

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE**

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

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

5/2006

CHIȘINĂU
2006

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Ghidirim, academician

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, academician

SECRETAR RESPONSABIL

Gheorghe Țibîrnă, membru corespondent

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiade, academician

Gheorghe Paladi, academician

Vitalie Bețișor, membru corespondent

Ion Corcimaru, membru corespondent

Eva Gudumac, membru corespondent

Nicolae Opopol, membru corespondent

Mihail Popovici, membru corespondent

Nicolae Costin, profesor universitar, Cluj-Napoca, România

Victor Botnaru, doctor habilitat

Anatol Cernîi, doctor habilitat

Anatol Ciubotaru, doctor habilitat

Stanislav Groppa, doctor habilitat

Aurel Grosu, doctor habilitat

Boris Parii, doctor habilitat

Silviu Sofronie, doctor habilitat

Constantin Spânu, doctor habilitat

Mihai Ciocanu, doctor

Fergana Precup, cercetător științific

Redactor: *Dumitru Boicu*

Copertă: *Ion Timotin*

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

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Adresa redacției:

Bd.Ștefan cel Mare, nr. 1(bir. 330);

MD2004, Chișinău, Republica Moldova;

Tel./fax (37322) 27 07 57, 21 05 40

e-mail:sectiamed@asm.md

SUMAR

A. Ciubotaru, Gh. Manolache, L. Chişlaru. 8
Istoricul și prezentul chirurgiei cardiovasculare în Republica Moldova.

Gh. Ghidirim, N. Gladun, A. Ciubotaru, A. Ureche. 14
Actualități în tratamentul trombemboliilor pulmonare.

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

A. Ciubotaru, Eva Gudumac. 21
Importanța socioeconomică a tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale.

STUDII ȘI SINTEZE

MALFORMAȚII CARDIACE CONGENITALE

V. Corcea. 29
Particularitățile tratamentului chirurgical al defectului septal atrial la adulți.

L. Maniuc. 37
Corecția chirurgicală a defectului septal ventricular asociat cu alte malformații cardiace congenitale.

I. Socoteanu, L. Falniță. 44
Tendințe actuale în managementul medico-chirurgical al insuficienței cardiace.

В.П. Подзолков, М.Р. Чиатурели, М.М. Зеленикин, И.А. Юрлов, Д.В. Ковалев, Ю.В. Рознерица. 58
Гемодинамическая коррекция сложных врожденных пороков сердца с общим атриовентрикулярным клапаном.

И. В. Кокшенев, А. А. Гаджиев, В. И. Донцова, А. Е. Черногровов, Ю.В. Рознерица. 68
Тактика хирургического лечения атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки в сочетании с открытым артериальным протоком.

В.П. Подзолков, И.В. Кокшенев, А.А. Гаджиев, И.А. Юрлов, М.Г. Пурсанов, Ю.В. Рознерица. 75
Повторные операции в отдаленные сроки после радикальной коррекции атрезии легочной артерии, дефекта межжелудочковой перегородки с использованием кондуитов.

SUMMARY

A. Ciubotaru, Gh. Manolache, L. Chişlaru. 8
Past and present of cardiovascular surgery in Republic of Moldova.

Gh. Ghidirim, N. Gladun, A. Ciubotaru, A. Ureche. 14
Treatment of pulmonary thromboembolism.

PUBLIC HEALTH AND SANITARY MANAGEMENT

A. Ciubotaru, Eva Gudumac. 21
Social-economic importance of the surgical treatment for the congenital heart disease

STUDIES AND SYNTHESIS

CONGENITAL HEART DISEASE

V. Corcea. 29
Uniqueness of surgical correction of atrial septal defect in adults.

L. Maniuc. 37
Surgical correction of ventricular septal defect associated with complex congenital heart disease

I. Socoteanu, L. Falniță. 44
Medical-surgical management of heart failure: actual tendencies.

V.P. Podzolkov, M.P. Ciaureli, M.M. Zelenikin, I.A. Iurlov, D.V. Kovalev, Iu.V. Roznerița. 58
Hemodynamic surgical correction of complicated type of common atrioventricular valve congenital heart disease.

I.V. Kokşenev, A.A. Gadjiev, V.I. Donţova, A.E. Cernogrivov, Iu.V. Roznerița. 68
Surgical treatment of pulmonary artery atrezia with ventricle septal defect and patent ductus arterial.

V.P. Podzolkov, I.V. Kokşenev, A.A. Gadjiev, I.A. Iurlov, M.G. Pursanov, Iu.V. Roznerița. 75
The repeated operations in a long time after complete repair of pulmonary artery atrezia, ventricular septal defect with using conduits.

- А.А. Гаджиев, И.В. Кокшенев, М.Г.Пурсанов, А.Е.Черногринов, Ю.В. Рознерица, Т.О. Астраханцева.** 84 **А.А. Gadжиеv, I.V. Kokşenev, M.G. Pursanov, A.E. Cernogrivov, Iu.V. Roznerița, T.O. Astrahanțeva.** The results of complete repair of Tetralogy of Fallot as a second operation after the reconstruction of the outlet way from right ventricle without closure of ventricular septal defect.
- В.П. Подзолков, В.Н. Чебан.** 92 **V.P. Podzolkov, V.N. Ceban.** The causes of repeated operations in Ventricular Septal Defect Recanalization.
- О. Репин, Л. Манюк, В. Корча, П. Стрымбопол, Оксана Малыга, А. Чуботару.** 103 **O. Repin, L. Maniuc, V. Corcea, P. Strîmbopol, Oxana Malîga, A. Ciubotaru.** Optimization of surgical repair of Tetralogy of Fallot.
- V. Sîrbu, Iona Cucu, L. Maniuc, O. Repin, V. Corcea, Oxana Malîga, A. Ciubotaru.** 110 **V. Sîrbu, Iona Cucu, L. Maniuc, O. Repin, V. Corcea, Oxana Malîga, A. Ciubotaru.** Balloon angioplasty in valvular pulmonary stenosis.
- V. Corcea.** 117 **V. Corcea.** Uniqueness of postoperative evolution in adults after surgical correction of congenital heart disease.
- L. Maniuc.** 123 **L. Maniuc.** Congenital heart disease in neonates: cardiosurgical approach.
- E. Vârlan, O. Repin, V. Corcea, L. Maniuc, A. Ureche, A. Batrînac, A. Ciubotaru.** 127 **E. Vârlan, O. Repin, V. Corcea, L. Maniuc, A. Ureche, A. Batrînac, A. Ciubotaru.** Systemic Inflammatory Response Syndrome. Antiinflammatory strategies in cardiosurgery.

VALVULOPATII DOBÂNDITE

ACQUIRED HEART DISEASE

- A. Batrînac.** 134 **A. Batrînac.** Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction. Diagnostic and treatment aspects.
- V. Moscalu.** 148 **V. Moscalu.** Surgical treatment of rheumatic heart valvular diseases: indications for operations.
- I. Balica.** 160 **I. Balica.** Sepsis in acute pulmonary infections and destructions.
- A. Batrînac, V. Moscalu, S. Voitov, A. Ciubotaru.** 168 **A. Batrînac, V. Moscalu, S. Voitov, A. Ciubotaru.** The reconstructive operation in mitral valve disease.

- Gh. Manolache, V. Moscalu, A. Batrînac, 177 Gh. Manolache, V. Moscalu, A. Batrînac, A. Ureche, V. Morozan, Oxana Malîga, A. Ureche, V. Morozan, Oxana Malîga, Nelea Ghicavîi, A. Ciubotaru.** Diagnosticul și tratamentul chirurgical al tumorilor cardiace.
- Nelea Ghicavîi, Oxana Malîga, V. Moscalu. 182 Nelea Ghicavîi, Oxana Malîga, V. Moscalu.** Evoluția ecocardiografică a obstrucției valvei protezate prin formațiune de tromb sau panus.
- V. Morozan, A. Ureche, A. Batrînac, 188 V. Morozan, A. Ureche, A. Batrînac, A. Ciubotaru.** Aspecte moderne în By-pass-ul aortocoronarian pe cord bătând.
- A. Ureche. 194 A. Ureche.** Tratamentul contemporan al endocarditei infecțioase.
- V. Moscalu, Gh. Manolache, O. Repin, 210 V. Moscalu, Gh. Manolache, O. Repin, A. Ureche, L. Maniuc, V. Corcea, Oxana Malîga, A. Ciubotaru.** Tratamentul chirurgical în endocardita infecțioasă a părților drepte ale cordului.
- S. Manolachi, A. Batrînac, Gh. Cozonac, 217 S. Manolachi, A. Batrînac, Gh. Cozonac, A. Ciubotaru.** Fibrilația atrială după intervenții pe cord deschis și metodele contemporane de profilaxie.
- Mariana Zastavnițchi, S. Manolachi, 222 Mariana Zastavnițchi, S. Manolachi, S. Kalâmaghin, A. Ciubotaru.** Particularitățile anesteziei cu propofol la pacienții cu vicii cardiace dobândite.
- A. Dănilă. 224 A. Dănilă.** Actual aspects of digitalis saturation and risc factors of digitalis intoxication in long term treatment with digoxin at patients with congestive heart failure.
- Nelia Mătraguna, Lilia Bichir, Svetlana 232 Nelia Mătraguna, Lilia Bichir, Svetlana Cojocari.** Perturbările sistemului cardiovascular sub influența infecției intrauterine: aspecte etiopatogenetice, clinico-diagnostice și viziuni terapeutice
- Veronica Țurcanu, Lilia David, A. Grosu. 237 Veronica Țurcanu, Lilia David, A. Grosu.** Sindromul coronarian acut la pacienții nondiabetici: tulburările metabolismului glucidic
- Cristina Gherman, A. Grosu. 243 Cristina Gherman, A. Grosu.** Fibrilația atrială și hipertiroidia subclinică

Veronica Țurcanu. Particularitățile 249
tratamentului sindromului coronarian acut la
pacienții cu diabet zaharat tip 2

Natalia Caterinciuc. Sarcini prioritare în 255
prevenirea oreionului în Republica Moldova

I. Spânu. Contribuții la tratamentul infecției cu 259
herpesvirusuri

STUDII EXPERIMENTALE

E. Cheptanaru. Conceptul ingineriei tisulare – 266
o nouă pagină în evoluția metodelor de preparare
a valvelor cardiace biologice umane.

S. Barnaciuc. Actualități în prezervarea și 272
aplicarea clinică a homogrefelor în poziție
aortică.

INTEGRARE ÎN PROGRAMUL UNIUNII EUROPENE

**S. Cebotari, I. Tudorache, S. Kostin, 278
A. Haverich, A. Lichtenberg.** Tissue
engineering of human semilunar heart valves.

**I. Tudorache, S. Cebotari, A. Haverich, 286
A. Lichtenberg.** A review on heart valve tissue
engineering.

MATERIAL DIDACTIC

A. Batrînac, A. Ciubotaru. Disecția de aortă: 295
aspecte de diagnostic și tratament (Secvențe din
Ghidul Societății Europene de Cardiologie)

IN MEMORIAM

Victor Melniciuc (1938 - 1995)

Ver Veronica Țurcanu. Acute coronary 249
synd syndrome – paculiarities of treatment
in diabetic patients

Natalia Caterinciuc. The priority objects 255
in prevention of mumps in Republic of
Moldova

I. Spânu. Additions in Herpetic infections 259
treatment

EXPERIMENTAL RESEARCHES

E. Cheptanaru. Tissue engineering concept 266
– new page in evolution of preparation
methods of human biological heart valves.

S. Barnaciuc. The actual problems in 272
preparing and clinical application of aortic
homografts.

INTEGRATION IN THE EUROPEAN UNION PROGRAMMES

**S. Cebotari, I. Tudorache, S. Kostin, 278
A. Haverich, A. Lichtenberg.** Tissue
engineering of human semilunar heart
valves.

**I. Tudorache, S. Cebotari, A. Haverich, 286
A. Lichtenberg.** A review on heart valve
tissue engineering.

DIDACTIC MATERIAL

A. Batrînac, A. Ciubotaru. Aortic 295
Dissection: aspects of diagnostic and
treatment (Sequensies from the Task Force
on Aortic Dissection, European Society of
Cardiology)

IN MEMORIAM

309 Victor Melniciuc (1938 - 1995)



La Mulți Ani
și
Crăciun fericit!

ISTORICUL ȘI PREZENTUL CHIRURGIEI CARDIOVASCULARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Anatol Ciubotaru, dr. h. în medicină, **Gheorghe Manolache**, dr. în medicină,
Leonid Chișlaru, dr. în medicină, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii



Theodor Billroth în teatrul anatomic

În anul 1880 marele savant-chirurg cu renume mondial Theodor Billroth (1829-1894, Viena) spunea: „Chirurgul care dorește să fie respectat de colegii săi nu va îndrăzni niciodată să aplice vreo sutură pe inimă.“ Însă nu peste mult timp chirurgia cardiovasculară a devenit o disciplină separată, care se dezvoltă foarte vertiginos.

Realizările științei medicale din prima jumătate a secolului al XX-lea, înregistrate atât în sfera disciplinelor fundamentale, cât și a celor clinice, au oferit posibilitatea de a preciza diagnosticul morfofuncțional cu o corecție anatomică radicală în majoritatea patologiilor chirurgicale, printre care și malformațiile cardiace congenitale. Ca rezultat, în anul 1944 a fost fundamentată o nouă disciplină clinică - chirurgia cardiovasculară. Prima anastomoză vasculară intersistemică (între arterele subclaviculară și pulmonară stângă) a fost efectuată, la propunerea cardiologului H. Taussig, în anul 1944, de către chirurgul A. Blalock, la un copil cu tetralogia Fallot. Mai apoi au urmat o serie de încercări de a lichida defectul septal interatrial pe inimă lucrândă (R. Cohn, 1946; Murray,

1948; Sondergaard, 1952; Crafoord, 1953), dar fără succes.

Un eveniment important a fost înregistrat la 2 septembrie 1952, când F. John Lewis de la universitatea din Minnesota (SUA), pentru prima dată a închis cu succes un defect septal atrial pe inimă lucrândă. Apoi peste 8 luni, în anul 1953, John Gibbon, după o perioadă de studii experimentale de 20 de ani, a rezolvat chirurgical 4 copii (prima operație a fost efectuată la 6 mai), utilizând pentru prima oară circulația extracorporeală, cu un aparat realizat personal, dar numai cu un caz de supraviețuire a pacientului.

Întemeietorul chirurgiei cardiovasculare pe inimă deschisă este recunoscut C. Walton Lillehei din Minneapolis (SUA), care, în anul 1954, a realizat cu succes o serie de operații în malformațiile cardiace congenitale la copil, folosind circulația extracorporeală încrucișată de la părinte la copil (ulterior aplicând eficace aparatul de circulație extracorporeală). Rezultatele sale au fost publicate pentru prima dată în jurnalul „Surgery”, sub denumirea „The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross-circulation: results in thirty-two patients with VSD, tetralogy of Fallot, and atrioventricular communis defects”. Prin urmare, corecția chirurgicală a malformațiilor cardiace congenitale a stat la baza apariției chirurgiei cardiovasculare moderne.

C.W. Lillehei afirma că personal cunoaște doar o singură operație, care se poate solda cu o mortalitate de 200%, riscului egal pentru viață fiind supus atât copilul, cât și părintele, la circulația sangvină a căruia era unit copilul.

Un alt întemeietor al chirurgiei cardiovasculare moderne, profesorul universității din Houston (SUA), Denton A. Cooley, în anul 2000 constata: „chirurgia cardiovasculară s-a dezvoltat atât de

rapid, încât este greu de crezut că această specialitate are doar o jumătate de secol”. Deși de la prima operație cu circulație extracorporeală au trecut numai 50 de ani (1954), realizările cardiochirurgiei sunt fantastice, datorită faptului că a căpătat o vastă răspândire în toată lumea, fiind numită, pe bună dreptate, „regina tuturor chirurgiilor”.

În acest an, aniversăm 42 de ani de la fondarea primei secții de chirurgie cardiovasculară în Republica Moldova. La 2 februarie 1964 în locul secției de neurologie a Spitalului Clinic Republican a fost deschisă secția de chirurgie cardiovasculară cu 25 de paturi. A fost amenajată o sală de operații și de servicii auxiliare: cabinet de angiografie și cateterism cardiac, salon cu un pat de terapie intensivă, dotat cu monitor de înregistrare continuă a electrocardiografei și cu semnalizare sonoră.

Ideea de organizare a secției de chirurgie cardiovasculară îi aparține regretatului profesor Nicolae Anestiadi, șeful catedrei Chirurgie facultativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, unul dintre cei mai de seamă reprezentanți ai chirurgiei Moldovei din secolul al XX-lea, cel care a deschis porțile chirurgiei moderne în țara noastră.



Profesorul Nicolae Anestiadi



Profesorul Nicolae Anestiadi examinează un pacient

La 20 noiembrie 1961 (doar peste 7 ani după prima operație cu circulație extracorporeală realizată în SUA) profesorul Nicolae Anestiadi a efectuat cu succes prima comisurotomie mitrală unei paciente de 19 ani, iar până în anul 1963 a mai realizat 9 operații pe cord în cardiopatia valvulară reumatismală cu rezultate bune (un singur deces).

Profesorul Nicolae Anestiadi, personalitate științifică și medicală remarcabilă, a determinat recunoașterea și impunerea necesității organizării secției de chirurgie cardiovasculară, care între anii 1961-1971 a fost condusă de asistentul catedrei Chirurgie facultativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, doctorul în medicină Valentin Vasiliev.

Primii colaboratori ai secției au fost Ion Melnic (ulterior a pus bazele chirurgiei vasculare în Moldova și a operat cu succes primul bolnav cu coarctare aortică), Nicolae Burdilă (anesteziolog) și tinerii chirurghi Trofim Pascari și Victor Pascariuc. Ultimul a condus secția din anul 1971 până în anul 1994.



De la stânga la dreapta: Gheorghe Musteață, Valentin Vasiliev, Nicolae Anestiadi, Boris Golia, Victor Pascariuc discută un caz clinic

Mai târziu, după pregătirea specială în chirurgia cardiovasculară la Institutul „A.Bakulev” din Moscova, în activitatea secției s-a inclus Boris Golia, asistent la catedra Chirurgie facultativă, care a contribuit esențial la organizarea și dezvoltarea chirurgiei cardiace autohtone.

În această perioadă se efectuau intervenții chirurgicale pacienților cu stenoză mitrală, stenoză aortică, pericardite constrictive, coarctăție de aortă, canal arterial persistent, miastenie și diverse patologii arteriale și venoase. Din anul 1964 s-au implementat în practica medicală angiografia și cateterismul cardiac - metode extrem de utile în aprecierea diagnosticului și conduitei medicale.

În anul 1966 în activitatea secției s-a încadrat chirurgul Victor Melniciuc, fondatorul serviciului și specialistul principal în tratamentul chirurgical al tulburărilor de ritm cardiac, care a efectuat primele operații de implantare a cardiostimulatorului (1977).

Pe parcursul anilor 1975-1979, tinerii chirurghi Gheorghe Manolache și Grigore Țurcan au înșușit circulația extracorporeală la intervențiile chirurgicale experimentale pe animale, care cu succes a fost implementată în activitatea clinică începând cu anul 1980.

Un efort colosal în pregătirea echipei de medici și a serviciilor auxiliare pentru efectuarea operațiilor pe cord deschis în condiții de circulație extracorporeală a depus șeful catedrei Chirurgie facultativă, conferențiarul Boris Golia, care a preluat această funcție în noiembrie 1968, după decesul prematur al învățătorului său, întemeietorul chirurgiei cardiovasculare în Moldova, profesorul Nicolae Anestiadi, continuând tradiția lui de menținere a nivelului profesional științific, didactic și chirurgical. Conferențiarul Boris Golia a inițiat în Republica Moldova operațiile pe cord deschis în condiții de circulație extracorporeală și a efectuat cu succes în anii 1980-1987 primele 90 de operații.

Din 1987 până în 1991 serviciul de cardiochirurgie a fost condus de profesorul Vladimir Satmari, la inițiativa căruia a fost desființată catedra Chirurgie facultativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, fiind transformată în laborator de cardiochirurgie la Institutul de Cardiologie. Acest pas a avut urmări foarte grave asupra nivelului de pregătire a absolvenților Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, de asemenea și asupra întregului sistem sanitar din țară.

În anul 1988 a fost organizată secția de chirurgie a malformațiilor cardiace congenitale. Șef de secție a fost numit doctorul în medicină Anatol Ciubotaru, iar colaboratori au devenit chirurgii Liviu Maniuc, Vasile Corcea și cardiologul-pediatru Oxana Malâga.

Acest serviciu este foarte costisitor, de aceea dezvoltarea cardiochirurgiei poate avea loc nu-

mai cu un suport economic și administrativ la cel mai înalt nivel. În acest context menționăm că o contribuție importantă la acest capitol a adus profesorul Gheorghe Ghidirim, care, fiind un chirurg și un savant renumit, a demonstrat și calități manageriale la nivel de țară, contribuind substanțial la dezvoltarea cardiochirurgiei în Republica Moldova. La inițiativa Domniei sale au fost începute colaborări profesionale cu clinici din România, Israel, SUA ș. a., prin intermediul cărora au fost pregătiți zeci de cardiochirurși în cele mai renumite clinici. Astfel, începând cu anul 1991, cardiochirurgia în Moldova a cunoscut o dezvoltare sigură și continuă.

Din anul 1991 serviciul de chirurgie cardiovasculară este condus de doctorul habilitat în medicină Anatol Ciubotaru, la inițiativa căruia a fost creată o instituție specializată de chirurgie cardiovasculară – Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Cardiovasculară, denumit ulterior Centrul de Chirurgie a Inimii. Având pregătire tematică în România, Israel, Franța, Germania, SUA și în centre medicinale din alte țări, a implementat în activitatea chirurgicală din Republica Moldova operații în majoritatea malformațiilor cardiace congenitale (tetralogia Fallot, transpoziția vaselor magistrale, defecte septale etc.), operațiile plastice la valvele cardiace, chirurgia aortei și a vaselor coronariene, operațiile simultane la cord și la alte organe, hipotermia profundă cu arest circulator ș.a. În această perioadă numărul operațiilor efectuate anual s-a majorat de la 90 la 540, cu micșorarea letalității postoperatorii de la 8,5% la 1,8%. Aceste realizări se datorează, în mare măsură, faptului că toți specialiștii (chirurși, anesteziologi-reanimatologi, perfuziologi etc.) sunt implicați în programe de parteneriat cu clinici renumite de peste hotare, unde au posibilitatea de a-și îmbogăți cunoștințele și perfecționa calitățile profesionale. Principala realizare este conștientizarea de către întregul colectiv a faptului că, incontestabil, cardiochirurgia este o specialitate, care presupune lucrul doar în echipă și acțiunile fiecărui membru au, în egală măsură, o importanță decisivă pentru obținerea rezultatului final dorit.

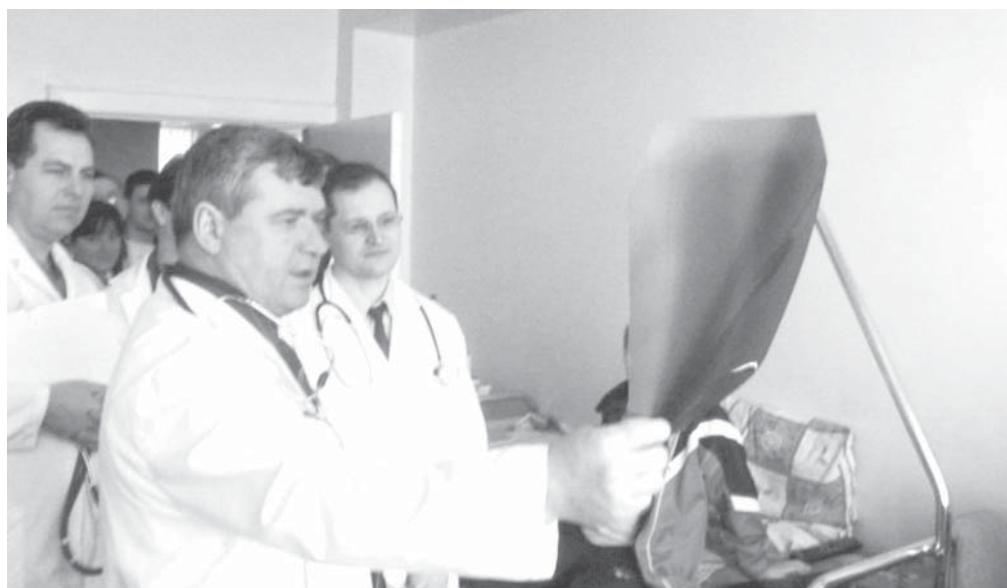


Vizită în secția de anestezie și reanimare cardiovasculară



Colectivul de medici al IMSP Centrului de Chirurgie a Inimii
(de la stânga la dreapta, primul rând: Gheorghe Manolache, Vitalie Moscalu, Anatol Ciubotaru, Aurel Batrânac, Leonid Chișlaru; al doilea rând: Vladislav Morozan, Ilona Cucu, Nelea Ghicavâi, Andrei Ureche, Oleg Repin, Serghei Voitov, Vasile Sârbu, Liviu Maniuc, Vasile Corcea, Eduard Cheptănar, Serghei Manolache)

IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii este unica instituție medicală de profil în Republica Moldova, aici efectuându-se atât diagnosticul, tratamentul conservativ, cât și tratamentul chirurgical al afecțiunilor cordului și vaselor la toate grupele de pacienți, inclusiv nou-născuți. În Centrul de Chirurgie a Inimii activează secția de chirurgie a malformațiilor cardiace congenitale cu 25 de paturi (șef Liviu Maniuc), secția de chirurgie a malformațiilor cardiace dobândite cu 30 de paturi (șef, doctor în medicină Gheorghe Manolache), secția de anestezie și reanimare cardiovasculară cu 6 paturi (șef Sergiu Manolache), laboratorul de perfuziologie (șef Eugen Vârlan), laboratorul cardioangiografic (șef Vasile Sârbu), laboratorul clinico-biochimic (șef Mariana Vivat), cabinetul de diagnostic ecografic (șef Oxana Malâga), două săli de operație dotate cu echipament corespunzător standardelor europene pentru efectuarea operațiilor pe cord deschis.



Vizită a directorului IMSP Centrului de Chirurgie a Inimii Anatol Ciubotaru
în secția de chirurgie a malformațiilor cardiace congenitale

În prezent în IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii se efectuează peste 500 de operații anual, inclusiv 350-400 cu circulație extracorporeală.



Secvențe din sala de operații

Activitatea științifică a Centrului este organizată de directorul IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii Anatol Ciubotaru, doctor habilitat în medicină, vicedirectorul pentru activitatea științifică Vitalie Moscalu, doctor în medicină, secretarul științific Leonid Chișlaru, doctor în medicină, la ea participând activ colaboratorii laboratorului Chirurgia malformațiilor cardiace congenitale, șef Oleg Repin, doctor în medicină laboratorului Chirurgia viciilor cardiace dobândite, șef Vladislav Morozan, doctor în medicină, și laboratorului experimental, șef Serghei Cebotari, doctor în medicină.

Realizările științifice obținute de colaboratorii Centrului în comun cu clinica din Hannover, Germania, sunt apreciate ca pionierat științific în domeniul ingineriei tisulare pe plan mondial, fiind reflectate în rapoartele prezentate la congresele mondiale pe specialitate. Despre aprecierea înaltă a rezultatelor științifice confirmă și premiul Rudolf-Schoen pentru cea mai valoroasă publicație a anului 2006 din Germania, înmânat la 25 octombrie.

Dintre alte realizări menționăm:

- evaluarea diferitelor tehnici de revascularizare chirurgicală în cardiopatia ischemică;
- elaborarea tehnicilor reconstructive în chirurgia valvulopatiilor dobândite.

Experiența IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii este recunoscută atât pe plan național, cât și internațional. Pe parcursul ultimilor 10 ani au fost elaborate 2 teze de doctor și o teză de doctor habilitat și peste 150 de lucrări științifice, despre care s-a comunicat la diverse manifestări științifice din țară și din străinătate (Germania, SUA, Australia, Canada, Belgia, Turcia, Rusia, România, Spania, Olanda), unele fiind publicate în reviste de specialitate (*Journal of Heart Valve Disease, Circulation, Ann. of Thoracic Surgery, Romanian Journal of Cardiovascular Surgery, Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева*) și în volume de rezumate ale lucrărilor prezentate la diferite congrese. În prezent mulți dintre colaboratorii Centrului sunt antrenați în activitatea de cercetare și lucrează asupra tezelor de doctorat.

Majoritatea medicilor din IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii au făcut schimb de experiență și și-au perfecționat cunoștințele în clinici renumite din străinătate (SUA, Germania, Italia, Franța, Israel, România, Rusia, Ucraina, Lituania).

Actualmente în IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii își desfășoară activitatea 42 de medici și 61 de asistente medicale, inclusiv un doctor habilitat în medicină, 7 doctori în medicină, 21 de medici și 16 asistente medicale de categorie superioară.

Sperăm că și în continuare chirurgia cardiovasculară în Republica Moldova va cunoaște o dezvoltare multilaterală, iar medicina se va bucura de o atenție sporită din partea statului și va fi finanțată corespunzător cerințelor contemporane.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate succint etapele de fondare și dezvoltare a serviciului de chirurgie cardiacă în Republica Moldova și starea lui actuală.

Summary

In this article was presented the steps of foundation, evaluation, development, and actual situation of cardiovascular surgery in Republic of Moldova.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL TROMBEMBOLIILOR PULMONARE

Gheorghe Ghidirim, dr. h. în medicină, prof. univ., academician, **Nicolae Gladun**,
dr. h. în medicină, USMF “Nicolae Testemițanu”,
Anatol Ciubotaru, dr. h. în medicină, **Andrei Ureche**,
IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Trombembolia arterei pulmonare (TEAP) este una dintre cele mai grave complicații, care poate surveni pe fondul diferitelor patologii ale pacienților sau în perioada postoperatorie.

