestă a numărului total de leucocite din sânge în AA pe parcursul sarcinii [2]. Într-un alt studiu s-a constatat o majorare semnificativă a numărului de leucocite la gravidele cu AA, comparativ cu cele fără AA, iar față de persoanele sănătoase din grupul de control numărul de leucocite în ambele loturi de studiu a fost mai mare [12]. De asemenea există studii, în care s-a raportat, că gravidele cu AA au avut valori normale ale leucocitelor în sânge [14]. Așadar, deși leucocitoza reprezintă un factor important în analiza multivariată, semnificația practică a acesteia este foarte redusă.

În afară de aceasta, la evaluarea rezultatelor examinărilor ar trebui să se țină cont de faptul că valoarea parametrilor convenționali de laborator variază la femeile gravide. Însăși sarcina induce creșterea numărului de leucocite în sânge până la  $10-16 \times 10^9/l$  – în trimestrele al doilea și al treilea, în lipsa sursei de infecție [8], și până la  $20-30 \times 10^9/l$  – la începutul travaliului [3, 17]. Prin urmare, interpretarea leucocitozei la gravide necesită precauție [3].

În organismul femeii gravide de asemenea intervin procese fiziologice, care modifică indicii normali ai eritrocitelor, hemoglobinei și hematocritului. Volumul sângelui circulant în timpul sarcinii crește cu până la 40%, în timp ce numărul de eritrocite se majorează doar cu 25% [16, 17]. Aceasta duce la o anemie „fiziologică” relativă cauzată de sarcină, cu reducerea hematocritului până la aproximativ 30-35%, îndeosebi începând cu sfârșitul trimestrului al doilea [16, 17].

În timpul sarcinii crește și capacitatea de coagulare sangvină, care se datorează majorării producerii de către ficat a factorilor de coagulare – II, VII, VIII, IX și X [15]. Concomitent, după termenul de 20 săptămâni uterul mărit se află la nivelul bifurcației vaselor magistrale (clinic, la nivelul ombilicului) și în poziția pacientei în decubit dorsal comprimă vena cavă inferioară [17]. Creșterea sintezei factorilor de coagulare în asociere cu staza venoasă determinată de sarcină, crează o stare de hipercoagulare, când riscul complicațiilor tromboembolice poate spori de 4-6 ori [15]. Această observație este importantă pentru chirurgii, care trebuie să efectueze gravidelor intervenții neobstetricale mari, însoțite de imobilizarea impusă în perioada postoperatorie.

Analiza urinei – investigație de rutină, dar necesară la toți pacienții cu suspexie de AA. Practica arată că de cele mai multe ori diagnosticul inițial eronat la gravidele cu AA este atribuit patologiei urologice [9]. Trebuie remarcat faptul, că microhematuria, piuria și proteinuria sunt depistate la gravidele cu AA în până la 20% cazuri [15]. Totodată aceste constatări, de obicei, nu mărturisesc despre patologia sistemului urinar și nu ar trebui să sustragă chirurgul de la diagnosticul inițial, bazat pe datele istoricului bolii și ale examenului clinic [1]. Sinteza progesteronului în timpul sarcinii duce la dilatarea ureterelor și stază urinară, care pot fi însoțite de modificări în urină [17]. În plus este cunoscut faptul, că schimbările reactive în urină se determină la jumătate din pacienții cu AA, confirmate în timpul intervenției chirurgicale.

În general trebuie să concluzionăm, că majoritatea studiilor pun în discuție utilitatea datelor de laborator pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de AA la gravide [2].

**Ecografia abdominală**

Tabloul clinic frust și reducerea valorii diagnostice a simptomelor, caracteristice AA în timpul sarcinii, determină sporirea importanței aplicării metodelor auxiliare de explorare pentru confirmarea sau excluderea patologiei. Un rol esențial îi revine ecografiei abdominale, care reprezintă o metodă neinvazivă și accesibilă și poate fi utilă pentru diferențierea altei patologii chirurgicale (colecistită, pancreatită, pielonefrită, ureterolitiază) sau ginecologice (torsiune a ovarului, chist ovarian, decolarea placentei, ruptura peretelui uterin, sarcină

ectopică) de AA [3, 8, 18]. Utilizarea scanării ultrasonore este esențială și pentru aprecierea stării fătului [5]. Ecografia facilitează determinarea termenului gravidității, aprecierea viabilității fătului, excluderea anomaliilor ereditare și aprecierea volumului lichidului amniotic [18].

Succesele obținute în tehnica examinării și interpretării rezultatelor sale fac din ultrasonografie o completare utilă a examenului clinic al gravidelor cu suspjecție de AA. Pentru o mai bună vizualizare a apendicelui vermiform în timpul examinării abdominale se utilizează o manevră specială, numită compresiune gradată [4]. În regiunea cadranului abdominal inferior drept se aplică o compresiune cu emițătorul ecografic liniar, pledând pentru deplasarea gazelor și materiilor fecale în lumenul intestinal și apropierea regiunii amplasării apendicelui către zona vizualizării semnalului ultrasonor [18].

Descoperirile ultrasonografice care mărturisesc despre inflamația acută, includ mărirea diametrului apendicelui peste valorile normale de 6-8 mm [6], îngroșarea pereților săi și dilatarea lumenului, precum și absența capacității de compresiune [18]. Apendicita distructivă este apreciată la examenul ecografic după îngroșarea asimetrică a pereților, formarea abceselor, care pot comunica cu lumenul apendicular, prezența lichidului liber asociat în cavitatea peritoneală, prezența gazelor în peretele apendicelui, edemul țesuturilor adiacente [6, 18]. Locul vizualizării apendicelui de regulă coincide cu zona de durere și contractură musculară maximă.

Dificultățile tehnice ale examenului ecografic în AA la gravide sunt mai mari decât la pacienții neobstetricali [18]. Acest fapt se datorează uterului mărit, care îngustează fereastra ecografică de vizualizare, face compresiunea mai dificilă și deplasează ansele intestinale într-o zonă compactă cu un conținut intraluminal de gaze elevat [18].

Trebuie de menționat că rezultatele examenului ultrasonor sunt destul de subiective și, în mare măsură, depind de medicul examinator. Din acest motiv trebuie evitată supraaprecierea rezultatelor examinărilor realizate tehnic neadecvat. Cu această remarcă, sensibilitatea ecografiei în diagnosticul AA la paciențele obstetricale depășește 80%, iar specificitatea – 90% [15].

Dificultățile legate de diagnosticul ultrasonor constau în faptul, că pentru a exclude AA este necesară vizualizarea perfectă a apendicelui normal. Totodată, vizualizarea apendicelui normal este mult mai complexă decât a celui inflamă, îndeosebi la persoanele obeze, cuareză intestinală, situarea atipică a apendicelui vermiform, precum și la gravide [6]. Prin urmare, mulți investitori susțin, că diagnosticul de AA nu poate fi exclus doar din simplul motiv, că rezultatele examenului ecografic sunt negative [8]. Alții manifestă un scepticism și mai mare, constatând că în 80% cazuri suspectate de AA la gravide, rezultatele ecografice au fost definite ca neremarcabile sau neveridice [18]. Trebuie să se presupună, că rezultatele foarte bune ale ecografiei de urgență au fost obținute doar în studiile unor entuziaști în ultrasonografie și a specialiștilor foarte motivați.

În plus, deși se crede că ecografia este o metodă inofensivă pentru mamă și făt, în realitate nu este tocmai așa. Efectul advers al ultrasunetului este determinat de eliberarea energiei termice la dispersia undelor ultrasonore și așa-numita

„cavitație” – un fenomen, care constă în formarea bulelor microscopice de gaz la contactul lichidului cu aerul [16].

### Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară

În prezent tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) sunt tot mai frecvent utilizate la pacienții neobstetricali pentru diagnosticarea AA în cazuri dificile, îndeosebi la bolnavii cu obezitate concomitentă. Drept semn patologic este considerată depistarea în timpul examenului a apendicelui îngroșat, umplut cu lichid, diametrul căruia depășește 7 mm [5].

În studiile recente s-a raportat despre aplicarea CT și RMN la femeile gravide cu suspjecție de AA, însă cu includerea unui număr redus de observații. Autorii respectivi sunt convingși că sensibilitatea, specificitatea și precizia diagnostică a CT și RMN în identificarea AA sunt mai înalte față de cele ale ecografiei [6]. Principalele avantaje ale acestor metode includ lipsa de subiectivitate și dependența mai redusă a datelor de investigator, reproductibilitatea mai bună a rezultatelor examinării de la clinică la clinică și vizualizarea mai ușoară a apendicelui normal, neinflamă.

Cu toate acestea, principiul de acțiune al CT este bazat pe utilizarea radiației ionizante, care poate prezenta pericol pentru mamă și făt. Totodată, la efectuarea tomografiei abdominale, doza de radiație recepționată de către făt constituie 0,8-3 rad [9]. Datele cu privire la efectele nocive ale diverselor doze de radiație sunt obținute din studiile experimentale pe animale, observațiile asupra oamenilor după iradiere accidentală, precum și studiile despre efectele bombei atomice [16]. Este stabilit că efectul cel mai nociv al radiației apare în timpul perioadei de proliferare rapidă a celulelor, care durează aproximativ de la 1 până la 25 de săptămâni de gestație. Doza de radiație sumară, admisibilă în această perioadă, este sub 50-10 rad [10]. În timpul primelor 2-3 săptămâni de sarcină, când celulele încă nu sunt specializate, expoziția la radiație provoacă perturbări de implantare și moartea nedetectată a embrionului. În perioada 2-8 săptămâni – timpul celei mai active organogeneze, riscul acțiunii radiației constă în pericolul de avort spontan și malformații. De la 8 la 15 săptămâni radiația inhibă dezvoltarea neuronilor, care ulterior poate să se evedențieze prin retardare mentală și microcefalia fătului [9].

Un alt pericol al radiației în timpul sarcinii constă în creșterea riscului de dezvoltare a hemoblastozelor la copil. Incidența obișnuită a cancerului și leucemiei la copii este aproximativ 0,2-0,3% [16]. Radiația poate majora riscul cancerului cu 0,06% pentru fiecare 1 rad, primit de făt [9].

Deși se consideră, că dozele de radiație utilizate în CT sunt suficient de mici pentru a se crede că sunt inofensive, până în prezent nu există indicații concrete cu privire la utilizarea metodei în diferite trimestre ale sarcinii. Majoritatea autorilor recomandă, acolo unde este posibil, limitarea aplicării metodelor radiologice de examinare sau cel puțin utilizarea acestora după 9-12 săptămâni de sarcină (adică, la finalizarea organogenezei) [9].

Principiul fizic, folosit la RMN, diferă de cel utilizat în CT. Rezonanța magnetică nu emană radiație, ci folosește undele radio în interiorul câmpurilor magnetice [16].

RMN de asemenea este utilizată ca metodă de diagnostic în cazurile suspecte de AA la gravide. În prezent nu există observații clinice veridice, care ar confirma un oarecare efect advers al undelor radio în timpul sarcinii [16]. Din acest motiv conform opiniei acceptate, RMN este mai sigură decât CT, dar pentru a dovedi această afirmație nu sunt oferite date suficiente. Comitetul de siguranță al SMRI (*Society for Magnetic Resonance Imaging*) are o atitudine mult mai conservatoare și susține, că ar trebui să se evite utilizarea RMN în primul trimestru al sarcinii, iar toate femeile gravide trebuie să fie informate despre potențialele riscuri ale investigației [19].

Există de asemenea factori paramedicali, care limitează utilizarea CT și RMN în diagnosticul AA la gravide și aceștia nu trebuie omiși. Deseori există dificultăți pur tehnice asociate cu incapacitatea de trecere prin scanner a femeilor cu termeni avansați ai sarcinii [1]. Mai mult, chiar și în centrele clinice bine dotate cu aparatură, investigațiile paraclinice sofisticate rareori sunt accesibile timp de 24 de ore, zi și noapte, iar însăși examinarea este costisitoare [16].

Așadar, deși CT și RMN pot fi utile pentru diagnosticul AA la gravide, aplicarea acestora poate fi însoțită de efecte adverse grave și incomplet studiate atât la mamă cât și la făt. În plus, un diagnostic bazat preponderent pe metode imagistice poate fi economic nerentabil și poate duce la întârzierea examenului clinic repetat complet și oportun [6, 10].

### Laparoscopia

La etapa actuală diagnosticul patologiilor asociate cu simptome, caracteristice pentru AA, cu ajutorul laparoscopiei se bucură de o largă răspândire. În timpul laparoscopiei cel mai frecvent se efectuează diagnosticul diferențial între AA și astfel de patologii, cum ar fi chistul ovarian, salpingooforita acută, sarcina ectopică, colecistita acută. Se consideră că la un termen mic de graviditate metoda laparoscopică de diagnostic nu diferă de cea utilizată la ceilalți bolnavi.

Cu toate acestea, siguranța laparoscopiei în timpul sarcinii este dubioasă și până în prezent constituie o problemă nesoluționată definitiv [3]. Problemele principale sunt reprezentate de potențiala scădere a fluxului sangvin la nivelul uterului din cauza presiunii abdominale crescute și absorbția posibilă a dioxidului de carbon de către făt [3]. În cadrul unui studiu experimental s-a demonstrat, că insuflarea de CO<sub>2</sub> pentru instituirea pneumoperitoneului este însoțită de hipoxia, acidoza, și hipercapnia mamei și a fătului. Studiile experimentale indică faptul, că acidoza fetală în timpul laparoscopiei poate fi de un grad mai mare decât cel prognozat [20]. Virtual, nimeni nu cunoaște care este reacția fătului la acest stres.

Recomandarea standard pentru instalarea pneumoperitoneului cu CO<sub>2</sub> include necesitatea asigurării hiperventilației mamei pentru a exclude acidoza fetală. Totodată, în studii experimentale pe animale simpla hiperventilare nu a fost suficientă pentru prevenirea hipercapniei și acidozei [20].

În plus, deși laparoscopia în multe cazuri permite stabilirea diagnosticului corect, însăși examinarea reprezintă un procedeu invaziv. Efectuarea laparoscopiei în termenii tardivi ai sarcinii este foarte dificilă sau chiar imposibilă din punct de vedere tehnic din cauza pericolului traumatizării directe

a uterului mărit cu trocarul sau acul Veress [3]. Prin urmare mulți practicieni recomandă termenul de 26-28 săptămâni de sarcină ca termen maxim pentru utilizarea laparoscopiei [5], deși există date privind efectuarea cu succes a laparoscopiilor în termeni mai târzi de 30 de săptămâni [9]. În general, există un acord comun asupra faptului, că complexitatea laparoscopiei diagnostice devine deosebit de înaltă cu creșterea termenului gestațional (adică, cu majorarea dimensiunilor uterului), astfel încât efectuarea acestui procedeu trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală [1].

### Concluzii

Așadar, modificările anatomice și fiziologice, cauzate de sarcină, pot schimba simptomele clasice și semnele de AA [5, 8]. Această incertitudine clinică îi impune pe chirurghi să ia o atitudine conservatoare și să aștepte până la apariția unui tablou clinic mai clar sau să opereze, acceptând posibilitatea diagnosticului eronat și a laparotomiei negative. Dilema clinică pentru medici este agravată și prin faptul, că diagnosticul tardiv al AA în timpul sarcinii se asociază cu creșterea morbidității și a mortalității atât din partea mamei, cât și a fătului.

Diagnosticul întârziat al AA la gravide se explică prin mai multe motive:

- 1) Interpretarea eronată a simptomelor AA în favoarea semnelor sarcinii, atât de către medic, cât și de pacientă.
- 2) Dificultatea examinării abdomenului la gravidă, în condițiile când simptomele clasice ale AA sunt ascunse.
- 3) Lipsa modificărilor specifice pentru AA în parametrii de laborator, precum și valoarea diagnostică redusă și nesiguranța utilizării examinărilor non-invazive și invazive.

În general, modificările anatomice, cauzate de uterul gravid, manifestările normale ale sarcinii, răspunsul inflamator fiziologic (numărul elevat de leucocite în sânge și devierea spre stânga în formula leucocitară), numărul mare de patologii, care necesită diagnostic diferențial, reduc precizia diagnostică a AA la gravide, variind de la 36% la 86% [12, 13, 15].

Probabil, diagnosticul de AA în timpul sarcinii trebuie să se bazeze pe o evaluare minuțioasă a datelor clinice, un grad înalt de suspiciune și utilizarea selectivă a unor metode sofisticate de investigare [1, 10]. Cu toate acestea, piatra de temelie a managementului gravidelor cu suspecție de AA rămâne examinarea clinică, care necesită o experiență personală vastă deoarece nu întotdeauna se bazează pe simptomele clasice [1, 10].

### Bibliografie

1. Brown JJ, Wilson C, Coleman S, et al. Appendicitis in pregnancy: an ongoing diagnostic dilemma. *Colorectal Dis.* 2009;11(2):116-22.
2. Mourad J, Elliott JP, Erickson L, et al. Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1027-9.
3. Sharp HT. The acute abdomen during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(2):405-13.
4. Hée P, Viktrup L. The diagnosis of appendicitis during pregnancy and maternal and fetal outcome after appendectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;65(2):129-35.
5. Gilo NB, Amini D, Landy HJ. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(4):586-96.
6. Old JL, Dusing RW, Yap W, et al. Imaging for suspected appendicitis. *Am Fam Physician.* 2005;71(1):71-8.

7. Andersson RE, Lambe M. Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1281-5.
8. Zhang Y, Zhao YY, Qiao J, et al. Diagnosis of appendicitis during pregnancy and perinatal outcome in the late pregnancy. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(5):521-4.
9. Parangi S, Levine D, Henry A, et al. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg.* 2007;193(2):223-32.
10. Pastore PA, Loomis DM, Sauret J. Appendicitis in pregnancy. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(6):621-6.
11. Babler EA. Perforated appendicitis complicating pregnancy. *JAMA.* 1908;51:1310.
12. Ueberrueck T, Koch A, Meyer L, et al. Ninety-four appendectomies for suspected acute appendicitis during pregnancy. *World J Surg.* 2004;28(5):508-11.
13. Baer JL, Reis RA, Arens RA. Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. *JAMA.* 1932;98:1359-64.
14. Masters K, Levine BA, Gaskill HV, et al. Diagnosing appendicitis during pregnancy. *Am J Surg.* 1984;148(6):768-71.
15. Edwards RK, Ripley DL, Davis JD, et al. Surgery in the pregnant patient. *Curr Probl Surg.* 2001;38(4):213-90.
16. Melnick DM, Wahl WL, Dalton VK. Management of general surgical problems in the pregnant patient. *Am J Surg.* 2004;187(2):170-80.
17. Stone K. Acute abdominal emergencies associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(2):553-61.
18. Abu-Yousef MM. Ultrasonography of the right lower quadrant. *Ultrasound Q.* 2001;17(4):211-25.
19. Shellock F, Kanel E. Policies, guidelines and recommendations for MR imaging safety and patient treatment: SMRI safety committee. *J Magn Reson Imaging.* 1991;1(1):97-101.
20. Amos JD, Schorr SJ, Norman PE, et al. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Am J Surg.* 1996;171(4):435-7.

Corresponding author  
**Guzun Vasile**, Doctoral Student  
 Department of General Surgery and Semiology  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 20, Melesteu Street  
 Chisinau, MD-2001  
 Republic of Moldova  
 Telephone: 271181  
 E-mail: guzunvasica@rambler.ru

Manuscript received November 12, 2010; revised February 04, 2011

## Fundamentarea științifică a nanomedicinii, nanofarmacologiei și nanofarmaciei

V. Gonciar<sup>1</sup>, C. Scutari<sup>1</sup>, I. Cekman<sup>2</sup>, N. Gorceakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău

<sup>2</sup>Catedra Farmacologie, Universitatea Națională de Medicină „O. O. Bogomolet”, Kiev

### Scientific Bases of Nanomedicine, Nanopharmacology and Nanopharmacy

In a review literary data and results of our own investigations of nanotechnologies, nanomedicine, nanopharmacology, nanopharmacy bases are summarized. Nanotechnologies are used in connection with such sciences as physics, chemistry, mechanics, biology, medicine, pharmacology, pharmacy, and materials technology. Modern nanotechnologies create favorable conditions for development of new highly effective drugs for treatment of different disorders. The necessity of through investigation is emphasized regarding new drugs' mechanisms of action and side effects and the development of pharmaceutical technologies of making new medicinal forms for successful use in medical practice.

**Key words:** nanosciences, nanotechnologies, nanomedicine, nanopharmacology, nanopharmacy.

### Научные основы наномедицины, нанофармакологии и нанофармации

В обзорной статье обобщены данные литературы и результаты собственных исследований научных основ нанотехнологий, наномедицины, нанофармакологии и нанофармации. Сферы использования нанотехнологий связаны с такими науками как физика, химия, механика, биология, медицина, фармакология, фармация, материаловедение. Современные нанотехнологии создают условия для разработки новых высокоэффективных препаратов для лечения различных заболеваний. Сделан акцент на необходимость углубленного изучения механизмов действия новых препаратов и их побочных эффектов, а также на разработке фармацевтических технологий получения адекватных лекарственных форм с целью успешного применения в медицинской практике.

**Ключевые слова:** нанонаука, нанотехнологии, наномедицина, нанофармакология, нанофармация.

O nouă ramură a științei și industriei care studiază proprietățile fizice, fizico-chimice, biologice, farmacologice, farmaceutice, toxicologice ale nanoparticulelor, precum și

posibilitatea sintetizării și implementării lor cu ajutorul nanotehnologiilor în diferite sectoare economice, medicină și agricultură se numește nanoștiință [1, 2, 3]. Nanoparticula are o valoare de la 1 la 100 nanometri.

Multe obiecte biologice, organite celulare și substanțe fiziologic active se aseamănă cu nano. După cum se observă în tab. 1, cele mai multe organite ale celulelor, substanțe biologice, medicamente, substanțe active, din punct de vedere fiziologic, conțin nano care determină modificări biochimice și farmacologice pronunțate, cu capacitatea de a regla procesele metabolice.

Elementele de sânge (leucocitele, eritrocitele, trombocitele), neuronii, nucleul, mitocondriile, bacteriile, bacteriofagii, celulele canceroase au mărimi mezoscopice (de la *mezzo*- din greacă - *medie*). Mărimea din punct de vedere micro este nano. Valorile de lipozomi - 50 nm, actina - 35 nm, granulele de glicogen din ficat - 30 nm, ribozomul - 15-20 nm, ciclooxigenaza - 2 - 20 nm, anticorpii - 10 nm, inhibitorii enzimei de conversie - 10 nm, albumina - 9 nm, hemoglobina - 7 nm, receptorii de serotonină - 4,8 nm, albumina umană are dimensiuni de la 4 nm până la 10 nm. Și mai inferioare sunt nanodimensiunile gama. Este cunoscut faptul că dimensi-

unile nanoparticulelor care constituie mai puțin de 10 nm sporesc activitatea lor biologică pronunțată. Aminoacizii au dimensiuni mai mici de un nanometru. Acest fapt contribuie la posibilitatea lor de a penetra cu ușurință membranele biologice, de a participa la reglarea metabolismului în organe și sisteme, de a activa sinteza proteinelor etc.

Nanomedicina este o ramură a științei care studiază cu ajutorul nanotehnologiilor acțiunea farmacologică și toxicologică a medicamentelor pentru prevenirea, diagnosticarea și tratamentul bolii. Nanofarmacologia studiază proprietățile fizico-chimice, farmacodinamice, farmacocinetice ale nanopreparatelor, precum și indicațiile, contraindicațiile pentru utilizarea lor, posibilele efecte secundare. Nanofarmacia explorează tehnologia de obținere a nanopreparatelor pentru aplicarea efectivă în practica medicală.

Cercetările în domeniul nanoștiinței, nanotehnologiei, nanomedicinei și nanofarmaciei au început pe la mijlocul anilor 80 ai secolului trecut. Savanții din întreaga lume declară că introducerea nanotehnologiei în diferite sectoare ale economiei, inclusiv a echipamentului informatic și cu microunde, a panourilor solare și fotoecranelor de comunicare radio, navigare radio și radiologie, biologie moleculară, medicină, farmacologie, farmacie, monitorizarea mediului, industrie militară (dezvoltarea de echipamente de protecție, sisteme speciale de arme de control etc.) este o nanorevoluție care va marca secolul XXI și impactul acesteia va fi mai semnificativ decât dezvoltarea energiei nucleare, informatizarea, dezvoltarea Internet-ului în a doua jumătate a secolului XX [4, 5].

Etapele importante pentru implementarea cercetărilor științifice și aplicarea nanotehnologiei și nanomedicinei sunt următoarele:

- Crearea în 1981 a unui microscop tunel fundamental nou (Premiul Nobel, 1986) de către savantul Swiss din Zurich în Laboratorul de Cercetare IBM. Acest aparat permite luarea în considerare a structurii de rezoluție atomică (0,1 nm) și efectuarea investigațiilor directe asupra dimensiunilor nanoparticulelor.
- Cercetările savantului american de la Institutul de Tehnologie din Massachusetts, K. E. Drexler, rezultatele cărui sunt relatate în cartea: "Crearea mașinării moleculare este apariția nanotehnologiei", care a fost publicată în 1986. Prevederile cheie ale cărții: "mașinării moleculare: principii fizice și strategii pentru punerea lor în aplicare". Acestea au contribuit la studiul nanoparticulelor.
- Dezvoltarea noilor metode de sinteză a nanomaterialelor. Pe la sfârșitul anilor 80 ai secolului XX a început dezvoltarea intensivă a nanoștiinței, nanotehnologiei, nanomedicinei, nanofarmacologiei, nanofarmaciei, promovând dezvoltarea și punerea în aplicare în diverse sectoare ale economiei de nanoparticule, cu studiul proprietăților lor.

Analiza datelor din literatura de specialitate denotă dezvoltarea nanotehnologiei și implementarea rezultatelor acesteia în activitatea practică, care în viitor se va centra în principal pe următoarele domenii:

**Tabelul 1**

**Dimensiunile obiectelor biologice și substanțelor fiziologic active**

Obiecte biologice	Dimensiuni (nm)
Leucocite	10000-15000
Eritrocite	8000-10000
Neuroni	4000-100000
Trombocite	2000-4000
Nucleu celular	4000-40000
Mitocondrii	1500-2000
Celule canceroase	400-500
Bacterii	330-1.000
Bacteriofagi	120-150
Virusi	100-200
Liposomi	50
Actină	35-45
Granulele de glicogen în ficat	30
COX-2	20
Ribozomi	15-20
Anticorpi	10
Enzima de conversie a angiotenzinei	10
Albumină	9
β1-adrenoreceptor	8
Hemoglobină	7
Membrana celulară (grosimea)	6-10
Atropină	5
Digoxină	2,6
Molecula ADN (dimensiunea)	2,5
Insulină	2,2
Ergocalciferol	1,6

1. Dezvoltarea noilor metode de sinteză a nanomaterialelor și nanoparticulelor.

2. Crearea nanomaterialelor pentru industrie, aviație, tehnologie spațială și alte sectoare ale economiei.

3. Elaborarea nanomaterialelor pentru tehnologia informațională, electronică și implementarea în medicină, farmacologie, farmacie.

4. Dezvoltarea și punerea în aplicare a nanobiotehnologiei, nanobiosensoricii, nanoreactivității în laboratoare de cercetare biologică.

5. Crearea nanopreparatelor pentru tratamentul diverselor boli.

Savanții consideră crearea medicamentelor noi una din problemele fundamentale pentru practica medicală [2, 3]. Într-un laborator de cercetare științifică a Institutului de Electricitate E. A. Paton și la Universitatea Națională de Medicină din Kiev a fost dezvoltată tehnologia obținerii nanoparticulelor de cupru și argint, cu studierea activității lor farmacologice, și a metodelor de determinare a dimensiunilor nanoparticulelor [5, 6].

S-a constatat că scăderea dimensiunilor particulelor de la 100 la 10 nm provoacă modificări relativ slabe, iar în intervalul de la 10 la 1 nm - schimbări pronunțate ale proprietăților fizice și chimice ale substanțelor, inclusiv ale metalelor; schimbarea parametrilor, temperaturii de topire, a structurii electronice și a altor proprietăți. Analiza studiilor științifice mondiale, referitoare la obținerea nanoparticulelor de metale, indică interesul cercetătorilor străini față de studierea proprietăților nanomaterialelor de metale (tab. 2). Conform datelor din

tab. 2, predominant se lucrează asupra nanotehnologiilor pentru nanoparticule de carbon și de aur. Aurul este inert sub formă de metal comun și devine extrem de reactiv sub formă de nanoparticule cu dimensiuni de 3.7 nm. Nanoparticulele de dimensiuni mici induc modificări chimice, fizice, fizico-chimice, biologice, farmacologice. Nanoparticulele pot pătrunde mai ușor în corpul uman și sunt biologic mai active, din cauza zonei lor de suprafață mai mare pe unitatea de masă, comparativ cu particulele de alte mărimi [3]. În ultimii ani au fost efectuate cercetări intensive privind tehnologiile de nanometale și studiul proprietăților lor [1, 7, 8].

Studiile referitoare la nanofarmacologie prezintă un interes științific și practic semnificativ [9, 10, 11]. Nanoparticulele de argint sunt extrem de active și distrug bacteriile, virusii, fungii din cauza suprafeței mari specifice care crește contactul argintului cu agenții patogeni ai bolilor infecțioase, îmbunătățind în mod considerabil proprietățile lor bactericide. Experimentele *in vitro* au demonstrat inhibarea virusului imunodeficienței umane, exclusiv de către nanoparticulele de argint, dimensiunea cărora constituia în mediu 10.1 nm. În cadrul cercetărilor comparative ale nanoparticulelor ionilor de argint și ale diferitor preparate de argint s-a constatat că efectul bactericid al nanoparticulelor de argint depășește în mare măsură efectul ionilor de argint, în aceleași concentrații. Nanopreparatele de argint sunt aplicate cu succes în tratamentul osteomielitei, plăgilor purulente, în tratamentul vaginitei bacteriene, arsurilor, bolilor tractului respirator superior la copii, afecțiunii inflamatorii pelviene cronice, precum și în chirurgie, științe

Tabelul 2

Numărul de lucrări publicate despre nanologie (din Internet, din 1.05.2009)

Domeniul articolelor	Primul an publicații	Până în anul 2006	Perioada anilor 2006-2009	Nr. total articole de cercetare științifică
Nanotehnologie	1978	6302	9426	15728
Nanotehnologie în farmacologie	1997	848	1266	2107
Nanoștiință	1998	412	1031	1443
Nanomedicină	1999	56	758	814
Nanotehnologie în farmacie	1998	225	231	456
Nanobiotehnologie	2000	180	267	447
Nanoelectronică	1991	82	163	245
Nanobiologie	1994	22	127	149
Nanofiziologie	1999	14	29	43
Nanotoxicologie	2004	5	45	50
<b>Nanomateriale</b>				
Liposomi	1958	3994	31886	35880
Nanoparticule	1978	8663	13497	22160
Nanotuburi	1992	2576	5149	7725
Nanoscoici	1989	1790	3556	5346
Fullerene	1991	1343	2301	4091
Nanosfere	1984	1178	2320	3498
Dendrimere	1990	980	1277	2259
Nanocompozite	1987	529	825	1354
Nanofibre	1994	289	570	859
Nanocapsule	1978	237	300	537



veterinare etc. Astfel, aplicarea nanoparticulelor de argint permite reducerea în mod semnificativ a concentrației de argint în formele farmaceutice pentru manifestarea activității bactericide. Nanoparticulele de argint sunt active împotriva bacteriilor rezistente la antibiotice [12].

De asemenea, un viu interes suscită studiile despre proprietățile nanoparticulelor de cupru și zinc. Există mai puține cercetări dedicate studierii proprietăților nanoparticulelor de magneziu, mangan, fosfor, mercur, bismut.

Astfel, continuă cercetările nanotehnologice de o mare importanță teoretică și practică întru dezvoltarea științei medicale în vederea creării noilor medicamente pentru tratarea diverselor boli. Un exemplu de creare cu succes a noilor medicamente și forme farmaceutice, bazate pe nanoparticule sunt lipozomii. Deja sunt implementate în practica medicală asemenea medicamente, precum sunt Lipin, Lioliv, Lipodox, Lipoflavon, Ambison, Lipoferon. În modele *in vivo* și *in vitro* de patologii diferite (hipoxie, ischemie miocardică, șoc hemoragic, expunerea la radiații) s-a stabilit că lipozomii de fosfatidilcolină manifestă efect profilactic și curativ asupra metabolismului tisular, funcției sistemului cardiovascular și stării hemodinamice [3, 9].

Rezultatele studiilor experimentale denotă că particulele de nanomărimi au alte proprietăți fizice, fizico-chimice, biologice, farmacologice decât materialele de micromărimi. În acest context, putem presupune că procesele fiziologice la nivelul capilarelor, membranelor, celulelor și organitelor de neurotransmițători, funcția canalelor de ioni se produc cu ajutorul nanomecanismelor.

Din cauza dimensiunilor mici, nanoparticulele pot pătrunde direct prin piele, tractul respirator, digestiv, prin membrana celulei sau mecanismele celulare de transport și sunt distribuite prin tot organismul [13, 14]. Din punct de vedere al fiziologiei contemporane nanoștiința este importantă pentru studierea funcționării organelor, celulelor, structurilor subcelulare, canalelor de calciu, pompei de sodiu - potasiu sub influența nanoparticulelor. Studiul acestor caracteristici unice ale nanoparticulelor va contribui la dezvoltarea noilor tehnologii în inginerie, medicină, fiziologie, farmacologie, agricultură și alte domenii ale activității umane.

Din punct de vedere al farmacologiei și farmaciei clinice, nanoparticulele sunt importante în următoarele aspecte:

1. Prezintă efecte terapeutice similare unui medicament. De exemplu, nanocapsulele de fosfatidilcolină, numite lipozomi, exercită o acțiune antihipoxică, inhibă peroxidarea lipidelor, sporesc imunitatea nespecifică [15]. Crearea preparatului pe bază de nanosiliciu în Ucraina a permis tratamentul fracturilor osoase [16].

2. Nanoparticulele pot modifica, de asemenea, proprietățile ADN-ului, proteinelor, peptidelor și compușilor cu greutate moleculară mică.

3. Nanoparticulele contribuie la reducerea efectelor secundare ale altor medicamente. Astfel, lipozomii reduc toxicitatea unor medicamente prin utilizarea nanoparticulelor ca sisteme de livrare a medicamentelor [8].

Farmacologii sunt cei care au menirea să examineze efectul negativ al nanoparticulelor asupra organismului, precum și

asupra mediului extern. Această direcție de cercetare a nanotoxicologiei poate să facă progrese în următoarele domenii:

- Studierea siguranței nanoparticulelor pentru om și mediu.
- Explorarea caracteristicilor de penetrare a nanoparticulelor prin membranele biologice și acumularea lor în organele parenchimotoase (ficat, inimă, rinichi, plămâni).
- Cercetarea efectului nanoparticulelor asupra pielii, pulmonilor, tractului gastro-intestinal în diferite moduri de prescriere.
- Determinarea proprietăților toxicologice și toxicodinamice ale nanoparticulelor și impactul lor asupra mediului.

Foarte importante sunt problemele pregătirii personalului științific și educațional care să poată deveni profesioniști în nanostiință, să promoveze informații cu privire la rezultatele obținute atât de comunitatea științifică națională, cât și de reprezentanții comunității internaționale. Ei pot activa doar prin cooperare interdisciplinară și de sprijin guvernamental, financiar, organizatoric și tehnic (echipe de cercetare furnizează echipamentul necesar). Este necesară înrolarea tinerilor cercetători în nanostiință, pregătirea lor în străinătate în centrele renumite ale nanotehnologiei din SUA, Europa, China și Japonia, care au programe de extindere a producției de nanotehnologii. O componentă importantă a acestor programe o constituie evaluarea siguranței și viabilității acestor materiale pentru a asigura securitatea lor pentru sănătatea umană și pentru mediu [4, 16].

Reieșind din datele din literatura de specialitate și din rezultatele testărilor, este necesară determinarea perspectivelor de evoluție științifică a nanostiinței, nanotehnologiei, nanomedicinei, nanofarmacologiei, nanofarmaciei, fiind direcționate spre:

1. Dezvoltarea de noi tehnologii de nanoparticule, în special de origine și compoziție organică și anorganică.
2. Crearea formelor de dozare a substanțelor pentru uz extern, intern, inhalator și parenteral în baza nanopreparatelor.
3. Studierea acțiunii terapeutice a acestor nanopreparate.
4. Cercetarea toxicologiei nanomaterialelor.
5. Studierea tuturor aspectelor legate de interacțiunea nanostructurilor cu organismul și mediul înconjurător.