Actualitatea și importanța practică a acestei probleme este confirmată atât de creșterea incidenței trombemboliilor pulmonare pe fondul diverselor patologii, cât și de sporirea frecvenței complicațiilor în perioadele postoperatorii sau fiind o consecință a unei traume masive.

Etiologia și incidența. În SUA anual sunt spitalizați aproximativ 170 000 de bolnavi cu TEAP, apărute primar, și circa 99 000 cu recidive ale acestei patologii [1].

Diagnosticarea TEAP rămâne dificilă din cauza stării grave a pacientului și polimorfismului simptomelor clinice. Conform datelor examinărilor patomorfologice, în 80% cazuri diagnosticul de TEAP se stabilește doar postmortem. Majoritatea pacienților cu TEAP masivă decedează în primele ore de la debutul patologiei, letalitatea în rândul bolnavilor netratați ajunge până la 40-50%, pe când în grupul pacienților tratați la timp letalitatea este sub 10% [2].

În majoritatea cazurilor TEAP este cauzată de tromboza venelor profunde (TVP) ale membrilor inferioare, patologie destul de răspândită (anual 100 de cazuri la 100 000 populație), care e plasată pe locul trei ca incidență între patologii cardiovasculare, urmând cardiopatia ischemică și accidentele cerebrale vasculare [6].

Examinările patomorfologice în spitalele de profil larg demonstrează că sursa principală a emboliilor este tromboza în sistemul venei cave inferioare (80-85%), dintre care 65-68% au o localizare în venele femorale, iliace sau, nemijlocit, în vena cavă inferioară [22].

Factorii de risc care provoacă apariția TEAP sunt: vârsta înaintată, hipodinamia, imobilizarea extremităților, intervențiile chirurgicale suportate, tumorile maligne, insuficiența cardiacă cronică, boala varicoasă, tromboza venelor profunde ale membrilor inferioare, traumele, sarcina, folosirea contraceptivelor orale, obezitatea, boala Cron, lupusul eritematos, eritemia și unii factori congenitali (deficitul de antitrombină III și al proteinelor C și S).

Majoritatea femeilor, care consumă contraceptive orale, folosesc preparate din generația a doua, care conțin norgestrel, levonorgesterel sau norgestrienon cu doze mici de estrogen (<50 μg). Riscul de embolism pulmonar printre consumatoarele acestor contraceptive orale este aproximativ de 3 ori mai mare decât la neconsumatoare. Contraceptivele orale din generația a treia, care conțin desogestrel, gestoden sau norgestimat în combinație cu doze mici de estrogen, sunt lipsite de riscul TEAP [8].

Patogeneza TEAP

La baza patogenezei trombozei venelor profunde (TVP) stau trei factori principali – afectarea peretelui vascular, dereglarea fluxului sangvin (stază) și a sistemului de coagulare (triada Virhov) (fig. 1).

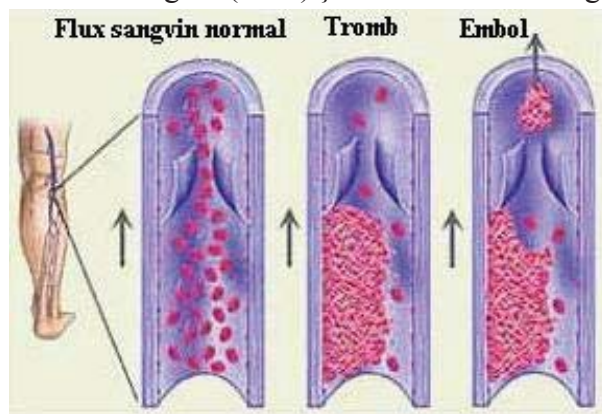


Figura 1. Patogeneza TEAP

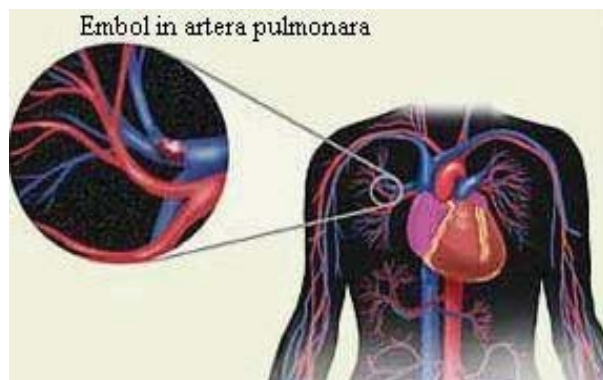


Figura 2. Ocluzia ramurilor AP

Trombembolia arterelor pulmonare duce la ocluzia completă sau parțială a ramurilor arterei pulmonare (fig.2),cauzând dereglări hemodinamice și respiratorii grave (obstrucția bronhială, infarct pulmonar, hipoxemia arterială). Micșorarea în volum a patului arterial pulmonar mărește rezistența vasculară, dezvoltă hipertensie în circuitul mic și insuficiența ventriculară dreaptă. Luând în considerare faptul că presiunea în AP se mărește considerabil în cazurile în care din circuitul sangvin sunt excluse 50% din patul vascular pulmonar (trombembolie masivă), se consideră că un rol important în dereglările hemodinamicii îl au și mecanismele reflectoare și umorale de vasoconstricție (se eliberează din trombocite serotonina, tromboxanul și histamina) [11].

Noțiunea de TEAP masivă:

- obstrucția a >50% din vasele pulmonare (fig. 3);
- ocluzia a două sau a mai multe artere lobare (fig. 4).



Figura 3. Trombembolia masivă

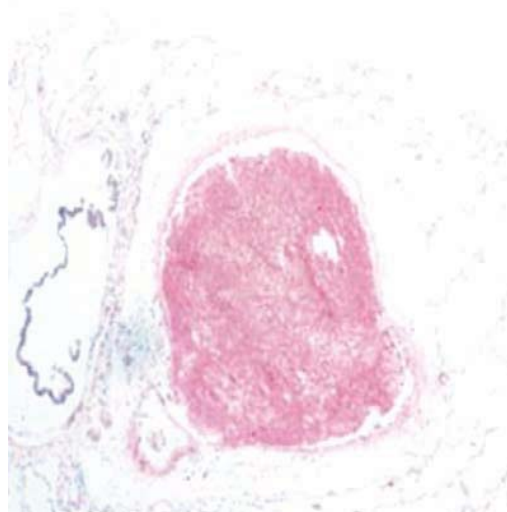


Figura 4. Imagine histologică. Ocluzia arterei lobare

În 10-30% cazuri de TEAP, aceasta se complică cu infarct pulmonar, în dezvoltarea căruia rolul principal le aparține condițiilor nefavorabile ale hemodinamicii – insuficiența cardiacă congestivă, stenoza mitrală, obstrucția pulmonară cronică [19, 20, 21].

De regulă, majoritatea emboliilor sunt supuși procesului de lizare și reorganizare în patul vascular, proces care începe din primele zile după trombembolie și durează 10-14 zile. În această perioadă se restabilește fluxul sangvin, se mărește producția surfactantului și începe evoluția treptată a atelec-taziilor pulmonare.

Diagnosticarea timpurie a TEAP este deseori dificilă. E important ca medicul să fie precaut, să cunoască simptomele clinice și factorii de risc în procesul dezvoltării trombemboliei. În diagnosti-

care a trombembolismului este importantă informația referitoare la localizarea, caracterul și volumul afectării, precum și la localizarea sursei de embolizare.

Anamneza și datele obiective apreciază volumul de examinare, care poate fi divizat în două grupe: 1) *examinarea obligatorie*, la care sunt supuși toți pacienții cu suspjecție la TEAP și care include ECG, ECOcardiografia, doplerografia vaselor membrilor inferioare, roentgenografia organelor cutiei toracice, scintigrafia pulmonară (fig. 5, 6);



Figura 5. Roentgenografia organelor cutiei toracice „amputarea” ramurilor AP

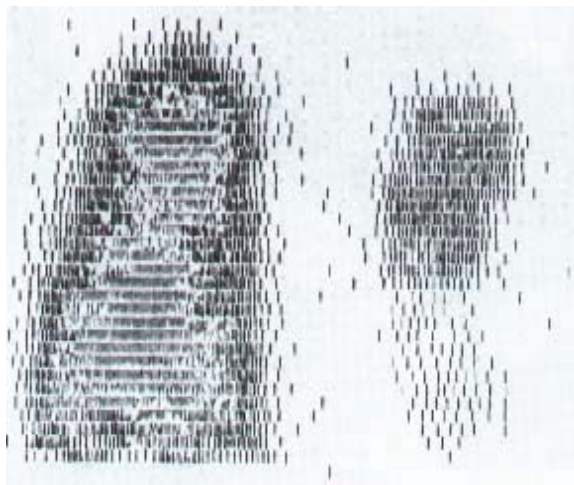


Figura 6. Scintigrafia pulmonară

2) *examinarea „șintită”* – angiopulmonografia (fig. 7), ileocavagrafia, măsurarea invazivă a parametrilor intracardiaci și al arterei pulmonare [11, 16].

Clinic (în majoritatea cazurilor) TEAP decurge în funcție de numărul și dimensiunile vaselor pulmonare obturate, de viteza dezvoltării trombemboliei și de gradul afectărilor hemodinamice, care apar pe parcursul procesului patologic [5, 7]. Cel mai frecvent simptom este dispneea, care apare brusc, având deseori un caracter inspirator. La fel de des se depistează tahicardia, paliditatea și acrocianoza. Sindromul algic se întâlnește în câteva variante de TEAP. În embolia trunchiului AP apar frecvent dureri retrosternale, care se datorează supraexcitării receptorilor plasați în peretele AP. Deseori aceste dureri sunt la fel ca și la sindromul algic în ischemia coronariană. În infarctul pulmonar durerile sunt acute și intensive, cresc la respirație și tusă. Mai rar sunt menționate durerile în rebordul costal drept, combinate cu pareza intestinală și simptomele de iritare a peritoneului, care se datorează hepatomegaliei. Acest lucru este cauzat de insuficiența ventriculară dreaptă sau de dezvoltarea unui infarct masiv al pulmonului drept. În sindromul de cord pulmonar acut sunt prezente turgescența venelor cervicale, pulsația patologică în regiunea epigastrică, auscultativ parasternal în spațiul intercostal II, se apreciază accentul tonului II și suflu sistolic în regiunea procesului xifoideus. Presiunea venoasă centrală este mărită considerabil. Tensiunea arterială tinde spre hipotonie cu progresare în cazurile de trombembolism masiv. Hemopteziile sunt evidențiate la 30% din pacienții cu TEAP și infarct pulmonar. În TEAP masive apar dereglări cerebrale (comă, pierderi de cunoștință, convulsii, vomă) drept consecință a hipoxiei cerebrale. Insuficiența renală acută se dezvoltă pe fondul hipoten-

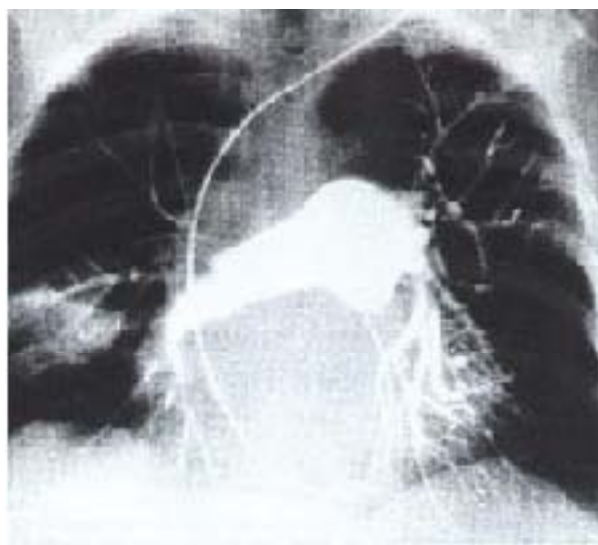


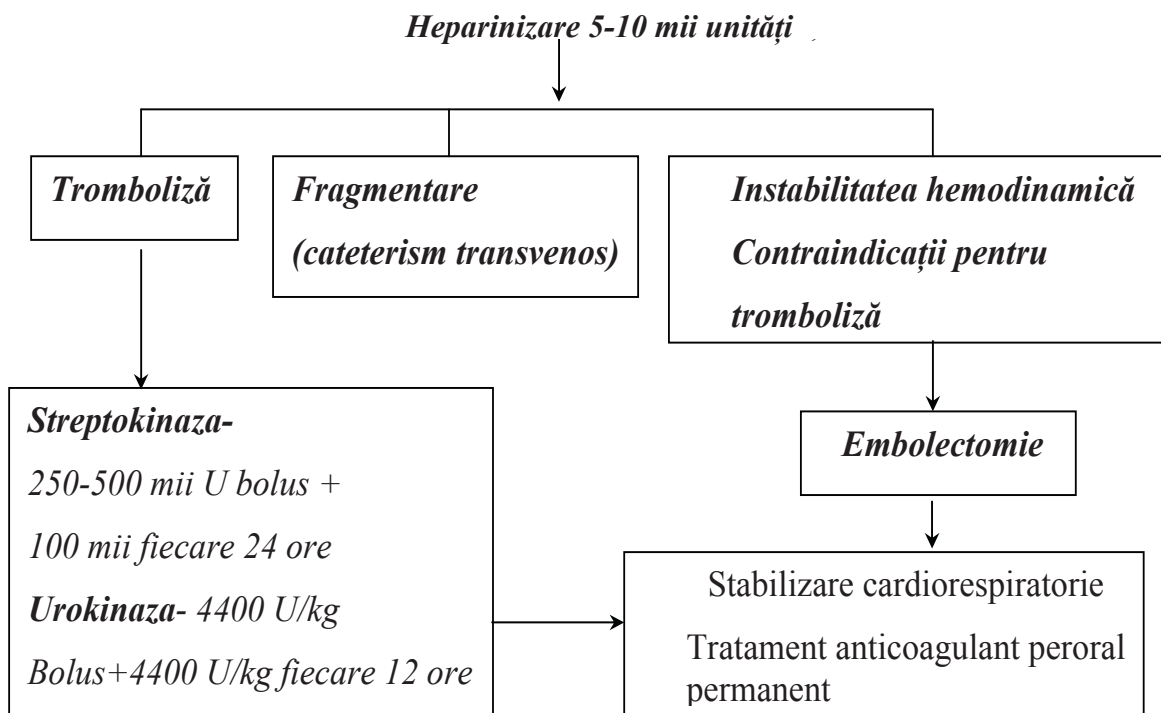
Figura 7. Angiopulmonografia

siunii arteriale și vasoconstricției preglomerulare, ceea ce duce la micșorarea presiunii de filtrare în glomerule, însă nici unul din simptomele enumerate nu sunt caracteristice pentru TEAP. Importanța acestor simptome se mărește în prezența TVP [11, 12].

Recidivele TEAP sunt depistate la 10-35% din pacienții care au suferit de trombembolism. Numărul de recidive ale TEAP la un pacient variază de la 2 până la 20 și în majoritatea cazurilor poartă caracter de microembolii. O treime din pacienții cu TEAP masive au în anamneză trombembolii de ramuri ale AP. TEAP recidivante apar deseori pe fondul insuficienței cardiovasculare, tumorilor maligne și după operații în cavitatea abdominală. În majoritatea cazurilor, recidivele TEAP nu au o clinică fulminantă, evoluează lent sub forma altor patologii, care creează dificultăți diagnostice, îndeosebi, când medicul nu observă la timp factorii de risc. Un șir de patologii, sub aspectul cărora pot evolua trombemboliile recidivante, sunt destul de frecvente în practica zilnică – „pneumonie” repetată de etiologie neclară, pleuropneumonie, pleurezie „seacă”, pleurezie exudativă (des hemoragică), pierderi de cunoștință, sincope cu dispnee și palpitații, cardialgii, „febră fără cauză”, ce nu reacționează la terapia antibacteriană, insuficiență cardiacă progresivă refractară la tratament, apariția și progresarea simptomelor cordului pulmonar cronic sau subacut, în absența datelor anamnestice ale patologiilor bronhopulmonare.

Evoluția recidivantă a TEAP duce la formarea schimbărilor ireversibile – pneumoscleroza, emfizemul pulmonar, hipertensiune pulmonară progresivă, insuficiența ventriculară dreaptă. Următorul recidiv al patologiei poate duce la moarte subită în urma unei trombembolii masive [13, 15].

Cercetarea mai detaliată a diferitelor metode de tratament și diagnostic al TEAP s-a început în anii '70 ai secolului trecut și a permis a elabora un algoritm de tratament contemporan al TEAP (*schema 1*)[5]:



Schema 1. Algoritm de tratament (Goldhaber S.)

Tehnica chirurgicală

În majoritatea cazurilor, trombembolctomia din AP se efectuează în condiții de circulație extracorporală (CEC) (*fig. 8*):

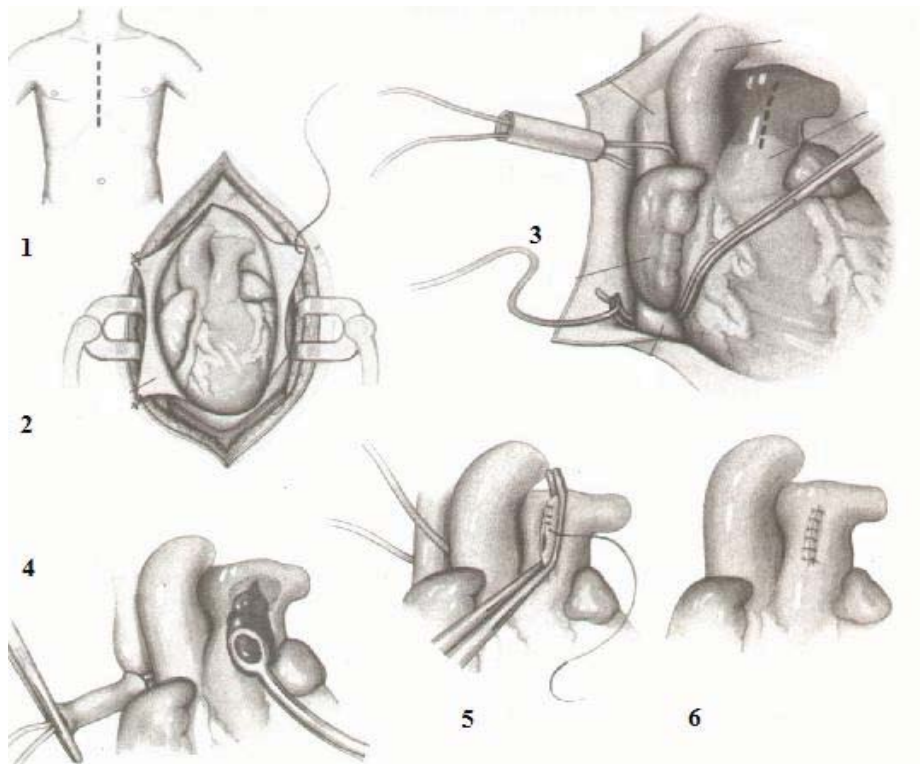


Figura 8. Etapele operației: Sternotomia-1; Pericardotomia-2; Pregătirea și canularea venelor cave și a aortei-3; Arteriotomie și evacuarea trombelor-4; Suturarea AP – 5,6

Din anul 1992 până în prezent în Centrul de Chirurgie a Inimii au fost efectuate 5 operații de trombembolctomie din AP. Toți pacienții au fost internați în stare gravă, fiind operați de urgență pe indicații vitale. Din anamneză: 4 bolnavi au suferit de TVP și 1 de tromboflebită în bazinul venei *safene magna*. Toți pacienții au fost operați în ziua internării și în condiții de CEC.

Caz clinic. Pacienta J., 45 de ani, a fost internată în Centrul de Chirurgie a Inimii, fiind transferată dintr-un spital raional, pe data de 19.03.2002, la ora 17.00, într-o stare gravă. Din anamneza pe data de 08.03.2002 au apărut semne de tromboflebită a venei safene magna pe dreapta, apoi pe 13.03.2002 au apărut brusc dispnee, palpitații și dureri precordiale. A fost internată în spitalul raional, unde s-a presupus TEAP. Bolnavei i-au fost administrate heparină, dezagregante etc., însă pe data de 16 și 18.03.2002 accesese s-au repetat. O dată cu agravarea stării generale s-au repetat și sincopel. Pe 19.03.2002 a fost consultată de chirurgul vascular, care a efectuat ligaturarea joncțiunii safenofemorale pe dreapta și după consultul cardiocirurgului, cu diagnoza de TEAP masivă, a fost transportată în Centrul de Chirurgie a Inimii. Obiectiv: palidă, agitată, dispnee în repaos, tuse cu hemoptizii, dureri precordiale. TA 130-110/80 mm Hg cu tendință spre hipotonie, PS 120/min. Respirație slăbită, mai considerabil pe dreapta. Pe indicații vitale i s-a efectuat angiopulmonografia cu confirmarea diagnosticului de TEAP masivă cu ocluzie totală a ramului drept al AP și parțial al ramului stâng. În timpul operației, în condiții de CEC, din ramurile AP, îndeosebi, pe dreapta, au fost extrași trombi în cantități mari de calibru diferit (fig. 9). Practic, tot patul vascular pulmonar era trombozat, cu excepția lobului superior al plămânului stâng. Perioada postoperatorie a evoluat fără complicații. Sistemul respirator și cel cardiovascular treptat și-au restabilit funcțiile. În stare satisfăcătoare, pe data de 07.04.2002, bolnava a fost externată, cu recomandările respective de tratament ambulator cu continuarea preparatelor anticoagulante (Trombostop). Peste 3 ani pacienta a fost examinată cu constatarea hipertensiei



Figura 9. Trombi evacuați din AP

pulmonare secundare de grad mediu. Accesele de trombembolie pulmonară nu s-au repetat, bolnava și-a reluat activitatea profesională.

Conform statisticilor, supraviețuirea în rândul pacienților cu tratament trombolitic este de până la 65-67%, iar în grupul pacienților care au suportat trombemblectomia – 77% [3, 4, 17, 18]. Diagnosticul timpuriu, selectarea pacienților, tratamentul complex chirurgical și cel medicamentos duc la rezultate mai favorabile, probabilitatea supraviețuirii fiind de 89-90% [14].

Sușținem ideea că și în cazul TEAP este mai ușor de prevenit maladia decât de tratat. Profilaxia TEAP constă în lichidarea sau localizarea factorilor de risc, de exemplu, în caz de boală varicoasă – flebectomie. În cazul TVP, este indicată implantarea *temporară* sau *permanentă* a unui „Cava-filtru” (fig. 10).

Indicații la implantarea „Cava-filtrului”:

- TVP cu prezența trombilor flotanți (permanent).
- TVP cu accese de trombembolii repetate (permanent).
- TVP la gravide (permanent sau temporar).
- Intervenții laparoscopice sau operații pe membrele inferioare în prezența flebotrombozei în bazinul mic (cava-filtru temporar pe perioada operatorie și pe cea postoperatorie precoce).

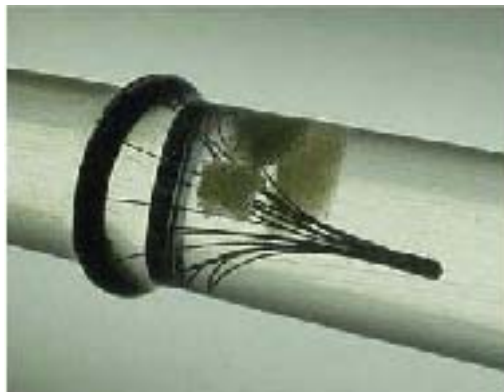


Figura 10. Cava-filtru „OSOT”

Concluzii

1. TEAP poate fi prevenită prin respectarea metodelor de profilaxie: contraceptive orale generația 3, studierea minuțioasă a sistemului venei cave inferioare preoperator, în operațiile la cavitatea abdominală și ginecologice, cu aplicarea măsurilor adecvate după necesități, a cavafiltrelor la indicații etc.

2. La stabilirea diagnosticului de TEAP – neapărat angiopulmonografie cu aprecierea răspândirii ocluziei. În cazurile afectării > 50% din patul vascular pulmonar – tratament chirurgical pe indicații vitale în instituții specializate.

3. Perioada postoperatorie, după înlăturarea embolilor din AP, se va administra preparate dezagregante și anticoagulante indirecte sub controlul INR (indicele de protrombină) pe toată viața.

Bibliografie selectivă

1. Bergqvist D., Lindblad B., *Incidence of venous thromboembolism*. Scurr. Med.- Orion Publishing. Company- London, Los Angeles, Nicosia. 1994; 3-16.
2. Daily P.O., Dembitsky W.P., Peterson K.L., Moser K.M., *Modification of techniques and early results of thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1987; 93:221-33.
3. Dalen J.E., Alpert J.S., *Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated?* Arch Intern Med, 1997; 157:2550-6.
4. Fedullo P.F., Auger W.R., Channik R.N., Moser K.M., Jamieson S.W., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Clin Chest Med., 1995; 16:353-74.
5. Goldhaber S., Braunwald E., *Heart disease*. Chapter 46, Pulmonary Embolism. 1997, 5 th edition.
6. Goldhaber S.Z., Vizani L., De Rosa M., *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*. Lancet. 1999 Apr; 353:1386-9.
7. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H., *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: the Study of Men Born in 1913*. Arch Intern Med., 1997; 157:1665-70.
8. Hedenmalm Karin, Samuelsson Eva, Spigset Olav., *Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome*. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 2004 June; 83:576.

9. Jamieson S.W., Auger W.R., Fedullo P.F., Channik R.N., Kriett J.M., Tarazi R.Y., *Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1993; 106:116-27.
10. Koning R., Cribier A., Gerber L., Eltchaninoff H., Tron C., Gupta V. et al., *A new treatment for severe pulmonary embolism: percutaneous rheolytic thrombectomy.* Circulation, 1997; 96:2498-500.
11. MacIntyre D., Banham S.W., Moran F., *Pulmonary embolism: long-term follow-up.* Postgrad Med J., 1982; 58:222-5.
12. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F., *Chronic major-vessel thromboembolism.* Circulation, 1990; 81:1735-43.
13. Moser K.M., Bloor C.M., *Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension.* Chest., 1993; 103:685-92.
14. Ohteki H., Norita H., Sakai M., Narita Y., *Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg., 1997; 63:1584-6.
15. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnson H., Juhlin-Dannfelt A., Jorfeldt L., *Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis.* Circulation, 1999; 99:1325-30.
16. Rich S., *Тромбоэмболия легочной артерии.* / В кн.: "Кардиология в таблицах и схемах". Под ред. М. Фрида и С.Грайнс.М.: Практика, 1996; 538 – 48.
17. Simonneau G., Sors S., Charbonnier B., *A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism.* N Engl J Med., 1997; 337:663-9.
18. The Columbus Investigators. *Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism.* N Engl J Med., 1997; 337:657-62.
19. Котельников М.В., *Тромбоэмболия легочной артерии (современные подходы к диагностике и лечению),* М. 2002.
20. Макаров О.В., Озолия Л.А., Пархоменко Т.В., Керчеваева С.Б., *Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике.* // Рос. мед. журн., 1998; 1:28-32.
21. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., *Массивная эмболия легочных артерий.* М. Медицина, 1990; 336.
22. Яковлев В.Б., *Тромбоэмболия легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре (распространенность, диагностика, лечение, организация специализированной медицинской помощи).* Дисс. на докт. мед. наук., М.,1995; 47.

Rezumat

TEAP este o patologie cunoscută și are un risc mare de letalitate. Diagnosticarea TEAP rămâne dificilă din cauza stării grave a pacientului și a polimorfismului simptomelor clinice. Majoritatea pacienților cu TEAP masivă decedează în primele ore de la debutul patologiei. O treime din pacienți, care au supraviețuit după primul acces, dar n-au continuat tratamentul profilactic, decedează în urma recidivelor de tromboembolie.

În ultimele decenii a fost primită o concepție importantă că TEAP nu este o maladie, dar este o complicație a trombozei venelor profunde. Practic, fiecare medic întâlnește în practica sa pacienți, care sunt supuși riscului de TEAP. Este important ca medicul să fie precaut, să cunoască simptomele clinice și factorii de risc în procesul dezvoltării tromboemboliei.

Summary

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a common and potentially lethal disease; unfortunately, the diagnosis is often missed because patients with PE present with nonspecific signs and symptoms. If left untreated, approximately one third of patients who survive an initial PTE subsequently die from a future embolic episode. Most patients succumb to PTE within the first few hours of the event. The most important conceptual advance that occurred over the last several decades is that PTE is not a disease; rather, it is a complication of deep vein thrombosis. Virtually every physician who is involved in patient care encounters patients who are at risk of venous thromboembolism and it very important to know the clinical symptoms and risk factors of PTE.

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

IMPORTANȚA SOCIOECONOMICĂ A TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL MALFORMAȚIILOR CARDIACE CONGENITALE

Anatol Ciubotaru, dr.h. în medicină, Eva Gudumac, dr. hab. în medicină, prof. univ.,
membru corespondent

Incidența crescută a cazurilor de malformații cardiace congenitale (MCC) din ultimii ani constituie un semnal de alarmă prin ea însăși, dar și prin impactul sociouman și material al îngrijirii acestor copii. Cei mai mulți din ei necesită un tratament complex medico-chirurgical, alții îngrijiri medicale pe toată viața, rămânând cu handicapuri majore, fiind dependenți de anumite condiții financiare. Majoritatea autorilor afirmă că impactul asupra sănătății publice al acestor afecțiuni este substanțial [10, 11, 13].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), bolile sistemului cardiovascular sunt numite “ucigașul numărul unu pe Glob”, din cauza numărului mare de decese pe care le provoacă și a tendinței acestora de a crește. Ilustrăm cele relatate cu un tabel din datele OMS pe anul 2000.

Tabelul 1

Cauza deceselor și dinamica lor pe Glob (OMS, 2000)

<i>Anii</i>	<i>1990</i>		<i>1999</i>		<i>2020</i>	
	<i>mln</i>	<i>%</i>	<i>mln</i>	<i>%</i>	<i>mln</i>	<i>%</i>
Total boli cardiace	13,1	26%	16,9	30,3%	24,8	36,3%
Total decese pe Glob	50,4	100%	55,9	100%	68,3	100%

Julien I.E. Hoffman și Samuel Kaplan în anul 2002 au publicat în “Journal of American College of Cardiology” [15] rezultatul unui studiu analitic a 62 de surse de specialitate apărute după anul 1955 până în prezent, în care au fost publicate datele frecvenței MCC în diferite țări. Această incidență variază de la 4 din 1000 de nou-născuți până la 50 din 1000 nou-născuți, media fiind de 20 la 1000 de nou-născuți.

Autorii menționează că 3 din 1000 nou-născuți au patologii cardiace severe, alții 3 din 1000 se nasc cu patologii moderate, care vor necesita intervenții chirurgicale complicate, iar 13 din 1000 nou-născuți vor avea patologii cardiace relativ simple, care vor necesita intervenții chirurgicale de rutină cu rezultate bune. În cazul neaplicării tratamentului chirurgical la acești copii – toți devin invalizi, fiind necesare cheltuieli importante din bugetul statului pentru întreținerea lor, iar majoritatea treptat vor deceda până la vârsta de 35-45 de ani.

În Republica Moldova în ultimul timp anual se nasc aproximativ 37 000 de copii, dintre care, conform acestor “standarde”, la 703 este prezentă o MCC. Astfel, dacă ne conducem de concluziile lui J. Hoffman și S. Kaplan [15], din cei aproximativ 703 nou-născuți anual în Republica Moldova cu MCC, 111 vor avea patologii cardiace severe, 111 moderate și 481 simple. Tot după datele acestor autori, drept rezultat al evoluției naturale a patologiilor cu complicațiile pe care le provoacă, precum și al tratamentului chirurgical, din prima categorie, decedează 75-85 %, din categoria II –50 % și din categoria III –10- 15 %. Astfel, putem afirma că în Republica Moldova pot fi salvați anual prin aplicarea tratamentului chirurgical 22 de bolnavi din prima categorie, 55 din categoria II și 409 din categoria III, ca rezultat, din 703 nou-născuți anual cu MCC - 486 (69 %) pot fi salvați prin aplicarea tratamentului chirurgical (*tab 2*).

**Incidența și perspectiva de viață la bolnavii cu MCC în Republica Moldova
(la 35000 de nașteri pe an) după criteriile lui J. Hofman, S. Kaplan [25]**

Gradul de severitate al MCCC	Se nasc pe an	Dintre aceștia	
		decedează	operații reușite
Cat I (Severe)	111 (3/1000)	80 % (89 b-vi)	20 % (22 b-vi)
Cat II (Moderate)	111 (3/1000)	50 % (56 b-vi)	50 % (55 b-vi)
Cat III (Simple)	481 (13/1000)	15 % (72 b-vi)	85 % (409 b-vi)
În total	703	30,9 % (217)	69,1 % (486)

Incidența MCC (numărul de cazuri raportate la numărul total de nașteri într-un anumit interval de timp) variază de la autor la autor între 1 % și 14 % [8, 15,16,17,18,26]. În Republica Moldova incidența malformațiilor cardiace congenitale corespunde cu incidența acestora în alte țări și după nozologia se prezintă astfel:

- defectul septului ventricular (DSV) – 25 %;
- defectul septului atrial (DSA) – 17 %;
- tetralogia Fallot (T.F.) – 10 %;
- canalul arterial persistent (CAP) – 10 %;
- stenoza arterei pulmonare (SAP) – 9 %;
- stenoza valvei aortice (SVA) – 6 %;
- coarctarea aortică (CoAo) – 6 %;
- transpoziția vaselor magistrale (TVM) – 3,8 %;
- atrezia valvei tricuspide (AVT) – 2 %;
- drenaj venos total aberant (DVTA) – 2 %;
- altele – 9,2 %.

Variațiile de cifre sunt strict metodologice și se datorează dificultăților de diagnostic la copiii de vârste mici, acuratețea diagnosticului nefiind posibilă la egal în toate țările, de obicei, făcându-se o subestimare a numărului de cazuri.

Chiar în țările cu o economie avansată, MCC sunt diagnosticate la naștere doar în 40-50 %, rămânând ca 50-60 % din cazuri să fie diagnosticate tardiv, după vârsta de o lună. Spre exemplu, ponderea MCC stabilite pentru prima dată la necropsie întâmplător în SUA atinge 8,25 %, fapt care denotă o incidență și mai sporită a MCC [8].

Starea actuală a diagnosticului și tratamentului bolnavilor cu MCC

Malformațiile cardiace congenitale se determină anatomic printr-o anomalie a structurii sau funcției circuitului cardiovascular prezent la naștere și reprezintă una dintre cele mai frecvente și mai importante cauze de insuficiență cardiacă, începând cu vârsta fetală [3, 5]. Malformațiile cardiace congenitale rezultă, de regulă, în urma dezvoltării embrionare alterate a unei structuri normale sau a insuficienței progresivei acestei structuri dincolo de un stadiu precoce de dezvoltare embrionară sau fetală, modificările anatomice ducând implicit la alternări funcționale [21].

Malformațiile cardiace congenitale provoacă la bolnav un șir de dereglări, în primul rând, de ordin compensator, și sunt, de fapt, o patologie sistemică a întregului organism. La unii bolnavi procesele compensatorii cauzate de complexitatea patologiei și de unii factori ai mediului înconjurător, la rândul lor, pot avea o acțiune contrară, care condiționează moartea prematură a copilului [5, 8]. Spre exemplu, hipertrofia miocardului duce la dezvoltarea cardiosclerozei, apoi la tulburările funcției cardiace etc. [22]. Trebuie de subliniat faptul ca multe MCC deosebit de severe, incompatibile cu viața, țin de domeniul teratologiei, altele - grave și complexe - în absența unei soluții chirurgicale actuale, produc moartea într-un interval de la câteva zile până la câteva luni. Astfel, în primul an de viață decedează până la 50 % dintre copiii cu MCC [9, 24] și în următorii 5 ani decedează încă 50 % din cei ramași în viață. Prezintăm câteva date din literatură referitor la supraviețuirea în rândul populației sănătoase și la cei operați cu MCC (fig. 1, 2).

SUPRAVIEȚUIREA PURTĂTORILOR DE MCC OPERAȚI ȘI NEOPERAȚI

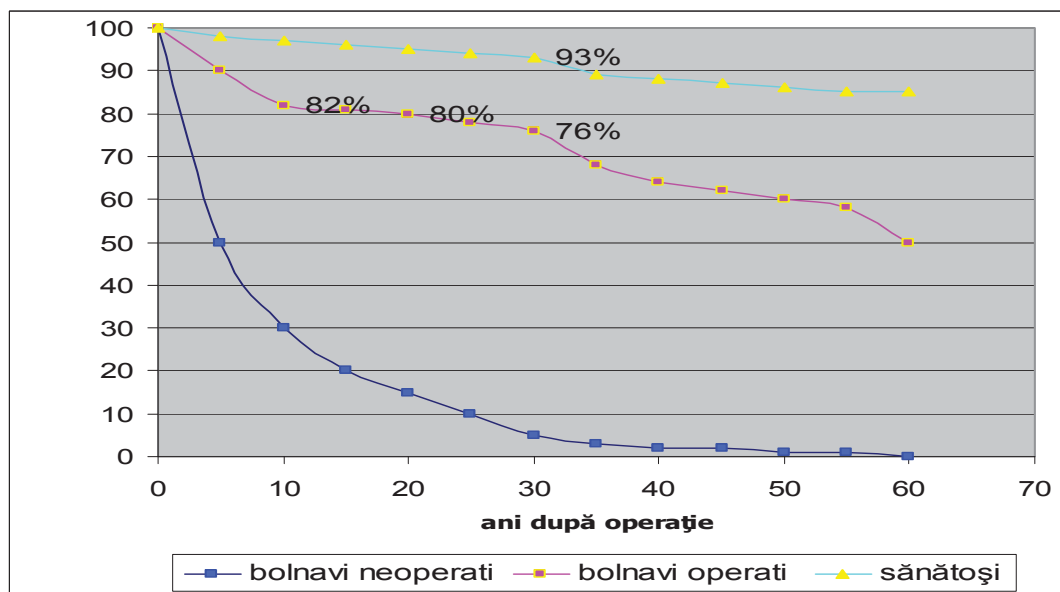


Figura 1. C. Noller, T. Fischlein, St. Bouterwek Aoll. University of Munich, Germany. Thorac. Cardiovasc. Surgeon 45:1997; 178-181

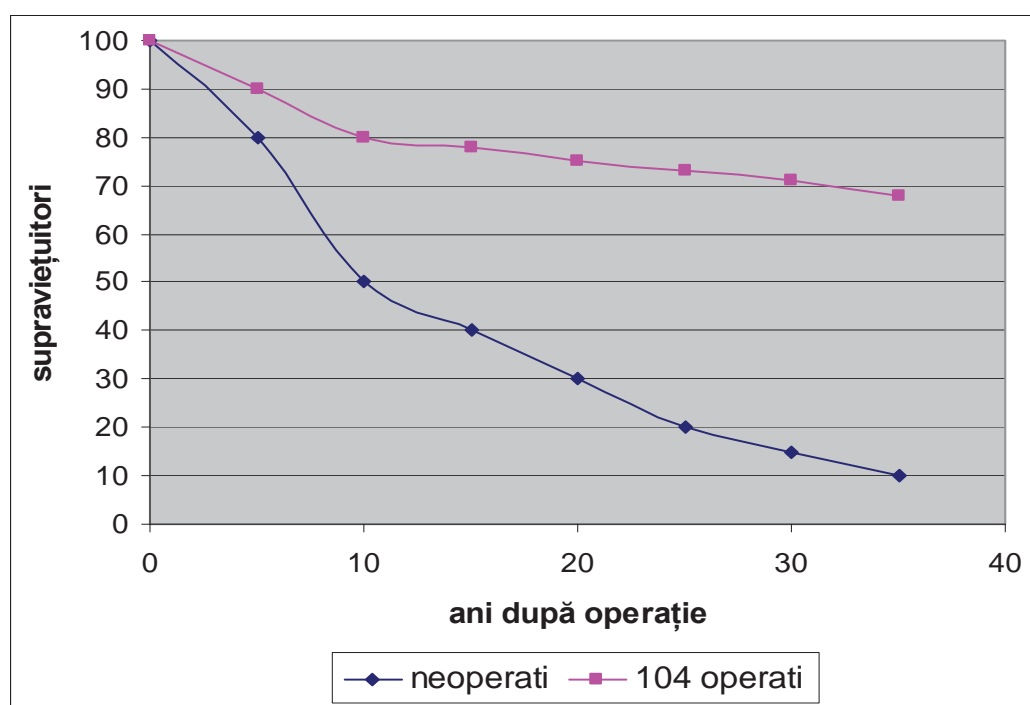


Figura 2. J.G. Murphy et al. Mayo Clinic, Rochester SUA. N. Engl. J Med 1993; 329:593-9

După afirmația lui G. Noller [20], numai 10 % din bolnavii cu MCC neoperați ating vârsta de 35 de ani, iar conform studiilor efectuate de J.G. Murphy [19], probabilitatea supraviețuirii până la 25 de ani la bolnavii neoperați cu MCC o au doar 10 % (Fig. 1, 2).

Factorii ce condiționează rezultatul tratamentului MCC

În rezolvarea chirurgicală a MCC există o serie de factori importanți (cheie), de care, în mare măsură, depind rezultatele tratamentului chirurgical. O dată cu stabilirea diagnosticului pozitiv, unul

din cei mai importanți factori în aprecierea conduitei terapeutice este alegerea perioadei optime pentru aplicarea tratamentului chirurgical. După părerea majorității autorilor [1, 2, 4, 12, 16, 23], criteriul de bază pentru aprecierea acestui timp este clasa funcțională NYHA, în care bolnavul este supus intervenției chirurgicale.

La analiza minuțioasă a tratamentului chirurgical al pacienților cu MCC în Republica Moldova, din momentul inițierii acestor operații (anul 1989), până în prezent, s-a stabilit că la 36,3 % din pacienți s-a intervenit chirurgical într-o fază avansată a patologiei, care corespundea claselor funcționale NYHA III-IV, media pe Europa la acest indice fiind de 23,5 %. Și mai mare este diferența între bolnavii supuși tratamentului chirurgical din clasa funcțională NYHA I, unde media pe Europa este de 34,4 %, pe când în lotul nostru numai de 4,3 %.

Tratamentul chirurgical în clase funcționale avansate de insuficiență cardiacă a fost condiționat de așa factori ca:

- diagnosticul tardiv al malformației cardiace congenitale;
- reținerea neîntemeiată a purtătorilor de MCC la etapele medicale primare, fără a fi consultați de cardiochirurg, în vederea aplicării unui tratament chirurgical adecvat;
- dotarea tehnică necorespunzătoare și finanțarea insuficientă a serviciului de cardiochirurgie, care nu permit efectuarea tratamentului chirurgical la nou-născut și sugar.

Studiul comparativ al rezultatelor tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale în IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii din Moldova cu cele din țările europene ne permit să afirmăm că anume factorii enumerați mai sus au condiționat, în mare măsură, aplicarea întârziată a tratamentului chirurgical, care, la rândul său, a influențat important nereușitele acestui tratament [23] (tab. 3).

Tabelul 3

Tratamentul chirurgical conform claselor funcționale NYHA

	NYHA I-II	NYHA III-IV
Media europeană	76,5 %	23,5 %
Republica Moldova	63,7 %	36,3 %

Este relevantă și demonstrativă importanța aplicării tratamentului chirurgical la o fază cât mai precoce, până la dezvoltarea unei insuficiențe cardiace avansate, care compromite rezultatele postoperatorii. În lotul nostru de studiu, din cei 305 bolnavi operați cu insuficiență cardiacă de clasa funcțională NYHA I – II a decedat doar unul, letalitatea fiind de 0,4 %, pe când din 174 de bolnavi operați în clasele funcționale NYHA III – IV au decedat 27 de bolnavi, letalitatea constituind 15,5 %, letalitatea medie pe toate nozologiile fiind de 5,9 %. În cazul în care pacienții ar fi fost diagnosticați și operați precoce, în clasa funcțională NYHA I – II, se poate afirma cu un grad înalt de probabilitate că letalitatea postoperatorie nu ar depăși 1 %, versus 5,9 % înregistrată de noi, fiind cauzată de aplicarea tardivă a tratamentului chirurgical.

O analiză mai detaliată a letalității pe fiecare clasă funcțională NYHA este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Letalitatea postoperatorie în funcție de cl. funcț. NYHA

Clasa funcțională NYHA	Numărul pacienților operați	Letalitate postoperatorie	
		Nr. bolnavilor decedați	%
I	21	0	0 %
II	284	1	0,4 %
III	161	16	9,9 %
IV	13	11	84,6 %
În total	479	28	5,85 %

$\chi^2 = 93,70$; $P < 0,001$

După cum rezultă din tabelul dat, nereușita tratamentului chirurgical și mortalitatea postoperatorie sporită se datorează aplicării tardive a tratamentului chirurgical, într-un stadiu avansat al insuficienței cardiace. Menționăm că o serie de MCC prezente la naștere sunt deja într-o clasă avansată

a insuficienței cardiace, care necesită rezolvare chirurgicală sau intervențională din primele ore după naștere. Conform studiilor lui J. Hoffman și S. Kaplan [15], trei din 1000 de nou-născuți au o MCC severă, manifestată printr-o insuficiență cardiacă severă în 16 % cazuri. Majoritatea nou-născuților cu astfel de forme clinice decedează chiar în primele ore după naștere și, prin urmare, nu influențează semnificativ tabloul general. Ne referim la cazurile clinice, când la nou-născuți și sugari malformațiile cardiace congenitale sunt diagnosticate deja la naștere, fiind într-o clasă funcțională incipientă, dar nu este consultat cardiocirurgul pe motiv că nu prezintă acuze sau nu se cunoaște în genere despre posibilitatea rezolvării chirurgicale a anomaliilor date.

Rezultate comparative

Rezultatele comparative ale tratamentului chirurgical obținute în Republica Moldova și cele din registrul european, prezentate de G. Stellin [23] (cu referire la supraviețuirea postoperatorie de 4 ani din rândul adulților), sunt satisfăcătoare (tab. 5).

Tabelul 5

Letalitatea postoperatorie peste 48 de luni

<i>Patologia</i>	<i>Letalitatea medie europeană</i>	<i>Letalitatea în RM</i>
DSA	1 %	2,6 %
DSV	8 %	2,6 %
Tetralogia Falott	39 %	20,8 %

Letalitatea de 2,6 % din rândul celor operați cu DSV în lotul nostru de studiu (comparativ cu 8 % din studiul european), după părerea noastră, se datorează, în mare măsură, faptului că în clinica noastră se utilizează calea de abord către defect transatrială-transtricuspidiană, astfel evitându-se traumatizarea peretelui ventriculului drept, care condiționează insuficiența cardiacă imediat-postoperatorie.

Letalitatea foarte înaltă în rândul bolnavilor cu tetralogia Falot, atât din studiul european, cât și din lotul nostru, poate fi considerată „istorică”, deoarece include și primii ani de implementare a acestor operații, când rezultatele erau condiționate, în mare măsură, de acumularea experienței. Nu în ultimul rând, aceste rezultate depind și de dotarea cu utilaj medical, instrumentariu și aparate speciale etc. La etapa actuală rezultatele postoperatorii sunt cu mult mai bune și se încadrează în limite de la 1 % până la 15 %, în funcție de complexitatea malformației și, nu în ultimul rând, de vârsta pacientului și clasa funcțională în care se operează acesta.

Un rol important în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului chirurgical are acumularea treptată a cunoștințelor și experienței de către cardiologi, chirurghi, anesteziologi-reanimatori și perfuziologi, de asemenea implementarea noilor tehnici și tactici chirurgicale moderne. Cercetările clinice, experimentale și fundamentale ne-au permis să ameliorăm rezultatele tratamentului chirurgical precoce și la distanță prin implementarea unor noi metode de tratament, precum „cuspopexia” valvei pulmonare [9] sau utilizarea homogrefelor decelularizate și răsădite cu celule endoteliale autologe prin metodele ingineriei tisulare în tetralogia Falot ș.a. [6, 7].

Pentru a ilustra cele expuse, prezentăm letalitatea postoperatorie pe toate grupele de patologii incluse în studiu, pe parcursul perioadei de evaluare, începând cu anul 1989 și până în anul 2005 (tab. 6).

Tabelul 6

Evaluarea în dinamică a activității chirurgicale și a letalității în R. Moldova

<i>Anii</i>	<i>DSA</i>		<i>DSV</i>		<i>T.F.</i>		<i>Total</i>	
	<i>N oper</i>	<i>Letal</i>	<i>N oper</i>	<i>Letal</i>	<i>N oper</i>	<i>Letal</i>	<i>N oper</i>	<i>Letal</i>
1989-1994	45	1 2,2 %	12	2 16,7 %	9	5 55,6 %	66	8 12,1 %
1995-1999	81	2 2,5 %	53	1 1,9 %	31	9 29 %	165	12 7,2 %

2000-2005	101	1 0,99 %	91	1 1,1 %	56	7 12,5 %	248	9 3,6 %
În total	227	4 1,8 %	156	4 2,6 %	96	20,8 %	479	28 5,85 %
2004	40	0 0 %	34	0 0 %	12	1 8,3 %	86	2 2,3 %

Vârsta optimă pentru aplicarea tratamentului chirurgical

Există un șir de circumstanțe mai precise, care influențează mult reușita sau insuccesul tratamentului chirurgical. Printre ele evoluția naturală a celor 5 nozologii diferă mult de la una la alta, fapt care permite în unele cazuri de amânat intervenția chirurgicală, iar în altele impune tratamentul chirurgical cât mai curând posibil, uneori în regim de urgență sau pe indicații vitale. M. E. Brickner [4] de la universitatea din Texas, cu referire la bolnavii cu tetralogia Fallot susține că dacă nu se intervine chirurgical, majoritatea bolnavilor decedează la vârsta copilăriei, rata supraviețuirii fiind următoarea:

- până la 1 an - 66 %;
- până la 3 ani - 40 %;
- până la 20 ani - 11 %;
- până la 30 ani - 6 %;
- până la 40 ani - 3 %.

De aici rezultă că în cazul malformațiilor cardiace congenitale de tip cianotic, în special la tetralogia Fallot (cel mai des întâlnite), tratamentul chirurgical trebuie să fie aplicat încă în primul an de viață. Susținem această părere și noi, iar rezultatele studiului randomizat confirmă cele elucidate. Pentru aceasta se vor lua în considerare condițiile speciale, utilajul medical specific și o pregătire deosebită a echipei care participă la operație.

Într-un studiu efectuat la „Centrul de Prevenire și Control al Îmbolnăvirilor din Atlanta”, prezentat de R.S. Boneva în „Circulation” 2001 [3], se constată că datorită îmbunătățirii diagnosticului, intensificării tratamentului chirurgical în primii 5 ani de viață, precum și ridicării nivelului tratamentului în secțiile de terapie intensivă postoperatorie, mortalitatea s-a micșorat timp de 18 ani cu 40 %.

Importanța tratamentului chirurgical în primii 5 ani de viață este extrem de mare și pentru noi, deoarece majoritatea copiilor cu MCC decedează anume în această perioadă. Dacă vom compara evoluția letalității postoperatorii în Republica Moldova, vom constata că din perioada anilor 1989 – 1994, când letalitatea postoperatorie era de 12,1 %, până în anul 2004, când acest indice a atins 2,3 %, letalitatea postoperatorie, pe parcurs de 15 ani, s-a micșorat de 5,3 ori.

În afară de micșorarea letalității postoperatorii, este important și faptul că tratamentul chirurgical efectuat la timp contribuie la micșorarea invalidizării populației cu ameliorarea climatului psihoe-moțional și social, prin oferirea posibilităților egale de integrare socială pentru cei care au fost supuși acestor intervenții chirurgicale.

Necesități organizatorice

O dată cu realizările chirurgiei cardiovasculare în tratamentul bolnavilor cu MCC, apare o nouă problemă importantă - evaluarea acestor bolnavi postoperator pe parcursul vieții, pentru a aprecia schimbările caracteristice patologiei respective și pentru a elabora o conduită terapeutică adecvată.

După datele prezentate în jurnalul „Heart” 2001 de către C. Wren și J.J. O Sullivan [24] din departamentul de cardiologie pediatrică al spitalului „Freeman Hospital”, Newcastle Anglia, se constată că odată cu tratamentul chirurgical al MCC se acumulează un mare număr de persoane adulte, care au suportat intervenții chirurgicale pe cord în copilărie și care la sigur vor avea necesitatea de investigații, poate și de careva reintervenții chirurgicale pe viitor. Conform acestor autori, diagnosticul precis de MCC se stabilește în 74 % cazuri în primul an de viață, iar rata supraviețuirii postoperatorii este de 96 %, totodată, rata mortalității din rândul acestora, potrivit evoluției naturale anuale, este numai de 1,4 %, respectiv acești pacienți cumulativ vor alcătui pe viitor un număr foarte mare. Astfel, autorii constată că în ultimii 10 ani a crescut (conform necesităților) cu 400 % numărul clinicilor pentru adulți, în care se tratează pacienți cu cardiopatii congenitale, supuși cândva tratamentului chirurgical.

Gatzoulis cu colegii [20] au raportat o „expansiune” a pacienților cu MCC operați și externați din spitalele din Toronto timp de 10 ani cu 269 %.

Dacă ne conducem de aceste date, pentru a calcula numărul de bolnavi cu MCC operați anterior, care există astăzi în Republica Moldova, reiese ca din cei 1393 de bolnavi operați cu MCC în anii 1989 – 2005, postoperator au decedat 82 (5,9 %). Anual în urma evoluției naturale mai decedează aproximativ 1,5 % sau 21 de bolnavi, în cazul nostru timp de 15 ani au decedat 315 bolnavi. Astfel, dacă din cei 1393 de bolnavi operați cu MCC scădem 82 (5,85 %) - letalitate postoperatorie - și încă 315 decedați în urma evoluției naturale postoperatorii timp 15 ani, reiese că în anul 2005 în Republica Moldova erau aproximativ 996 de bolnavi, care au suportat cândva o intervenție chirurgicală pentru corecția unei malformații cardiace congenitale.

Studiind efectul economic al tratamentului chirurgical aplicat pacienților cu MCC în țara noastră, s-a stabilit că din cei 996 de pacienți, care au suportat în antecedente intervenția chirurgicală, numai 20-30 au careva semne obiective pentru atribuirea unei grupe de invaliditate (până la 2 % din cei operați), restul, peste 960 bolnavi, sunt apti de muncă.

Menționăm că pentru întreținerea unui invalid în Republica Moldova anual se cheltuie în medie 3000 lei, respectiv, pentru cei 960 de pacienți, care au fost scoși din lista invalizilor prin intermediul tratamentului chirurgical, se obține o economie anuală de aproximativ 3 mln lei. Iată de ce în toate țările lumii chirurgia cardiovasculară se bucură de o atenție deosebită din partea statului, fapt înregistrat în ultimii ani și în Republica Moldova.

Bibliografie selectivă

1. Alexiou C., FRCS, Mahmoud H., MRCPCH, Al-Khaddour A. MD et al., *Outcome after Repair of Tetralogy of Fallot in the First Year of Life*. Ann Thorac Surg., 2001; 71:494-500.
2. Bacha E.A., MD, Scheule A.M., MD, Zurakowski D., PhD et al., *Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2001; 122:154-61.
3. Boneva R.S., Botto L.D., Moore C.A., ang Q, Correa A., Erickson D., *Mortality associated with congenital heart defects in the United States. Trend and racial disparities, 1979-1997*, Circulation, 2001; 103: 2376-2381.
4. Braunwald E. Heart Disease, v. 2, *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1998; 877-987.
5. Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A., *Congenital heart disease in adults*. N Engl J Med., 2000; 342 N5: 334-42.
6. Cebotari S., Lichtenberg A., Tudorache I., Leyh R., Mertsching H., Teebken O., Ciubotaru A., Haverich A., *Clinical Application of Tissue Engineered Human Heart Valves*. Leibniz Symposium on Transplantation and Regeneration of Thoracic Organs, Hannover, Germany, 3-4 Dec. 2004, p.31.
7. Cebotari S., Mertshing H., Kallenbach K., Kostin S., Repin O., Batrinac A., Kleczka C., Ciubotaru A., Haverich A., *Construction of Autologous Human Heart Valves Based on an Acclular Allograft Matrix*. American Heart Association Annual Congress (2001), Anaheim, California and published in Suppl. Circulation, Oct. 23.2001, vol. 104, N17.
8. Ciofu E., Ciofu C., *Esențialul în pediatrie*. Ed Amaltea, București, 1999.
9. Ciubotaru A., Cebotari S., *A new method of Pulmonary Valve Preservation for Transannular Patch Repair of Tetralogy of Fallot*. The society for Heart Valve Disease Second Biennial Meeting. Paris, France, 2003: 386.
10. Cheung Y., Chiu C.S.W., Yung T., Chau A.K.T., *Impact of preoperative aortic cusp prolapse on long-term outcome after surgical closure of subarterial ventricular septal defect*. Ann Thorac Surg., 2002;73:622-7.
11. Cohen A.J., Tamir A., Houry S., Abegaz B., Gilad F., Omohkion S., Zabeeda D., Khazin V., Ciubotaru A., Schachner A., *Save a child's heart: we can and we should*. Ann Thorac Surg., 2001; 71:462-8.
12. Corone P., Doyon F., Gaudeau J.S. et al., *Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 cases*. Circulation, 1997; 55:908-915.
13. Garne E., Nielsen G., Hansen O.K. et al., *Tetralogy of Fallot. A Population-Based Study*

of *Epidemiology*. Associated Malformations and Survival in Western Denmark 1984-1992. *Scand Cardiovasc J.*, 1999; 33: 45-48.

14. Gatzoulis M.A., MD, Ph.D. Freeman, Marc A., Siu S.C., MD, Webb Gary D., MD, and Harris Louise, MB, ChB., *Atrial Arrhythmia after surgical closure of arial septal defects in adults*. *J Med.*, 1999; 340:839-46.

15. Hoffman J.I.E., Kaplan S., *The incidence of congenital heart disease*. *J Am Coll Cardiol.*, 2002; 39:1890-900.

16. Kidd L., Driscoll D.J., Gersony W.M. et al., *The second natural history study of congenital heart disease:Results of treatment of patients with ventricular septal defect*. *Circulation*, 1993; 87 (Suppl 2): 138-151.

17. Kirklin J.W., Barrat-Boyes B.G., *Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications*. Churchill, Livingstone, 1993.

18. Morris C.D., *Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease*. *Progress in pediatric cardiology*, 2004; 19: 5-13.

19. Murfy J.G., Gersh B.J., Mair D.D. et al., *Long term Outcome in Patiens Undergoing Surgical Repair of tetralogy of Fallot*. *NEJM*, 1993; 329(9):593-599 pl –14.

20. Nollert G., Fishlein T., Bohmer Ch. et al., *Long-Term Results of Total Repair of Tetralogy of Fallot in Adulthood: 35 years Follow-up in 104 Patients Corrected at the Age of 18 or Older*. *Thorac Crdiovasc Surg.*, 1997; 45: 178-181.