Astfel, trebuie să se acorde atenția necesară studiului mecanismelor fiziologice de acțiune ale acestor nanopreparate și posibilelor efecte secundare, dezvoltarea tehnologiilor noi pentru formele farmaceutice care trebuie să fie adecvate pentru aplicarea cu succes în practica medicală.

### Bibliografie

1. Богословская ОА, Глущенко НН, Ольховская ИП, и др. Наночастицы меди – биофункциональные агенты для клеток про- и эукариот. Тези конференції „Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології”. Київ, 2007;413.
2. Кульский ЛА. Серебряная вода. Киев: Освита, 1977;176.
3. Лахтин ВМ, Афанасьев СС, Лахтин МВ, и др. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии. *Вестн. РАМН*. 2008;4:50-55.
4. Чекман ИС, Корнейкова ЯМ, Загородний МІ, и др. Квантові мітки: клінічні та фармакологічні аспекти. *Мистецтво лікування*. 2008;50(4):72-74.
5. Чекман ИС, Ніцак ОВ. Нанофармакологія: стан та перспективи на-

- укових досліджень. *Вісник фармакології та фармацевції*. 2007;(11):7-10.
6. Мовчан БА. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги. *Вісник фармакології і фармацевції*. 2007;12:5-13.
  7. Потапченко НГ, Славук ОС, Кульський ЛА. Кинетика подавления роста *Escherichia coli* серебром. *Микробиология*. 1985;4:23-26.
  8. Alt V, Bechert T, Steinrücke P, et al. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials*. 2004;25(18):4383-4391.
  9. Москаленко ВФ, Розенфельд ЛГ, Чекман ИС, и др. Нанонаука: стан, перспективи досліджень. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*. 2008;4:19-25.
  10. Шпак АП. Звіт про діяльність НАН України у 2008 році. Київ, 2009;298.
  11. Caruthers SD, Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnological application in medicine. *Current Opinion in Biotechnology*. 2007;18:26-30.
  12. Chen D, Xi T, Bai J. Biological effects induced by nanosilver particles: in vivo study. *Biomed. Mater.* 2007;3(2):S126-128.
  13. Jong S, Chikh G, Sekirov S, et al. Encapsulation in liposomal nanoparticles enhance the immunostimulatory, adjuvant and anti-tumor activity of subcutaneously administered CpG ODN. *Cancer Immunol. Immunother.* 2007;56(8):1251-1264.
  14. Soni I, Salopek-Bondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J. Colloid Interface Science*. 2004;27:70-82.
  15. Ткаченко МЛ, Жиякина ЛЕ, Мошенский ЮВ. Лекарственные евтектики как перспективные материалы для фармацевтической технологии. Тези конференції „Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології”. Київ, 2007;440.
  16. Чекман ИС. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект. Лікарська справа. *Врачебное дело*. 2008;(3-4):104-109.
  17. Рит М. Наноконструирование в науке и технике. Введение в мир нанорасчета. Москва-Ижевск: НИЦ «Регуляторная и хаотическая динамика», 2005;160.

Corresponding author

**Scutari Corina, M. D., Ph. D., Associate Professor**  
 Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy  
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 66, Malina Mica Street  
 Chisinau, Republic of Moldova  
 Telephone: 205448  
 E-mail: doctorscutari@mail.ru

Manuscript received January 16, 2010; revised February 03, 2011

## Factorii de risc ai procesului inflamator rinosinuzal și prognozarea recidivelor sinuzitelor paranazale recidivante și cronice la copii

P. Ababii

Catedra Otorinolaringologie, USMF “Nicolae Testemitanu”

### Risk Factors of Inflammatory Rhinosinusal Process and Prognosis of Exacerbation of Chronic and Recurrent Paranasal Sinusitis in Children

The aim of the study was to estimate the importance of various risk factors in the relapse of chronic or recurrent rhinosinusitis after surgical treatment in children. There were 120 children with chronic and recurrent paranasal sinusitis, operated using endoscopic technique. The most important risk factors of chronic and recurrent paranasal sinusitis of prenatal, intra and postnatal periods were studied. Elucidation of risk factors of recurrence of paranasal sinusitis in infancy has a major importance in preventing the disease in adults and adolescents. This will permit the earlier prediction of a possible relapse of symptomatology. Our results show that the most efficient measures of preventing and treatment of chronic or recurrent rhinosinusitis should take into consideration the severity of disease, history factors and the character of associated pathology.

**Key words:** chronic and recurrent rhinosinusitis, risk factors.

### Факторы риска воспалительного процесса и прогнозирование рецидивов хронических риносинуситов у детей

В данной статье обращается внимание на выявление разных факторов, которые могут прогнозировать возникновение рецидивирующих и хронических риносинуситов у детей. Под наблюдением находилось 120 детей с рецидивирующими и хроническими синуситами, у которых были произведены хирургические эндоскопические операции. Определены наиболее информативные факторы риска в ante-, intra- и постнатальном периодах, которые влияют на возникновение рецидивирующих воспалительных процессов околоносовых пазух. Выявление факторов риска играет значимую роль, так как большинство хронических болезней носа и околоносовых пазух у подростков и взрослых имеют начало в детском возрасте, что позволяет прогнозировать возникновение рецидивирующих и хронических воспалений.

**Ключевые слова:** рецидивирующие и хронические риносинуситы, факторы риска.

#### Introducere

Sinuzitele paranazale recidivante și cronice reprezintă entități patologice destul de frecvente la copii. În literatura de specialitate se indică o incidență de 70 de cazuri la 1000 de copii pe an

cu o tendință clară de creștere în ultimii 10 ani [1, 2]. Impactul suferințelor rinosinuzale asupra calității vieții este comparabil cu cel al bolilor pulmonare obstructive. Afecțiunile inflamatorii ale sinusurilor paranazale, în general, și rinosinuzita recidivantă și cronică la copii în particular, desemnează un capitol dificil în

otorinolaringologia pediatrică și se întâlnește cu o frecvență de la 18 - 30% până la 38 - 42% [3, 4].

Otorinolaringologii și pediatrii aplică diverse metode de tratament (medicamentoase, chirurgicale, fizioterapeutice) ale sinuzitelor paranazale recidivante care, de cele mai dese ori, nu converg spre însănătoșire și nu preîntâmpină dezvoltarea recidivelor. Recidivele duc frecvent la cronicizarea afecțiunii, precum și la apariția unui șir de complicații, constituind cauza unor pierderi economice considerabile și a scăderii calității vieții acestor pacienți [5, 6]. Pacienții cu rinosinuzite, de regulă, sunt luați la evidență de către medicul de familie din care cauză nu întotdeauna la timp și corect sunt diagnosticați ceea ce, indiscutabil, influențează negativ eficacitatea tratamentului. Cauza rezidă în particularitățile clinicii și patogeniei sinuzitelor și în riscul de apariție a otitelor medii, maladiilor bronhopulmonare și a alergozelor respiratorii [7].

Una din direcțiile de perspectivă în ameliorarea ajutorului medical copiilor cu patologie recidivată și cronică a sinusurilor paranazale este stabilirea factorilor ce contribuie la dezvoltarea patologiei [8]. În acest sens se poate identifica grupul de copii predispuși la maladii recidivante și cronice, ceea ce ar contribui la diagnosticarea precoce, la dispensarizarea și efectuarea la timp a acțiunilor de tratament și de profilaxie, la diminuarea posibilităților de cronicizare și de apariție a complicațiilor. Deși problema patogeniei, diagnosticului precoce și a tratamentului chirurgical endoscopic este studiată multilateral, unele aspecte rămân neelucidate [9]. Mai multe studii științifice demonstrează că în apariția recidivelor joacă un anumit rol diferiți factori. La copii maladiile inflamatorii recidivante și cronice ale sinusurilor paranazale prezintă anumite relații cu unele perturbări din perioada antenatală și intranatală, determinate de acțiunea unor factori, cum ar fi: fonul genetic, starea sănătății mamei până și după sarcină. Un rol important în apariția recidivelor îi revin și particularităților perioadei postnatale de dezvoltare până la vârsta de adolescență (caracterul alimentației, folosirea antibioticelor, maladiile infecțioase și non-infecțioase suportate, manifestări alergice generale și locale etc.). Elucidarea factorilor care predispun la recidivare, prezintă o importanță foarte mare, deoarece sursa numeroaselor maladii cronice la adolescenți și la maturi este vârsta copilăriei, ceea ce permite prognozarea dezvoltării recidivelor de la bun început.

**Scopul cercetării** constă în studierea cauzelor recidivării procesului inflamator rinosinuzal la pacienții cuprinși în studiu și elaborarea criteriilor de prognozare a recidivelor.

### Material și metode

În studiu au fost incluși 120 de copii cu sinuzite recidivante și cronice, cu vârsta cuprinsă între 8-17 ani, repartizați în trei loturi a câte 40 ( $\chi^2 = 0$ ;  $p > 0,05$ ). Media generală de vârstă a pacienților din loturile de studiu a constituit 13,9 ani. Analiza repartiției conform sexelor a arătat că 59 (49,2%) dintre bolnavi sunt de sex masculin, iar 61 (50,8%) de sex feminin. Așadar, o diferență statistic semnificativă după parametrul dat  $\chi^2 = 1,73$ ,  $p > 0,05$  nu s-a constatat.

În funcție de tratamentul chirurgical aplicat, pacienții incluși în studiu au fost divizați în trei loturi. Lotul I a fost format

din 40 de pacienți (21 băieți și 19 fete) cu sinuzite paranazale recidivante și cronice, operați prin metoda de chirurgie endoscopică standard (tehnica Messerklinger - Stammberger). Lotul II a fost constituit din 40 de bolnavi (18 băieți și 22 de fete), de asemenea cu patologie inflamatorie recidivantă și cronică a sinusurilor paranazale, tratați prin metoda de chirurgie endoscopică rinosinuzală minim invazivă. Lotul III a fost alcătuit din 40 de pacienți (20 de băieți și 20 de fete), omogen după structura nosologică. Pacienții au fost operați conform tehnicii minim invazive, completată cu operații ale structurilor endonazale.

În studiul nostru am efectuat analiza factorilor care ar fi putut influența dezvoltarea recidivelor indiferent de metoda de tratament chirurgical aplicat. După o analiză selectivă, minuțioasă, a tuturor factorilor locali și generali s-au evidențiat câțiva după care se deosebeau semnificativ grupul de pacienți cu recidive de grupul de pacienți fără recidive. Din cele trei loturi, 105 copii nu au avut recidive, 15 au prezentat cel puțin o recidivă.

### Rezultate și discuții

Analizând influența factorilor ereditari asupra prezenței recidivelor, am stabilit o diferență statistic veridică între prezența afecțiunilor nasului și sinusurilor paranazale la părinți și rude apropiate și apariția recidivelor după tratamentul chirurgical endoscopic la copiii cu rinosinuzite recidivante și cronice ( $p < 0,05$ ) (tab. 1). La fel s-a constatat că reacțiile alergice la părinții și rudele de gradul I ale copiilor cu recidive repetate au fost mai frecvent determinate (tab. 1).

Tabelul 1

Frecvența repartiției factorilor de risc ereditari în apariția recidivelor

Factorii	Copii fără recidive (n = 105)	Copii cu recidive (n = 15)	p
Afecțiuni cronice rinosinuzale la părinți și rude de gradul I	20 (19,05%)	5 (33,33%)	$p < 0,05$
Prezența reacțiilor alergice la părinți și rude de gradul I	68 (64,76%)	10 (66,67%)	$p > 0,05$

Datele din literatura de specialitate privind maladiile infecțioase contagioase (la copii) și bacteriene îl obligă pe medic să suspecteze o compromitere a sistemului imun al copilului [10]. Studiul nostru demonstrează că aceste maladii sunt mai frecvent întâlnite în lotul copiilor cu recidive, cu o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ) (tab. 2).

Tabelul 2

Influența factorului infecțios asupra prezenței recidivelor

Factorul	Copii fără recidive (n = 105)	Copii cu recidive (n = 15)	p, $\chi^2$
Maladii infecțioase contagioase	66 (62,9%)	14 (93,3%)	$p < 0,05$ , $\chi^2 = 5,49$

Actualmente este cunoscut rolul major al factorului alergic în apariția recidivelor patologiei inflamatorii a sinusurilor paranazale la copii [7, 11]. Așadar, rezultatele obținute permit stabilirea rolului unor semne alergice în apariția recidivelor la copii (tab. 3).

Tabelul 3

Aspecte alergice la copiii cu recidive

Factorii	Copii fără recidive (n = 105)	Copii cu recidive (n = 15)	p, X <sup>2</sup>
Schimbarea caracteristică a cornetelor (violacee, pale)	29 (27,6%)	5 (33,33%)	p < 0,05, X <sup>2</sup> = 0,21
Astm bronșic	10 (9,5%)	7 (46,89%)	p < 0,001, X <sup>2</sup> = 14,89

La 33,33% din numărul copiilor cu recidive se constată schimbări caracteristice ale cornetelor (la copiii fără recidive - 27%, p < 0,05). Conform datelor din tabelul 3, la copiii cu recidive se întâlnește mai des astmul bronșic - 46,89%, comparativ cu copiii fără recidive - 9,5%, cu o diferență statistic semnificativă p < 0,001. În baza celor expuse putem conchide că anamneza alergologică prezintă importanță în diagnosticul copiilor cu rinosinuzite cronice și recidivante deoarece prezența semnelor alergice la copii accelerează evoluția patologiei și impune măsuri suplimentare corespunzătoare.

Afecțiunile organelor ORL în anamneză au fost depistate mai frecvent la copiii care după tratament au avut recidive, fără o diferență statistică semnificativă, dar cu o prevalență în procente (tab. 4).

Tabelul 4

Afecțiuni ORL în anamneză la copiii din loturile de studiu

Factori	Copii fără recidive (n = 105)	Copii cu recidive (n = 15)	p, X <sup>2</sup>
Vegetații adenoide	65 (63,8%)	10 (66,7%)	p > 0,05, X <sup>2</sup> = 0,01
Tubotimpanită cronică	19 (18,1%)	5 (33,33%)	p > 0,05, X <sup>2</sup> = 1,91
Faringită cronică	5 (4,8%)	2 (13,3%)	p > 0,05, X <sup>2</sup> = 1,76

Infecțiilor recidivante și cronice ale nasului și sinusurilor paranazale li se adaugă uneori patologii asociate ale organelor ORL. Acest fapt denotă rolul acestora în recidivarea procesului. Analizând acest parametru am constatat o frecvență majoră a patologiei asociate ORL la copiii cu recidive (tab. 5).

Tabelul 5

Patologia asociată a organelor ORL la copiii din loturile de studiu

Factori	Copii fără recidive (n = 105)	Copii cu recidive (n = 15)	p, X <sup>2</sup>
Amigdalită cronică	22 (21%)	5 (33,33%)	p < 0,05, X <sup>2</sup> = 1,15
Tubotimpanită cronică	13 (12,4%)	4 (26,7%)	p < 0,05, X <sup>2</sup> = 2,20
Otită medie cronică	6 (5,7%)	2 (13,3%)	p > 0,05, X <sup>2</sup> = 1,12

Analiza rezultatelor obținute în lotul cu recidive și confruntarea lor cu cele înregistrate în lotul fără recidive a arătat existența unor deosebiri considerabile între acestea. Astfel, pacienții cu recidive prezintă des amigdalită cronică - 33,33%, cu o diferență statistic semnificativă față de lotul fără recidive p < 0,05. O altă patologie importantă, care însoțește recidiva

de sinuzită, este tubotimpanita cronică (p < 0,05). Otită medie cronică a predominat în procente, dar fără o diferență statistică semnificativă dintre copiii cu și fără recidive.

Studiile recente atestă că în recidivarea și cronicizarea sinuzitelor la copii un rol important îl joacă prezența anomaliilor și variantelor anatomice ale unor structuri endonazale (septul nazal, cornetele nazale medii și inferioare, etc.). Rezultatele analizei efectuate atestă o prezență frecventă a unor variante anatomice și anomalii la copiii cu recidive (tab. 6). Astfel, la pacienții cu recidive anomaliile și variantele anatomice, precum deviația de sept nazal și unele forme ale cornetului mediu, prezintă o diferență statistică între loturi p < 0,05. La copiii cu recidive prevalează schimbări ale cornetului inferior - 40,1%, dar fără deosebire statistică.

Tabelul 6

Influența factorilor locali asupra prezenței recidivei

Factori	Copii fără recidive (n = 105)	Copii cu recidive (n = 15)	p, X <sup>2</sup>
Deviația septului nazal	17 (16,2%)	5 (33,33%)	p < 0,05, X <sup>2</sup> = 2,58
Variante anatomice ale CN mediu	47 (44,8%)	8 (53,3%)	p < 0,05, X <sup>2</sup> = 0,39
Variante anatomice ale CN inferior	38 (36,3%)	6 (40,1%)	p > 0,05, X <sup>2</sup> = 0,62

(CN - cornet nazal)

Analizând unele complicații, care pot apărea în sinuzitele cronice și recidivante, am obținut următoarele rezultate (tab. 7).

Tabelul 7

Complicații survenite în procesul inflamator recidivant și cronic

Factori	Copii fără recidive (n = 105)	Copii cu recidive (n = 15)	p, X <sup>2</sup>
Edem periorbital	18 (17,1%)	4 (26,7%)	p > 0,05, X <sup>2</sup> = 0,80
Deregări olfactive	17 (16,2%)	4 (26,6%)	p > 0,05, X <sup>2</sup> = 1,00

Aceste complicații au fost atestate la copiii cu recidive, prevalența fiind numai în procente, fără o diferență statistic veridică (p > 0,05). Un factor care poate determina procesul de recidivare este durata afecțiunii inflamatorii rinosinuzale, astfel la copiii fără recidive durata generală a afecțiunii până la luarea la evidență a constituit 13,37 ± 0,29 luni, iar la copiii cu recidive - 16,67 ± 1,02 luni, cu o diferență ststistică semnificativă între loturi p < 0,05.

Analiza discriminantă, în baza evaluării parametrilor enumerați, permite precizarea absenței recidivei cu o probabilitate de 89,52% și apariția recidivei cu o probabilitate de 86,67% cazuri. Explorarea statistică a materialului analizat a demonstrat că parametrii studiați permit prognozarea recidivării procesului patologic în totalitate. Parametrii semnificativi sunt:

- afecțiuni cronice ale nasului la părinți și rude de gradul I;
- prezența în anamneza copilului a maladiilor infecțioase contagioase;
- asocierea rinosinuzitei cu astmul bronșic și unele aspecte alergice ale pituitarei endonazale;

- asocierea rinosinuzitei recidivante și cronice cu catarul tubotimpanic cronic și amigdalita cronică;
- prezența anomaliiilor și variantelor anatomice ale structurilor endonazale;
- durata îndelungată a afecțiunii recidivante și cronice a sinusurilor paranazale la copii.