21. Rudolf A.M., *“Congenital deseases of the heart: Clinical Phisiological Considerations”*. Futura Publishing Company Inc. New York, 2001.

22. Saul P., MD, Alexander M., MD., *Preventing Sudden Death after Repair of Tetralogy of Fallot: Complex Therapy for Complex Patients*. *J Cardiovasc Electrophysio*, 1999; 10:1271-1287.

23. Stellin G., Vida V.L., Padalino M.A., Rizzoli G., *Surgical Outcome for congenital heart malformations in the adult age: a multicentric study*. *Pediatric cardiac surgery annual of the Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 7, 2004: 95 – 101.

24. Wreen C.O., Sullivan J.J., *Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life*. *Heart*, 2001; 85:438 - 443.

25. Hiramatsu T., MD, Takanashi Y., MD, Imai Y., MD, Hoshino S., MD, Seo K., MD, Terada M., MD and Tomimatsu H., MD, *Atrial Septal Displacement for Repair of Anomalous Pulmonary Venous Return in to the Right Atrium*. *Ann Thorac Surg.*, 1998; 65: 1110-4.

26. Бураковский В.И., Бокерия Л.А., *Сердечно-сосудистая хирургия*. «Медицина», Москва, 1996.

Rezumat

În articol sunt prezentate datele statistice referitor la incidența malformațiilor cardiace congenitale (MCC) în Republica Moldova și în țările europene. Se indică creșterea acestora și importanța tratamentului chirurgical ca unica măsură de salvare a copiilor bolnavi și de micșorare a invalidizării populației. Reușita tratamentului chirurgical depinde și aplicarea acestuia în primii 5 ani de viață a copilului. Măsurile luate în Republica Moldova permit o economie anuală de aproximativ 3 mln. lei.

Summary

The article presents statistical data on the incidence of congenital heart diseases (CHD) in the Republic of Moldova as compared to Europe. It indicates on the domestic CHD growth and emphasizes therefore on the importance of the surgical treatment as the sole method for the salvation of these children, furthermore reducing invalidity caused by these diseases among the population at large. An important role for the successful surgical treatment is its use in the first five years of the children's life. These measures employed in the Republic of Moldova would bring an input to the national economy worth three million lei annually.

MALFORMAȚII CARDIACE CONGENITALE

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL DEFECTULUI SEPTAL ATRIAL LA ADULȚI

Vasile Corcea, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Actualitatea studiului. Patologia cardiacă congenitală necesită rezolvare chirurgicală încă în primii ani de viață ai copilului [18]. Dereglările hemodinamice instalate la naștere la pacienții cu defect septal atrial (DSA), în urma particularităților morfofuncționale, permit ca ei timp îndelungat să se afle într-o stare stabilă, practic, neavând plângeri. Aceștia alcătuiesc 1/3 din toți pacienții adulți cu malformații cardiace congenitale (MCC) [1].

Necesitatea corecției DSA la copii și tineri este indiscutabilă, beneficiul fiind enorm, iar riscul operator mic. Majoritatea operațiilor se efectuează până la apariția complicațiilor specifice și a dereglărilor hemodinamice majore [19].

Evoluția DSA la pacienții adulți se manifestă prin semne de insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară, aritmii, embolii paradoxale, mulți din ei sunt dependenți de diuretice, necesită tratament cu anticoagulate indirecte, intervenții electrofiziologice (crioablație, electrocardioversii), toate acestea scăzând eficacitatea tratamentului conservativ [4]. Graviditatea la femeile cu DSA este grefată cu o letalitate maternă de 50% și fetală de 60%.

Datorită evoluției naturale a DSA la bolnavii neoperați după 40 de ani, rata de mortalitate la aceștia este mult mai înaltă comparativ cu pacienții care au suportat corecție chirurgicală [5].

Până în prezent nu există un consens între cardiologi și chirurghi referitor la necesitatea plastiei DSA pacienților cu vârstă după 40 de ani. La inițiativa Asociației Canadiene Cardiovasculare au fost organizate o serie de conferințe cu rapoarte de consens în ceea ce privește tratamentul VCC la adulți (Toronto, 2001). Privitor la DSA, consensul a fost atins cu stabilirea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical la pacienții cu:

- prezența șuntului stânga-dreapta cu un raport al fluxului pulmonar la fluxul sistemic (Qp/Qs) de 2 la 1;
- raportul presiunii în artera pulmonară la presiunea în aortă (PAP/PAo) < 2/3;
- prezența rezistenței vasculare pulmonare < 2/3 față de rezistența vasculară sistemică;
- prezența reactivității pulmonare (scăderea presiunii în AP și a rezistenței vasculare la administrarea oxigenului, oxidului nitric și prostoglandinelor);
- constatarea indicelui de afectare a vaselor pulmonare Heath Edwards gr. II-III și mai mic.

Cu toate acestea, problema necesită a fi studiată în continuare pentru a minimaliza riscul operator, a micșora frecvența complicațiilor specifice postoperatorii, iar în unele cazuri pentru a preciza limita operabilității pacienților.

Astfel, dilema discutată pe larg în literatura de specialitate pe parcursul ultimilor ani – „Aduce oare beneficii pacientului închiderea DSA la vârsta de peste 40 de ani?” - rămâne actuală și orice experiență acumulată contribuie la elaborarea unui management optimal de diagnostic și tratament la această grupă de pacienți [5].

Alegerea termenelor optime pentru rezolvarea chirurgicală a DSA, prevenirea dilatării atriale și ventriculare drepte cu instalarea patologiei vasculare pulmonare ireversibile sunt probleme-cheie,

care pot mări nivelul de supraviețuire a pacienților, îmbunătăți calitatea vieții lor, cu reîntoarcerea capacității de muncă în majoritatea cazurilor.

Istoricul. Primele comunicări despre existența viciului au fost prezentate de Galen. Ulterior studierea anatomiei viciului a fost o preocupare a mai multor generații de morfopatologi. Primele operații de corecție a viciului au fost efectuate de Murray în 1948, apoi de Bailey în 1952, ei utilizând o tehnică de sutură prin invaginarea peretelui atrial în DSA. Levis în 1953 a efectuat prima închidere la vedere directă în hipotermie, iar G. Gibbon în 1954 în condiții de circulație extracorporală (CEC).

Anatomie și embriologie. Cel mai recunoscut model de dezvoltare embriologică a cordului este cel clasic al lui Van Praagh și R. Corsini [6]. DSA apare ca urmare a unui defect de fuzionare a mugurilor peretelui interatrial, cu subdezvoltarea septului interatrial primar sau secundar. Conform nomenclatorului cu referință la DSA, descris de Jacobs J.P.[7], în anul 2000, deosebim 3 tipuri de defecte – ostium prim, ostium secund și sinus venos.

Frecvența cea mai înaltă o înregistrează persistența fosei ovale (FOP), ca rezultat al nefuzionării septului primar și secundar, care se depistează în 25-30% cazuri [2] și care nu provoacă dereglări hemodinamice și nu necesită corecție. Însemnătatea clinică a acestui defect se consemnează legat de funcția ei compensatorie în asociere cu alte vicii cardiace, care se manifestă cu suprasolicitarea cu volum a camerelor drepte ale cordului (drenajul anomal al venelor pulmonare, insuficiență tricuspidiană etc.), ori de presiune (atrezie tricuspidiană, stenoză sau atrezia arterei pulmonare). În unele cazuri persistența FOP poate favoriza embolii paradoxale cerebrovasculare [14].

1. **Ostium primum** – dacă septul primar nu fuzionează cu septul ventral, dorsal și cu mugurele endocardic, apare un defect septal situat imediat deasupra valvulelor mitrale și tricuspidiene, care adesea se prezintă ca o valvă comună.

2. **Ostium secundum** – se întâlnește cel mai frecvent (85-98%) și se prezintă ca un defect situat în mijlocul septului interatrial, ca urmare a absenței unei zone din septul primar. DSA secundar are sediul: central (65%), având margini bine diferențiate circular. Porțiunea inferioară mai sus de vena cavă inferioară (12%), în porțiunea superioară (7,1%), și posterior, marginea căreia o alcătuiește pe-rețelele atrului drept (2,5%) [9,8].

3) **Sinus venos** – este caracterizat de un defect oval mare, situat în partea posterosuperioară a septului atrial în vecinătate cu orificiul venei cave superioare, adesea se asociază cu anomalii de vărsare și drenaj al venelor pulmonare ale lobului superior drept, necesitând în acest caz atenție la închidere.

Atriul comun apare atunci când septul atrial lipsește complet, ultimul deseori se asociază cu defecte de formare a valvelor atrioventriculare [6].

Unii autori descriu ca nozologie aparte DSA cu sediul în sinusul coronarian. Se caracterizează prin lipsa unei porțiuni a orificiului de sinus coronarian cu șuntarea sângelui arterializat din atriul stâng în sinusul coronarian și ulterior în atriul drept.

Incidența

Incidența DSA are un diapazon larg și cuprinde de la 5 până la 37,1 %, fiind determinată de bolnavii luați la evidență în funcție de vârstă. La copii incidența de DSA este de 7-11% și se situează pe locul 2-3 în structura frecvenței malformațiilor cardiace congenitale (MCC) [8], după materialele ICCV „Baculev”, la copiii de până la 3 ani frecvența de DSA este de 2,5%, iar după 3 ani până la 11%.

DSA este cel mai răspândit dintre VCC la maturi și alcătuiește 20-37% [17].

Cel mai frecvent această patologie se întâlnește la pacienții de genul feminin, raportul femei/bărbați fiind de 1,5 la 3,5. După datele mai multor autori [9], cauzele ratei înalte de incidență a DSA la maturi sunt următoarele:

- evoluția relativ satisfăcătoare a viciului până la decada a III -IV de viață;
- lipsa tendinței închiderii spontane a defectului;
- creșterea posibilităților diagnostice în legătură cu decompensarea viciului la maturi.

K. Forfang, studiind detaliat evoluția la 100 de pacienți cu vârsta mai mare de 40 de ani cu DSA, a arătat că vârsta medie de diagnostic a viciului e de $31 \pm 14,3$ ani. Supraviețuirea pacienților

cu DSA la vârsta de 40 de ani este mai mică de 50%, iar la vârsta de 60 de ani mai mică de 10% [3]. După vârsta de 40 de ani, fiecare an ulterior de viață determină decesul la circa 6% de pacienți cu DSA [5].

Etiologie – în apariția viciilor cardiace congenitale o importanță indiscutabilă au 3 factori de bază [9]:

1. Factorii genetici ereditari.

2. Factorii mediului înconjurător, care pot avea o influență patologică asupra embriogenezei cu formarea de embrio- și fetopatii.

3. Combinarea predispoziției ereditare cu influența factorilor mediului extern.

Factorii genetici sunt determinați atât de aberații cromozomiale, în 5% cazuri, cât și de mutația unui gen.

Pentru apariția DSA sunt caracteristice următoarele patologii:

a) boli cromozomiale:

- trisomia 21 (boala Daun) (40-50% cazuri);

- trisomia 13, D (s-m Patau) (90-100%);

- trisomia 22;

- sindromul 4R (Wolf – Hirshorne);

- sindromul XXY (Klaitfelter).

b) boli ce se manifestă cu modificări microstructurale:

- sindromul „ochiului de pisică”;

- sindromul Hot – Oram.

c) boli genetice:

- sindromul Elis-Van-Creveld;

- sindromul hemimieliei și trombocitopeniei (Sindrom TAR);

- sindromul Ivemark;

- anomalia Pier Roben.

d) bolile teratogene:

- alcoolism;

- rubeolă.

Dintre factorii mediului înconjurător cei mai semnificativi sunt infecțiile virale în trimestrul I al gravidației. Încă în 1949 N.Gregg a descris triada clasică a acțiunii virusului (surditate, MCC, cataractă ori glaucoma).

O importanță deosebită au și alți viruși (Cocsachi, hepatitei virale, toxoplasmozei, TBC etc.), care determină o activitate mutațională și teratogenă. Acțiune teratogenă au și o serie de medicamente, toxicozele în perioada gravidației, bolile endocrine, pesticidele și alte toxine chimice și biologice.

Hemodinamica

Datorită diferenței de presiuni dintre atriul stâng (9 mmHg) și atriul drept (3mmHg), se formează un șunt, orientat de la stânga la dreapta, care va suprasolicita activitatea VD prin creșterea conținutului de masă sangvină. Mărimea șuntului depinde de mărimea DSA, elasticitatea și gradul de hipertrofie al pereților camerelor cordului.

O dată cu creșterea fluxului sangvin primul care reacționează este atriul drept, care se dilată tonogen, se hipertrofiază și ulterior se dilată miogen. Fluxul crescut prin inima dreaptă în cazul unui DSA mare va determina apariția unei displazii a complexului valvular tricuspidian și pulmonar, la apariția getului regurgitant, cu dilatarea progresivă a ventriculului drept [13].

Menținerea de lungă durată a unui flux sangvin mare în vasele pulmonare duce la creșterea presiunii și ulterior a rezistenței pulmonare, astfel o creștere moderată a presiunii în artera pulmonară până la 35-40 mmHg poate avea loc la mărirea volumului circulant în vasele pulmonare de 3 ori. La aceste presiuni rezistența pulmonară se modifică nesemnificativ [12]. Hipertensiunea mare apare cu timpul, în funcție de vârsta pacientului. R. Craig a publicat datele investigațiilor hemodinamice la 128 de pacienți cu DSA, cu vârsta de la 18 până la 27 de ani, la care s-a constatat hipertensiune pulmonară avansată în 22% cazuri, 15% având o rezistență pulmonară avansată, iar hipoxemia arterială

s-a înregistrat în 14% cazuri. Cea mai veridică informație despre gradul hipertensiunii pulmonare (HTP) poate fi obținută în urma studierii cifrelor de rezistență pulmonară conform datelor cateterismului cardiac. V.Buracovskii [8] și colab. au elaborat clasificarea de rezistență vasculară pulmonară (RVP) la pacienții cu DSA:

0 – norma.

I – moderată RVP 200-400 din/cm-C⁵.

II – semnificativă RVP 400-600 din/cm-C⁵.

III – gravă RVP 600-800 din/cm-C⁵.

IV – ireversibilă RVP > 800 din/cm-C⁵.

Rolul de bază în compensarea dereglărilor circulatorii îl asigură VD. O dată cu instalarea unei RVP grave VD suportă în paralel cu suprasolicitarea cu volum și o suprasolicitare sistolică, ceea ce duce la creșterea presiunii diastolice finale în cavitatea lui și la dilatarea miogenă, care se manifestă prin semne de insuficiență cardiacă progresivă.

Particularitățile de diagnosticare a DSA la adulți

Istoricul bolii:

- Nou-născuții și adolescenții cu DSA pot fi timp îndelungat asimptomatici. Majoritatea cazurilor de diagnostic pozitiv al DSA se stabilesc în urma auscultației unui suflu sistolic parasternal.

- Pacienții simptomatici cu DSA deseori prezintă manifestări nespecifice și subtile, apariția dispneei, care, de multe ori, este tratată drept consecință a infecțiilor respiratorii.

- Simptomele severe ale bolii, cum ar fi aritmiile paroxistice, semnele de hipertensiune și obstrucție vasculară pulmonară la copii sunt rare și pot apărea în cazul defectelor de dimensiuni mari ori în cazul asocierii cu alte malformații cardiace asociate ori patologii pulmonare secundare.

Examenul fizical:

- Sunt caracteristice tegumente translucide și palide cu mici flebectazii, fatigabilitate și dispnee la efort, cianoza poate apărea târziu în caz de inversare a șuntului ori la asocierea cu alte malformații congenitale stenotice ale părților drepte ale cordului, de asemenea și la apariția unei insuficiențe cardiace severe în stadiul avansat al bolii.

- Turgescența jugulară și prezența pulsului jugular venos caracterizează o dilatare vădită a părților drepte ale cordului, apariția insuficienței tricuspidiene relative.

Examenul auscultativ:

- La auscultație se aude un suflu sistolic de ejecție în spațiile II-III intercostal parasternal pe stânga, la pacienții vârstnici în stadii avansate ale bolii fenomenele auscultative se asociază o dată cu apariția insuficienței tricuspidiene, îndeosebi la inspirație profundă (sindromul Rivera – Corvalo), dispariția suflurilor are loc în caz de inversare a șunturilor, deci în faza de instalare a sindromului Eisenmenger [9].

ECG:

- La bolnavii cu șunt stânga-dreapta, în 30% cazuri sunt prezente semne de suprasolicitare ale atriului drept și ventriculului drept, cu bloc de ram drept în 70-80% cazuri, la apariția RVP, în 66% cazuri se asociază hipertrofia VD, tip supraîncărcare de presiune. Fibrilația atrială este prezentă în 10% cazuri [10], ultima fiind o complicație majoră la pacienții cu DSA adulți. După datele lui Oliver [11], există o serie de factori predispozanți în apariția fibrilației atriale, inclusiv:

- vârsta – probabilitatea crește cu fiecare decadă de viață;

- prezența insuficienței mitrale (0-3);

- dilatarea excesivă a atriului stâng;

- gradul de insuficiență a valvei tricuspide (0-3).

Imagini radiografice:

- Semnele distinctive în imaginea radiografică la DSA nu sunt caracteristice, dar pot pune în evidență dilatarea AD și VD, artera pulmonară dilatată, modificarea desenului vascular caracteristic hipertensiunii pulmonare.

A săvârșit o revoluție în diagnosticul DSA EcoCG bidimensională cu Doppler, care poate localiza defectul, mărimea lui, morfometria cavităților cordului (îndeosebi, AD,VD, inelul fibros

tricuspidian, AP), înregistra prezența și mărimea șunturilor intracardiace și cei mai semnificativi indici hemodinamici, ce pot determina tactica de tratament la această grupă de pacienți [13]. În cazuri dificile de diagnostic se practică examenul transesofagian, care are posibilități mai mari de rezolvare [11]. Astfel, investigațiile EcoCG demonstrează o dilatare a cavităților drepte ale cordului în 98,7% cazuri. Corecția DSA la adulți reduce diametrul diastolic și volumul VD, micșorează semnificativ presiunea în artera pulmonară [12]. Mișcarea paradoxală a septului interventricular la bolnavii cu DSA determinată EcoCG crește suprasolicitarea de volum a VD, ce se restabilește la normal după închiderea DSA [18].

În cazurile în care tehnicile neinvazive confirmă un DSA, nu este necesar un cateterism cardiac de rutină. Această investigație invazivă este indicată la pacienții vârstnici, cu semne de RVP avansată, pentru a determina gradul de HTP, răspunsul RVP la tratamentul vasodilatator, a exclude șunturi intracardiace asociate și patologia coronariană [19].

Biopsia pulmonară. După datele lui S.Yamaki [22], biopsia pulmonară este indicată la PAP > 70 mmHg și RP > 8 U/m². Astfel, el deosebește 4 tipuri de afecțiuni pulmonare în DSA, ceea ce indică apariția musculoelastozei, arteriopatiilor plexogene pulmonare, tromboemboliilor arterelor pulmonare mici și a tipurilor mixte de leziuni. Tratamentul chirurgical nu este indicat la apariția colateralelor arteriolare, ce confirmă o HTP ireversibilă.

Indicații operatorii

DSA este un defect structurat și nu e supus închiderii spontane, de aceea necesită închidere chirurgicală. DSA în evoluția sa pe parcursul anilor poate fi cauza unor complicații cu risc de invalidizare și moarte prematură, și anume în cazurile:

- aparității fibrilației/flutterului atrial [4];
- măririi cifrelor de presiune și a rezistenței pulmonare, cu instalarea unei hipoxemii arteriale progresive;
- aparității cardiomegaliei secundare de volum și a hipertrofiei miocardului, preponderent al părților drepte, cu dezvoltarea semnelor de insuficiență cardiacă [19,16];
- înregistrării complicațiilor tromboembolice cerebrovasculare și a arteriilor periferice [16].

Poate fi cauza endocarditei infecțioase, a structurilor părților stângi ale cordului, îndeosebi la defectele de tip ostium prim.

Pentru pacienții cu DSA cu vârsta de 40 de ani sau mai mare, indicațiile pentru închiderea defectului rămân controversate [5].

Prezența hipertensiunii pulmonare avansate cu egalizarea presiunilor pulmonare și sistemice (Qp/Qs < 1,5) pune în deficiență închiderea DSA, reduce debitul cardiac, avansează insuficiența părților drepte ale cordului [2].

Pentru DSA de tip Sinus Venos este caracteristic progresia hipertensiunii pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare mai evident decât la celelalte tipuri de defecte. După părerea lui Vogel și coaut. [12], aceste patologii trebuie menajate diferit de celelalte DSA, cu aprecierea indicațiilor operatorii cât mai timpuriu posibil. O importanță deosebită pentru stabilirea indicațiilor operatorii la adulți are publicarea rezultatelor câtorva trialuri din mai multe centre, care au determinat un consens între cardiologi și chirurghi în tratamentul DSA la adulți.

Astfel, F. Attie și coaut. [21] au publicat rezultatele tratamentului al 531 de pacienți cu vârsta mai mare de 40 de ani (232 tratați chirurgical și 241 medicamentos). Au fost comparate datele privind mortalitatea, frecvența embolismului pulmonar, acceselor de aritmii majore, cazurile de embolism cerebral, recurența infecțiilor pulmonare, expertizarea deteriorărilor ce determină clasa funcțională a pacienților. Perioada de observație a alcătuit de la 2-13 ani (în medie 7,3 ani). În urma acestor studii autorii au ajuns la concluzia că tratamentul chirurgical necesită a fi efectuat cât mai urgent la pacienții cu Qp-Qs mai mare sau egal cu 1,7 și care au presiunea în artera pulmonară mai mică de 70 mmHg.

E.Suchov pe un lot de 52 de pacienți cu DSA a prezentat o corelare între saturația cu oxigen și o serie de factori:

- decada de vârstă;

- presiunea în VD;
- presiunea în artera pulmonară mai mică sau egală cu 30 mmHg și mai mare de 30 mmHg;
- raportul Qp la Qs mai mic de 2,5, mai mare sau egală cu 2,5 ș.a.

S-a ajuns la concluzia că vârsta pacientului și gradul de hipertensiune pulmonară au un impact crucial asupra rezultatelor tratamentului chirurgical.

Alt trial cuprinde experiența a 11 centre, în tratamentul DSA la adulți, publicate de A.Mugge și coaut. [23]. Autorii constată că DSA poate fi sursă de embolism cardiogen în 44% cazuri, deși prezența trombilor pe structurile componente ale defectului este foarte rar depistată.

Frecvența accidentelor cerebrovasculare recurente la pacienții cu DSA este de 6-15,6%, în funcție de tipul și de mărimea defectului [11].

Studiind impactul închiderii DSA la adulți asupra indicilor hemodinamici, simptomelor clinice, supraviețuirii, I.Thilen și coaut. [13] constată că închiderea DSA este indicată la orice pacient cu de-reglări hemodinamice semnificative.

Metodele de tratament chirurgical

Pe parcursul ultimilor decenii au fost obținute succese în diversificarea tehnicilor chirurgicale de închidere a DSA. Astfel, au fost publicate rezultatele postoperatorii, utilizând următoarele metode de corecție chirurgicală:

- tradițională în condiții de circulație extracorporeală [14,19];
- pe inimă lucrândă;
- miniinvaziv transtoracic, transxifoidian, toracosopic [10];
- transcater intervențional cu aplicarea pe defect a ocluderului septal de tip Amplatzer;
- endoscopic, folosind chirurgia robotică și ghidată.

Ca material de plastic se utilizează grefele biologice și sintetice. Prioritate se acordă celor biologice, îndeosebi pericardului autolog [14]. A.Kumar în 2002 a publicat prima experiență - 12 cazuri de utilizare a peretelui atriului drept ca material de plastic [15]. Examinarea implantului peste 36 de luni, în timpul reoperației, a constatat un țesut biologic intact, cu texturi normale, fără dehiscentă de suturi, endoteliu viabil și mușchi endoteliali normali pe ambele părți ale grefonului. Perfecționarea tehnicilor chirurgicale continuă, scopul urmărit fiind micșorarea traumatismului operației și asigurarea unei corecții efective și durabile în timp.

Rezultatele postoperatorii

Până nu demult exista o analiză amplă a evoluției postoperatorii de lungă durată a corecției chirurgicale a DSA la adulți. Una din comunicările mai valoroase este cea publicată de D.S.Moodie [20] în anul 2000, care a supravegheat 295 de pacienți operați cu DSA, vârsta medie fiind de 45 de ani (de la 9 la 70 de ani), pe parcursul a 25 ani, 74% din ei fiind femei.

Caracteristicile defectelor operate au fost următoarele:

- DSA ostium primum – 6% cazuri;
- DSA ostium secundum – 88%;
- DSA sinus venosus – 6%.

Punctele-cheie ce caracterizează grupul de pacienți preoperator au fost:

- înregistrarea suflului sistolic scurt – 51% cazuri;
- prezența dispneei – 41%;
- constatarea palpitațiilor și a fatigabilității – 43%;
- fibrilația atrială – 12%;
- manifestări de insuficiență cardiacă accentuate – 11%;
- cianoza – 4%;
- dependența de medicații, digoxina – 29%, diuretice – 18%, antiaritmice – 9%;
- cardiomegalie înregistrată roentgenografic în 70% cazuri, cu implicarea în vascularizarea pulmonară în 51%;

- la cateterismul cardiac presiunea în artera pulmonară variază între 13 și 146 mmHg (mediu-40mmHg), Pas – 2-28, mediu (8,5mmHg), Qp-Qs – 2,8, RVP – 3,9 unități Wood.

Astfel, după închiderea DSA, au decedat 6 pacienți (2%). Postoperator 4 pacienți au avut accidente cerebrovasculare (1,4%). În perioada de lungă durată au decedat 28 de pacienți (9,5%), dintre care 8 au avut cauze necardiace. Curba actuarială la 20 de ani prezenta o supraviețuire de 92%. Cele mai comune cauze de deces au fost aritmiile, hemoragiile majore și infarctul miocardic.

Caracteristic pentru pacienții adulți cu DSA este incidența sindromului postpericardial – în 6% cazuri. Mai frecvent această complicație se întâlnește primăvara, posibil ca o reacție imunologică la virușii ce se întâlnesc frecvent în acest anotimp.

La bolnavii maturi cu DSA fibrilația atrială s-a manifestat în 23% cazuri, în prima lună incidența ei corela cu vârsta și PAP. Mai târziu s-au observat o altă corelație cu vârsta la momentul evoluției postoperatorii a pacientului, prezența simptomelor de insuficiență cardiacă preoperatorie. Concluzia generală, făcută în baza explorărilor electrofiziologice, este că, deși închiderea DSA la adulți s-a realizat cu succes, deseori mărimea atriului stâng, ventriculului drept și complianța lor nu suferă modificări esențiale și pot menține prezența fibrilației atriale (FA). Deci se impune ca o necesitate profilaxia cu anticoagulante pentru a evita cazurile de tromboembolism cerebral paradoxal. Importantă este și profilaxia cu b-blocante, pentru a evita recidivul FA la pacienții cu convertirea la ritm sinuzal. M. Gatzoulis [4] menționează, de asemenea, incidența flutterului atrial și nu a FA, astfel menajarea antiaritmică a acestor pacienți pe parcursul a $3,8 \pm 2,5$ ani a permis convertirea la ritm sinuzal în 40% cazuri.

Dinamica pozitivă postoperatorie, după părerea lui I. Thilen [13], este că închiderea DSA favorizează o remodelare a cordului, în primul rând, a VD și mai puțin a atriilor, care reduce semnificativ cu timpul gradientul dintre AD și VD. Aceeași tendință se observă în evaluarea diametrului diastolic și a volumului diastolic al VS, schimbări ce se manifestă în primele 6 luni după operație. Morton [17] menționează și o remodelare electrică a cordului.

Una din cauzele ce determină prezența aritmiilor la pacienții adulți cu DSA este mărirea conductibilității prin crista terminală, ce menține disfuncțiile nodului sinuzal. Închiderea DSA este însoțită de o mortalitate acceptabilă chiar și la pacienții în decada a V-a de viață. Ca factori de risc al letalității pot servi presiunea în artera pulmonară (PAP) înaltă, mărimea șuntului, insuficiența cardiacă preoperatorie. Corecția viciului la această grupă de pacienți în 90% cazuri reduce diametrul și volumul VD, micșorează diametrul inelului fibros al valvei tricuspide și diminuează getul regurgitant prin această valvă. Aceeași tendință se observă și în perioada de lungă durată, cu diminuarea considerabilă a PAP [17]. Ultima caracterizează elevarea favorabilă a rezistenței vasculare, ce determină diminuarea suprasolicității de presiune asupra VD. Astfel, analizând rezultatele de lungă durată peste 21- 33 de ani, Roas–Hasselink [16] este de părerea că închiderea DSA la adulți este o operație care asigură un rezultat postoperator fără sechele.

Ca rezultat, F.Saksena [18] menționează trecerea majorității pacienților din clasa funcțională III–IV preoperator în I–II după operație. Cauzele de persistare a RVP înalte sunt prezența unor șunturi reziduale după corecția viciului.

O altă cauză a scăderii eficacității operațiilor efectuate este recidivul insuficienței mitrale după plastie, crearea obstrucțiilor subaortice în cadrul corecției complexe a DSA primar. Preferabilă pentru închiderea acestor defecte este utilizarea pericardului autolog în 95% cazuri la bolnavii maturi.

S. Ghosh [19] subliniază necesitatea operației la pacienții mai tineri, la care rezultatele funcționale diferă esențial comparativ cu pacienții operați după vârsta de 35 de ani.

Probleme nerezolvate

Deși în tratamentul DSA la adulți au fost obținute anumite succese, rămân o serie de probleme ce generează discuții aprinse în literatura de specialitate, și anume:

- De ce pacienții cu DSA au o perioadă comparativ mult mai lungă de dezvoltare a patologiilor vasculare pulmonare în comparație cu alte MCC cu șuntare intracardiacă?
- De ce la adulți DSA în majoritatea cazurilor are dimensiuni mari (se discută posibilitatea măririi în diametru a defectului o dată cu vârsta)?
- Care este rolul funcției compensatorii a VD în debutul bolii în timp?

- De ce se observă o incidență atât de înaltă a complicațiilor embolice cerebrale legate de prezența DSA la adulți?
- Care este vârsta optimă cu cel mai mic risc de intervenție chirurgicală?
- Care este rolul patologiilor cardiace și necardiace asociate în aprecierea riscului operator?
- Care sunt factorii de risc ce determină apariția fibrilației atriale și a flutterului atrial la pacienții cu DSA?
- Elaborarea unui protocol de menajare postoperatorie a pacienților cu PAP și RVP înaltă cauzată de MCC cu șuntare intracardiacă.
- Utilizarea preparatelor vasodilatatoare, alegerea selectivă a remediilor cardiotonice, stabilirea regimurilor de ventilare, inhalarea NO₂, implementarea și schemele de tratament al prostaglandinelor etc.
- Este actuală propunerea referitor la elaborarea unui complex de măsuri de menajare postoperatorie a pacienților, ceea ce ar micșora frecvența complicațiilor specifice, letalitatea tardivă și ar îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

Toate acestea sunt doar unele probleme care cer rezolvare în continuare și acumularea experienței în diagnosticul și tratamentul acestui grup de pacienți este necesară, pentru aceasta pronunțându-se comunitatea științifică din întreaga lume.

Bibliografie selectivă

1. Константинов Б.А., Черепенин Л.П., Кудров К.К., *Хирургическое лечение врожденных пороков сердца у взрослых*, Москва, 1992, 281с.
2. Ciubotaru A., *Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor lor*. Teza de doctor habilitat în medicină, 29.03.2006, p. 257.
3. Ciubotaru A., *Tratamentul chirurgical al malformațiilor congenitale cardiace cu șuntare intracardiacă folosind materiale biologice și artificiale de sintetic*. Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină, Chisinau, 2004, p.18-21.
4. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C. et al., *Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defect in adults*. The new england Journal of Medicine, 1999; 340:839-46.
5. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al., *Comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defects in adults*. New England Journal of Medicine, 1995; 333:469-473.
6. Van Praagh, R. Corsini, Ann. Heart J., 1969, 78(3); 379-405.
7. Jacobs P., Quintessenza A., Burke P. et al., *Congenital heart surgery nomenclature and database project: atrial septal defect*. Ann Thorac.Surg., 2000 69;18-24.
8. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Подзолков В.П. и др., *Врожденные пороки сердца*. В кн. „Сердечно-сосудистая хирургия” /Под ред. Бураковского В. И. и Бокерия Л. А., М., Медицина, 1996, 768 с.
9. Мутафьян О.А., *Врожденные пороки сердца у детей СПб*. Невский диалект, 2002, 331 с.
10. Jochen T. Cremer, Andreas Boning, Marcel B. Anssar et. al., *Different approaches for minimally invasive closures of ASD*. Ann.thorac.Surg., 1999; 67; 1648-52.
11. Jose Maria Oliver, Pastara Gallego, Ana Gonzalez et al., *Predisposing conditions for atrial fibrillation in atrial septal defect with and without operative closure*. Am.J.of Cardiol, 2002; 184; 34-43.
12. Vogel M, F Berger, A Kramer et al. *Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with ASD or sinus venosus defects-Heart* 1999; 82; 30-33.
13. U. Thilen, S. Persson, *Closure of ASD in the adult. Cardiac remodeling is an early event*. International Journal of Cardiology, 2005; 108; 370-375.
14. Richard A. Hopkins, Arthur A. Bert, Bryan Buchholz et al. *Surgical Patch Closure of Atrial Septal Defects*. Ann.thorac.Surg., 2004;77;2144-50.
15. Kumar A.S., Ruma Ray, Sachi Talwar et al., *Autologous right atrial patch closure for ASD*. Indian Health, 2002;54;289-291.

16. Ross-Hesselink J.W., F.J. Meijboom, S.E.C. Spitaels et al., *Excelent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long term after surgical ASD closure at young age.* European Heart Journal, 2003; 24, 190-197.
17. Joseph B. Morton, Prashanthan Sanders, Jitendra K. Vohra et al., *Effect of Chronic Right Atrial Stretch and Atrial Electrical Remodeling in Patients with an Atrial Septal Defect.* Circulation, 2003;107;1775-1782.
18. Saksena M.D, Franklin B, Harold E. et al., *Atrial Septal Defect in the Older Patients. A Clinical and Hemodynamic Study in Patients Operated on After Age 35.* Dep Medicine Toronto, Canada, 2003.
19. Ghosh S., S. Chatterjee, E. Black et al., *Surgical closure of atrial septal defects in adults; Effect of Age at operation on Outcome.* E- presentation Heart on Line, 2002,105; 362-368 Leices-ter.
20. Moodie D.et al., *Long term outcomes for atrial septal defect repair in adults.* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2000; v. 67;N8; 591-597.
21. Fause Attie, Martin Rosas, Nuria Granados et al., *Surgical Treatment for Secundum ASD in Adults over 40 years old: A randomized clinical Study.* J.Am.Coll.Cardiology, 2001; 38; 2035-42.
22. Hitoshi Yamauchi, Shiego Yamaki Masahiro Fujii, *Reduction of Recalcitant Pulmonary Hypertension after operation for Atrial Septal Defect.* Ann Thorac. Surg, 2001, 72; 905-7.
23. Andreas Mugge, Werner G. Daniel, Christiane Angermann, *A Multicenter Study Using Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in diagnosis of ASD.* Hannover Medical School, 2003.

Rezumat

Prezentul studiu este consacrat evaluării factorilor de risc în tratamentul chirurgical al defectului septal atrial la adulți, fiind propus un algoritm de diagnostic și tratament chirurgical. Este necesar a întocmi un protocol de diagnostic optimizat la pacienții cu DSA în funcție de vârstă, a studia cauzele și frecvența complicațiilor postoperatorii la acești bolnavi și a argumenta termenele optime pentru intervenția chirurgicală în funcție de vârstă.

Summary

The risc factors in surgecal tratament of Atrial Septal Defect (ASD) in adults were studied to create a diagnostic algorithm and to decide their surgical treatment. It's necessary to create a protocol for the patients with ASD, to study the causes and frequency of the postoperative complication and to decide the optimal terms for cardiac surgery for these patients, depending on their ages.

CORECȚIA CHIRURGICALĂ A DEFECTULUI SEPTAL VENTRICULAR ASOCIAT CU ALTE MALFORMAȚII CARDIACE CONGENITALE

Liviu Maniuc, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Actualitatea studiului. Malformațiile cardiace congenitale (MCC) sunt anomalii în dezvoltarea embriologică a aparatului cardiovascular, prezente la naștere. Majoritatea bolnavilor, datorită intervențiilor în copilărie, pot avea o viață normală, evoluția naturală a bolilor congenitale fiind modificată astfel în mod favorabil [1]. Asocierea MCC acționează semnificativ asupra evoluției și pronosticului afecțiunilor [7,17].

Defectul septal ventricular (DSV) este o comunicare anormală la nivelul septului interventricular între cei doi ventriculi, care funcționează în regim diferit de presiune, majorând, astfel, debitul circulației pulmonare. DSV este cea mai frecventă anomalie a cordului la naștere și constituie 25-40% din toate MCC [8,23]. Incidența acestei anomalii este de 1-2 cazuri la 1000 de nou-născuți [12,23].

Tratamentul chirurgical în DSV include două procedee:

- Închiderea prin sutură sau cu petec a defectului [8,19] – metodă radicală și de elecție, indiferent de vârstă, masa corpului și starea inițială a pacientului [20]. Pentru închiderea defectului sunt utilizate următoarele aborduri: prin atriul drept, ventriculul drept, ventriculul stâng, trunchiul arterei pulmonare și transaortal [20, 48].

- „Banding-ul” arterei pulmonare - intervenție paliativă la copiii cu DSV și insuficiență cardiacă severă, care reduce presiunea în artera pulmonară, întoarcerea venoasă și suprasolicitarea de volum a cordului stâng [6,8]. Acest procedeu se recomandă copiilor cu DSV multiplu, DSV asociat cu coarctăție aortică (CoAo) sau canal arterial permeabil (CAP) [13,19].

Cazurile cu cianoză prin hipertensiune pulmonară de rezistență (Eisenmenger) sunt neoperabile, tratamentul fiind simptomatic [23].

Riscul operației depinde, în primul rând, de caracterul și gradul hipertensiunii pulmonare (HTP) [21]. Letalitatea spitalicească la pacienții cu DSV tratați chirurgical constituie mai puțin de 5% la copiii în primul an de viață, iar la copiii mai mari – mai puțin de 3% [2]. Letalitatea rămâne mai înaltă la pacienții cu DSV multiple [1] și asocierea DSV cu alte MCC.

Tulburările hemodinamice variază în funcție de diametrul comunicării interventriculare, mărimea șuntului, rezistențele pulmonare și sistemice. Astfel, prognosticul este direct proporțional cu gradul hipertensiunii pulmonare [4,8].

Conform datelor din literatura de specialitate [8,23], în lipsa tratamentului chirurgical la cca 10% din totalul pacienților cu DSV și la 100% pacienți cu defecte septale ventriculare largi se dezvoltă sindromul Eisenmenger în primul an de viață. Mai mult, 50% din copiii cu acest viciu neoperați decedază pe parcursul primului an de viață din cauza tulburărilor severe ale hemodinamicii, complicațiilor bronhopulmonare, tromboembolice și endocarditelor infecțioase [19,23].

În 40-50% cazuri DSV se prezintă izolat, iar în celelalte cazuri se asociază cu alte malformații cardiace congenitale [10,12,14]: cu defect septal atrial în 20-25% cazuri, cu stenoza arterei pulmonare în 8-12% cazuri, cu coarctăția aortică în 6-8% cazuri, cu canal arterial permeabil în 5-6% cazuri, cu valvulopatie aortică în 3% cazuri, cu valvulopatie tricuspidiană în 3% cazuri și cu valvulopatie congenitală mitrală în 2% cazuri.

Defect septal ventricular asociat cu insuficiență aortică

Prin insuficiența aortică (IAo) se înțelege refluarea sângelui din aortă în ventriculul stâng în timpul diastolei. Gradul refluării depinde de importanța deteriorării valvulare, de starea miocardului și a infundibulului aortic. Creșterea volumului de sânge telediastolic duce la dilatarea, hipertrofia și, ulterior, la insuficiența ventriculului stâng [3,4,5].

Endocardita reumatică este cauza cea mai frecventă a IAo, în special la tineri. Mai rar, IAo este de origine aterosclerotică, luetică, traumatică, în endocardita bacteriană, anevrismul disecant al aortei sau funcțională. IAo congenitală se întâlnește în bicuspidia aortică, în sindromul Marfan sau în sindromul Hurler [4,20].

Asocierea DSV cu insuficiența aortică este constatată în 2-8% cazuri din totalul DSV congenitale izolate [22,24]. Conform datelor din literatura de specialitate, insuficiența aortică în DSV este cauzată de prolabarea unei cuspe prin defectul din septul interventricular, de alungirea marginii libere a cuspei sau perforarea ei, trauma cuspei la suturarea DSV, deformarea cuspelor în endocardită, dereglarea funcției de coaptare a cuspelor în dilatarea inelului aortei [24], excluderea funcției de carcasa a septului interventricular (SIV).

În DSV, localizat superior de crista supraventriculară, imediat sub locul de inserție a cuspelor aortice, are loc dereglarea dezvoltării și dilatarea inelului fibros aortic cu prolabarea în ventriculul drept a cuspelor necoronariene și coronariene drepte [24]. DSV în această anomalie este primar, iar IAo, având o evoluție lentă, este cauzată de suprasolicitarea hemodinamică a valvei aortice, lipsită de suport [22,24].

Au fost constatate 3 stadii clinice ale DSV cu insuficiența aortică. În primul stadiu dereglările hemodinamice sunt minimale. Tabloul clinic este caracteristic unui DSV de dimensiuni mici. Doar aortografia poate stabili prolabarea unei cuspe aortice. Tabloul clinic în stadiul 2 este determinat de DSV și IAo. Auscultația pune în evidență un dublu suflu – sistolic, generat de DSV, și diastolic, gene-

rat de IAO. La examenul radiologic se determină dilatarea ventriculului stâng și a aortei ascendente, însoțite de semne nesemnificative de stază pulmonară. Aortografia constată IAO și prolabarea unei sau a două cuspe în ventriculul stâng și, parțial, în ventriculul drept. În stadiul 3 starea pacientului se agravează brusc. Se constată, în primul rând, IAO severă cu manifestări funcționale accentuate. Examenul radiologic pune în evidență cardiomegalia, dilatarea arterei pulmonare, desen pulmonar îmbogățit, expresie a hipervolemiei pulmonare. Aortografia constată IAO severă [4,5,20].

Pentru evitarea deteriorării semnificative a cuspelor aortice, intervenția chirurgicală în DSV cu insuficiență aortică se va efectua precoce. Se recomandă închiderea cu petec a DSV, iar pentru corecția IAO se utilizează două tehnici: plastia valvei aortice și înlocuirea valvei aortice prin proteze valvulare. Protezarea valvei aortice se va efectua doar în cazul afectării semnificative a cuspelor aortice și în endocardita bacteriană [20].

O metodă de plastie de elecție este corecția anatomică propusă de Magdi H. Yacoub [24], folosind abordul transaortal pentru închiderea DSV, plastia sinusului Valsalva dilatat și corecția tuturor componentelor de prolabare a cuspei coronare drepte.

Așadar, în cazul asocierii DSV cu insuficiența Ao există 3 tipuri de operații:

- închiderea DSV fără intervenție la valva aortică (VAo);
- închiderea DSV cu plastia VAo;
- închiderea DSV cu protezarea VAo [20,22,24].

Rezultatele imediate sunt bune și depind de gravitatea viciului și nivelul de pregătire al centrului de cardiochirurgie. Rezultatele la distanță depind de gradul și numărul de cuspe aortice afectate. În cazul afectării a unei sau două cuspe rezultatele sunt bune sau satisfăcătoare la 82,3% pacienți. În afectări semnificative ale cuspelor valvei aortice la 55,6% pacienți rezultatele sunt nesatisfăcătoare [22].

Endocardita bacteriană, depistată postoperatoriu la 19,5% pacienți, afectează semnificativ rezultatele chirurgicale și este cauza principală a rezultatelor nesatisfăcătoare la distanță [20].

Defect septal ventricular asociat cu defect septal atrial și canal arterial persistent

Defectul septal atrial (DSA) constă în persistența unei deschideri în septul interatrial, care permite scurgerea sângelui în ambele direcții. În cazurile necomplicate se constituie un șunt stânga-dreapta, cu suprasolicitare diastolică a inimii drepte și hipervolemie pulmonară [4,5,8]. Frecvența acestei malformații este diferită și constituie 7- 8 % din totalul MCC [5,8].

Elementul esențial în DSA este șuntul stânga-dreapta la nivel atrial. Șuntul este, de obicei, mare și duce la suprasolicitarea de volum a cavității drepte, cu hipervolemie pulmonară [4,20].

Majoritatea copiilor sunt asimptomatici și rareori fac insuficiență cardiacă congestivă în perioada de sugar și de copil, deoarece modificarea majoră a hemodinamicii, supraîncărcarea de volum sunt bine tolerate. Ventriculul drept este dilatat și deci are o suprafață mare pentru volumul rezidual [2,4,5].

Însă în cadrul asocierii cu DSV chiar în primul an de viață apar complicații ca insuficiența cardiacă progresivă, hipertensiunea pulmonară, infecții respiratorii repetate, sindromul Eizenmenger [8,18].

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile în care există hipervolemie pulmonară (debitul pulmonar cel puțin de două ori mai mare decât cel sistemic) prin închiderea chirurgicală [7] sau endovasculară [16] a defectului. Vârsta optimă pentru intervenția chirurgicală depinde de dimensiunea defectului, experiența și dotarea tehnică a clinicii [17,18,20].

Tratamentul chirurgical în DSA include închiderea defectului prin sutură (defecte până la 3 cm) și plastia defectului cu petec (defecte mari, peste 3 cm) [4]. În cazul asocierii cu DSV tactica este unanim recunoscută – închiderea simultană a ambelor defecte prin abordul transatrial.

Multiple studii confirmă eficiența intervenției chirurgicale în DSV asociat cu DSA. Deja la etapa postoperatorie precoce se normalizează hemodinamica. Peste 85% din bolnavi la etapa postoperatorie tardivă devin persoane practic sănătoase, fără acuze [7]. Ameliorare semnificativă sau însănătoșire se constată la 88-97% din pacienți [2,4,9].

Ameliorarea stării generale, dispariția dispneei, reducerea dimensiunilor cordului, regresia hipertensiunii pulmonare se constată la majoritatea pacienților pe parcursul primului an după operație. În 38,5% cazuri persistă un suflu sistolic după închiderea completă a defectelor și normalizarea hemodinamicii. Acest suflu este cauzat de persistența unui gradient presional nesemnificativ între ventriculul drept și artera pulmonară sau turbulența sângelui în artera pulmonară dilatată [7].

Canalul arterial persistent este o malformație vasculară caracterizată prin permeabilitatea acestei căi arteriale dincolo de termenul închiderii sale normale, de obicei, pentru toată viața individului [5]. Conform datelor patologoanatomice, acest viciu constituie 2,8%, iar potrivit datelor clinice – 11-20% din toate MCC [4].

Principala consecință hemodinamică a persistenței canalului este apariția unui șunt stânga-dreapta la nivel arterial, cu hipervolemie pulmonară și întoarcere venoasă crescută la inima stângă, care este, astfel, suprasolicitată de volum [3,4].

Principalul risc în canalul arterial persistent este cel al endocarditei bacteriene și sindromul Eisenmenger. Tratamentul medicamentos vizează profilaxia endocarditei lente și a insuficienței cardiace [9,20].

Intervenția chirurgicală este indicată în toate cazurile, cu excepția sindromului Eisenmenger, chiar la pacienții asimptomatici și în primii ani, pentru prevenirea complicațiilor [4]. Vârsta optimală pentru operație este în limita 1-5 ani [20]. În cazul apariției complicațiilor, vârsta nu este o contraindicație pentru intervenția chirurgicală [18]. Există două metode de închidere a CAP: ligatura sau rezecția cu suturarea capetelor CAP și închiderea endovasculară.

Letalitatea postoperatorie este mică – 0-1%. La pacienții cu HTP avansată letalitatea este mai mare. Rezultatele de durată confirmă faptul că intervenția chirurgicală oportună contribuie la însănătoșirea completă a pacienților. Tactica chirurgicală în cazul asocierii CAP cu DSV este următoarea:

1. Ligaturarea CAP și supravegherea pacienților cu DSV în cazul defectelor restrictive și eventual închiderea DSV la necesitate în etapa II;
2. Tactica de elecție este corecția simultană a ambelor vicii [6,18].

Defect septal ventricular asociat cu coarctăție aortică

Coarctăția aortică reprezintă o îngustare congenitală a aortei, situate, de obicei, în regiunea istmului - imediat distal de originea arterei subclaviculare stângi. Mult mai rar, coarctăția este localizată proximal de originea arterei subclaviculare stângi sau o include. S-au descris cazuri cu localizarea segmentului coarctat în aorta ascendentă, în aorta descendentă, dar mult mai distal ca de obicei sau chiar în aorta abdominală [4,6,17].

Conform datelor din literatura de specialitate, CoAo ocupă locul 4 printre MCC și este diagnosticată la 7,5% din toți copiii în primul an de viață cu anomalii congenitale. Malformația se constată de 2-2,5 ori mai frecvent la copiii de sex masculin [4,5,17] și frecvent se asociază cu alte MCC [13,17]. Doar 15-18% dintre sugari prezintă coarctăție aortică solitară. În 60-70% cazuri CoAo se asociază cu alte anomalii congenitale [18]. La 70% copii în primul an de viață anomalia se asociază cu canal arterial persistent, la 53% - cu DSV, la 24-50% - cu valva aortică bicuspidă, la 14% - cu stenoză aortică și la 3-5% - cu stenoză sau insuficiență mitrală [9,13,15]. DSV, asociat cu CoAo, crește sarcina miocardului, iar prezența unui șunt mare stânga-dreapta contribuie la evoluția hipertensiunii pulmonare avansate [9].

La cca 26% nou-născuți CoAo se asociază cu malformații congenitale extracardiace grave [13,15]. Circa 56% pacienți cu CoAo decedează în primul an de viață. Asocierea CoAo cu alte MCC sporește letalitatea. Chiar numai CoAo izolată contribuie la decesul în primul an de viață a 34% din pacienți [1,18]. Circa 5,6% pacienți decedează la vârsta de 2-10 ani, 19% pacienți - la vârsta de 10-20 ani, 59% pacienți - la vârsta de 20-50 ani [15,17,18].

Diminuarea sau dispariția pulsului femural, hipertensiunea arterială la brațe și gradientul presiunii sistolice între membrele superioare și inferioare sunt semnele caracteristice CoAo la copiii sugari [4,5].

Printre complicațiile frecvente ale CoAo sunt insuficiența ventriculară stângă și angorul pectoral, ruptura aortei cu sau fără anevrism disecant, ruptura anevrismului sinusului Valsalva, ruptura unui anevrism de poligon Willis cu hemoragii meningiene [15,20].

Complicarea cu o endocardită bacteriană (grefată pe valva aortică bicuspidă sau pe marginea DSV) ori cu o endocardită bacteriană (grefată pe coarctăție sau aorta ascendentă) este posibilă [15,20].

Tratamentul chirurgical este indicat în toate cazurile cu stenoză semnificativă, deci cu hipertensiune arterială, circulație colaterală sau tulburări funcționale [4,20] și constă în rezecția segmentului îngustat cu anastomoză între capătul distal și cel proximal sau cu interpozițiune de proteză [11,13,15]. Vârsta optimală pentru intervenția chirurgicală este între 1 și 5 ani [4,17].

Asocierea unui **defect septal ventricular mare cu coarctăție aortică** contribuie la evoluția rapidă a hipertensiunii pulmonare cu instalarea hipertensiunii pulmonare de rezistență. Tensiunea arterială, proximal de CoAo, poate fi normală sau crescută nesemnificativ, deoarece DSV mare reduce volumul-bătaie [11].

Sunt unanim recunoscute 3 strategii bine definite în DSV asociat cu CoAo [11,13,15]:

1. Prima etapă corecția CoAo și mai târziu a II-a etapă corecția DSV (mai ales, în cazul DSV mici, când există probabilitatea închiderii spontane a DSV).
2. Corecția CoAo + bânding de AP și a II-a etapă corecția DSV și debânding de arteră pulmonară.
3. Corecția simultană a ambelor malformații, abordul fiind prin sternotomie sau toracotomie și apoi sternotomie.

Defect septal ventricular asociat cu insuficiență mitrală sau insuficiență tricuspidiană

Prin **insuficiență mitrală** (IM) se înțelege refluxarea sângelui în timpul sistolei din ventriculul stâng în atriul stâng, prin închiderea incompletă a orificiului mitral.

IM poate fi produsă prin leziuni de origini diverse ale aparatului valvular mitral (IM organică), prin lărgirea orificiului mitral sau dilatarea ventriculului stâng, fără ca aparatul valvular să fie interesat (IM funcțională) sau prin leziuni congenitale ale valvei mitrale (cleft al cuspei mitrale anterioare, hipoplazia unei cuspe a valvei mitrale, dilatarea orificiului atrioventricular, absența sau alungirea cordajelor, alungirea mușchilor papilari, valva mitrală „în hamac”) [4,5,17].

IM congenitală izolată se constată rar – 0,6% din toate MCC. În 65% cazuri IM congenitală se asociază cu alte malformații: DSA, DSV, CoAo, CAP [17].

Consecințele refluxării mitrale pe plan hemodinamic se pot prezenta în mod schematic în felul următor: refluxul ventriculo-atrial duce la creșterea presiunii în atriul stâng, care, la rândul ei, retrograd, va crește presiunea în venele pulmonare, capilarele pulmonare și, în cele din urmă, în sistemul arterial pulmonar, solicitarea ventriculului drept. Apar semnele de decompensare a inimii drepte [4,5,17].

Pe de altă parte, debitul ventriculului stâng se mărește, deoarece acesta în timpul sistolei trebuie să ejecteze, în afară de volumul de sânge refluat, un volum care să asigure un debit sangvin sistemic eficient, ajungându-se, astfel, la apariția insuficienței inimii stângi [4,5,12].

Manifestările funcționale depind de gradul IM. În IM ușoară pacienții pot fi asimptomatici. În formele mai avansate simptomul cel mai frecvent întâlnit este oboseala, asociată cu dispnee de efort și dereglări de ritm. Sunt caracteristice pneumonii frecvente. La pacienții cu insuficiența ventriculului drept sunt prezente semnele caracteristice ale acesteia: edeme periferice, turgescență jugulară, hepatalgie de efort, ficat de stază, revărsate seroase etc. [4,5,18].

Durata medie de viață la pacienții cu IM avansată nu depășește 10-20 de ani [20].

Ecocardiografia evidențiază modificările anatomice ale valvei mitrale, getul de regurgitare și gradul insuficienței mitrale [2,5,21].

Tratamentul IM congenitale, asociat cu DSV, poate fi numai chirurgical. Indicațiile operatorii, din cauza dificultăților intervenției chirurgicale și a pronosticului, trebuie determinate diferențiat, în funcție de vârsta pacientului, anatomia viciului și stadiul de insuficiență circulatorie. Operația este absolut indicată pacienților cu insuficiență circulatorie II-III, rezistentă la tratamentul medicamentos. Când insuficiența circulatorie poate fi controlată farmacologic, intervenția chirurgicală poate fi

amânată până la vârsta de 5-6 ani. La această vârstă dimensiunea orificiului atrioventricular permite utilizarea valvei artificiale de dimensiuni mari [21].

În corecția IM congenitale asociate cu DSV sunt utilizate operații plastice sau înlocuirea valvei mitrale cu proteze valvulare artificiale simultan cu plastia DSV. Majoritatea chirurgilor preferă operațiile reconstructive, fapt explicat prin reducerea letalității și a complicațiilor postoperatorii, absența necesității terapiei anticoagulante permanente și a reimplantării protezei cu creșterea copilului [4,5,20]. Totuși în 19,1% cazuri chirurgii sunt obligați să înlocuiască valva mitrală cu proteze artificiale [4].

Tratamentul chirurgical al IM congenitale asociat cu DSV este o diviziune relativ nouă a chirurgiei. Conform publicațiilor din literatura de specialitate, care sunt puține și contradictorii, letalitatea postoperatorie variază de la 2-4,6% [1] la 14,7-24% [2,4,5]. Aceste divergențe pot fi explicate prin grupele eterogene de pacienți analizați.

Rezultatele la distanță ale operațiilor plastice sunt satisfăcătoare, fără cazuri letale și cu un număr mic de operații repetate. În cazul protezării valvei mitrale, rezultatele îndepărtate sunt mai rele. Cauzele principale sunt complicațiile tromboembolice și infecțioase, hemoragii prin supradozarea anticoagulantelor și disfuncții de proteză

Insuficiența tricuspidiană (IT) reprezintă trecerea anormală (înțoarcerea, regurgitarea) a unei părți din volumul sangvin din ventriculul drept în atriumul drept în timpul sistolei, ca urmare a închiderii incomplete a orificiului atrioventricular.

Mai des insuficiența tricuspidiană este funcțională și provine din dilatarea inelului fibros valvular în urma dilatării ventriculului drept. Cauzele dilatării ventriculului drept sunt multiple, printre cele mai frecvente fiind hipertensiunea pulmonară secundară, cauzată de debutul mare prin DSV [4,6,10]. Deoarece majoritatea DSV (75%) sunt localizate în partea perimembranoasă a SIV în locul înserării cuspei septale a valvei tricuspide și este frecvent deteriorată de fluxul turbulent sangvin prin defect. După datele literaturii de specialitate, în mecanismul închiderii spontane a DSV este implicată, de asemenea, o parte din cuspa septală a valvei tricuspide [18].

Frecvența IT asociate cu DSV alcătuiește 3% din totalul pacienților cu DSV. Nu rareori afectarea directă a VT este cauzată și de endocardita bacteriană grefată pe marginea DSV cu trecerea ulterioară pe cuspele valvei tricuspide [10].

Examenul ecografic arată mărirea atriumului drept și a ventriculului drept, mișcarea paradoxală a septului interventricular – semne nespecifice pentru insuficiența tricuspidiană. Dopplerografia, spectrală și color, evidențiază și cuantifică insuficiența tricuspidiană.

Reducerea regurgitării tricuspidiene importante poate fi obținută după plastia DSV prin restabilirea inelului fibros al valvei tricuspide: anuloplastia, omisuroplastia, suturarea cleftului, reconstrucția cu petic din autopericard. În cazurile cu insuficiență tricuspidiană absolută (afectarea cuspelor valvei), mai frecvent în cazurile complicate cu endocardită bacteriană, se practică protezarea valvei. Rezultatele operațiilor plastice sunt mult mai favorabile, comparativ cu protezarea valvei tricuspide [2,5,7].