### Concluzii

Elaborarea criteriilor de prognozare a recidivării procesului patologic rinosinuzal la pacienții loturilor de investigație a permis minimalizarea probabilității de dezvoltare a lor în perioada postoperatorie.

### Bibliografie

1. Klossek JM. Les sinusites et rhinosinusites. Paris: Masson, 2000;147.
2. Meltzer E, Hamilos D, Hadley J. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;135(Suppl.):S31-S80.
3. Nagi M, Martin Y. Algorithms for Management of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinic North America Elsevier Inc.*, 2005;1137-1141.
4. Goldsmith A, Rosenfeld RM. Treatment of pediatric sinusitis. *Pediatric Clinics of North America*, 2003;50:413-426.
5. Germiller J, Daniel L, Monin D, et al. Intracranial Complications of Sinusitis in Children and Adolescents and Their Outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2006;132:969-976.
6. Bluestone C, Klein J. Otitis media and sinusitis. *Pediatric Otolaryngology Journal*. 1998;1:320-486.
7. Smart A, Slavin Raymond G. Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005;25:67-82.
8. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E. Current Position Of The Management Of Community-Acquired Acute Maxillary Sinusitis Or Rhinosinusitis In France And Literature Review. *Rhinology*. 2002;19(Suppl.):1-36.
9. Freche C, Fontanel JP. L' obstruction nasale. Paris: Ed. Arnette Blackwell, 1996;295.
10. Harvey RJ, Lund VJ. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology*. 2007;45:3-13.
11. Krouse JH. Allergy and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinic North America Elsevier Inc.*, 2005;38:1257-1266.

### Corresponding author

**Ababii Polina, M. D., Ph. D., Associate Professor**  
Department of Otorhinolaryngology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
2, V. Alecsandri Street, Chisinau  
Republic of Moldova  
Telephone: +37322 728107  
E-mail: p\_ababii@yahoo.com

Manuscript received February 16, 2010;  
revised April 04, 2011

## REVIEW ARTICLES

# Restenoza coronariană și semnificația unor factori cauzali

## I. Popovici

Departamentul Cardiologie Intervențională, Institutul de Cardiologie, Chișinău

### Restenosis and the Significance of Some Causing Factors

The concept of restenosis is discussed concerning the definition, incidence, mechanisms and possibilities of its prevention and attenuation. Histological and functional restenosis is defined as well as the distinct arrangements of restenosis evolution after angioplasty without stent or with stent implantation are underlined. The main mechanisms of restenosis development due to bare metal stent or drug eluting stent utilization are emphasized. A special aspect is referred to molecular mechanisms of restenosis linked to inflammation, diabetes mellitus, genetic risk factors, endothelial dysfunction, immune-allergic response. Thrombosis as an independent causal factor of restenosis is analyzed since mechanical alteration of the vessel being evoking the role of grow factors and cytokines in the neointimal proliferation associated with smooth myocytes migration.

**Key words:** restenosis, angioplasty, drug eluting stent.

### Коронарный рестеноз и значение некоторых причинных факторов

Дискутируются некоторые концептуальные аспекты рестеноза, связанные с определением, частотой и механизмами развития, а также с возможностями его предупреждения. Даны гистологическое и функциональное определения рестеноза, характеризованы различия в его развитии при баллонной и ангиопластике с применением стентов. Рассмотрены главные молекулярные механизмы рестеноза при ангиопластике с применением металлических стентов или стентов с лекарственным покрытием, связанные с воспалением, сахарным диабетом, генетическими факторами риска, эндотелиальной дисфункцией, иммунно-аллергическим ответом. Анализирован тромбоз как самостоятельный фактор рестеноза, а также роль факторов роста цитокинов в пролиферации неоинтимы, ассоциированной с миграцией гладких миоцитов.

**Ключевые слова:** рестеноз, ангиопластика, стент с лекарственным покрытием.

Restenoza arterei este considerată o patologie care survine în urma manevrelor intervenționale asupra acesteia și prin impactul său constituie o problemă de fond a chirurgiei endovasculare. Histologic, restenoza aparentă pe locul unde s-a acționat prin dilatarea arterei cu balon se caracterizează prin proliferarea manifestă a neointimei, care în timp duce la îngustarea considerabilă a lumenului vascular în detrimentul circulației adecvate a sângelui. Evenimentul produs în cord se suspectează clinic, de regulă, în cadrul acuzelor inerente sindromului coronarian acut, în 10% din cazuri, infarctul miocardic acut fiind forma de prezentare, care evoluează după circa 4-6 luni de zile de la angioplastia transcutană. Potrivit rezultatelor obținute în cadrul trialului PRESTO, evoluția clinică a sindromului coronarian acut pe fundalul restenozei este asociată cu o incidență sporită a efectelor cardiovasculare adverse [1].

Au fost propuse mai multe definiții pentru termenul de restenoză. Cel mai frecvent utilizat indice de restenoză se consideră îngustarea lumenului arterial cu peste 50%, determinată prin angiografia reluată după 5-6 luni postdilatare cu balon. Restenoza este o complicație frecventă, care generează suferințe umane și cheltuieli economice considerabile. Conform mai multor relatări lansate în acest sens incidența restenozei coronariene se semnalează la cote cuprinse între 10 și 50%. Aceasta justifică demersurile multiple și susținute ale savanților în domeniu pentru prevenirea și tratamentul restenozei, care la rândul-le sunt de neconceput fără cunoașterea factorilor și a mecanismului ce o determină.

Mecanismul restenozei aparente după angioplastia cu balon include în principal trei factori - supraextensia, formarea neointimei și remodelarea cronică a peretelui vascular. Acesta este bine studiat, în special odată cu implementarea examenelor seriate prin tehnica de ecografie intravasculară („*intravascular ultrasound*”, IVUS). Studiile în care s-a utilizat metoda IVUS au evidențiat mecanisme importante ale restenozei postangioplastice cu balon, printre care se consemnează oportunitatea proliferării neointimale, confirmată și prin examenul morfopatologic. Astfel la circa 6 luni după angioplastia prin balon îngustarea lumenului vasului operat s-a definit în linii mari de remodelarea negativă a vasului, determinată de constrângerea lui cât și de creșterea semnificativă, dar nepredominantă, a volumului plăcii. Se apreciază, totuși, că îngustarea lumenului vascular este definită în proporție de 75% de remodelarea lui negativă și doar în proporție de 25% aceasta survine prin creșterea plăcii ca proliferare neointimală.

Soluționarea restenozei cu implantarea de stent metalic reduce semnificativ atât regresia, cât și remodelarea lumenului vascular, dar în schimb apar, și cu destulă frecvență, restenozele intrastent. Examinând imaginile angiografice ale 288 de restenoze în stent la 245 de bolnavi, cărora li s-au implantat stenturi matriceale (Palmaz-Schatz), R. Mehran și colab. [2] au realizat tuturor acestora ultrasonografia endovasculară în completarea coronarografiei, iar în conformitate cu nivelul de localizare a leziunii au fost delimitate următoarele clase de restenoză:

1. **Clasa I** – restenoză focală. Leziune de distanța de 10 mm, situată în segmentul interior al stentului, mai proximal sau mai distal, sau combinații ale acestor sedii.
2. **Clasa II** – restenoză difuză. Afectare pe o distanță de

peste 10 mm, limitată la lungimea stentului, fără a deborda marginile acestuia.

3. **Clasa III** – restenoză difuz-proliferativă pe o distanță de peste 10 mm, debordând limitele stentului.

4. **Clasa IV** – restenoză în stent cu ocluzia totală a vasului. Leziunile au determinat un circuit cu gradația TIMI 0.

Pentru prevenirea sau stoparea proliferării neointimale, adică a procesului de restenoză intrastent au fost implementate *eluting*-stenturile, care conțin și elimină continuu diferite remedii (i.e. Drug Eluting Stent), primele rezultate de aplicare a cărora au fost raportate în urma studiului RAVEL în anul 2001, la Congresul SEC de la Stockholm. Astfel, s-a anunțat că după aplicarea acestor tipuri de stent restenoza nu se dezvoltă pe parcursul a 6 luni, adică rata restenozei intrastent determinată angiografic a fost de 0%, comparativ cu rata restenozei de 26% atestată la pacienții cărora li s-au implantat stenturi metalice. Însă la scurt timp studiile TAXUS II și SIRIUS, în care a fost inclus un număr diferit de indivizi, cărora li s-au aplicat stenturi acoperite cu Sirolimus sau Paclitaxel, nu au confirmat rezultatele studiului RAVEL, adică absența restenozei. Prin urmare problema restenozei intrastent și a sechelelor ei a rămas la apel și a declanșat numeroase studii clinico-experimentale de evaluare a mecanismelor iminente și a posibilităților de prevenire a acesteia.

Câțiva ani mai târziu, când în lume se implantase milioane de *eluting*-stenturi, viitorul acestora nu se mai prezenta atât de promițător. Experiența a arătat că succesul utilizării lor are și un reverso sever: în schimbul restenozelor, care mai rar prezintă și pericole vitale, au venit trombozele de stent, care duc adesea la deces sau infarct de miocard și necesită angioplastie sau șuntare coronariană în regim de urgență.

Se disting tromboze precoce și tromboze tardive. Cele imediate se pot anticipa prin revascularizare, de regulă cu implantare de stent, la care ulterior se suplimentează medicația antitrombotică, reușind diminuarea riscului obliterativ până la limita de 1%. Trombozele tardive intrastent survin adesea din cauza sistării terapiei antitrombotice și atunci cea mai simplă tactică care se impune este cea a prelungirii tratamentului antiplachetar. Evidențele obținute demonstrează că activarea procesului de tromboză demarează în chiar primele minute de la implantarea stentului, platoul intensității maxime fiind stabilit pe perioada de 24-48 de ore.

În studiul SIRIUS, care a inclus bolnavi de diabet zaharat, pacienți cu leziuni ateromatoase pe lungimi mari de arteră coronariană și cu leziuni vasculare multifocale, nu au mai fost relevate avantaje atât de pregnante caracteristice *eluting*-stenturilor.

Următoarele avertismente asupra complicațiilor posibile au fost aduse în urma cercetării BASKET-LATE, vizând 746 de pacienți cărora li s-au implantat *eluting*-stenturi și stenturi neacoperite și cărora după 6 luni li s-a sistat dubla terapie antitrombotică. Astfel, frecvența deceselor cardiace sau a infarctului miocardic nonfatal a fost mai mare printre pacienții cu *eluting*-stenturi, decât la cei cu stenturi neacoperite (4,9% contra a 1,3%,  $p = 1$ ). Specialiștii au dedus din aceste evidențe, că complicațiile respective sunt mai curând legate de trombozele tardive sau de infarctul miocardic.

Rezultatele prezentate de cele 4 studii SIRIUS și 4 Taxus vin să prezinte probe care atestă că aplicarea *eluting*-stenturilor comportă un risc trombotic mai accentuat, în primii trei ani de la implantare, decât stenturile neacoperite.

În studiul realizat de M. Joner (2006) compararea rezultatelor examenelor necropsice efectuate la 23 de pacienți cu *eluting*-stenturi, implantate cu peste 30 de zile în urmă și la alți 25 de pacienți care au sucombat după ce li s-au implantat stenturi neacoperite indică asupra faptului, că la bolnavii cu *eluting*-stenturi mai anevoios se produce cicatrizarea leziunii vasculare, pe care se atestă depozitii persistente de fibrină și o endotelizare mult atenuată a suprafeței stentului.

Cercetările raportate sugerează concluzia, că trombozele de stent pot fi provocate de reendotelizarea latentă sau chiar absentă. Este vehiculată opinia care impune cicatrizarea lentă a endoteliului drept o problemă majoră a restenozei. Inițial aceste diferențe de calitate a stentului sunt neimportante, dar după numai 14 zile postintervenție se pot detecta celule musculare netede (CMN) pe stenturile neacoperite, ceea ce nu se produce pe *eluting*-stenturi. Această temporizare se datorează în parte și remediilor farmacologice eliberate de stent, care sunt nespecifice față de celulele musculare netede, dar care previn endotelizarea suprafeței stentului. Se pare că însăși polimerii *eluting*-stentului provoacă inflamația cronică, care încetinește epitelizarea.

O serie de exploratori în domeniu consideră că aplicarea *eluting*-stenturilor de primă generație trebuie să se limiteze doar la pacienții din grupurile de risc pentru dezvoltarea restenozei intrastent. Aceștia ar fi în primul rând bolnavii cu diabet zaharat, cu leziuni vasculare multiple, precum și cu alterarea arterelor de calibrul mic, apoi și persoanele tinere cu angină pectorală „de novo” pe fundalul unei leziuni monovasculare.

Din cele relatate reiese, că proliferarea neointimală este mecanismul de esență al restenozei intrastent și atunci, în tentativa de a controla acest proces, se impune cunoașterea și, eventual, descifrarea în cele mai mici detalii a mecanismelor celulare și moleculare care determină parametrii procesului de proliferare, precum și a factorilor ce o influențează.

#### Mecanismul molecular al restenozei

În linii mari vorbind, mecanismul restenozei intrastent se apreciază ca fiind răspunsul local la implantarea stentului, reacție care inițiază de fapt fenomenul restenozei. Procesul restenozei presupune concursul activ al câtorva fenomene firești ce declanșează postintervențional inflamația, migrarea celulelor musculare netede, proliferarea acestora și formarea de matrice extracelulară. S-a demonstrat că, practic la fiecare pacient are loc reacția de răspuns la lezarea peretelui arterial, deaceia pentru evaluarea restenozei în populațiile masive de pacienți se aplică indicatorii frecvenței cumulative de distribuire a variabilelor diametrului arterial minim sau procentul de stenoză a diametrului arterial.

Actualmente se coroborează următoarea interpretare a mecanismului de producere a restenozei. Traumatizarea peretelui arterial în timpul manevrei de dilatare provoacă lezarea endoteliului, ruperea membranei ce delimitează intima de medie și, uneori, lezarea stratului muscular al arterei. Descuamarea endoteliului și denudarea membranei bazale

provoacă mobilizarea trombocitelor și activarea lor la locul de alterare și în sectoarele adiacente de perete vascular. Deja după 20 sec trombocitele și leucocitele aderă la stratul subendotelial denudat. De altfel s-a consemnat că cu cât mai profundă este leziunea vasculară, cu atât mai frecvente sunt agregatele plachetare, care ajung să se aștearnă în mai multe straturi de trombocite [3]. Deja la a 10-a minută după deendotelizare se atinge densitatea numerică maximă a trombocitelor, nivel care va persista până la 24 de ore. Activarea în continuare a trombocitelor după contactul cu media produce agregarea acestora și formarea respectivă a trombului. În timpul procesului de agregare a trombocitelor se eliberează celule moleculare de semnalizare, care vor induce expresia receptorilor de pe suprafața celulară, aceștia urmând să se lege cu celulele inflamatorii circulante - factori de creștere și interleuchine, care la rândul-le activează proliferarea celulară. În acest proces se implică următorii factori de creștere: factorul de creștere a trombocitelor (FCT), care transformă factorul de creștere -  $\beta$  (TFR- $\beta$ ) și cele trei izoforme ale acestuia:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ , factorul de creștere a fibroblaștilor (FCF), factorul de creștere epidermală (FCE), factorul pseudoinsulinic de creștere (FCPI), precum și alți factori.

Semnificația fiziopatologică a diferitor mesageri și factori implicați în patogenia restenozei este reflectată în tab. 1.

Înșiși factorii de creștere persistă în formă activă un timp extrem de scurt. Perioada de semivie a formei active a factorului de transformare și creștere beta (TGF- $\beta$ ) determinată *in vivo* în plasmă, constituie doar  $2,7 \pm 0,4$  min. Această formă de TGF- $\beta$  în cursul primelor 30 min se leagă cu receptorii membranari ai CMN, inclavându-se în interiorul celulei, căreia îi va transmite un semnal mitogenetic. Receptorii liberi ai TGF- $\beta$  de pe suprafața miocitelor netede coronariene sunt blocați în acest interval și celula devine nonreceptivă pentru semnalele emise în continuare către citochină. Un detaliu esențial pentru interpretarea procesului de migrare și proliferare a celulelor endoteliale și a CMN este faptul că toți factorii de creștere posedă capacitatea de reacții încrucișate de conjugare.

Coordonarea în timp și spațiu a creșterii țesuturilor organismului în conformitate cu etapele ontogenetice se poate asigura anume prin așezarea unei anumite proporții de inhibitori și stimulatori ai proliferării celulare, precum și prin existența unei anumite sensibilități celulare la influențele exercitate de aceștia. Prin urmare, chiar atunci când se acționează asupra unui sau doi factori de creștere se poate atinge efectul pozitiv de suprimare a migrației și proliferării celulelor musculare netede.

Migrarea CMN se produce prin membrana elastică internă lezată către lumenul arterial. Inflamația aseptică care se produce pe locul leziunii vasculare, provoacă activarea macrofagilor, care se expun transformării, urmând să producă o matrice extracelulară și să prolifereze împreună cu miocitele netede în sensul lumenului vascular.

De menționat și un alt factor care se dezvoltă și intervine în paralel. Leziunea mecanică a arterei în timpul dilatării activează sistemul renină-angiotensină și favorizează eliberarea de angiotensină II (Ang II), care se implică activ în procesul de citogeneză. Există o concepție acceptată cum că descuamarea

parțială a endoteliului sub acțiunea Ang II poate fi reversibilă, iar antagoniștii receptorilor AT<sub>1</sub> pot preveni remodelarea patologică a peretelui vascular. S-a stabilit că restabilirea integrității peretelui arterial se inițiază în primele 48 de ore după traumatizare. Către acest moment în preparatele citologice din sectoarele de perete vascular lezat se pot remarca deja CMN în proces de proliferare și migrare. După 2 săptămâni de la inițierea proceselor de specificare și până la a 5-6-a lună de transformare a țesuturilor peretelui vascular are loc procesul de substituire a matricei extracelulare, eliberată de către macrofage și CMN, cu fibre de colagen și elastină. Aceasta rezultă cu remodelarea lumenului arterial, precum și cu diminuarea (sau lipsa creșterii compensatorii) parametrilor dinamici ai vasului. Utilizarea *eluting*-stenturilor a redus considerabil frecvența restenozelor coronariene, deși au rămas pe agendă problemele legate de proliferarea neointimei și trombozele tardive.

Dezvoltarea restenozelor este favorizată, însă, și de multe alte circumstanțe, dintre care cele mai importante ar fi caracterile maladiei de fundal: diabetul, angina instabilă, infarctul miocardic acut, restenoza arterei anterioară procedurii de angioplastie ș.a. Îngustarea repetată a vasului apare cel mai frecvent pe capătul proximal al ramului anterior interventricular al arterei coronare stângi, pe arterele de diametru mic, în ocluzia completă a arterei și în stenoza primară prelungită. Se cere a fi luată în calcul și maniera de realizare a angioplastiei transcutane (procentul înalt de restenoză reziduală după dilatarea cu balon, precum și diametrul mic al vasului.

În linii mari vorbind, restenoza intrastent, care survine după utilizarea stenturilor metalice sau a *eluting*-stenturilor implică 3 premise: **procedurale, parametrii calitativi ai instrumentarului** (ghidaj, stent, medicamente etc.) și, desigur, cele ce țin de **particularitățile clinice ale pacientului** (maladia de fond, factorii de risc, situația clinică, etc.).

Cu referire la premisele de procedură, constatăm că rezultatele studiilor prin utilizarea IVUS au demonstrat existența unor

inadvertențe mecanice sau acoperirea incompletă a leziunii, care pot condiționa restenoza intrastent. O ajustare mai adecvată a stentului cu leziunea vasului este posibilă prin IVUS.

O analiză prospectivă individualizează incidența mare a fracturilor de stent la pacienții cu restenoză, aceasta fiind notată la cote de până la 40%. Printre alți factori care se corelează cu riscul restenozelor se consideră și presiunea de umflare a balonului de expandare. Un alt moment care se implică în suportul cauzativ al restenozelor ar fi disrupția polimerului, spontană sau prin manipulare eronată, moment în care survine și denudarea totală sau uniformă a stentului cu polimer, ceea ce duce la eluția neadecvată a medicamentului. Tipul polimerului poate și el influența frecvența restenozelor și a trombozelor. Către polimerii *eluting*-stenturilor sunt adresate o serie de exigențe la conotația efectului antiinflamator, imunomodulator, de inhibiție a migrației celulare (în primul rând a CMN), antiproliferativ și de stimulare a reendotelizării. De asemenea este importantă doza și viteza distribuției locale. Totodată, un interes aparte prezintă natura carierului polimerului, care nu trebuie să amorseze tromboza, alergia, inactivarea polimerului etc.

În studiile Taxus II și SIRIUS se analizează restenoza în cadrul aplicării *eluting*-stenturilor, care sunt localizate marginal, mai exact la nivelul de acoperire incompletă a leziunii și *shifting*-ul țesutului în timpul implantării, care este un predictor independent al restenozelor intrastent.

Proliferarea neointimală masivă poate fi incitată și prin supraîntinderea vasului, prin leziunile intimei asociate cu ruptura laminei elastice interne a vasului, în timp ce se utilizează IVUS.

Cel de-al doilea bloc de premise (cauze) care pot condiționa apariția restenozelor intrastent derivă din parametrii instrumentelor utilizate: instrumentarul de ghidare spre locul de implant, parametrii inadecvați ai stentului, proprietățile medicamentului de eluție.

Tabelul 1

**Factorii antrenați în procesul de restenoză ce apare după angiografia transcutană**

Factorul	Efectul
Leucocite, granulocite • Factorii de creștere (PDGF, bFGF, FGF-α; TGF-β) • Leucotriene • Factorul de creștere (PDGF) Trombocitele sângelui periferic/trombocite trombasociate • Factorul de creștere (TGF-β1)	• Proliferarea CMN, stimularea excreției CMN dependente de proteine ale matricei extracelulare • Vasoconstricția • Agregarea trombocitară
• Serotonina • Serotonina, ADP (cofactorul trombinic) • Factorul de creștere (PDGF) • Tromboxanul A2	• Stimularea excreției CMN-dependente de proteine ale matricei extracelulare (colagen, proteoglicani) și inițierea procesului de migrare a CMN • Migrația CMN • Vasoconstricția • Agregarea trombocitară • Activarea leucocitelor, stimularea secreției de leucotriene, vasoconstricția, efectele de proagregare • Efecte antiagregative, vasodilatative
• Prostaciclina Traumatismul vascular/proliferarea celulelor endoteliale	• Proliferarea CMN • Inhibarea vasodilatării
• Factorul de creștere ( bFGF) • Diminuarea oxidului nitric • Factorii de creștere (bFGF, PDGF cofactor analogic angiotenzinei II) • Factorul de creștere (TGF-β) • Creșterea presiunii intravasculare locale și dilatarea peretelui vascular	• Proliferarea CMN • Stimularea excreției CMN-dependente de proteine ale matricei extracelulare • Activizarea proceselor de proliferare și migrație a CMN, creșterea sintezei de DNA, a <i>releasing</i> -factorilor de creștere



Astfel în cadrul unei analize comparative, efectuate prin intermediul trialurilor RDI s-a demonstrat că rata restenozei depinde de tipul *eluting*-stenturilor [4]. Rata restenozei, conform diverselor trialuri randomizate ISAR – STERIO1 este determinată și de grosimea stentului, geometria lui, de acoperirea și omogenitatea eliminării sau difuzării medicamentului din stent. Importă și proprietățile substanței de acoperire a stentului. Se examinează impactul unor asemenea factori ca eforturile și tensiunea din peretele vasului, gradul de siguranță extensivă radială și longitudinală a stentului, rigiditatea structurilor stentului, prolabarea țesutului vascular sau proeminențele dintre celulele stentului.

Contribuția medicamentului în prevenirea restenozei trebuie privită reieșind din patogenia restenozei, din mecanismul și ținta de acțiune a medicamentului aplicat pe stent. O abordare rațională prevede și creșterea rezistenței locale a sistemului de control al proliferării celulare și apoptozei, care urmează să diminueze intensitatea reacției inflamatorii sistemice la implantarea stentului. Interpretarea în profunzime a proceselor restenozei a sugerat testarea diferitor grupuri și clase de medicamente, ținta cărora ar fi diversele căi de inițiere și evoluție a restenozei, adică acțiunea asupra mecanismului patogenic. Astfel se aplică antiinflamatoare/imunomodulatoare; antiproliferative; inhibitori ai migrării celulare; promotori ai reendotelizării, precum și agenți ce combină aceste acțiuni (medicamente combinate).

Utilizarea locală a medicamentului eliminat dozat de către stent este foarte justificată, deoarece acțiunea acestuia se reduce strict la peretele vascular. Cinetica de eluție și dozarea remediei sunt extrem de importante, astfel ca după cel puțin 3 săptămâni după implantarea stentului să se poată reuși blocarea cascadei de reacții biologice care conduc la restenoză. Dar aceasta face ca doza de preparat pentru distribuție locală să fie previzibilă, ca de altfel și concentrația acestuia în perimetrul stentului. Medicamentul utilizat va trebui să posedă un spectru cât mai larg de acțiune și să aibă un profil complex de inofensivitate locală și sistemică.

Sunt importante și calitățile structurale și reactive ale materialului de confecționare a transportatorului (cărăușului) de medicament. De aceea s-au luat în calcul mai mulți parametri calitativi și operaționali pe care îi deține acesta:

- să fie antiinflamator, antiproliferativ, atrombogenic, antialergic, cu proprietăți de vindecare;
- important este și ca eluția medicamentului să fie predictibilă ca doză, viteză și durată, iar cărăușul și materialul de confecționare a acestuia să nu altereze activitatea medicamentului;
- învelirea cu fosforilcoline biodegradabile sau stenturi cu micropori, cu rezervoare etc.

O altă modalitate de a evita complicațiile ar fi utilizarea substanțelor de acoperire a stentului care să fie compatibile biologic cu țesutul uman și care să favorizeze vindecarea peretelui vascular. Un alt succes al tehnologiilor de acest gen se consideră stenturile biodegradabile (biorezorbitive), dar avantajele și limitările acestora sunt probleme ce-și caută încă soluția.

Se poate conchide pentru eficiența preventivă a diferitor remedii eliminate local că importă atât doza, cât și cinetica

eluting-ului, care și ele la rândul-le sunt influențate de caracterul leziunii, particularitățile pacientului, platforma stentului și prezența polimerului.

#### **Impactul particularităților individuale (clinice) ale pacientului**

Statutul de diabetic (în special dependent de insulină), dacă nu coexistă și alți factori de risc cardiovascular, este asociat cu restenoza ce poate surveni atât după angioplastia cu balon, cât și după implantul de stent metalic sau *eluting*-stenturi, fiind definită de disfuncția endotelială, dereglarea factorilor de creștere, agresivitatea plachetară și insulinorezistență. La diabetici proliferarea neointimală este diversă în funcție de tipul I, tipul II de insulinorezistență. Bolnavii diabetici, în special cei ce urmează insulină au, comparativ cu non diabeticii o reacție diminuată la agenții antitrombotici, inclusiv la clopidogrel. Cum să fie diminuate riscurile definite de reacția imprevizibilă la antiplachetare și cum să se eficientizeze terapia antitrombotică – acestea sunt niște aspecte care se cercetează minuțios.

La pacienții cu DZ tipul II, rata restenozei intrastent a fost semnificativ mai înaltă și se corelează autentic cu elevarea nivelului seric al lipoproteinei (a), iar fenotipul apo-(a), se estimează drept un predictor al restenozei [5]. Rata restenozei la pacienții cu DZ pe perioada de 5 luni de urmărire postimplant, stabilită de M. Kitoga și colab. (2008), este de circa 11%, aceasta fiind dependentă de sexul masculin, diametrul stentului și nu a fost influențată de medicamentul aplicat cu scop de reglare a procesului protrombotic și proinflamator: sirolimus sau paclitaxel [6].

O metaanaliză ce avea ca scop testarea comparată a *eluting*-stenturilor cu cele neacoperite a relevat faptul, că la bolnavii cu diabet ca și la cei non diabetici *eluting*-stenturile (în special cele ce eluează Sirolimus) sunt preferabile stenturilor neacoperite. Studiul randomizat SCORPIUS, care s-a realizat doar pe bolnavii diabetici a relevat că după aplicarea *eluting*-stenturilor, apare mai rar necesitatea procedurii de revascularizare și de manevra stent în stent.

Sindromul coronarian acut este de asemenea o situație clinică care poate favoriza procesul de restenoză prin statutul inflamator, activarea colagenului, disfuncția endotelială și remodelarea *per se* a arterelor coronariene.

Reactivitatea imună periclitată, asociată cu infiltrarea celulelor sangvine de asemenea se impune drept un factor cauzal al restenozei.

Inflamația circumferențiară granulomatoasă este repercusiunea unui răspuns imun alergic exagerat, care implică acțiunea macrofagilor, limfocitelor, eozinofilelor și a granulocitelor. Infiltrarea acestor celule în spațiul subendotelial determină formarea fibrinei și depozitarea acestei proteine în structura neointimii, precum și în media musculară, fapt ce rezultă în micșorarea complianței coronariene [7, 8]. De menționat că creșterea nivelului circulant al anticorpilor către Heat-Shock-Protein-27, markerul răspunsului imun-alergic, se constată deja după 24 de ore de la momentul implantării stentului și se corelează pozitiv cu majorarea conținutului sanguin al proteinei C reactive, markerul inflamației, disfuncției endoteliale și trombozei intrastent [9]. La această

conotație se anunță important efectul benefic antiinflamator și imunosupresor al glucocorticoizilor asupra ratei restenozei [10]. S. Kang și colab. (2011) au demonstrat că nu numai dimensiunea stentului, dar și activitatea procesului imunoalergic și inflamator determină tempoul și gradul de evoluție a restenozei intrastent [11].

Printre premisele ce țin de pacient sunt de consemnat **factorii genetici** – moment sugerat de distribuția biomodală a procesului restenotic de recurență la diferiți pacienți, prevalența mică a restenozei în China. În acest sens au fost analizate ca implicare o serie de polimorfisme genetice.

Mai multe studii au demonstrat evidențe clare referitor la importanța diagnostică și prognostică a markerilor genetici în restenoză.

Pe un lot de 730 de pacienți expuși angioplastiei cu balon H. Horibe și colab. (2004) au constatat prezența restenozei în circa 36% cazuri [12]. La pacienții cu RIS s-au individualizat diferite tipuri de polimorfism genetic, printre care merită atenție gena NADH/NADPH-oxidazei, gena de control a trombomodulinei, iar la femei în special gena de sinteză a proteinei ce leagă acizii grași. Polimorfismul acestor gene s-a asociat cu hipercolesterolemia, hiperuricemia, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. Autorii au demonstrat de asemenea că impactul polimorfismului genetic asupra riscului restenozei se manifestă independent de acțiunea factorilor de risc pentru afecțiunile coronariene. M. Oguri și colab. (2007) au demonstrat corelarea semnificativă a polimorfismului genei pentru sinteza colagenazei-MMP9, enzima matricei extracelulare [13]. Potrivit datelor relatate de către W. Koch și colab (2001) polimorfismul genei față de markerul CD18 al leucocitelor, dimpotrivă, se asociază cu reducerea riscului la restenoză intrastent [14]. Observațiile publicate recent de către E. Miranda-Malpica și colab. (2008) confirmă polimorfismul genei IL-1B drept un marker genetic al riscului de RIS, fapt ce vine în acord cu conceptul ce vizează rolul citokinelor în răspunsul inflamator ce declanșează modificări propice evoluției restenozei [15]. Polimorfismul genei HO-1 (heme-oxigenaza-1) este decelat a fi în corelare concludentă cu dezvoltarea restenozei, întrucât se manifestă prin diminuarea cantitativă a oxidului de carbon, care are efect antiproliferativ și antiinflamator [16]. Polimorfismul genei markerului proinflamator de bază, TNF-alpha este validat pertinent în cadrul evoluției RIS, iar polimorfismul genei IL-10, markerul antinflamator, din contra, se impune prin reducerea riscului de restenoză intrastent [17]. Polimorfismul genei receptorului chemokinic de recrutare a leucocitelor în zona de leziune coronariană (Fractalkine), condiționează un risc sporit de RIS pe fundalul activării răspunsului inflamator [18]. Polimorfismul genei ce reglează expresia ECA se corelează veritabil cu rata restenozei intrastent, fapt ce confirmă rolul Ang II în procesul de formare și proliferare a neointimii [19]. Defectul genetic al sintezei unui factor important de control al proliferării miocitelor netede vasculare și a leucocitelor – inhibitorul p27-kip-1 – se manifestă prin creșterea considerabilă a riscului restenozei intrastent, iar la pacienții cu polimorfismul genei respective, dimpotrivă, acesta se anunță la cote diminuate [20].

De menționat rolul aparte al factorilor inflamatori în mecanismul restenozei. Procesul inflamator care apare în perimetrul stentului are mai multe cauze, adică atât pe cele ce țin de reactivitatea terenului organic, de proprietățile instrumentarului și medicamentelor livrate, de calitatea executării procedurii (deci de abilitatea operatorului), cât și de o serie de alți factori, inclusiv necunoscuți.

Deja la 10-15 min după implantul de stent se remarcă primele semne ale reacției inflamatorii locale – activarea leucocitelor. Cercetarea țesuturilor prelevate din segmentul restenozat în timpul examenului necropsic a confirmat prezența componentei inflamatorii în reacția arterială la prezența stentului, care denotă relația dintre lezarea mediei, inflamație și restenoza survenită. Observațiile respective se confirmă de rezultatele experimentelor pe animale, la care prin administrarea de antiinflamatoare pentru blocarea reacției inflamatorii generate de lezarea vasului dilatat cu balonul se reușea diminuarea îngroșării neointimale tardive. Lansarea masivă locală de celule inflamatorii, indusă de implantarea stentului, declanșează reacția inflamatorie de sistem care intervine deja la câteva ore postimplant. Dar pentru dezvoltarea restenozei importă intensitatea și persistența reacției inflamatorii locale, precum și intensitatea și durata reacției inflamatorii sistemice, care la rândul-i poate potența efectele inflamației locale.

Prin urmare, se poate conchide că inflamația și contribuția acesteia la proliferarea neointimală și restenoză se relaționează cu magnitudinea și persistența inflamației. Nivelurile circulante ale markerilor proinflamatori (citochinele, proteina C reactivă) se corelează cu riscul și severitatea restenozei, iar eficacitatea *eluting*-stenturilor este strâns dependentă de efectul antiinflamator al remediei livrat.

Rezumăm prin a afirma că, indiferent de succesele realizate în descifrarea anumitor verigi ce concură la reobturarea vasului stentat, posibilitatea de a corobora întreg blocul de factori ce concură și de a prezice riscul de restenoză este o sarcină greu de realizat la cei mai mulți dintre pacienți.