Concluzii

1. Asocierea MCC acționează semnificativ evoluția și pronosticul afecțiunilor cardiace.
2. Numai în 40-50% persistă DSV izolat, la 60% bolnavi DSV este asociat, de obicei, cu alte anomalii cardiace congenitale.
3. Dintre investigațiile paraclinice cea mai utilă și neinvazivă metodă de diagnostic este ecocardiografia.
4. În majoritatea cazurilor de DSV asociat cu alte MCC intervenția chirurgicală este singura modalitate de tratament.
5. Rezultatul tratamentului chirurgical al DSV asociat cu alte MCC este direct proporțional cu gr. HTP.
6. La cca 30% din pacienții cu DSV asociat cu alte MCC necesitatea tratamentului chirurgical se impune în perioada neonatală.
7. Tactica operatorie în cazul asocierii DSV cu alte MCC este următoarea:
 - a) Efectuarea corecției chirurgicale în mai multe etape;
 - b) Corecția simultană a tuturor viciilor cardiace asociate.

Bibliografie selectivă

1. Boneva R.S., Botto L.D., Moore C.A. et al., *Mortality associated with congenital heart defects in the United States. Trend and racial disparities, 1979-1997*. *Circulation*, 2001; 103:2376-81.
2. Бокерия Л.А., *Лекции по сердечно-сосудистой хирургии*, Москва, „Издательство НЦССХ им. АН Бакулева РАМН”, 1999.
3. Braunwald E., *Heart Disease*, v. 2, A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1998; 877-987.
4. Бураковский В.И., Бокерия Л.А., *Сердечно-сосудистая хирургия*. Москва, „Медицина”, 1996; 752.
5. Carp C., *Bolile cardiace congenitale. Medicină internă*, vol. 2, Bolile cardiovasculare și metabolice, București, Editura Medicală, 1996; 467-518.
6. Casteneda Jonas Mayer Hanley, *Cardiac Surgery of the Neonate and*, 1995; 187-203.
7. Corone P., Doyon F., Gaudeau J.S. et al., *Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 cases*. *Circulation*, 1997; 55:908-15.
8. Ciubotaru A., *Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor*. Autoreferat al tezei de doctor habilitat în medicină, Chișinău, 2006; 256.
9. Fagarasanu D., Iliescu V., *Cardiopatii congenitale solitare*. Tratat de patologie chirurgicală sub red. E.Proca, Editura Medicala, București, 1992; v(1):264-312.
10. Gaynor J.W., O'Brien J.E., Rychik J. et al., *Outcome Following Tricuspid Valve Detachment for Ventricular Septal Defects Closure*. *Europ. J. of Card.-Thorac. Surg.*, 2001; 19:279-82.
11. Gaynor J.W., *Management Strategies for Infants With Coarctation and an associated Ventricular Septal Defect*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001:424-6.
12. Hoffman J.E., Kaplan S., *The incidence of congenital heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:1890-900.
13. Isomatsu Y., Imai Y., Shin'Oka T. et al., *Coarctation of the Aorta and Ventricular Septal Defect: Should we perform a single-stage repair?* *The J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001; 122(3):524-8.
14. Jacobs Jeffrey P., Quintessenza J.A., Burke R.P. et al., *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Atrial Septal Defect*. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69:18-24.
15. Keith J.D., *Coarctation of the aorta. Heart disease in infancy and childhood*, Ed. J.D.Keith, J.D. Rowe, P. Vlad, New York, 1978; 736-60.
16. King T.D., Mills N.L., *Secundum atrial septal defects: Nonoperative closure during cardiac catheterization*. *JAMA*, 1976; 235:2506-9.
17. Kirklin J.W., Barrat-Boyes B.G., *Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications*. Churchill Livingstone, 1993.
18. Mavroudis C., Backer C.L., *Pediatric Cardiac Surgery*. Mosby, Inc, 2003.
19. McDaniel N., Howard P.G., Stanton P.N. et al., *Repair of Large Muscular Ventricular Septal Defects in Infants Employing Left Ventriculotomy*. *Ann Thorac Surg*, 1989; 47:593-4.
20. Подзолков В.П., Чаурели М.Р., *Гемодинамическая коррекция врожденных пороков сердца*, Москва, „Медицина”, 1994; 317.
21. Rudolf A.M., *Congenital diseases of the heart: Clinical Physiological Considerations*, Futura Publishing Company Inc, New York, 2001.
22. Tatsuno K., *Ventricular Septal Defect and Aortic Regurgitation: Have All the Problems Been Elucidated*. *Ann Thorac Surg.*, 1999; 5:3-10.
23. Turner S.W., Hunter S., Wyllie J.P., *The natural history of ventricular septal defects*. *Arch Dis Child*, 1999; 81:413-6.
24. Yacoub M.H., Hasnat K., Stavri G. et al., *Anatomic Correction of the Syndrome of Prolapsing Right Coronary Aortic Cusp, Dilatation of the Sinus of Valsalva, and Ventricular Septal Defect. Surgery for Congenital Heart Disease*. Mosby-Year Booc, 1997; 253 - 61.

Rezumat

Sunt evidențiate următoarele probleme discutabile la pacienții cu DSV asociat cu alte malformații cardiace congenitale:

- termenele optimale pentru intervenția chirurgicală;
- criteriile de apreciere a riscului operator;
- efectuarea corecției chirurgicale în mai multe etape;
- corecția simultană a DSV și a patologiei asociate.

În plus, se discută necesitatea elaborării unui algoritm optimal de conduită în tratamentul pacienților cu DSV asociat cu alte malformații cardiace congenitale, evaluând particularitățile individuale ale tabloului clinic cardiochirurgical local. Corecția simultană a tuturor viciilor cardiace asociate a fost și rămâne o provocare pentru cardiochirurg.

Summary

A review of the last publications concerning modern attitude in treating patients diagnosed as VSD associated with other congenital heart disease was made. Special emphasis was made on such items as:

- optimal timing for surgical correction;
- appreciating the criteria of operative risk;
- staged surgical correction;
- simultaneous correction of VSD and the associated congenital heart pathology.

The article discusses different algorithms and strategies in treating patients with VSD associated with other diseases, depending on the clinical status and instrumental findings. Simultaneous correction remains a challenge for the surgeon.

TENDINȚE ACTUALE ÎN MANAGEMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL AL INSUFICIENȚEI CARDIACE

Ion Socoteanu¹, profesor, dr. în medicină, șef Disciplina de chirurgie cardiovasculară,
Lucian Falniță², dr. în medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș”
Timișoara¹, Clinica de chirurgie cardiovasculară, Institutul de Boli Cardiovasculare,
Timișoara, România².

PREMISE

Insuficiența cardiacă (IC) apare ca un termen final sau prefinal din evoluția multor afecțiuni cardiace (cardiopatia ischemică, valvulopatii, miocardopatii primitive sau secundare etc.) și ocupă un loc central în preocuparea cardiologiei (epidemiologie, diagnostic, tratament), dar și a cardiochirurgiei, care oferă alternative terapeutice **inclusive**, iar uneori **exclusive**.

Interesul impus de IC atât cardiologiei, cât și cardiochirurgiei este explicat de mai multe aspecte foarte larg comentate, pentru că nu sunt suficient cunoscute, de aceea fac obiectul a foarte numeroase studii:

1) Epidemiologia IC este variabil apreciată, în funcție de foarte mulți factori, dar sunt unanim recunoscute incidența și prevalența foarte mari și în continuă creștere;

2) “Malignitatea” IC, sau mortalitatea la cinci ani de la un diagnostic corect, este mai severă decât malignitatea cancerului, în general, și aceasta provoacă un interes diagnostic și terapeutic mai mare, asemănător cu tactica proprie cancerului. Această malignitate a IC este cu atât mai remarcabilă, cu cât incidența populațională a IC este mai mare decât incidența cancerului;

3) Costul managementului IC este foarte mare, reprezentând multe procente din bugetul pentru sănătate (variabil pentru diferite țări, dar foarte ridicat în general). Aceasta depinde, pe de o parte, de aprecierea exactă a datelor epidemiologice, iar, pe de altă parte, de diversificarea foarte largă atât a mijloacelor de diagnostic, cât și, mai ales, a metodelor de tratament, care s-au diversificat foarte mult;

4) Tratamentul IC, extrem de diversificat, face obiectul a foarte numeroase studii, care să permită optimizarea raportului cost/eficiență, deși aceasta este foarte greu de obținut, întrucât atât costul, cât și eficiența sunt determinate multifactorial și, de aceea, foarte variabile.

1. Epidemiologia IC

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă consecința unor afecțiuni cardiace și/sau unor schimbări în circulația periferică. Boala cardiacă ischemică, cu sau fără hipertensiune ca și comorbiditatea este cea mai frecventă cauză de IC la pacienții din Europa. IC este o stare comună, cu prevalență la populația generală cu vârsta de peste 45 de ani. Incidența IC este în continuă creștere, fiind mai frecventă la vârstnici (15% din persoanele peste 85 de ani suferă de IC) și la grupurile cu risc crescut. Estimările efectuate arată diferențe de etiologie și frecvență între Europa de Vest și Europa Centrală. IC s-a dovedit a fi mai frecventă în Europa Centrală și Europa de Est. Conform datelor epidemiologice, se estimează că în Europa aproximativ 20 mln. de persoane suferă de IC [1].

IC este o problemă majoră de sănătate, care atinge proporțiile unei epidemii în țările dezvoltate (*tab. 1*). În ultima decadă insuficiența cardiacă a crescut, conform ratei spitalizării. În timp ce mortalitatea intraspitalicească pare să fie în scădere, calitatea vieții și prognosticul acestor pacienți cu insuficiență cardiacă rămân modeste. Din nefericire, IC continuă să fie „cenușăreasa” afecțiunilor cardiovasculare și rareori este luată în considerare ca o problemă majoră de sănătate [2].

Epidemiologia insuficienței cardiace cronice (ICC) a fost recent revizuită. Magnitudinea acestei probleme de sănătate publică este determinantă în costurile economice ale acestei afecțiuni. Studiile recente arată că rata prevalenței este de 8,8-10/1000 de persoane (64,9% fiind cu vârsta mai mare de 65 de ani).

Tabelul 1

Incidența și consecințele insuficienței ventriculare stângi (IVS)

1. SUA: 5000000 de persoane
2. Anual: 400000 de cazuri noi
3. 50% clasa NYHA III-IV
4. Cost: • 1999, SUA 52 mlrd. dolari anual
 - 5% din bugetul pentru sănătate
 - dublu față de bugetul pentru cancer

2. “Malignitatea” IC

Există unele date care sugerează că rata de supraviețuire în IC este la fel de scăzută ca și în cazul cancerului. De exemplu, studiul Framingham arată că 62% - 75% din bărbați și 38% - 42% din femei decedază după 5 ani de la diagnosticul de IC. În comparație supraviețuirea la 5 ani pentru toate tipurile de cancer la bărbați și femei a fost de aproximativ 50% în Statele Unite. Mai mult, orice comparație directă între IC și cancer trebuie să aibă în vedere nu numai vârsta și sexul, ci și circumstanțele de apariție ale bolii și tratamentul pacientului. Pentru majoritatea tipurilor de cancer un diagnostic cert este „legat” întotdeauna de o internare în spital. Acest lucru în cazul insuficienței cardiace nu este totdeauna valabil, deoarece aceasta este diagnosticată și tratată și după simptomele clinice, pe când diagnosticul de cancer necesită unele teste screening [2].

Conform datelor din Marea Britanie și Statele Unite, cancerul pulmonar este cea mai comună formă de cancer la bărbați și pe locul doi în topul cancerelor, la femei. S-a constatat că vârsta medie a fost peste 60 de ani, iar distribuția pe grupe de vârstă a celor patru tipuri de cancer la bărbați a fost în linii mari similară cu vârsta IC. La persoanele de sex feminin s-au înregistrat cu 25% mai multe cazuri de IC față de cancerul de sân [2].

3. Costul economic al managementului IC

Costuri medicale: spitalizare, investigații

Cheltuielile medicale în cazul ICC includ atât costuri directe, cât și indirecte. Studiile efectuate în Marea Britanie și mai recent în Elveția au arătat că aproape 2/3 din totalul cheltuielilor în ICC sunt

atribuite internării în spital, iar creșterea costurilor este în raport cu severitatea bolii. Mai mult comorbiditatea are o prevalență crescută în IC. De exemplu, afecțiunile cardiovasculare ca și accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic și insuficiența renală reprezintă motive frecvente de internare în spital și costuri ridicate la pacienții cu ICC [3].

Costurile pacienților în vederea investigațiilor necesare reprezintă o proporție substanțială. Costurile investigațiilor cuantificate pe un an în Marea Britanie au fost estimate la aproximativ 57,4 mln. de lire sterline.

Costuri medicale terapeutice

În prezent, terapia medicamentoasă reprezintă doar o mică parte din costurile ICC, dar, având în vedere prevalența crescută de ICC, terapia medicamentoasă, oricum reprezintă o sursă substanțială în cheltuielile de sănătate [3].

Costurile intervenției chirurgicale în ICC sunt mai reduse față de spitalizare sau terapia medicamentoasă. În Marea Britanie costurile pentru by-pass aortocoronarian și transplant cardiac în anul 1990/1991 au fost estimate la 7,2 și respectiv 2,66 mln. lire sterline [3].

Costuri nemedicale

Costurile nonmedicale în ICC sunt dificil de estimat. Aceste costuri includ efectele bolii, transportul spitalicesc și suportul social. Ele sunt mai frecvente la vârstnici datorită pierderii asigurării medicale, costurile nefiind mai mari față de costurile pacienților cu alte afecțiuni cronice. Această observație sugerează faptul că costurile îngrijirii medicale pot fi în relație directă cu statusul socio-demografic al pacienților, iar veniturile mici pot fi o reală problemă pentru tratamentul insuficienței cardiace [3].

Concluzii

Cheltuielile pentru ICC în țările dezvoltate reprezintă 1-2% din totalul bugetului de sănătate. Aceste procente au crescut în ultimii ani, fiind corelate cu creșterea incidenței și prevalenței bolii. Îngrijirea la domiciliu și în spital a pacientului cu IC reprezintă majoritatea cheltuielilor în ICC. O terapie medicamentoasă optimă este atât prin creșterea prescrierii IEC în ICC, cât și prin introducerea altor tratamente cost-eficiente, cum ar fi beta-blocantele. Acestea reprezintă căi potențiale de reducere a costurilor.

În viitor costurile terapiei medicamentoase, probabil, vor crește. Pe termen lung, costurile totale ale tratamentului ICC pot scădea dacă sau când terapia medicamentoasă va avea un rol important în scăderea numărului de internări. În plus, sunt cerute tot mai multe studii pentru a determina dacă screening-ul și programele de prevenire pot îmbunătăți sănătatea publică sau consecințele economice în insuficiența cardiacă [3].

4. Tratamentul medicochirurgical al IC

Tratamentul medicochirurgical al IC este poate cel mai larg aspect comentat sau controversat și aceasta pentru că este factorul decisiv în finalizarea managementului IC.

Privite în **ansamblu**, metodele sau posibilitățile terapeutice în IC se pot împărți în trei grupe mari (preventive, curative și de recuperare), iar asocierea lor este strict necesară. În realitate, privite detaliat, mijloacele terapeutice sunt mult mai numeroase (mai ales, în centrul “piramidei terapeutice” – *fig. 1*), iar fiecare dintre mijloace cuprinde numeroase subaspecte. Rezultă un “dispozitiv” terapeutic foarte complex, ceea ce impune o expunere doar enumerativă, enunțiativă sau concluzivă și aceasta cu atât mai mult cu cât unele aspecte sunt detaliate în alte capitole ale cărții.

4.1. Tratamentul preventiv

Prevenția IC este nu numai un aspect primar, dar și esențial și aceasta, mai ales, în prezența antecedentelor (personale sau heredocolaterale) sau a factorilor de risc. În funcție de etapele bolii sau de mijloacele terapeutice folosite, prevenția este **primară**, **secundară** sau **terțiară**, cu conținutul și semnificația lor bine cunoscute.

4.2. Regimul de viață

Regimul de viață și activitate sau igieno-dietetic are un rol atât preventiv, cât și curativ și trebuie impus și respectat în oricare etapă a “piramidei terapeutice”, întrucât de multe ori succesul sau insuccesul tratamentului curativ depind într-un mod esențial de aceasta.

4.3. Tratamentul farmacologic

Tratamentul medicamentos al IC poate fi considerat sindromatic sau fiziopatologic (ca intenție sau pretenție) și este foarte **complex, schimbător, comentat și controversat**. Detalierea numai principială și aplicativă este strict necesară și pentru internist-cardiolog, și pentru cardiochirurg.

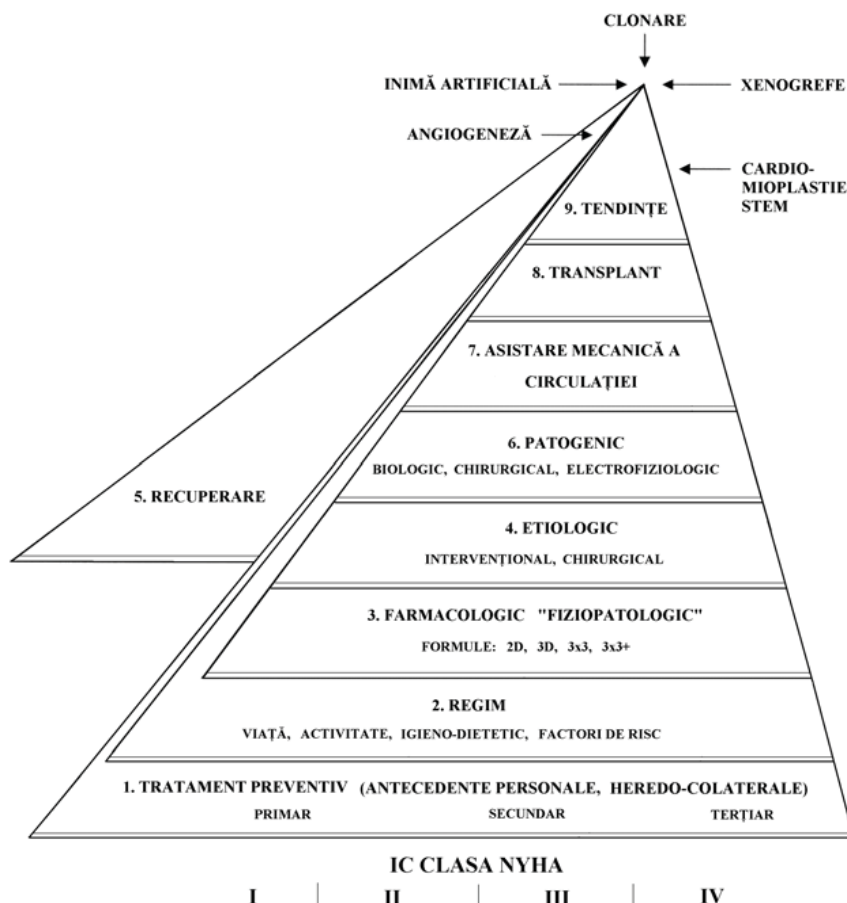


Figura. 1. “Piramida” posibilităților terapeutice în insuficiența cardiacă

Etape istorice

Din punct de vedere **istoric**, am putea recunoaște cel puțin **patru etape** în posibilitățile și opțiunile farmacologice:

- Etapa **preclasică** (2D = două droguri) sau tratamentul digitalo-diuretic.
- Etapa **clasică** (3D = trei droguri) sau tratamentul digitalo-diuretic-vasodilatator.
- Etapa **clasică intensivă** (3x3D) asociază pentru fiecare principiu farmacologic mai multe tipuri de medicamente, iar unele sunt administrate i.v.:
 - Tonicardiac: digitalic, betaadrenergic injectabil și inhibitori de fosfodiesterază (Milrionă).
 - Diuretic: de tub proximal, de ansă, de tub distal.
 - Vasodilatator: arterial (Monoxidul, Hidralazină), venos (derivați nitrici), arterio-venos (IEC).
- Etapa **actuală** (3D +) asociază foarte multe alte droguri: betablocante (cu specificitate cardiacă), antiaritmice, anticoagulante (pentru a preveni tromboembolismul pulmonar cronic), prostaglandine etc. Lista se completează cu o viteză sau un dinamism impresionant.

4.4. Tratamentul etiologic

Tratamentul etiologic sau cauzal se adresează IC de cauză cunoscută, care, în mod fericit, sunt și cele mai frecvente: IC secundar **valvulară**, secundar **ischemică**, secundar **pericarditică**.

Tratamentul trebuie să fie **oportun**, adică premiopatic, și acesta este actualmente reglementat în detaliu de recomandări sau ghiduri ACC/AHA/SRC. Din nefericire, aceste ghiduri sunt adesea ignorate sau eludate în tratamentul IC și bolnavii ajung să beneficieze foarte puțin, efectul asupra miocardului fiind deja ireversibil.

Cele mai frecvente tratamente etiologice ale IC sunt: 1) reconstrucțiile sau înlocuirile valvelor patologice și 2) revascularizația miocardului ischemic. Ambele proceduri se pot efectua pe cale **in-tervențională**, pe cale **chirurgicală** sau **mixtă** (hibridă). Ghidurile actuale reglementează nu numai metodele, dar și căile de abord. Dar și în această privință ghidurile pot fi inoperante prin ignoranță, prin intenție sau prin deficit financiar.

Mai este de remarcat că tratamentul etiologic, cauzal este preferabil să preceadă, în multe cazuri, tratamentul farmacologic complex sau intensiv, care de multe ori poate ascunde evoluția unei valvulopatii sau cardiopatii ischemice spre o fază miopatică și chiar ireversibilă, în care intervenția poate fi ineficientă sau foarte puțin eficientă.

Din aceasta decurge faptul că în “piramida terapeutică” a IC, la bază ar trebui să se afle tratamentul etiologic (pentru cauze cunoscute și tratabile reglat), nu cel farmacologic extensiv sau intensiv.

4.5. Tratamentul patogenic

Sub acest generic pot fi cuprinse o serie de metode terapeutice de excepție (dar o excepție care se extinde tot mai mult), care se adresează formelor severe de IC, depășite pentru metodele clasice, curente (farmacologic, intervențional și chirurgical–etiologic), considerate forme netratabile sau “**end-stage**” ori pre “**end-stage**”. Sunt formele de IC clasa **NYHA IV** reală (substadiile *a-b*) sau chiar în clasa **NYHA III**, dar cu semne hemodinamice și biochimice **predictive** spre o evoluție rapid nefavorabilă sau “**end-stage**”.

Suportul morfofpatologic al acestor forme de IC este **cardiomiopatia dilatativă (CMD)** secundară valvulară sau ischemică sau **formele primitive idiopatice**. CMD este, din acest punct de vedere, forma finală de evoluție atât a cardiomiopatiei primitive, cât și a celei secundare (ischemice sau valvulare).

Din punct de vedere **terapeutic** sunt formele ale căror singură indicație rămâne **transplantul cardiac** (predicția evoluției indicând un risc vital rapid) sau metode (farmacologice sau mecanice) de “**bridge to transplant**”, atunci când un donator adecvat nu este disponibil în condiții de urgență. Aceste metode terapeutice apar ca o **alternativă reală față de transplantul cardiac**, având în vedere și prețul foarte scump al operațiilor de transplant cardiac și disponibilitatea limitată a donatorilor, ceea ce face ca lista de așteptare în vederea transplantului să fie disproporționat de mare față de lista de efectuare, mulți bolnavi ieșind de pe listă prin deces.

Sub aspect **patogenic**, aceste metode de tratament se adresează mai multor mecanisme patogene implicate sigur în evoluția nefavorabilă a IC spre “**end-stage**”:

1. **Apoptoza cardiomiocitară**: factori farmacologici și chirurgicali de **modulare a indicelui apoptotic cardiomiocitar**.

2. **Efectul advers al remodelării ventriculare** cu tendință patologică prin reconstrucția morfo-funcțională a ventriculului stâng remodelat.

3. Tulburări de **ritm cardiac** tratate farmacologic și, mai ales, **electrofiziologic**, având în vedere că majoritatea antiaritmicele au efect secundar inotrop negativ.

Apoptoza cardiomiocitară și factori de modulare

Este un concept nou, foarte larg discutat și cercetat și cu reale aplicații practice, care pornește de la relația “triunghiulară”, reciprocă între insuficiența cardiacă “**end-stage**”, apoptoză cardiomiocitară și terapia de reducere sau de modulare farmacologică și chirurgicală.

Apoptoza este o formă de **moarte celulară** deosebită de **necroză** (cealaltă formă de moarte celulară) prin faptul că se produce cu **integritatea membranei celulare**, cauza putând fi în interio-

rul sau exteriorul celulei, dar mecanismul este în interior. Este considerată o moarte **programată** și anume înscrisă în **parametrii genomului celular**, în sensul că atunci când celula este expusă la alți parametri decât ai genomului propriu, are loc moartea prin apoptoză (fig. 2).

- Ca **finalitate biologică**, este utilă pentru excluderea celulelor fără utilitate sau inadaptabile la condiții care depășesc limitele programate genetic.
- Apoptoza este o **moarte celulară izolată**, nu zonală sau teritorială (așa cum este necroza teritorială în infarctul miocardic acut).
- Apoptoza este **omniprezentă**, având loc în oricare teritoriu anatomobiologic al organismului.

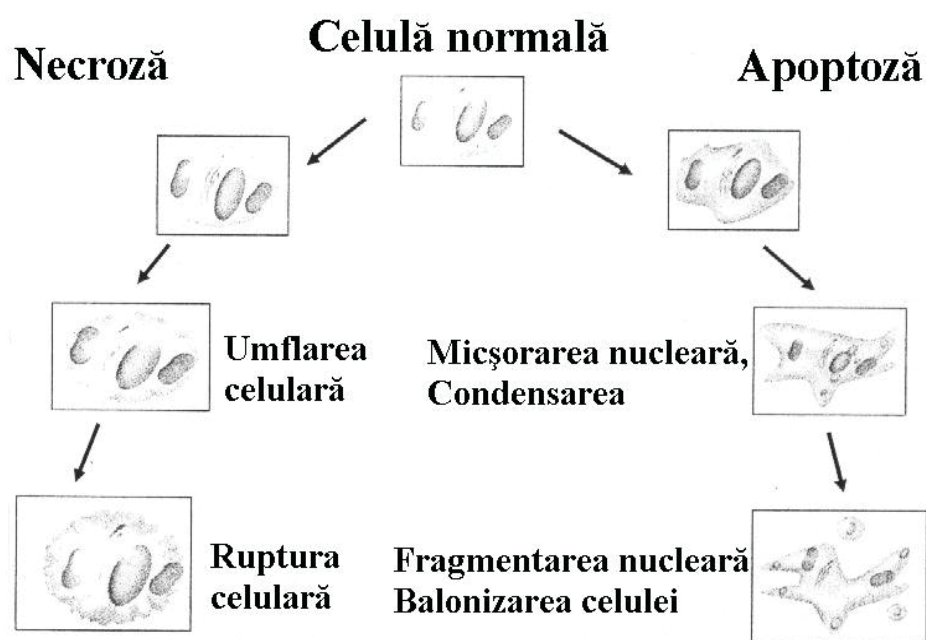


Figura 2. Cele două căi ale morții celulare și aspectele importante care diferențiază apoptoza de necroză

• Apoptoza, deși este o moarte celulară programată genetic, este **intermediată** sau **declanșată multifactorial**, prin mulți factori biochimici: noradrenalina ↑, angiotensina II ↑, peptide natriuretice ↑, TNF-α ↑ (factorul de necroză tumorală), proteina FAS, Caspaza 3, citocrom C, radicali liberi de O₂ ↑, Ca²⁺ ↑ etc. Toți acești factori și nu numai aceștia sunt într-un titru crescut în IC severă și confirmă implicarea apoptozei în evoluția spre "end-stage". În plus, titrul lor este adesea și un factor predictiv de evoluție nefavorabilă într-un timp scurt. Factorii biochimici implicați în apoptoză (cauză sau martori) au semnificația asemănătoare factorilor care atestă necroza celulară (în general, titrul enzimatic specific crescut).

• Apoptoza celulară, acceptată și înțeleasă tot mai larg în ultima vreme pe baza a numeroase studii, este **un intermediar patologic complex și redutabil**, care poate explica foarte multe fenomene patologice: inadaptarea grefoanelor venoase în revascularizarea miocardului ischemic, prin expunerea celulelor medio-intimale la un regim tensional, pentru care nu sunt programate; necroza medioaortică ce duce la disecție acută de aortă prin expunerea prelungită la valori tensionale mari; patologia diabetică, prin expunerea celulelor la un regim biochimic, pentru care celulele nu au fost programate; moartea celulară din sindromul de reperfuție (miocardică, cerebrală, periferică), când celulele care nu au fost afectate prin necroza ischemică sunt afectate prin apoptoza indusă de o reperfuție brutală etc.

• Apoptoza **cardiomiocitară** are aspecte comune apoptozei, dar și aspecte particulare sau specifice:

- este determinată **nu numai de factori biochimici**;

- este **determinată și determinantă** în cerc vicios în mai multe aspecte de evoluție morfofiziopatologică:

1) schimbarea raportului dintre structurile elastice și structurile contractile, ca și a raportului dintre cardiomiocite și celulele interstițiale, întrucât apoptoza nu este un fenomen biologic "liniștit", ci atrage acumularea de fagocite (într-un prim timp) și apoi de fibrocite, acestea înlocuind atât celulele active, contractile, cât și structurile elastice, ceea ce explică dilatația progresivă a cordului, nu numai postischemic, dar și postapoptotic (după revascularizare farmacologică, intervențională sau chirurgicală);

2) dilatația cordului se însoțește întotdeauna și de schimbarea de formă (de la forma normală de elipsoid asimetric, la forma anormală, sferică); dilatația cordului întreține în cerc vicios creșterea wall-stress-ului prin schimbarea legii Frank-Starling cu legea Laplace;

3) aceasta contribuie la evoluția nefavorabilă, patologică a **remodelării cardiace**, care apare inițial ca un mecanism pozitiv, adaptativ după o necroză miocardică ischemică;

4) în final, schimbarea de direcție de contracție a cardiomiocitelor (prin dilatație sferică) și schimbarea raportului între cardiomiocite, structuri elastice și structuri interstițiale accentuează mult indicele apoptotic cardiomiocitar.