### Bibliografie

1. Assali A. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol.* 2006;98(6):729-733.
2. Mehran R. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999;100:1872-1878.
3. Luscher T, Steffel J, Eberli F, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115:1051-1058.
4. Kandzari D, Leon W, Turco M, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stent in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2440-2447.
5. Gazzaruso C, Garzanitib A, Falconec C, et al. Lipoprotein (a), apolipoprotein (a) polymorphism and restenosis after intracoronary stent placement in Type 2 diabetic patients. *J of Diabetes and its Complications.* 2003;17(3):135-140.
6. Kitoga M, Pasquet A, Preumont V, et al. Coronary in-stent restenosis in diabetic patients after implantation of sirolimus or paclitaxel drug-eluting coronary stents. *Diabetes and Metabolism.* 2008;34(1):62-67.
7. Moohebat M, Falsoleiman H, Dehghani M, et al. Serum inflammatory and immune marker response after bare-metal or drug-eluting stent implantation following percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2011;62(2):184-190.
8. Wilson G, Nakazawa G, Schwartz R, et al. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus and paclitaxel eluting stents in

- porcine coronary arteries. *Circulation*. 2009;120:141-149.
9. Niccoli G, Montone R, Ferrante G, et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1783-1793.
  10. Jimenez-Valero S, Moreno R, Sanchez-Recalde A, et al. Review: Avoiding restenosis: is there a role for glucocorticoids in the drug-eluting stent era? *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008;2(3):137-146.
  11. Kang S, Mintz G, Park D, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):9-14.
  12. Horibe H, Yamada Y, Ichihara S, et al. Genetic risk for restenosis after coronary ballon angioplasty. *Atherosclerosis*. 2004;174(1):181-187.
  13. Oguri M, Kato K, Hibino T, et al. Genetic risk for restenosis after coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e172-e178.
  14. Koch W, Böttiger C, Mehilli J, et al. Association of a CD18 gene polymorphism with a reduced risk of restenosis after coronary stenting. *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(10):1120-1124.
  15. Miranda-Malpica E, Martínez-Ríos M, Fragoso J, et al. The interleukin 1B-511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Human Immunology*. 2008;69(2):116-121.
  16. Gulesserian T, Wenzel C, Endler G, et al. Clinical restenosis after coronary stent implantation is associated with the heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and the heme oxygenase-1 +99G/C variant. *Clinical Chemistry*. 2005;51(9):1661-1665.
  17. Martínez-Ríos M, Peña-Duque M, Fragoso J, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 promoter polymorphisms in Mexican patients with restenosis after coronary stenting. *Biochemical Genetics*. 2009;47(9-10):707-716.
  18. Niessner A, Wagner O, Wojta J, et al. Fractalkine receptor polymorphisms V249I and T280M as genetic risk factor for restenosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(6):1251-1256.
  19. Gürlek A, Güleç S, Karabulut H, et al. Relation between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and restenosis after coronary stenting. *J of Cardiovascular Risk*. 2000;7(6):403-407.
  20. Van Tiel M, Bonta P, Rittersma S, et al. P27kip1-838C. A single nucleotide polymorphism is associated with restenosis risk after coronary stenting and modulates p27kip1 promoter activity. *Circulation*. 2009;120(8):669-676.

Corresponding author  
**Popovici Ion, M. D., Ph. D., Associate Researcher**  
 Department of Interventional Cardiology  
 Institute of Cardiology  
 20/1, N. Testemitanu Street  
 Chisinau, Republic of Moldova  
 Telephone: +37322 727511  
 E-mail: ipopovici@mail.ru

Manuscript received February 21, 2011; revised April 04, 2011

## CLINICAL CASES

### Dislocarea atlanto-axială ireductibilă. Tratament în două etape prin abord direct endoscopic transoral și stabilizare posterioară internă

A. Bodi, I. Gherman, I. Dacin, M. Jardan

Catedra Neurochirurgie, USMF „Nicolae Testemitanu”  
 Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

#### Irreducible Anterior Atlantoaxial Dislocation. Two-Stage Treatment via Direct Transoral Endoscopic Approach and Posterior Internal Stabilization

Irreducible atlanto-axial dislocation with ventral spinal cord compression is difficult to treat. Traction is not uniformly successful at either reducing the dislocation or decompressing the spinal cord. Direct anterior decompression of the spinal cord may be necessary, in addition to the need for surgical stabilization of the upper cervical spine. Numerous methods have been described for surgical stabilization following transoral decompression, which generally require a second-stage posterior instrumentation and fusion procedure. Complication rates remain noteworthy for any of these strategies.

**Key words:** atlantoaxial dislocation, internal fixation, transoral, subluxation.

#### Передняя атлanto-аксиальная дислокация. Двухэтапное лечение посредством трансфарингеального эндоскопического доступа с последующим окципитоспондилодезом

Атлanto-аксиальные дислокации – травматические смещения между атлантом и аксисом, делятся на передние, задние и боковые. Передние дислокации атланта, в свою очередь, подразделяются на чреззубовидные и чрезлигаментарные. Учитывая частое несрастание таких переломов и опасность вторичных смещений атланта, в последнее время многие отдают предпочтение оперативному вправлению вывиха с последующим окципитоспондилодезом или атлanto-аксиальным спондилодезом. Во многих случаях наблюдается надобность прямой передней декомпрессии посредством трансфарингеального доступа и стабилизации верхнего отдела позвоночника. Вне зависимости от выбранного типа лечения, вероятность осложнений остается высокой.

**Ключевые слова:** атлanto-аксиальная дислокация, окципитоспондилодез, трансфарингеальный, спондилодез, чреззубовидный вывих.

### Introducere

Dislocarea atlanto-axială ireductibilă (DAAI), însoțită de compresiunea medulară ventrală, reprezintă o problemă chirurgicală dificilă. În cazul în care repoziția preoperatorie nu este posibilă prin intermediul tracției scheletale, trebuie examinată posibilitatea decompresiei directe anterioare a măduvei spinării prin abord transoral sau extrafaringeal. Coloana cervicală superioară va necesita apoi o altă intervenție de fuziune pentru a asigura stabilitatea în segmentul operat. Prezentăm cazul unui pacient de 37 de ani, cu mielopatie cervicală superioară progresivă, cauzată de compresiunea medulară ventrală în urma unui katraumatism vechi, însoțit de fractura odontoidului tip II și de o consolidare în poziție patologică. Datele anamnezice, investigațiile, tratamentul pacientului și rezultatele sunt expuse mai jos. Pacientul prezintă un tablou neobișnuit prin istoricul de traumatisme repetate și evoluția posttraumatică și postoperatorie deosebită.

### Observație clinică

Pacientul P, 37 de ani, a fost internat cu acuze la slăbiciuni exprimate în mâini și picioare, vertijuri exprimate, evoluție în „drop – atacuri” cu pierderi de echilibru și căderi repetate. La internare pacientul se deplasează problematic, cu ajutorul căruciorului cu frână de mână. În timpul atacurilor tranzitorii menționează sporirea bruscă a slăbiciunii în picioare, vertijuri exprimate, grețuri.

### Istoric

În anul 2001, cu 8 ani înainte de adresarea actuală, pacientul a suportat un traumatism cervical prin plonjare în iaz. La acel moment a fost înregistrată o tetrapareză adâncă care s-a rezolvat complet în 3 luni de zile. A fost efectuată radi-

ografia porțiunii cervicale a coloanei vertebrale (fig. 1), care a pus în evidență o fractură de odontoid, tip II cu dislocare. S-a adoptat, însă, o tactică conservativă cu purtarea corsetului cranio-cervical ghipsat, timp de 3 luni de zile.

După recuperare pacientul s-a reîntors în câmpul muncii, la construcție, fără careva restricții subiective. În anul 2005, însă, suportă un katraumatism grav, prin cădere de la etajul 5 al edificiului în construcție, unde lucra. În urma complexului de investigații efectuat s-a depistat o contuzie cerebrală de gravitate medie, fractură deschisă a brațului, fractură os ischiatic bilateral, fractură a coastelor IV-VI din dreapta cu pneumo-hidrotorax, contuzie a organelor abdominale cu hemoragie intraabdominală, ruptură a mezoului intestinului subțire, laringită edematoasă. A fost efectuată radiografia porțiunii cervicale a coloanei vertebrale (fig. 2), care a înregistrat prezența unei fracturi de odontoid C2 deja consolidate patologic. Pacientul și-a revenit aproape complet în 6 luni de zile și s-a întors la locul de muncă, la construcții.

Starea generală s-a agravat în iunie 2009, când pentru prima dată a făcut o criză de tahicardie, urmată apoi de bradicardie, și însoțită de vertijuri exprimate, slăbiciuni în mâini și picioare, imposibilitate de a merge. Primul puseu a durat 2 ore, după care și-a revenit parțial. Peste o săptămână s-a instalat o pareză moderată permanentă în piciorul stâng, iar peste 2 zile – și în piciorul drept. Peste o zi au slăbit mâinile și a apărut o hiperestezie cutanată occipitală foarte exprimată.

Examenul clinico-neurologic a pus în evidență o tetrapareză flască, exprimată mai mult în picioare, hiperestezie în segmentele C1 și C2 bilateral, vertijuri cu evoluție în pusee, tulburări severe de mers și autodeservire.

A fost inițiat un protocol minuțios de investigații paraclinice. Inițial a fost efectuată radiografia funcțională cervicală

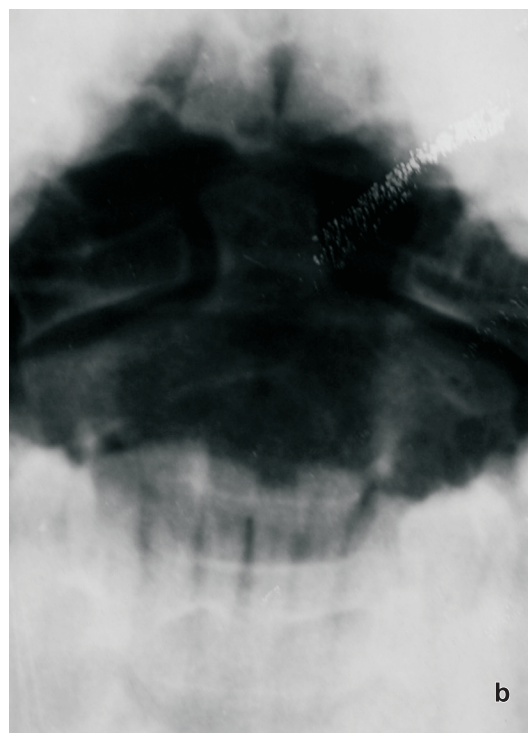


Fig. 1. Radiografie a regiunii cervicale a coloanei vertebrale: (a) proiecție laterală și (b) proiecție transorală (2001).



**Fig. 2. Radiografie laterală a regiunii cervicale a coloanei vertebrale (2005) – consolidare patologică.**

pentru a pune în evidență dinamica îngustării canalului medular. Rezultatul examenului radiologic a arătat lipsa modificărilor diametrului sagital al canalului spinal la nivelul C2 în timpul flexiei și extensiei capului (fig. 3).

A fost efectuată IRM cervicală care a pus în evidență gradul de îngustare a canalului medular și prezența unui focar de mielomalacie în dreptul compresiunii (fig. 4).

Tomografia computerizată a confirmat compresiunea medulară ventrală de către corpul C2 și îngustarea canalului spinal la acest nivel (fig. 5).

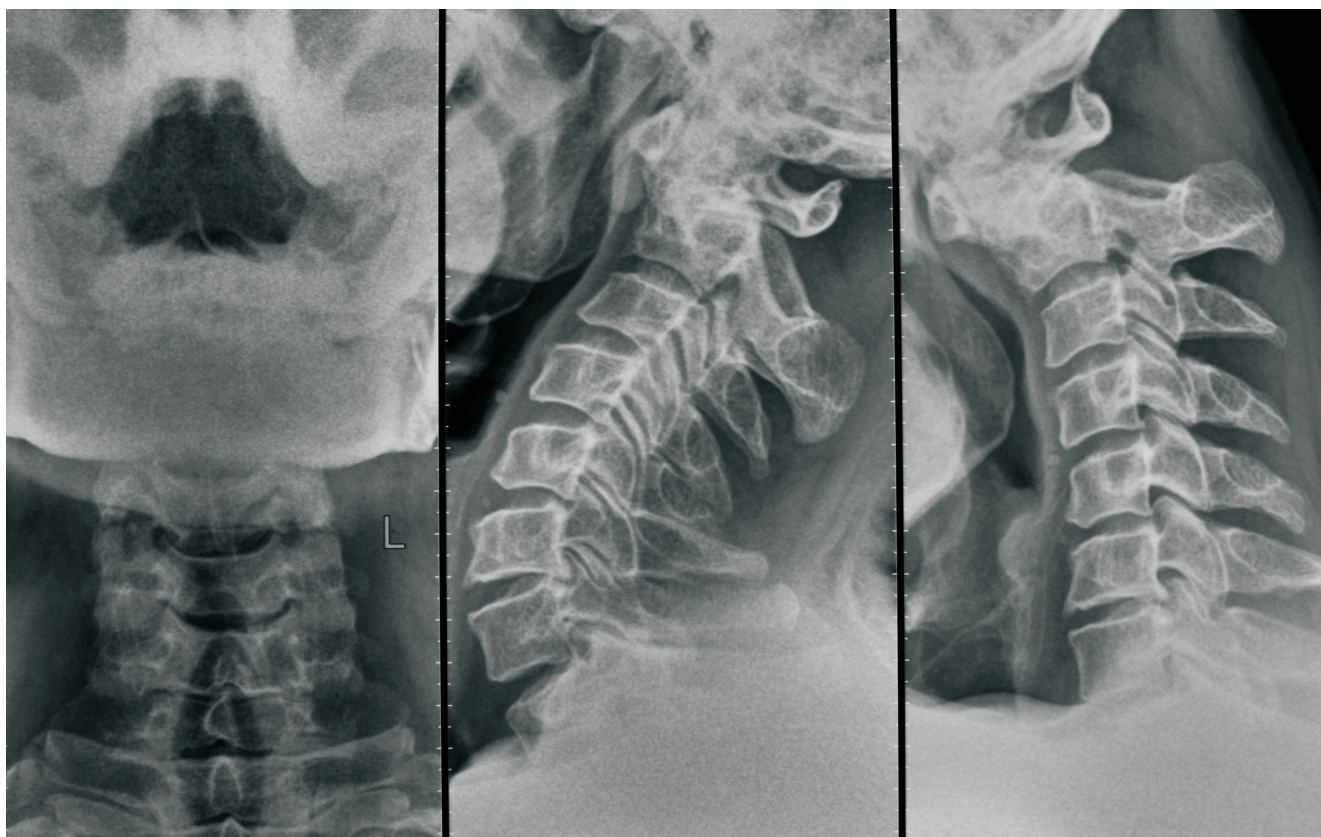
Pentru evaluarea rapoartelor vertebro-vasculare s-a efectuat CT-angiografia. Examenul a pus în evidență îngustarea severă a a. vertebrale din dreapta și un traiect deformat al arterei din cauza dislocării existente, ceea ce a condiționat prezența clinică a „drop – atacurilor” (fig. 6).

A fost efectuată examinarea electrofiziologică care a pus în evidență semne de suferință medulară în segmentul cervical superior (fig. 7).

După completarea setului preoperator de investigații, s-a decis efectuarea reducerii dislocării atlanto-axiale în 2 etape. În prima etapă urma să fie efectuată odontoidectomia directă transorală endoscopică cu mobilizarea și reducerea atlanto-axială. Postoperator pacientul urma să poarte sistemul de tracție cervicală automată „BAM” pentru prevenirea mobilității în segmentul operat C1-C2. Peste câteva zile urma să fie efectuată a doua etapă – stabilizarea posterioară internă C1-C2 cu autogrefă din creasta iliacă și osteosinteza cu sârmă din tantal.

#### **Etapa I. Abordul direct transoral endoscopic. Tehnică operatorie**

Pacientul a fost plasat în poziție supinată, cu sistemul BAM fixat în poziție neutră pentru a exclude mobilitatea în segmentul cervical. Deoarece s-a presupus că perioada postoperatorie poate



**Fig. 3. Radiografia funcțională cervicală (2009) – lipsa reducerii fracturii de odontoid.**

să se complice cu edemul limbii și al palatului moale, cauzate de compresiunea de către retractorul automat lingual, s-a decis realizarea traheotomiei pentru un control adecvat intraoperator și postoperator al aerației. S-a inițiat monitoringul neurofiziologic intraoperator și anestezia generală. Pentru controlul poziției a fost utilizată fluoroscopia intraoperatorie (fig. 8).



Fig. 4. RMN cervical care indică non-fuziunea odontoidului (1), îngustarea canalului medular (2) și mielomalacia locală (3).

Orofaringele a fost tamponat cu meșe de tifon pentru a exclude scurgerea sângelui și a lichidelor de lavaj în trahee și esofag. Cavitatea bucală a fost prelucrată cu sol. Betadină orală, iar pentru profilaxie antiinfecțioasă s-a administrat 1,0 g de Cefazolină care a fost administrată la fiecare 3 ore în timpul operației. Câmpul operator a fost delimitat pentru a lăsa acces liber la cavitatea bucală și nas. A fost aplicat retractorul automat Davis-Boyle pentru a menține cavitatea bucală deschisă. Retractorul lingual a fost eliberat la fiecare 30 de minute pentru a reduce edemul postoperator al limbii.

Palatul moale și peretele posterior al faringelui au fost infiltrate cu sol. Lidocaină 0,5% amestecată cu sol. Epinefrină 1/100000. În cavitatea nazală a fost introdus un tub de silicon scos afară prin nara dreaptă. De capătul proximal al tubului a fost ligaturată uvula, iar după ligaturare tubul a fost retras superior înspre nasofaringe, mobilizând după sine uvula, pilierii și palatul moale. Tubul nazal a fost fixat la ieșirea din nas. În așa mod s-a obținut o expunere excelentă a nasofaringelui superior.

Pentru vizualizare și iluminare în cavitatea bucală a fost amplasat endoscopul angular de 4 mm, unghi de vedere 0 grade, Karl Storz, Germania. Sub control endoscopic pe monitor s-a efectuat o incizie pe linia mediană, de la baza clivusului până la porțiunea superioară a vertebrei cervicale C3. Lungimea inciziei și poziția lamei bisturii au fost controlate fluoroscopic. După incizia mucoasei s-a efectuat expoziția subperiostală a musculaturii prevertebrale și retrofaringeale cu ajutorul coagulatorului monopolar. Este importantă limitarea expoziției laterale cu 15 mm de la linia mediană, pentru a preveni leziunea structurilor importante situate lateral – a. vertebrală la C1-C2, trompele Eustache, n. hipoglos. Apoi, sub control fluoroscopic a fost efectuată drilarea arcului anterior C1 și a bazei clivusului în așa mod ca să se expună baza odontoidului fracturat și însăși odontoidul. Intraoperator a fost depistată o abundență de țesut conjunctiv între arcul C1 și baza dintelui fracturat, dar și împrejurul odontoidului. Acest

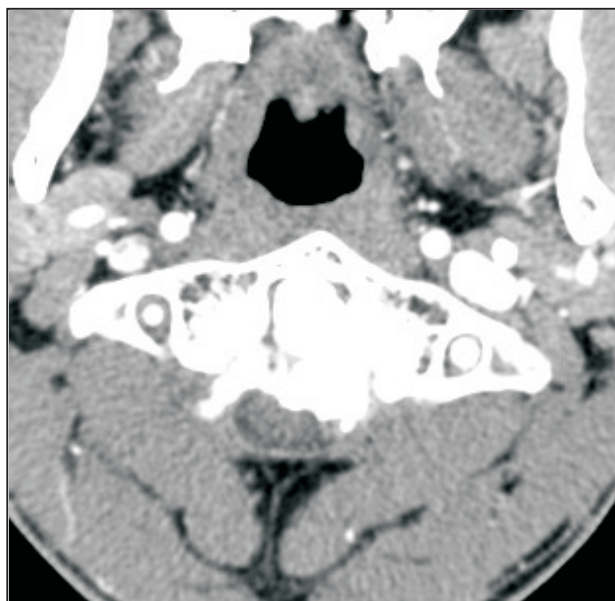
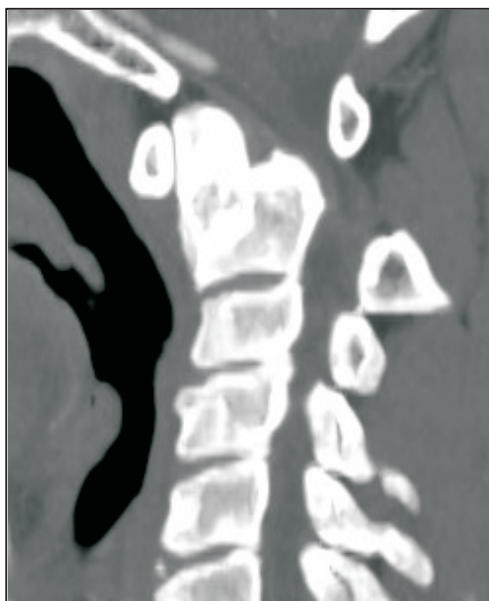
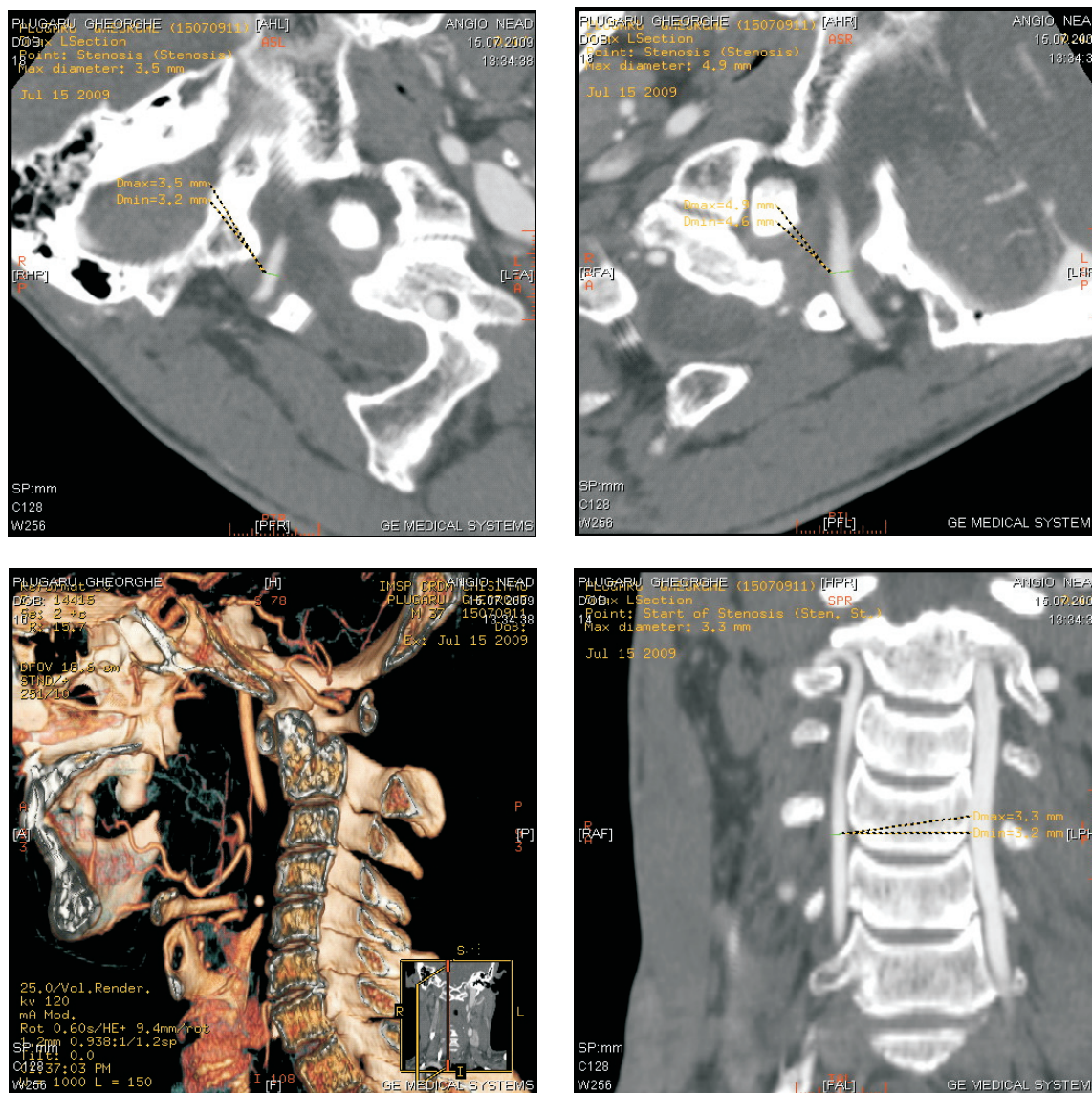
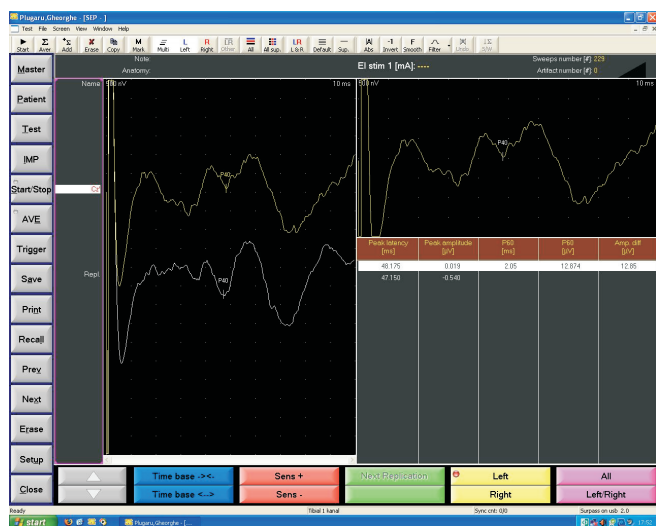


Fig. 5. Tomografia computerizată (CT) a regiunii cervicale.

## CLINICAL CASES



**Fig. 6. CT-angiografia segmentului cranio-cervical cu reconstrucție tridimensională.**



**Fig. 7. Examen electrofizologic.**

țesut a fost înlăturat cu ajutorul forcepsului, ciupitoarelor și coagulatoarelor. Apoi a fost identificat odontoidul, care a fost înlăturat prin drilare, chiuretaj și ciupire. După înlăturarea odontoidului fracturat s-a drilat baza corpului C2 până când s-a identificat *dura mater*, care pulsa. Volumul decompresiunii a fost controlat fluoroscopic. Hemoragia epidurală a fost controlată cu ajutorul coagulării bipolare și a meșelor de Surgical. Leziuni ale *dura mater* cu scurgeri de LCR nu au fost identificate.

După încheierea decompresiunii anterioare, s-a suturat musculatura faringeală și mucoasa cu material de sutură rezorbabil Vicril 3/0. A fost plasată sonda nazală pentru alimentație. Retractorul bucal automat a fost înlăturat, iar pe limbă s-a aplicat unguent cu hidrocortizon. Pacientul a fost lăsat în tracție cranio-spinală ușoară, monitorizată fluoroscopic, în aparatul „BAM”.

Respirația prin traheostomie a fost menținută timp de 48 de ore, după care a cedat edemul limbii, slab exprimat, de altfel. Tubul endonazal de alimentație a fost aplicat timp de 5 zile. În perioada postoperatorie pacientul nu a manifestat



Fig. 8. Set-up-ul preoperator.

înrăutățirea semnelor neurologice. Plaga oro-faringeală s-a cicatrizat primar. A sporit ușor forța musculară în picioare.

Luând în considerație evoluția pozitivă postoperatorie, peste 7 zile după prima etapă s-a decis de a interveni repetat pentru a efectua stabilizarea segmentului cervical C1-C2 din posterior.

**Etapă II. Stabilizarea, fortificată cu autogrefă din aripa iliacă, a segmentului atlanto-axial din posterior, prin fuziune între arcul posterior C1 și lamina C2**

Pacientul a fost operat în poziție pe abdomen. Capul a fost fixat în fixatorul BAM. Intervenția a decurs, ca și în prima etapă, sub monitoring electrofiziologic.

Planificarea preoperatorie a abordului a fost efectuată, utilizând fluoroscopia intraoperatorie. Operația a decurs în două etape: 1. Prelevarea autogrefei din aripa iliacă anterioară, după care pacientul a fost întors pe abdomen cu capul fixat în BAM și efectuată etapa 2. Fuziunea intervertebrală internă C1-C2 (fig. 9, 10).

A fost înregistrată o evoluție postoperatorie fără complicații. Pacientul a fost ridicat în picioare la a 5-a zi după operație, aplicându-i-se guler cervical. Plaga retrocervicală s-a cicatrizat primar.

Înainte de mobilizare a fost efectuată CT a regiunii cra-

nio-cervicale, care a pus în evidență rezultatul ambelor etape operatorii (fig. 11).

Peste 3 luni postoperator pacientul a fost capabil să urce scările la etajul 3 fără ajutor, s-au sistat „drop – atacurile”. Pacientul a fost apt să efectueze lucrări simple prin casă și să se îngrijească.

După 7 luni de evoluție postoperatorie bună, pacientul a suportat un accident prin lunecare și cădere de la propria înălțime, lovindu-se cu fruntea de un obstacol. Imediat după traumă s-a instalat tetraplegia, care a evoluat în 2 zile în tetrapareză adâncă. În această stare pacientul a fost internat pentru a 3 oară.

În urma investigațiilor efectuate s-a constatat prezența dislocării atlanto-axiale posttraumatice și ruperea sârmei de tantal cu dislocarea transplantului de aripă iliacă și compresia măduvei la nivel cervical superior. Pentru recalibrarea canalului și realinierea cranio-cervicală s-a decis efectuarea fuziunii occipito-cervicale cu plăci de titan și cârlige.

Pacientul a suportat intervenția satisfăcător. După operație s-a înregistrat o evoluție pozitivă neurologică progresivă, iar după 5 luni de zile pacientul a recuperat deficitul neurologic în volum de 90%.

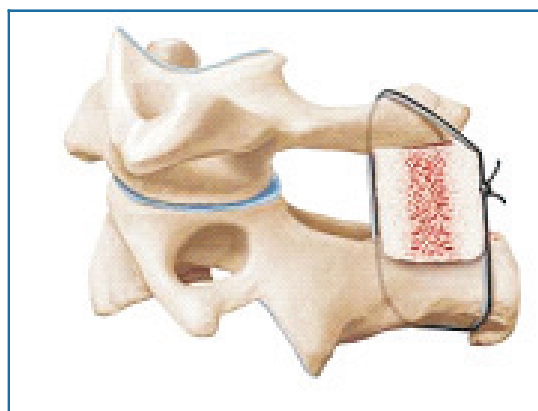
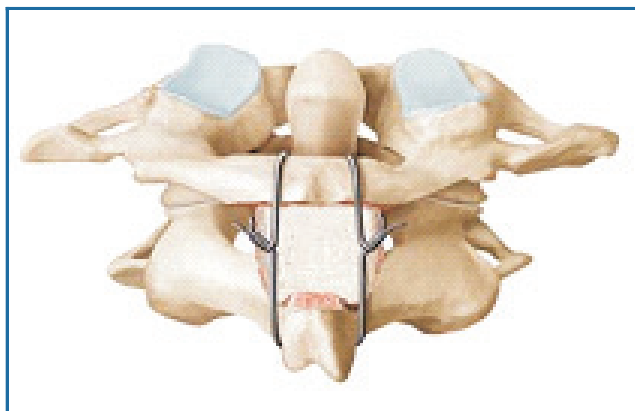


Fig. 9. Schema fuziunii intervertebrale interne cu autogrefă și sârmă de tantal.





Fig. 10. Imagini intraoperatorii: a. monitoring electrofiziologic; b. locul de prelevare a autogrefei; c. poziția pe masa de operație cu capul fixat în BAM; d. fluoroscopie intraoperatorie care confirmă poziția autogrefei, fixată cu sârmă de tantal.



Fig. 11. CT postoperator. Se vizualizează corpul C2 drilat și lipsa odontoidului, defectul în arcul anterior C1, lărgirea canalului vertebral, prezența autogrefei fixate cu sârmă de tantal.

### Discuții

Tradițional, instabilitățile cranio-vertebrale erau tratate prin aborduri posterioare. Dislocările anterioare cu compresie medulară reprezintă o problemă chirurgicală dificilă. Procedurile chirurgicale anterioare trebuie să asigure o decompresiune medulară adecvată, însă aceste proceduri sunt însoțite de o morbiditate și mortalitate înaltă

și nu întotdeauna asigură o reducere adecvată a luxației. În circumstanțele date este nevoie de o revizuire a atitudinii chirurgicale a abordurilor anterioare spre aplicarea unor tehnici de decompresiune anterioară directă, combinate cu fuziune posterioară.

Abordul transoral asigură o expoziție excelentă a segmentelor C1 și C2 și permite o decompresiune medulară



Fig. 12. Examenul CT cu reconstrucție 3D postoperator – Sistemul de fuziune occipito-cervicală (a); Pacientul după 6 luni postoperator, capabil să ridice 3 etaje fără ajutor (b).

adecvată, înlăturarea capsulei atlanto-axiale, a cicatricelor și a osteofitelor locale.

În cazul în care reducția a fost obținută, au fost descrise tehnici care permit stabilizarea anterioară din aceeași sesiune anestezio-logică, însă majoritatea tehnicilor necesită fuziune posterioară.

Dacă reducția atlanto-axială nu poate fi obținută preoperator sau intraoperator prin tracție, se recurge, de obicei, la fuziuni posterioare care implică occipitul. Cu toate că aceste proceduri implică timp operator sporit, morbiditate postoperatorie mare și anumite riscuri operatorii, această intervenție este singura soluție pentru acești pacienți. Literatura de specialitate conține relații recente referitoare la tehnicile anterioare într-o etapă de fixare C1-C2 cu plăci și șuruburi.

### Concluzii

Analizând acest caz, în special evoluția posttraumatică și postoperatorie, particularitățile intraoperatorii, s-au conturat câteva concluzii:

- Pacienții cu fracturi de odontoid C2 tip II, trebuie operați în perioada acută, chiar dacă nu au deficit neurologic la momentul internării (conform datelor literaturii, rata non-fuziunii fracturilor de odontoid depășește 40%, chiar și în condiții ideale de stabilizare cu corset sau guler).
- Dislocările atlanto-axiale pot fi operate și în perioada îndepărtată cu rezultate bune.
- Metoda endoscopică transorală asigură un spațiu chirurgical bine iluminat și excelent vizualizat.
- Abordurile anterioare spre joncțiunea cranio-vertebrală trebuie realizate cu monitoring electrofiziologic, pentru a asigura un rezultat funcțional postoperator bun.
- Alte indicații pentru decompresia transorală pot fi – malformații ale joncțiunii cranio-cervicale, tu-

mori ale regiunii cranio-vertebrale anterioare, afectarea reumatică a segmentului cervical.

### Bibliografie

1. Schmelzle R, Harms J, Stoltze D. Osteosynthesen im occipito-cervicalem ubergang vom transoralen Zugang aus. In: XVII SICOT World Congress Abstracts. Munich: Demeter-Verlag, 1987;27-8.
2. Kandziora F, Pflugmacher R, Ludwig K, et al. Biomechanical comparison of four anterior atlanto-axial plate systems. *J Neurosurg.* 2002;96 (Suppl. 3):313-20.
3. Crockard HA, Pozo JL, Ransford AO, et al. Transoral decompression and posterior fusion for rheumatoid atlanto-axial subluxation. *J Bone Joint Surg Br.* 1986;68:350-6.
4. Crockard HA, Calder I, Ransford AO. One-stage transoral decompression and posterior fixation in rheumatoid atlanto-axial subluxation. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72:682-5.
5. Subin B, Liu JF, Marshall J, et al. Transoral anterior decompression and fusion of chronic irreducible atlanto-axial dislocation with spinal cord compression. *Spine.* 1995;11:1233-40.
6. Kerschbaumer F, Kandziora F, Klein C, et al. Transoral decompression, anterior plate fixation, and posterior wire fusion for irreducible atlanto-axial kyphosis in rheumatoid arthritis. *Spine.* 2000;25:2708-15.
7. Kandziora F, Mittlmeier T, Kerschbaumer F, et al. Stage-related surgery for cervical spine instability in rheumatoid arthritis. *Eur Spine J.* 1999;8:371-81.
8. Kerschbaumer F, Kandziora F, Ewald W, et al. Staged therapy for atlanto-axial instability in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80:S244-5.
9. Crockard HA. Anterior approaches to lesions of the upper cervical spine. *Clin Neurosurg.* 1988;34:389-416.
10. Goel A. Transoral approach for removal of intradural lesions at the cranio-cervical junction. *Neurosurgery.* 1991;29:155-6.

Corresponding author

**Bodiu Aurel, M. D., Ph. D., Associate Researcher**  
Department of Neurosurgery  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
2, Korolenko Street, Chisinau  
Republic of Moldova  
Tel: +37322 737203  
E-mail: bodiu.aurel@gmail.com

## REVIEW

## O serie de lucrări „Esențialul în pediatrie”,

elaborată de Svetlana Șciuca, dr. h., profesor, șef catedră Pediatrie Rezidențiat

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Tipografia Centrală, Chișinău

Seria de lucrări „Esențialul în pediatrie” a fost concepută pentru facilitarea activității medicului de familie. Este o apariție editorială interesantă, demnă de a fi propusă cadrului medical.

Lucrările atrag atenția și prin prestația propriu-zisă a autorului. Cea mai bună recomandare a acestor publicații este biografia profesională a autorului, reputația sa de clinician, de pediatru, de cadru didactic, de autor de carte medicală. Experiența în direcțiile date este într-adevăr un ingredient indispensabil în rețeta unor totalizări în pediatrie. Domnia sa are experiența unei cariere împlinite în domeniul afecțiunilor pediatrice, fiind autorul unor lucrări de referință în specialitate.

„Esențialul în pneumologia copilului”, 2007, 255 p., autor prof. univ. S. Șciuca, Membru de aur al Societății Europene Respiratorii, include maladiile acute respiratorii, afecțiunile bronhopulmonare cronice, patologia congenitală și ereditară a sistemului respirator, urgențele respiratorii. Subiectele date completează reușit pe cele deja elucidate în alte monografii.