Apoptoza cardiomiocitară intricată între multiplii **factori determinanți** are apoi un rol determinant multiplu în evoluția patologică:

1) în evoluția IC spre "end-stage";

2) în convertirea negativă a remodelării cardiace adaptative;

3) în evoluția negativă severă din reperfuzia miocardică, mai ales în ischemia acută (IMA), la efectele negative ale **devascularizării** (necroză, în forma acută, și miocard siderat, în forma cronică), adăugându-se efectele negative ale **revascularizării** prin apoptoză;

4) în efectul inotrop negativ al catecolaminelor endogene sau exogene, care induc apoptoza cardiomiocitară;

5) pe termen lung apoptoza intervine determinant în disfuncția și obstrucția grefoanelor venoase folosite în revascularizarea miocardică, ceea ce explică preferința pentru revascularizarea arterială extensivă sau integrală (*tab. 2*).

Aplicațiile principiale ale acestor date în cardiochirurgia IC au ca scop reducerea **indicelui apoptozei cardiomiocitare**, care se poate face prin mai multe mijloace: 1) reducerea after-load farmacologic sau prin montarea precoce a balonului intraaortic de contraulsație (IABP); 2) scăderea efectului apoptotic cardiomiocitar al catecolaminelor prin betablocanți (în loc de betaadrenergici); 3) folosirea inotropilor de tip inhibitori de fosfodiesterază (milrinonă); 4) înlocuirea dozelor mari de inotropi betaadrenergici prin montarea precoce a sistemelor de asistare mecanică a circulației

Tabelul 2

Efectele patolice ale apoptozei cardiomiocitare

<i>Apoptoza cardiomiocitară patologică</i>
1) În progresia insuficienței cardiace spre "end-stage"
2) În efectul negativ al remodelării cardiace adaptative
3) În reperfuzia miocardică după revascularizarea miocardică în IMA
4) În efectul inotrop negativ al catecolaminelor
5) În disfuncția grefoanelor venoase în CABG

(IABP; VAD etc.) sau asistarea circulatorie intraoperatorie (CEC) prelungită pentru a depăși efectele negative reale ale reperfuziei.

Reconstrucția morfofuncțională a ventriculului stâng remodelat patologic

a) Premise

1) Morfologia normală a cordului constă din straturi succesive de cardiomiocite dispuse oblic,

ceea ce realizează, în ansamblu, un **elipsoid asimetric** cu un pol larg, la nivel valvular, și un pol îngust, apexul cardiac. Contractia cardiomiocitară în acest dispozitiv are eficacitatea maximă.

2) Această morfologie este rezultanta evoluției embriologice după un **model dublu elipsoidal**.

3) În IC și, mai ales, în forme avansate sau severe intervin **mecanisme adaptative de remodelare**, care evoluează în două faze: o fază inițială favorabilă, compensatorie și o fază ulterioară, nefavorabilă, patologică.

4) Aspectul **cordului remodelat patologic** din IC severă are două caracteristici: **creșterea volumului** prin dilatație (Legea Frank Starling – Laplace) și **modificarea formei** de la elipsoid asimetric la sferă. Aceasta devine forma comună spre care evoluează toate tipurile de afectare cardiacă: ischemică, valvulară sau cardiomiopatică (fig. 3).

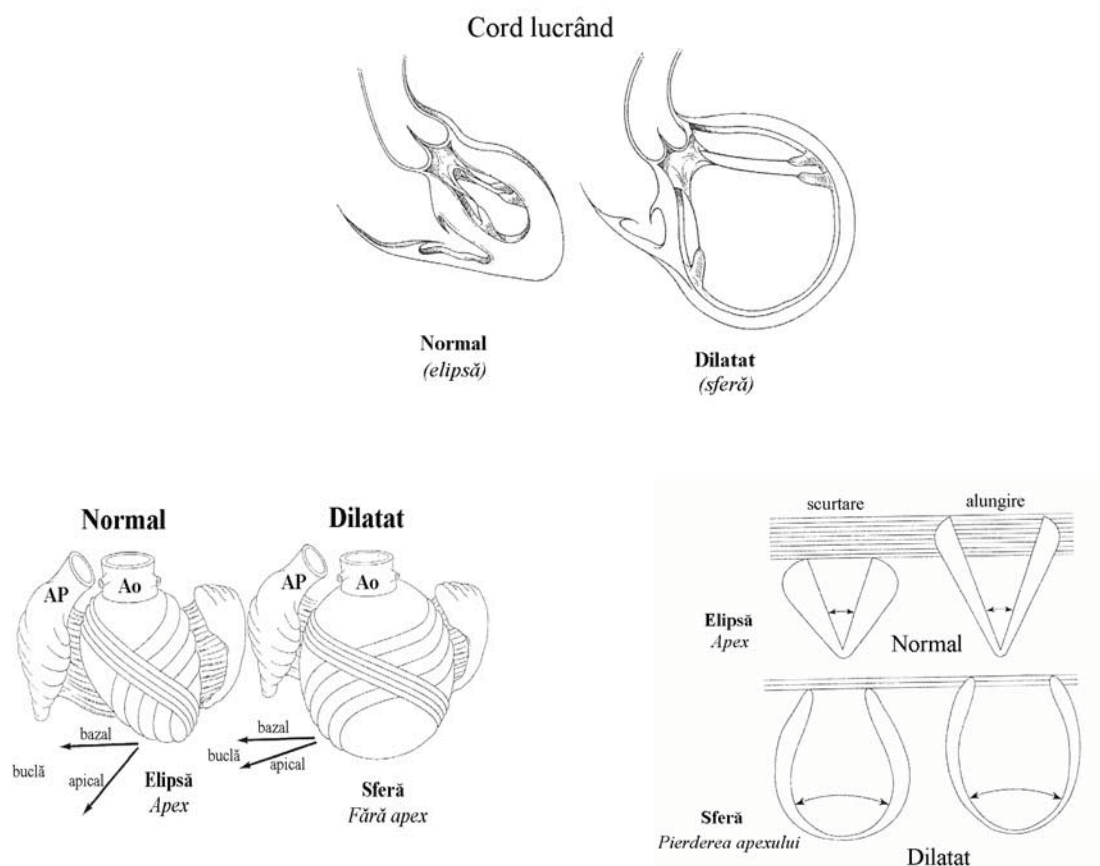


Figura 3. Reprezentarea schematică a cordului “remodelat” patologic care determină insuficiența VS ⁽⁴⁾

5) Consecințele funcționale ale proceselor de **remodelare patologică** sunt multiple și se extind în cerc vicios astfel:

- Creșterea volumului VS (efectul compensator al legii Starling).
- Modificarea formei VS din elipsoid asimetric în sferă și înlocuirea legii Starling cu legea Laplace.
- Dilatarea anulară a valvei mitrale.
- Îndepărtarea pilierilor valvei mitrale, ambele consecință a dilatației sferice a VS și cauză pentru insuficiența mitrală secundară care accentuează modificările VS.
- Modificarea poziției și direcției de contracție a cardiomiocitelor dintr-o contracție oblic-spiroidă într-o contracție transversal circumferențială.
- Modificarea direcției de contracție duce la scăderea eficienței contractile: o fracție de scurtare de 15% în direcție oblic-elipsoidală determină o fracție de ejeție de 60%, în timp ce aceeași scurtare (15%) în sens transvers-circumferențial duce la o fracție de ejeție de 30% (fig. 4).

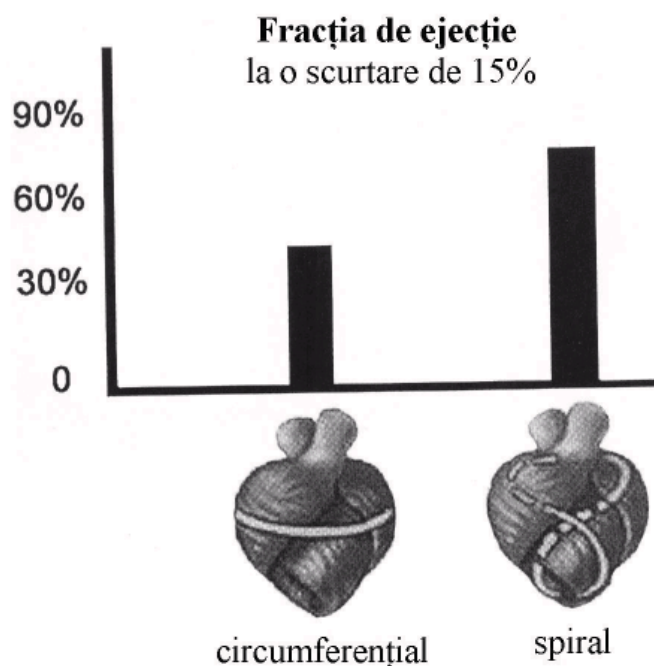


Figura 4. Explicația efectului funcțional negativ al remodelării VS ⁽⁵⁾

- Modificările morfologice și funcționale de la VS se răsfrâng asupra VD, valvă tricuspidă, AD.

- Ilustrarea arhitectonică a eficacității diferitelor modele se regăsește în “**modelul roman**” (de susținere a viaductelor, care, fiind semisferic și inefficient, presupune rânduri succesive de coloane și arcuri semicirculare) și “**modelul gotic**” (tip elipsă asimetrică, cu apex sau vârf), care are o mare capacitate de susținere chiar la mari înălțimi (*fig. 5*).

b) Cadrul etiopatogenic în care se poate practica și se impune reconstrucția VS remodelat patologic cuprinde: 1) Cardiomiopatia dilatativă secundar ischemică; 2) Cardiomiopatia dilatativă secundar valvulară; 3) Cardiomiopatia dilatativă primitivă, idiopatică.

c) Principiile reconstrucției VS remodelat patologic

1) Pentru forma secundar ischemică: revascularizația miocardică cât mai larg posibil, tinzând spre o revascularizație completă. Aceasta se poate realiza prin metode comune (intervențional, chirurgical, hibrid-mixt) sau mai puțin comune (revascularizarea transmiodică cu laser pentru neo-angiogeneză). Metodele țintesc recuperarea funcțională a miocardului hipofuncțional prin ischemie, dar și a miocardului nefuncțional, însă viabil (siderat).

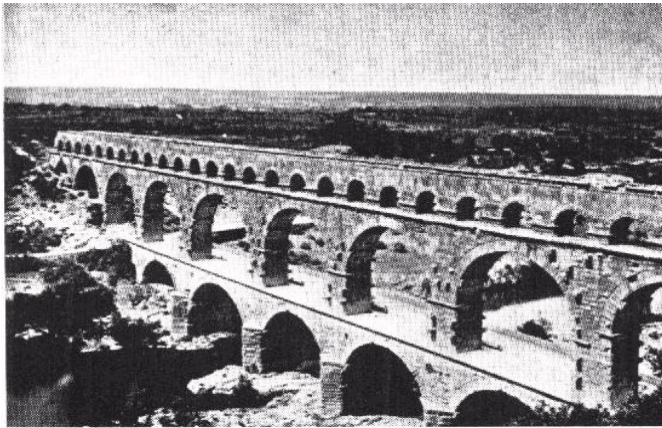
2) Reconstrucția căilor de intrare (mitrală: valvular, anular, subvalvular) și de ieșire (aortă: anulo-valvular) a VS.

3) Reconstrucția propriu-zisă a VS trebuie să asigure dimensiuni adecvate (elipsoid asimetric) și o funcționare cât mai normală a septului interventricular.

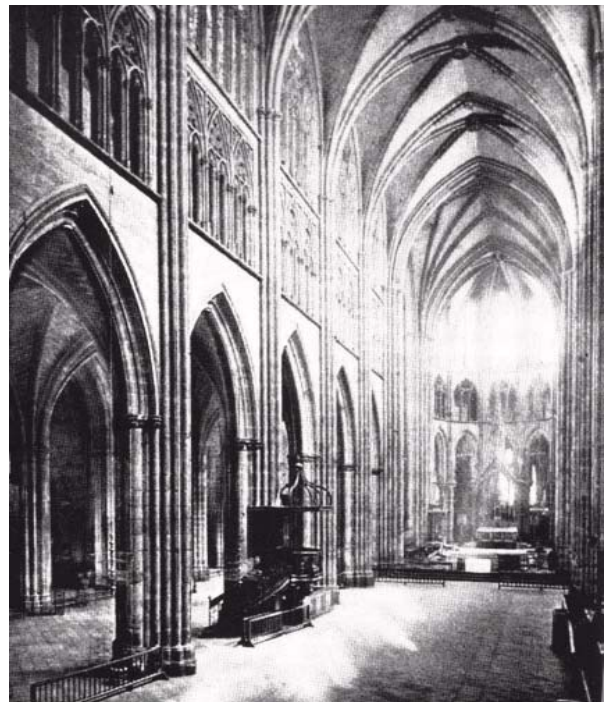
4) O reconstrucție eficientă este întotdeauna o reconstrucție biventriculară, întrucât un ventricul drept inefficient poate decompensa o reconstrucție eficientă a VS.

d) Mijloacele chirurgicale prin care se realizează reconstrucția VS pot fi cele comune sau obișnuite, dar și unele necomune, cu aplicație restrânsă și discutabilă, iar uneori practicate numai de autorii care le-au propus.

1) **Corecția chirurgicală valvulară** (reparatorie sau de substituție) se recomandă înaintea deteriorării funcției VS și a instalării cardiomiopatiei secundare (potrivit ghidurilor ACC/AHA).



Modelul roman



Modelul gotic

Figura 5. Ilustrarea arhitectonică a structurilor funcționale ale VS ⁽⁶⁾

2) **Revascularizația miocardică completă (RMC)** și, mai ales oportună, înainte instalării cardiomiopatiei secundar ischemice (potrivit ghidurilor ACC/AHA/ESC/SRC).

3) **Rezecția zonelor diskinetice** (anevrismale) și **akinetice** ale VS și **reconstrucția ventriculară (RV) volumetrică și geometrică** a VS (procedeul Dor, Fontan, Jatene sau Mc Carthy).

4) **Ventriculotomia parțială geometrică** Batista (care se adresează, mai ales, CMD) sau **pacopexia**.

5) **Dubla anuloplastie reducțională (DAR)** – Socoteanu – mitrotricuspidiană, în CMD primitivă sau secundară, în care recăpătarea competenței mitrotricuspidiene poate avea efect favorabil în IC severă.

6) **Asocierea procedurilor** anterioare se impune ori de câte ori este necesar și posibil: RMC + RV + DAR; sau reconstrucția mitrală (plastie sau înlocuire) + RV pe cale transventriculară; sau RMC + reconstrucție aortică etc.

7) **Procedeul ACORN** constă în “învelirea” cordului într-un dispozitiv de conținere reducțională și geometrică a cordului (cardiac suport device – CSD), construit dintr-o plasă sintetică semielastică.

8) **Procedeul de implantare a unui miosplint** constă în implantarea unor butoni de plastic transventricular pentru a reduce raza ventriculului stâng insuficient în CMD. Principiul se bazează pe legea Laplace (wall-stress-ul este direct proporțional cu raza ventriculului cordului dilatat, reducând astfel wall-stress-ul (T) prin reducerea efectivă a razei fiecărui lob (R2) [7].

9) **Cardiomioplastia dinamică** (Carpentier – 1985) constă în învelirea cordului ineficient și dilatat cu mușchiul latissimus dorsi, trecut intratoracic și sincronizat la contracția cordului.

10) **Contrapulsăția biologică prin aortomioplastie** (Spitalul Broussais, Paris, 1985) constă în folosirea mușchiului latissimus dorsi, trecut intratoracic și utilizat ca un manșon în jurul aortei (ascendente sau descendente) pentru ca printr-o contracție sincronizată cu activitatea cardiacă să aibă efectul favorabil similar balonului intraaortic de contrapulsăție (IABP). Experimental s-a încercat în mod similar aortomioplastia pe aorta descendentă – supradiafragmatic.

e) Rezultate tim-center

1. Demografie și date clinice

a. Lotul studiat cuprinde 91 de bolnavi operați în perioada 1999-2006 pentru insuficiență car-

diacă (ventriculară stângă) postischemică, la care s-a practicat reconstrucția (restaurarea) ventriculară stângă prin diverse proceduri, simplă sau asociată în cadrul unor operații complexe. Incidența pe sexe este net în favoarea bărbaților (3,6/1). Vârsta medie: 65 de ani, oscilând între 45 și 72 de ani, 42,85% din bolnavi aflându-se în decada 7-8.

b. Din punct de **vedere clinic**, 89,11% din bolnavi au fost în insuficiență cardiacă NYHA III-IV (III – 59%; IV – 30,1%). În antecedente, infarctul miocardic (IM) a fost unic la 23,08% și dublu la 76,92% din cazuri.

2. Tactica chirurgicală

a. **Intervalul de timp** între infarctul miocardic și operație a avut o durată medie de 36 de luni, variind între 3 zile (operații de urgență) și 10 ani.

b. **Operația** s-a practicat de **urgență** în 9,89% din cazuri (pentru insuficiență cardiacă severă netratabilă, cu sindrom de debit cardiac scăzut) și **reglat** în 90,11% din cazuri pentru fenomene cronice de insuficiență ventriculară stângă cu sau fără angină sau ischemie.

c. **Tactica chirurgicală** a fost următoarea:

Reconstrucția de ventricul stâng (RVS) s-a realizat prin rezecția zonei cicatriciale postinfarct (diskinetice sau akinetice) cu sutură modelantă geometric în 42,86%, reconstrucție geometrică cu petec sintetic în 39,56% și reconstrucție sept interventricular în 17,58% din cazuri.

d. Ca **metode adjuvante**, s-au realizat următoarele:

- Revascularizare miocardică prin bypass aortocoronarian - un bypass (C): 23,07%, două bypass-uri (2C): 21,97%, trei bypass-uri (3C) 23,07%.

- Reconstrucție de valvă mitrală - plastie sau înlocuire valvulară: 1,1%.

- Înlocuire de valvă aortică: 1,1%.

- Revascularizare arteră carotidă internă: 3,28%.

3. **Rezultate imediate.** Ca un criteriu global de apreciere, mortalitatea generală intraspitalicească a fost de 6,59%. **Factorii care influențează riscul** în mod cert sunt: caracterul de urgență al operației impus prin șocul cardiogen prin complicații mecanice ale infarctului miocardic acut (insuficiența mitrală acută, defectul septal interventricular), fracția de ejecție scăzută asociată cu alți parametri funcționali alterați (debit cardiac, presiuni și volume cavitate ventriculare etc.), clasa funcțională NYHA, tactica chirurgicală impusă de bilanțul lezional etc.

Considerând **mortalitatea operatorie** ca un criteriu global de apreciere a metodelor chirurgicale de reconstrucție ventriculară stângă, aceasta variază în limite foarte largi: 1,9% (Doss M. – 2001) [8] – 50% (Novick JR – 1986) [8], exprimând fie atitudini tactice chirurgicale diferite în timp, fie situații clinice, morfologice și funcționale de la cele mai simple până la cele mai complexe (fig. 6).

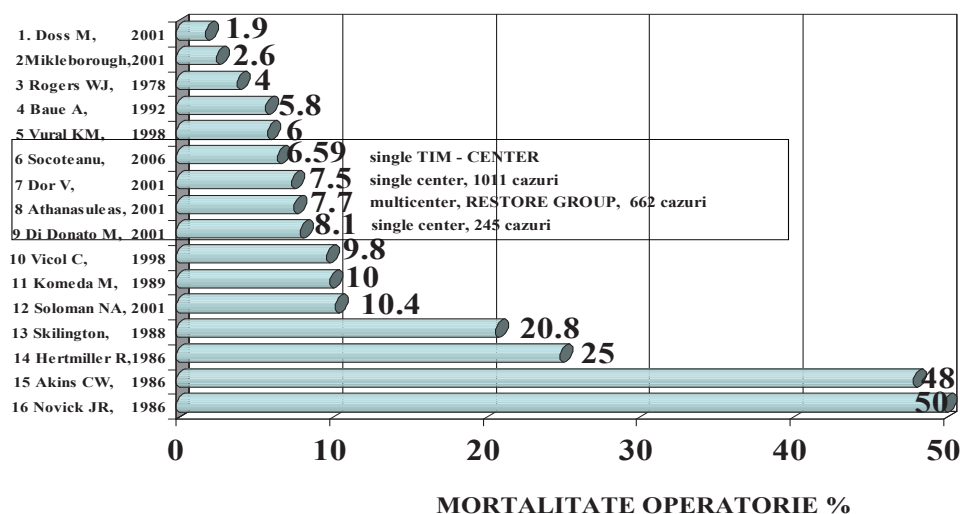


Figura 6. Rezultate comparate

În **mod comparativ**, rezultatele Single-Center Tim-Center le apreciem ca foarte bune, fiind plasate între 6% (Vural K.M., 1998) [8] și 7,5% (Dor V. – Single Center Monte-Carlo, 1011 cazuri, cazuistică princeps de referință, 2001) [9], 7,7% (Athanasuleas, 2001, 662 de cazuri multi center – RESTORE GROUP, cazuistică de referință) [10] și 8,1% (single center, Di Donato M., 245 cazuri, 2001) [8].

Ameliorarea rezultatelor operatorii a fost posibilă atât în cazuistici internaționale, cât și în cazuistica proprie, prin adaptarea optimă a tehnicilor chirurgicale de reconstrucție a VS pentru a realiza obiective obligatorii, care trebuie să se adreseze nu doar rezolvării unor aspecte morfologice sau morfofuncționale ale VS, dar și cordului în ansamblu atriu-ventricul, în tandemul drept-stâng, ceea ce presupune inclusiv **metode actuale de tratament chirurgical al insuficienței cardiace**.

Tratamentul electrofiziologic al IC

Pornind de la faptul că tulburările de ritm sau de conducere pot induce sau agrava sever IC avansată, ca și de la cunoașterea efectului aritmogen al medicației digitalo-diuretice și a efectului inotrop negativ al majorității antiaritmice, tratamentul electrofiziologic se impune în mod deosebit în IC avansată.

Acesta poate avea mai multe aspecte:

- a) **Electrostimularea clasică** în bradiaritmii.
- b) **Implantarea de defibrilatoare**, care să convertească tahiaritmiile amenințatoare de viață.
- c) **Resincronizarea atrioventriculară** prin tratamentul fibrilației atriale prin ablație cu radiofrecvență, pe cale chirurgicală (în cazul operațiilor practicate pentru valvulopatii sau revascularizare miocardică) sau pe cale miniminvasivă – toracoscopică (“alone”). Aceasta este tendința actuală, fiind însușită tot mai larg.

d) Resincronizarea ventriculară

4.6. Asistarea mecanică a circulației (AMC)

AMC este o metodă de excepție a IC “end-stage” sau intratabile și acesta, mai ales, în țările în curs de dezvoltare și cu un sistem sanitar subfinanțat, ceea ce reduce drastic accesul la sisteme sau **device-uri mecanice de asistare circulatorie** din ce în ce mai perfecționate și mai diversificate, dar, în același timp, progresiv mai costisitoare.

În ordinea cronologică și, totodată, a posibilităților de acces, acestea ar fi următoarele:

- Circulația extracorporeală, care poate fi folosită inclusiv ca sistem de asistare circulatorie, în special, intraoperator, dar și postoperator (temporar), mai ales, când se utilizează o pompă centrifugală. Este folosită ca “bridge to recovery” după operații laborioase sau complexe.
- Balonul intraaortic de contrapulsatie se folosește curent preoperator, intra - și postoperator, ca “bridge to recovery”.
- ECMO sau dispozitivul de oxigenare a sângelui prin membrană extracorporeală se utilizează ca “bridge to recovery”.
- Sisteme de asistare ventriculară stângă.
- Sisteme de asistare ventriculară dreaptă.
- Sisteme de asistare biventriculară.
- Inima artificială.

Sunt costisitoare, se folosesc ca “bridge to recovery” sau “bridge to transplant” (metode provizorii, temporare, paleative și, nu de puține ori, grevate de riscuri sau complicații majore).

4.7. Transplantul cardiac (TC)

Transplantul cardiac este o metodă chirurgicală performantă și de mare excepție rezervată formelor severe și intratabile de IC, cu o predicție obiectivă de evoluție de maxim 6 luni sau cu tumori cardiace maligne histologic sau topografic.

Metoda este foarte costisitoare și limitată prin dependența de un donator adecvat într-un timp scurt, ceea ce face ca accesibilitatea să fie foarte redusă. Lipsa unui număr suficient de donatori compatibili face ca să existe o puternică divergență între lista de așteptare și lista de efectuare a transplantului, echilibrarea acestei divergențe fiind posibilă, mai ales, prin decesul bolnavilor care așteaptă TC.

În plus, TC, deși rezolvă forme severe de IC, creează o patologie complexă posttransplant și impune o medicație și o dispensarizare complexe și costisitoare.

4.8. Tendințe sau preocupări actuale pentru optimizarea mijloacelor de tratament al IC

În lupta medicinei cu această boală frecventă și redutabilă, eficiența limitată sau accesul restrâns la metodele deja prezentate au reprezentat și reprezintă o permanentă provocare pozitivă pentru a găsi noi soluții.

Extinderea donării prin **clonare** întâmpină o reală adversitate morală și legală.

Xenografele cardiace, dintre care cele porcine sunt cele mai adecvate din multe puncte de vedere, s-a crezut că pun probleme de compatibilitate imunologică, dar, după depășirea acestui aspect printr-un tratament imunosupresor adecvat, s-a contatat riscul major de transmitere a unor microbi sau viruși care nu sunt patogeni la porc, dar sunt deosebit de agresivi pentru om.

Inima artificială a fost deja creată și implementată la om, dar foarte multe aspecte tehnice fac ca aplicația ei să fie extrem de limitată.

Cardiomioplastia cu celule stem, neoangiogeneza, ingineria genetică etc. sunt teritorii foarte largi, unde se desfășoară o activitate foarte intensă, dar rezultatele sperate se lasă îndelung așteptate.

4.9. Accesul oportun și reglat al mijloacelor terapeutice în IC

Revenind la “piramida” terapeutică (Fig. 1) în IC, sunt de remarcat următoarele aspecte:

1. Mijloacele terapeutice sunt progresiv restrictive, ceea ce impune folosirea lor oportună.
2. Tratamentul medical este posibil prin folosirea mijloacelor 1-3, iar mijloacele 4-9 sunt medicochirurgicale.
3. Mijloacele 1-5 sunt real posibile și accesibile; 6 este un mijloc relativ posibil, 7-9 sunt mijloace doar virtual posibile; 9 se referă deocamdată la mijloace “julvernieni”.
4. Mijloacele 3-4 sunt decisive și folosirea lor inadecvată poate plasa IC într-o fază “end-stage”.

Concluzii

În cadrul mijloacelor din „piramida” terapeutică medico-chirurgicală, tratamentul medical și etiologic (medico-chirurgical) este **real posibil**, dar este eficient numai oportun folosit; tratamentul patogenetic este doar relativ posibil; tratamentul medico-chirurgical din tendințele actuale rămâne doar **virtual posibil**, de aceea trebuie apelat extensiv la mijloacele de la baza „piramidei”.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă, tratament chirurgical, reconstrucție ventriculară

Bibliografie selectivă

1. Hobbs F.D.R., Korewicki J., Cleland J.G.F., Eastaugh J., Freemantle N., *The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice*. European Journal of Heart Failure, 2005; 7(5).
2. Stewart S., MacIntyre K., Hole J.D., Capewell S., McMurray, *More „malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure*. European J of Heart Failure, 2001; 3: 315-22.
3. Berry C., Murdoch R.D., McMurray J.V., *Economic of chronic heart failure*. European J of Heart Failure, 2001; 3:283-91.
4. Buckberg G.D., Coghlan H.C., Guasp-Torrent F., *The Structure and Function of the Helical Heart and Its Buttress Wrapping. V. Anatomic and Physiologic Considerations in the Healthy and failing Heart*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, W B Saunders, 2001; 13:358-85.
5. Buckberg G.D., Coghlan H.C., Hoffman J.I.E., Guasp-Torrent F., *The Structure and Function of the Helical Heart and Its Buttress Wrapping. VII. Critical Importance of Septum for Right ventricular Function*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, W B Saunders, 2001; 13:402-16.
6. Athanasuleas C.L., Buckberg G.D., Menicanti L., Gharib M & RESTORE group, *Optimizing Ventricular Shape in anterior restoration*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, W B Saunders, 2001; 13:459-67.
7. Fukamachi K., McCarthy P.M., Powell B., *The Myosplint Implant Procedure*. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002; 7(2):90-102.