„Esențialul în bolile nutriționale ale copilului”, 2007, 278 p., autor prof. univ. S. Șciuca, în colaborare cu conf. univ. E. Iavorschi, conf. univ. N. Bâzgu, abordează afecțiunile congenitale și cele dobândite nutriționale ale copilului în diferite perioade de vârstă. Compendiul include maladiile determinate de dereglări de nutriție cum ar fi malnutriția și excesele ponderale, diareea cronică și bolile care evoluează cu sindrom de malabsorbție și maldigestie, hipovitaminoze și anemii deficitare, rahitism și boli rahitismale, alergii alimentare. Materialul expus în lucrarea dată este consistent, bine elucidat, concret și lizibil.

„Esențialul în medicina copilului sănătos”, 2008, 320 p., autor Șef Catedră Pediatrie Rezidențiat USMF „Nicolae Testemițanu”, prof. univ. Svetlana Șciuca și coautorii, conf. univ. Nina Bâzgu, doctorand Oxana Turcu reflectă aspectele creșterii și dezvoltării copilului în diferite perioade de vârstă, cu elucidarea metodelor de evaluare a dezvoltării fizice, biologice și psihomotorii a copilului, precum și identificarea factorilor de risc, care pun în pericol dezvoltarea armonioasă a copilului. Evaluarea complexă a sănătății copilului, elaborarea unui program individual de recomandări, menit să favorizeze dezvoltarea unui copil sănătos, constituie o direcție importantă a asistenței medicale primare, elucidată detaliat și amplu în această lucrare.

„Esențialul în imunologia copilului”, 2009, 400 p., autor prof. univ. S. Șciuca – Membru al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică, în colaborare cu doctoranzii O. Turcu, L. Neamțu, abordează problemele fiziologiei imunității copilului cu caracteristica particulari-

tăților ontogenezei sistemului imun la diferite etape de dezvoltare. Un capitol impunător este dedicat imunodeficiențelor și morbidității alergice, expuse detaliat în lucrare. Imunodeficiențele fără a fi diagnosticate, fără tratament adecvat prezintă un pronostic nefavorabil, ducând la complicații, decese, dereglări metabolice severe, denutriție care, nesancționate terapeutic, sunt incompatibile cu viața.

Lucrarea „Esențialul în neurologia copilului”, 2010, 351 p., autor prof. univ. S. Șciuca, coautori prof. univ. I. Iliciuc, doct. O. Turcu, elucidează problemele fiziologiei sistemului nervos al copilului în diferite perioade de vârstă, principalele sindroame și entități nosologice neurologice ale copilului. Informația dată face posibilă identificarea copiilor cu risc neurologic și un monitoring clinico-paraclinic atent va permite de a evita unele complicații majore și de a diminua invalidizarea lor.

Lucrarea „Esențialul în otorinolaringologia copilului”, 2011, 256 p., abordează aspectele fiziologice și particularitățile ontogenezei organelor sistemului otorinolaringologic prin prisma morbidității ORL pediatrice, fiind bine conturate, delimitate și tratate cu rigoare științifică. Acest ghid este rezultatul unei colaborări a Catedrei Pediatrie Rezidențiat (prof. univ. S. Șciuca, O. Turcu, L. Vișnevschi-Rusnac) cu Catedra Otorinolaringologie (academician I. Ababii, prof. univ. M. Maniuc). S-a realizat o evaluare atentă a viitorului adult la toate etapele copilăriei ca cea mai bună modalitate de identificare a afecțiunilor malformative congenitale și cele dobândite din domeniul ORL, recomandând un tratament individual adaptat, diferențiat la etapele precoce și la distanță. Materialul este expus într-o versiune succintă, compactă cu reflectarea aspectelor etiopatogenice, clinice, explorative, terapeutice și preventive.

Seria de lucrări „Esențialul în pediatrie” este dedicată anatomiei, fiziologiei diverselor sisteme și organe ale copilului, autorii punând în discuție principalele aspecte ale etiopatogeniei, fiziologiei, aspecte și date paraclinice, diagnostic, tratament.

Autorii și-au atins obiectivul propus și au elaborat un îndrumar pentru medicii de familie, pentru rezidenții pediatri, studenții medici și pentru întreaga comunitate medicală care monitorizează copilul și starea lui de sănătate și poate fi recomandat pentru aprobare și utilizat în practica uzuală.

**Eva Gudumac, dr. h., profesor, academician**  
Director al Clinicii Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
Șef Catedră Chirurgie, ortopedie, anesteziologie  
și reanimare pediatrică  
USMF „Nicolae Testemițanu”

## ANNIVERSARIES



Un adevărat promotor a tot ce este progresiv în chirurgia pediatrică, o Doamnă cu inimă și suflet ales, în care încapе o dragoste mare pentru copii și o compasiune enormă pentru durerea lor. Este o onoare imensă, dar și o responsabilitate deosebită care i-a fost hărăzită de soartă. Zilnic ține în mâinile ei măiestrite vieți prețioase de copil, vise copilărești ce se vor realiza și, conștientizând importanța momentului, denotă multă iscusință și profesionalism pentru o finalizare fericită a cazurilor patologice.

Eva Gudumac, șef catedră Chirurgie, Ortopedie și Anestezioologie pediatrică, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Om Emerit, membru titular al Academiei de Științe din Republica Moldova, Cavaler al Ordinului Republicii, chirurg pediatru principal al Ministerului Sănătății din Republica Moldova, fost deputat în Parlamentul Republicii Moldova, discipol al Marelui chirurg, Academician Natalia Gheorghiu, s-a născut la 6 mai 1941, în comuna Tătărauca Veche, județul Soroca, într-o familie de țărani. A urmat studiile la școala din comuna Tătărauca Veche și Visoca.

În anul 1958 se înscrie la Școala de Medicină din Soroca, apoi urmează facultatea de pediatrie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, pe care-l absolvеște cu brio în anul 1966.

Eva Gudumac își demonstrează atracția și aptitudinile pentru specialitățile chirurgicale, efectuând studii postuniversitare în cadrul secundariatului clinic și doctoraturii.

După un prim stadiu de perfecționare în chirurgia toracică, continuă să-și compileze cunoștințele profesionale, urmând stagii și cursuri, conduse de renumiți chirurși pediatri din or. Moscova, Sankt-Petersburg. Se manifestă perseverență în calitate de chirurg pediatru în Clinica de chirurgie pediatrică a Spitalului Republican de Copii.

În anul 1972, susține doctoratul în medicină la tema: "Клиническое значение определения активности некоторых ферментов при ожоговой болезни у детей", iar în 1986, la Moscova susține teza de doctor habilitat în medicină la tema: "Патогенетическое обоснование дифференциальной тактики хирургического лечения острой деструктивной пневмонии у детей". Autorul a elaborat o lucrare de pionierat în managementul patologiei chirurgicale, o strategie de studiu al etiopatogeniei, noi algoritme de diagnostic, tratament medico-chirurgical, care au constituit tratatele de tehnici chirurgicale cu rezultate funcționale și estetice excelente.

Doamna Eva Gudumac, împreună cu predecesorul său, academicianul Natalia Gheorghiu au strălucit în profesarea acestei specialități, abordând o gamă largă de intervenții chirurgicale bune în timp, ca operații reconstructive în malformațiile congenitale și cele dobândite ale esofagului, mediastinului, duodenului, intestinului subțire, chirurgiei colo-rectale, chirurgiei toracice, a ficatului, căilor biliare, pancreasului, glandelor suprarenale, chirurgiei vasculare, infecției chirurgicale, sepsisului, șocului septic, tumorilor, inclusiv tumori vasculare, onco-

pediatriei, arsurilor la nou-născut, sugar, copil, adolescent. Au elaborat în mod preferențial principii și tehnici chirurgicale, utilizate în bolile parazitare, hemoragii digestive, osteomielite hematogene, peritonite etc. Fiind un exponent excelent al gestului chirurgical, posedă un simț deosebit în intuirea complicațiilor pre-, intra- și postoperatorii. În calitate de șef de clinică chirurgicală, prestează o activitate dintre cele mai prodigioase în organizarea secțiilor spitalicești pe baze moderne.

Eva Gudumac este deținător al unui certificat de inovator pentru "Radiometru în diagnosticul afecțiunilor chirurgicale inflamatorii la copii".

Din multiplele sale lucrări publicate (peste 400 la număr, inclusiv 3 monografii, 3 manuale), un loc aparte îl ocupă cele dedicate infecției chirurgicale, metodelor de detoxicare extracorporală (plasmaferază, hemosorbție, limfosorbție, hemodializă).

Chirurgul Eva Gudumac argumentează și implementează algoritmi antibioticoterapeutici contemporani, efectuează un monitoring microbiologic, în special, al infecției nosocomiale, favorizează ameliorarea rezultatelor de tratament a celor mai grave afecțiuni chirurgicale septico-purulente la copil (peritonite purulente, pneumonii distructive, osteomielite hematogene, forme generalizate ale sepsisului chirurgical) și prevenirea superinfecției nosocomiale, etc.

Elaborarea și implementarea markerilor biochimici în diverse patologii chirurgicale au deschis noi oportunități în diagnosticul și terapia sepsisului chirurgical, a sindromului de disfuncție multiorganică, etc. Un merit deosebit al elaborărilor științifice îl constituie studiile dedicate diagnosticului, profilaxiei și tratamentului bolii aderențiale la copil.

Chirurgul Eva Gudumac a contribuit și contribuie în continuare la formarea tinerilor chirurși, la consolidarea întregului colectiv chirurgical.

Sub conducerea Dnei Eva Gudumac au fost susținute 6 teze de doctor habilitat în științe medicale și 27 de teze de doctor în medicină. Eva Gudumac este Președinte ales al Asociației Chirurgilor Pediatri „Natalia Gheorghiu” din Republica Moldova, membru al Asociației Chirurgilor Pediatri din România, membru al Uniunii Europene a Asociațiilor Chirurgilor Pediatri, membru al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova, redactor-șef al revistei „Anale Științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari”, Membru al Consiliului Științific Specializat „Chirurgie” pentru susținerea tezelor de doctor și doctor habilitat în medicină, membru al Consiliului Suprem de Cercetări și Inovare al Academiei de Științe a Republicii Moldova, membru al Consiliului de redacție al revistei „Curierul medical”.

Profesorul universitar Eva Gudumac a format o școală chirurgicală pediatrică, pe care în prezent o dirijează cu mult succes.

Meritele profesorului Eva Gudumac au fost înalt apreciate de către societate, fiindu-i atribuit titlul onorific de Om emerit și fiind decorată cu Ordinul Republicii.

Cu ocazia acestui remarcabil jubileu, senatul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, numeroșii discipoli și prieteni, colegii, toți cei care o cunosc, o felicită cu toată sinceritatea pe dna profesor universitar Eva Gudumac, dorindu-i ca încă multe primăveri să vină în viața Dumneaei cu sănătate și bucurii, succese remarcabile și realizări notabile în activitatea nobilă de chirurg, pediatru și profesor, cu recunoștință și dragoste binemeritată din partea pacienților.

La mulți ani, stimată Doamnă Profesor!

**Ion Ababii, dr. h., profesor, academician**  
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Un profesor de înaltă speță, un clinician desăvârșit, omul dedicat total științei și cercetării, dl Valentin Gudumac servește drept etalon de seriozitate în studiu, de profesionalism, de perseverență și tenacitate pentru generațiile de studenți mediciști, discipoli ai Dlui profesor. Exponent strălucit al profesiei de medic și profesor, manifestă competență și abilități manageriale, forță de muncă inepuizabilă, consecutivitate și multă dăruire de sine.

Valentin Gudumac s-a născut la 4 mai anul 1941, în comuna Parcovă raionul Edineț într-o familie de oameni onești și harnici. În timpul studiilor școlare s-a afirmat prin muncă asiduă și prin dragoste de carte, absolvind cu mențiune școala medie din Parcovă în a.1958. Apoi a urmat studiile universitare la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (în prezent Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova) în a. 1958-1964, absolvind cu diplomă de merit facultatea Medicină Generală.

Anii de studii universitare au înscris o pagină deosebită în biografia dlui Valentin Gudumac. „După pâine, cel mai important lucru este școala” - afirma Danton. Valentin Gudumac a urmat de-a lungul întregii vieți, cu inima și cu cugetul acest concept dantonian. Anume atunci a fost pusă temelia viitorului succes și a capacității de afirmare, viața studențească contribuind cu prisosință la acumularea și diversificarea cunoștințelor necesare pentru a începe o carieră profesională.

Apoi își continuă studiile în doctorantura fără frecvență, la catedra Biochimie a aceleiași instituții și în anul 1969 susține teza de doctor în medicină la tema: „Unii indici ai proceselor de oxidare și reducere la acțiunea hexaclorbutadienei asupra organismului”, lucrare consacrată mecanismelor biochimice, distructiv-oxidative ale acțiunii radicalilor liberi și rolului protectiv al substanțelor antioxidante în combaterea efectelor nocive ale acestora. Urmează să activeze în calitate de asistent universitar la catedra Biochimie, apoi lector superior, conferențiar și profesor universitar, șef catedră Diagnostic de Laborator Clinic, Facultatea de Educație Continuă în Medicină și Farmacie. Din anul 1989 activează prin cumul în funcție de șef al Laboratorului Central de Cercetări Științifice, mai apoi șef Laborator Biochimie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În anii 1970, 1972, 1977, 1980, 1985 și 1991 își face stagiul didactico-științific în or. Moscova la Institutul de Medicină „I. Secenov” și Institutul Central de Perfecționare a Medicilor.

În anul 1994 susține teza de doctor habilitat în științe medicale: „Aspectele biochimice ale acțiunii biopreparatelor din microalge asupra organismului în normă și patologie experimentală”. În activitatea sa de cercetare este interesat de mecanismele de acțiune a substanțelor

bioactive, extrase din microalge, asupra proceselor metabolice din organism, de valențele lor terapeutice și perspectivele de valorificare a acestor substanțe în profilaxia și, eventual, terapia afecțiunilor hepatice, cardio-vasculare și patologia țesutului osos.

Este specialistul principal netitular în medicina de laborator al Ministerului Sănătății din Republica Moldova, vice-președinte al Comisiei Republicane de Atestare a Medicilor de Laborator, secretar al Comisiei de experți al Consiliului Național de Acreditare și Atestare din Republica Moldova, membru al Consiliilor Științifice Specializate de susținere a tezelor de doctorat, membru al Consiliului de redacție al revistelor „Curierul medical” și „Клиническая лабораторная диагностика” din Federația Rusă.

Activitatea de cercetare s-a concretizat în cele peste 350 de lucrări, publicate în reviste de specialitate din țară și din străinătate, inclusiv 7 monografii, 15 lucrări didactice; este participant la un șir de congrese internaționale. Este autorul a 40 de brevete de invenție și deține peste 150 de certificate de inovație.

Ciclurile de lucrări prezentate de profesorul Valentin Gudumac la Saloanele mondiale de invenții și cercetări „Eureka” (Bruxelles, Belgia, 1993-2010), „Inpex” (Pittsburg, SUA, 1995-2008), Iași, Cluj-Napoca (1994-2010), Geneva, (1998-2010), Sevastopol, Ucraina (2006-2009) au fost menționate cu 35 de medalii de aur și 5 medalii de argint. Activitatea sa este înalt apreciată, atât în plan național, cât și internațional, prin conferirea titlului onorific de Om Emerit al Republicii Moldova (1996), inventator de elită clasa I, România (1996). Pentru merite incontestabile în creația tehnică este decorat cu medalia de aur „Henri Coandă” cl. I, Medalia de Aur a Organizației Internaționale a Proprietății Intellectuale - OMPI (2001), Ordinul „Innovation award” la gradul de cavaler (Bruxelles, Belgia, 2008). În 2005 este decorat cu ordinul „Gloria Muncii”.

Perseverența, inteligența și dragostea de muncă – anume aceste calități îl caracterizează, în primul rând, pe dl profesor Valentin Gudumac. Victor Hugo afirma: „Spiritul omenesc are trei chei, care deschid totul: știința, cugetarea, imaginația. Valentin Gudumac „ține la brâu” toate aceste chei de la „lacătul cu secrete” al instruirii. Ca îndrumător al tinerelor talente, a creat o echipă trainic sudată și în continuă perfecționare. Școala discipolilor profesorului Valentin Gudumac include mai mult de 30 de tineri savanți.

Profesorul Valentin Gudumac se evidențiază prin remarcabile calități spirituale și umane generale: modestie, onestitate, corectitudine în relațiile cu colegii, moralitate absolută în ceea ce privește promovarea valorilor, generozitate profesională, disponibilitate, deschidere spre a transmite tot ceea ce știe, toate cunoștințele și toată experiența celor care vin, calități ce îi asigură stima sinceră a medicilor cursanți, a rezidenților, colegilor, discipolilor.

În ajunul jubileului de 70 de ani, senatul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, colegii, discipolii și prietenii îl felicită cu multă considerație pe dl profesor universitar Valentin Gudumac, urându-i multă sănătate, mulți ani de viață, noi realizări și activitate fructuoasă întru prosperarea științei și a practicii medicale.

**Ion Ababii, dr. h., profesor, academician**  
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

#### GHID PENTRU AUTORI

\* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

\* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

**1. Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

**2. Rezumatele** vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

**3. Textul articolelor** clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții, concluzii și bibliografie până la 10 referințe. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

**Atriclele de sinteză** nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

**4. Tabelele și figurile** să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

**5. Bibliografia** în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

\* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

\* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Bd. Ștefan cel Mare, 192  
MD-2004, Chișinău,  
Republica Moldova  
Telefon: (+37322) 222715  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

\* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

\* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

**1. Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

**2. Рефераты** печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

**3. Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения, выводов и библиографии не более 10 источников. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

**Обзорные статьи** не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

**4. Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

**5. Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

\* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

\* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку, на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

Пр. Стефана Великого, 192,  
MD-2004 Кишинёв,  
Республика Молдова  
Телефон: (+37322) 222715  
Факс: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md

#### GUIDE FOR AUTHORS

\* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

\* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

**1. The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

**2. The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

**3. The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 10 references.

**Review articles** must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

**4. Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

**5. References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

\* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

\* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

192, Bd. Stefan cel Mare  
Chisinau, MD-2004,  
Republic of Moldova, Europe  
Telephone: (+37322) 222715  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md