8. Di Donato M., Toso A., Maioli M., Sabatier M., Stanley A.W.H, Dor V. and the RESTORE group, *Intermediate survival and predictors of death after surgical ventricular restoration*. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery, 2001 octombrie;13(4):468-76.
9. Dor V., Di Donato M., Sabatier M., Montiglio F., Civaia F. and the RESTORE group, *Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience*. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery, 2001 octombrie; 13(4):435-48.
10. Athanasuleas C.L., Stanley A.W.H., Buckberg G.D., Dor V., Di Donato M., Siler W. and the RESTORE group, *Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER)*. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery, 2001 octombrie; 13(4):448-59.
11. Socoteanu I., *Tendințe și posibilități actuale de tratament chirurgical în insuficiența cardiacă severă*. Chișinău, 7-8 octombrie; 2005.
12. McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R., Eichorn E., Erhardt L., Hobbs F.D., Krum H., Maggioni A., McKelvie R.S., Pina I., Soler-Soler J., Swedberg K., *Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: Putting guidelines into practice*. The European J of Heart Failure, 2005; 7:710-21.
13. Guasp-Torrent F., Buckberg G.D., Clemente C., Cox J.L., Coghlan H.C., Gharib M., *The Structure and Function of the helical Heart and Its Buttress wrapping. I. The Normal macroscopic Structure of the Heart*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, W B Saunders, 2001; 13: 301-19.
14. Westaby S., Katsumata T., Frazier O.H, *Therapeutic LVAD: mechanisms and limitations of left ventricular recovery*. Journal of Congestive Heart Failure&Circulatory Support, ISIS Medical Media, 1999; 1:57-63.
15. Buckberg G.D., Coghlan H.C., Guasp-Torrent F., *The Structure and Function of the Helical Heart and Its Buttress Wrapping. VI. Geometric Concepts of Heart failure and Use for Structural Correction*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, W B Saunders, 2001; 13:386-401.
16. Coghlan H.C., Coghlan L., *Cardiac Architecture: Gothic Versus Romanesque. A Cardiologist's View*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, W B Saunders, 2001; 13:417-30.
17. Suma H & RESTORE Group, *Left Ventriculoplasty For Nonischemic Dilated Cardiomyopathy*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, W B Saunders, 2001; 13:514-21.
18. Oliveira S., Suma H., Buckberg G.D., Athanasuleas C.L., Beyersdorf F & RESTORE Group., *Pacopexy: Restoration for Nonischemic Dilated Cardiomyopathy*. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgey, 2002; 7(2):76-83.
19. Badhwar V., Bolling S.F., *The Acorn Procedure*. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgey, 2002. 7(2):84-9.
20. Hagege A., Desnos M., *Modes D'Action de La Cardiomyoplastie*. Le Journes De La Pitié, 1996; 159- 62.
21. Chachques J.C., Lajos P., Chaussende F., Kolar P., Rajnoch C., Carpentier A., *Contrepulsion Biologique Par Aortomioplastie*. Le Journes De La Pitié, 1996; 173- 80.
22. Socoteanu I., *Note de curs – Chirurgie cardiacă*. LITO UMF “Victor Babeș”, Timișoara, 2005.
23. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A., Coats A.J.S., et al., *Incidence and aetiology of Heart failure. A population-based study*. Eur Heart J., 1999; 20:42-8.
24. Eriksson H., *Heart failure: a growing public health problem*. J Intern Med., 1995; 237:135-41.
25. Sutton G.C., *Epidemiological aspects of heart failure*. Am Heart J., 1990; 120:1538-40.
26. Working Group on Heart Failure, *Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of heart failure initiative*. Eur J Heart Fail., 1999; 1:139-44.
27. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network-Scottish Cancer Therapy Network*, “Breast cancer in women”, Edinburgh: Royal College of Physicians, 1998.
28. The SOLVD Investigators, *Effect of enalapril on survival on patients with reduced left ventricular fractions and congestive heart failure*. N engl J Med., 1991; 325:293-302.

29. Cleeland JGF., *Health economic consequences of the pharmacological treatment of heart failure*. Eur Heart J., 1998; 19:32-9.

30. National Institute for Clinical Excellence (NICE), Clinical Guideline, Chronic heart failure, *Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care*, London. July, 2003.

31. Mosterd W.L., Rosier P.F., Guideline, *Chronic heart failure*. Ned Tijdschr Geneesk, 2004; 148:609-14.

Rezumat

Premise: I.C., apărând ca un termen final sau prefinal în evoluția multor afecțiuni cardiace (cardiopatia ischemică, valvulopatii plurietologice, miocardopatii primitive sau secundare etc.), se impune atenției medico-chirurgicale prin mai multe motivații: 1) **Incidența și prevalența** foarte ridicate și în continuă creștere; 2) **Malignitatea I.C.** (mortalitatea la 5 ani de la depistare) cu mult mai severă decât majoritatea cancerelor; 3) **Costul managementului I.C.** foarte ridicat; 4) **Tratamentul I.C.** extrem de diversificat și continuu modificat pentru optimizarea raportului cost/eficiență.

Obiectivul expunerii: prezentarea mijloacelor medicale și, mai ales, chirurgicale de tratament al I.C. într-o formă piramidală, accesibilitatea la diferite metode terapeutice fiind progresiv restrânsă de la bază spre vârf în următoarea ordine: 1) regimul de viață și prevenția (primară, secundară, terțiară); 2) tratamentul farmacologic (sindromatic, fiziopatologic) cu etapele preclasică, clasică și actuală; 3) tratamentul cauzal sau etiologic pentru formele secundare valvulare sau ischemice (intervențional, chirurgical sau mixt); 4) **tratamentul patogenic** aproape exclusiv chirurgical, care reprezintă o marcată preocupare actuală, se adresează unora dintre mecanismele patogenice din evoluția spre end-stage sau preend-stage: prevenția apoptozei cardiomiocitare, reconstrucția geometrică morfofuncțională a ventricolului stâng remodelat patologic și resincronizarea electrică atrioventriculară și biventriculară; 5) asistarea mecanică a circulației ca „bridge to transplantation” sau „bridge to recovery” ca și transplantul cardiac rămân soluții posibile, dar foarte greu accesibile și deosebit de costisitoare; 6) noile tendințe (neoangiogeneza, inima artificială, clonarea xenogrefelor cardiace, cardiomioplastia cu celule stem etc.) sunt doar soluții virtual posibile.

Summary

Cardiac insufficiency, coming as a final or pre-final term of the evolution of many heart diseases (ischemic heart disease, valvulopathies, primary or secondary cardiopathies etc.) attract the attention of cardiosurgery due to many motivations.

1) The incidence and prevalency are very high and in permanent growth.

2) Malignancy of cardiac insufficiency (the lethality after 5 years up discovery, is much more severe than in majority cancer diseases.

3) The management price of cardiac insufficiency is very high.

4) cardiac insufficiency treatment is extremely diversified and continually modified for organizing the ratio cost – efficiency.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА С ОБЩИМ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫМ КЛАПАНОМ

**В.П.Подзолков, М.Р.Чиатурели, М.М.Зеленикин, И.А.Юрлов, Д.В.Ковалев,
Ю.В. Рознерица,**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Выполнение операций гемодинамического «обхода» правых отделов сердца при сложных врожденных пороках сердца с общим атриовентрикулярным клапаном имеет свои особенно-

сти. В большинстве случаев на общем атриовентрикулярном клапане (ОАВКл) присутствует значительная регургитация, которая может привести к повышенным объемным перегрузкам, как малого круга кровообращения, так и системного желудочка, что может существенно увеличить вероятность неблагоприятного исхода операции Фонтена и двунаправленного cavo-пульмонального анастомоза (ДКПА) [1, 6, 8, 10]. Поэтому, при проведении гемодинамической коррекции, пластическая реконструкция общего атриовентрикулярного клапана, направленная на устранение его значительной недостаточности, является более чем актуальной.

Цель настоящей работы – представить хирургическую тактику и результаты частичного и полного «обхода» правых отделов сердца при сложных врожденных пороках сердца (ВПС) с общим атриовентрикулярным клапаном.

Материалы и методы. В работе представлен анализ проведения 56 операций гемодинамической коррекции с полным или частичным «обходом» правых отделов сердца 50 больным, страдающим сложными формами ВПС с общим атриовентрикулярным клапаном и оперированных в отделении хирургического лечения ВПС у детей старшего возраста НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с 1990 по 2005 годы.

Исходное общее состояние больных оценивалось как тяжелое - больные предъявляли жалобы на утомляемость, одышку при физических нагрузках, синюшность кожных покровов. Средний возраст больных на момент операции составлял $11,2 \pm 2,8$ лет.

Диагнозы представлены сложными ВПС, в основу которых входят общий открытый атриовентрикулярный канал (ОАВК) с комбинированным стенозом легочной артерии (Ст. ЛА), в сочетании с двойным отхождением магистральных сосудов от правого (ДОС от ПЖ) или левого желудочков (ДОС от ЛЖ), или с транспозицией магистральных сосудов (ТМС) (Таблица 1).

Таблица 1

Основные ВПС	Количество больных (%)
ОАВК + Ст. ЛА с ДОС от ПЖ	31 (62%)
ОАВК + Ст. ЛА с ТМС	17 (34%)
ОАВК + Ст. ЛА с ДОС от ЛЖ	2 (4%)

Сопутствующие ВПС представлены гипоплазией правого желудочка или левого желудочка, общим предсердием, множественными дефектами межжелудочковой перегородки, аномальным дренажом легочных вен, добавочной верхней полой вены (Таблица 2).

Таблица 2

Сопутствующие ВПС	Количество больных (%)
Общее предсердие	39 (78%)
Гипоплазия правого желудочка	39 (78%)
Добавочная ВПВ	20 (40%)
Гипоплазия ЛЖ	11 (22%)
Аномальный дренаж легочных вен	8 (16%)
Множественные ДМЖП	6 (12%)

При инструментальном обследовании ОАВКл были обнаружены следующие данные: недостаточность IV-й степени ОАВКл наблюдалась в 9 случаях, недостаточность III-й степени ОАВКл наблюдалась в 17 случаях, в 19 случаях определялась недостаточность ОАВКл II-й степени и лишь в 5 случаях определена регургитация ОАВКл I-й степени.

С целью облегчения проведения анализа результатов гемодинамической коррекции все

пациенты были разделены, в зависимости от исходной степени недостаточности и от оперативного вмешательства на ОАВКл, на три группы:

Группа 1 – 24 пациента (48%) с недостаточностью ОАВКл 1-й и 2-й степени, которым не проводилось вмешательство на ОАВКл в процессе выполнения гемодинамической коррекции.

Группа 2 – 9 пациентов (18%) с недостаточностью ОАВКл 3-й и 4-й степени, которым также не проводилось вмешательство на ОАВКл при выполнении гемодинамической коррекции.

Группа 3 – 17 пациентов (34%) с недостаточностью ОАВКл 3-й и 4-й степени, которым на этапе выполнения гемодинамической коррекции проводилась пластика ОАВКл; одному пациенту из данной группы пластическую коррекцию ОАВКл проводили дважды: на этапе ДКПА и повторно на этапе полного «обхода» правых отделов сердца.

Клинико-гемодинамические показатели у пациентов различных групп перед выполнением гемодинамической коррекции представлены в *таблице 3*.

Таблица 3

	<i>Среднее давление в легочной артерии (мм рт.ст.)</i>	<i>Насыщение крови кислородом (%)</i>	<i>Фракция выброса системного желудочка (%)</i>	<i>Общелегочное сосудистое сопротивление (ед/м²)</i>
Группа 1	15,1±6,3	71,2±6,34	58,9±9,7	3,12±1,1
Группа 2	15,0±3,2	69,14±3,14	58,3±4,7	3,37±0,45
Группа 3	15,3±4,0	68,6±5,16	57,7±7,7	3,39±0,72
p > 0,05				

По данным предоперационной эхокардиографии и при визуализации в момент оперативного вмешательства было определено, что недостаточность ОАВКл была обусловлена:

I. Изолированной дилатацией фиброзного кольца - в 4-х (22,22%) случаях.

II. Изолированным расщеплением створок ОАВКл:

- в 1-м (5,56%) случае – муральной створки митрального (левого) компонента;
- в 1-м (5,56%) случае – передней мостовидной створки.

III. Изолированным пролапсом створок ОАВКл:

- в 1-м (5,56%) случае – муральной створки митрального (левого) компонента;
- в 1-м (5,56%) случае – муральной створки трикуспидального (правого) компонента.

IV. Изолированной гипоплазией муральной створки ОАВКл трикуспидального (правого) компонента - в 1-м (5,56%) случае.

V. В 1-м (5,56%) случае гипоплазией правого желудочка и компонентов трикуспидальной (правой) части ОАВКл.

VI. Самую многочисленную группу составляли случаи многокомпонентной некомпетентности ОАВКл – 8 (44,44%) случаев.

В нашей серии наблюдений наиболее часто выполнялся двунаправленный кавопульмональный анастомоз - 48 случаев. Возраст оперируемых больных в среднем составлял 9,37±4,31 лет. В 8-ми случаях ДКПА выполняли на работающем сердце при параллельном ведении искусственного кровообращения. В 40 случаях ДКПА выполняли при полной остановке сердечной деятельности в условиях полного искусственного кровообращения, при этом в 6-ти случаях пережатие аорты осуществлялось на 1-2 минуты только с целью профилактики воздушной эмболии, в 20-ти случаях проводилась только ревизия и гидравлическая проба ОАВКл без корригирующих манипуляций на самом клапане, и в других 14-ти случаях выполнялась пластическая коррекция ОАВКл (*Таблица 4*).

Таблица 4

<i>Виды пластической коррекции ОАВКл при ДКПА</i>	<i>Количество случаев</i>
Изолированная вальвулопластика: - Митральная часть створок - Общая передняя створка	1 1
Изолированная частичная аннулопластика: - Митральный компонент - Трикуспидальный компонент - По общей задней створке	2 2 2
Комбинированная вальвулоаннулопластика: - Митральный компонент - Трикуспидальный компонент	1 2
Полуциркулярная аннулопластика	2
Пластическое закрытие трикуспидального компонента + Вальвулопластика муральной створки митрального компонента	1

Полный «обход» правых отделов сердца был осуществлен в 8 случаях. Все операции Фонтена проводились в условиях искусственного кровообращения. В 1-м случае операцию Фонтена в модификации экстракардиального кондуита выполняли на работающем сердце (без пережатия аорты) в условиях параллельного ведения искусственного кровообращения. Из 8-х проведенных операций по данной методике в 4-х случаях произведена пластическая коррекция ОАВКл (Таблица 5).

Таблица 5

<i>Виды пластической коррекции ОАВКл при операции Фонтена</i>	<i>Количество случаев</i>
Вальвулоаннулопластика ОАВКл - Трикуспидального компонента По общей задней створке	1 1
Вальвулопластика общей передней створки + аннуловальвулопластика трикуспидального компонента	1*
Пластическое закрытие митрального компонента + аннулопластика трикуспидального компонента	1

*- пластическая коррекция ОАВКл проводилась повторно

Ниже представлены фотографии пластического закрытия митрального компонента ОАВКл (Рисунок 1а) с подшиванием фиксирующей заплаты (Рисунок 1б) и параллельным выполнением полуциркулярной аннулопластики трикуспидального компонента ОАВКл (Рисунок 1в) при проведении операции Фонтена в модификации экстракардиального кондуита.

Важной особенностью при выполнении частичного «обхода» правых отделов сердца одновременно с проведением пластической коррекции ОАВКл является сопоставимость диаметра оставшегося функционирующего ОАВКл с кровотоком из нижней полой вены (НПВ). Необходимо помнить, что у детей младшего возраста по системе НПВ осуществляется до 50% от всего венозного оттока к сердцу и значительное уменьшение ОАВКл может привести к препятствию венозного оттока по системе НПВ со всеми отягчающими последствиями. Таким образом, диаметр ОАВКл, оставшийся после пластики, должен исчисляться возрастной нормой митрального клапана, выявленной по номограмме, и в дополнение к этому плюс еще 50% с учетом кровотока из НПВ [8, 10, 11, 16]. При выполнении полного гемодинамического «обхо-

да» общий диаметр ОАВКл, оставшийся после пластической коррекции, должен соответствовать только возрастной норме диаметра митрального клапана, определенной по номограмме [8, 10, 11, 16].

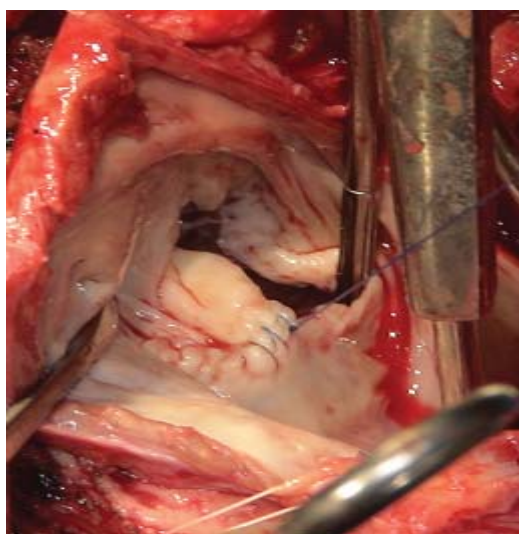


Рисунок 1а. Сшивание створок митрального компонента ОАВКл по комиссурам

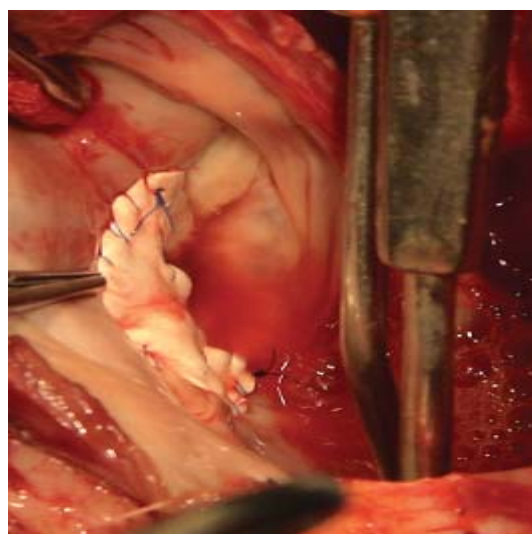


Рисунок 1б. Фиксация сшитых створок митрального компонента ОАВКл заплатой из «Gore-Tex»

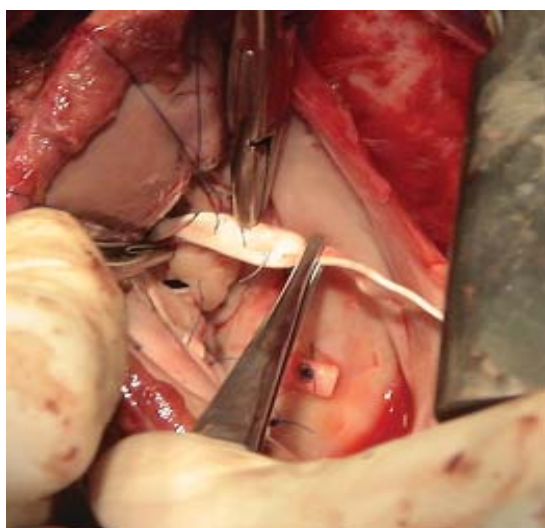


Рисунок 1в. Полуциркулярная аннулопластика трикуспидального компонента ОАВКл с подшиванием к фиброзному кольцу опорного полукольца из «Gore-Tex»

Завершающим этапом является оценка компетентности ОАВКл, которая состоит из визуальной оценки подвижности, сопоставимости и коаптационной способности створок. Обязательно выполнение гидравлической пробы системным давлением на определение компетентности клапана. Окончательно оценивается компетентность клапана после восстановления сердечной деятельности с помощью чрезпищеводной эхокардиографии и доплерографии.

Результаты и обсуждение. В ближайшем послеоперационном периоде погибли 7 (14,0%) пациентов (Таблица 6), что входит в границы госпитальной летальности для такого контингента больных, согласно данным других авторов - от 11 до 22% [7, 8, 10, 12, 13, 14, 16].

Таблица 6

<i>Группы больных</i>	<i>Госпитальная летальность</i>
1-ая группа больных: - после ДКПА - после операции Фонтена	2 (8,3%) 0
2-ая группа больных: - после ДКПА - после операции Фонтена	3 (33,3%) 0
3-я группа больных: - после ДКПА - после операции Фонтена	2 (11,8%) 0

Основными причинами летальности в раннем послеоперационном периоде были острая сердечная и полиорганная недостаточность. Случаи летальности в 1-й группе больных и в 3-й группе больных связываются нами с превышением показаний для выполнения гемодинамической коррекции - среднее давление в легочной артерии исходно было выше 19 мм рт.ст., а фракция выброса системного желудочка составляла менее 50%. Это совпадает с данными литературы по ранней послеоперационной летальности, по которым наиболее важными считаются такие показатели, как среднее давление в легочной артерии и фракция выброса системного желудочка [7, 8, 10].

Наибольшая летальность (33,0%) наблюдалась во 2-й группе больных с сохранившейся после операции значительной регургитацией ОАВКл, что привело к объемной преднагрузке функционально единственного желудочка.

Необходимо отметить, что после выполнения полного гемодинамического «обхода» правых отделов сердца, вне зависимости от того, проводилась или нет пластическая коррекция ОАВКл летальность отсутствовала. Этот факт можно объяснить более тщательным отбором больных и малым количеством проведенных операций Фонтена (по сравнению с операциями ДКПА).

У 26 (52%) пациентов (16 пациентов из 1-й группы и 10 пациентов из 3-й группы) послеоперационный период протекал без значительных осложнений со стабильными показателями гемодинамики. Длительность послеоперационного ведения искусственной вентиляции у данных больных не превышала одних суток, а после экстубации насыщение артериальной крови кислородом у данных пациентов составило в среднем $90,4 \pm 6,3\%$.

У 17 (34,0%) пациентов в послеоперационном периоде наблюдались различного рода осложнения. Шестеро пациентов были из 1-й группы, шестеро из 2-й группы и пятеро из 3-й группы. Все 17 больных с осложненным послеоперационным периодом имели признаки сердечной недостаточности, обусловленные развитием синдрома «малого сердечного выброса». Тяжесть общего состояния у всех пациентов была разной, в связи с чем применялись разные комбинации кардиотонических препаратов и их дозировки. Длительность искусственной вентиляции у этих пациентов составила в среднем $68,2 \pm 26,4$ часов. Вторым по частоте осложнением была длительная плевральная транссудация – 14%. Объем транссудации во всех осложненных случаях был значительным и составлял в среднем $18,5 \pm 6,8$ мл/кг/сутки. В 6% случаев у пациентов госпитальный период осложнился развитием нарушений ритма, проявлением которых были в 2-х случаях полная поперечная блокада и в 1-м случае - наджелудочковая тахикардия.

Резюмируя результаты уровня летальности, осложнений и неосложненных случаев необходимо также указать на внутригрупповое распределение каждого из показателей.

В 1-й группе летальность наблюдалась в 8,3% случаях, ранние послеоперационные осложнения наблюдались в 25% случаях, в остальных 66,7% случаях ранний послеоперационный период протекал без явных осложнений. Это объясняется тем, что в данной группе

больных отсутствовала необходимость во внутрисердечных манипуляциях, в результате чего большинство операций выполнялись без остановки сердечной деятельности. Все случаи послеоперационных осложнений были купированы проведением лекарственной терапии, а случаи летальности были связаны с превышением критериев операбельности.

Во II-й группе летальность наблюдалась в 33,3% случаях, ранние послеоперационные осложнения - в 66,7% случаях, неосложненных случаев не было. Это связывается с наступающей сразу же после проведенной гемодинамической коррекции недостаточностью функционально единственного желудочка, вследствие его объемной перегрузки, возникающей, в свою очередь, из-за сохранившейся значительной недостаточности ОАВКл.

В III-й группе летальность наблюдалась в 11,8% случаях, ранние послеоперационные осложнения - в 29,4% случаях, в остальных 58,8% случаях ранний послеоперационный период протекал без явных осложнений. Все случаи летальности связываются с превышением критериев операбельности, а более высокая частота послеоперационных осложнений объясняется необходимостью проведения пластической коррекции ОАВКл при остановленной сердечной деятельности.

В отдаленном периоде было обследовано 23 пациента (53,5%). Срок наблюдения после операции в среднем составил $5,14 \pm 2,0$ лет. Выявлено, что 14 обследованных пациентов вошли в 1-ю группу, 2 пациента – во 2-ю группу и в 3-ю группу вошли 7 пациентов.

По данным ряда авторов [13, 15, 16] известно, что после операции гемодинамической коррекции больным с унивентрикулярной гемодинамикой и с ОАВКл, отдаленные результаты находятся в прямой зависимости от компетентности ОАВКл и большая часть больных, которым была выполнена гемодинамическая коррекция с устранением недостаточности ОАВКл, перешли в более высокие функциональные классы.

Достоверно было определено, что в отдаленном периоде большинство пациентов 1-й группы (93%), которым все операции гемодинамической коррекции проводились без вмешательства на ОАВКл в связи с его минимальной недостаточностью, перешли из III-го и IV-го функциональных классов в I-й и во II-й. (Рисунок 2).

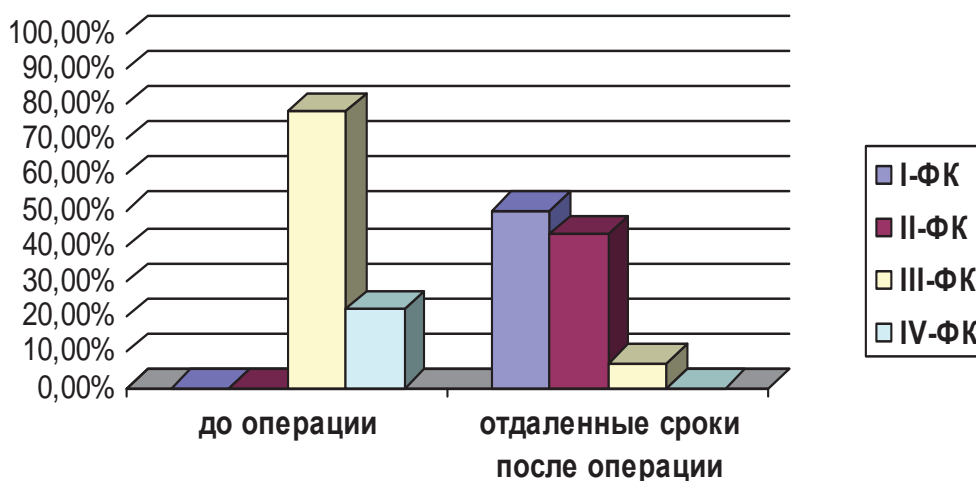


Рисунок 2

Пациенты 2-й группы, которым, при выполнении гемодинамической коррекции, не проводились корригирующие вмешательства на ОАВКл, несмотря на его значительную регургитацию, остались полностью в III-м функциональном классе (Рисунок 3).

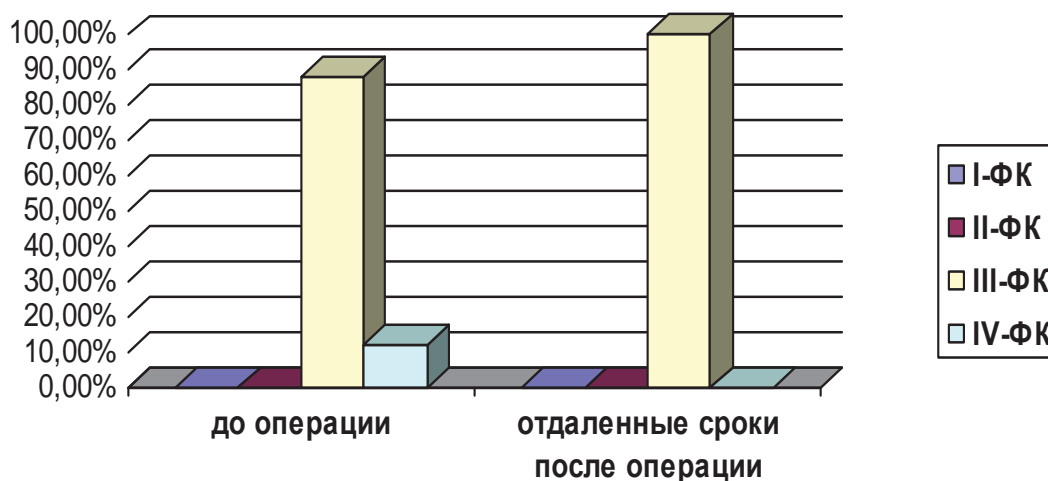


Рисунок 3

Пациенты 3-й группы, которым одновременно с гемодинамической коррекцией выполнялись корригирующие вмешательства на ОАВКл в связи с его значительной недостаточностью, отдаленные результаты, сравнительно с 1-й группой, выглядят хуже, но при этом они значительно лучше, чем во 2-й группе. И, несмотря на то, что большинство пациентов данной группы продолжают оставаться в III-м функциональном классе, 43% пациентов все же перешли в I-й и во II-й функциональные классы (Рисунок 4).

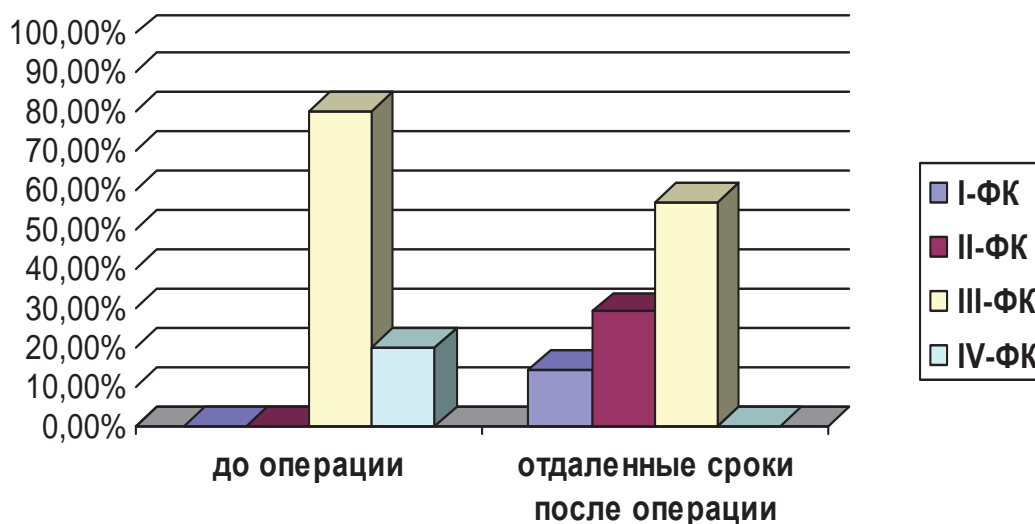


Рисунок 4

В отдаленном периоде погибло 4 пациента (9,3%). Срок, прошедший после проведения операции в среднем составил $5,0 \pm 1,5$ лет. Во всех случаях летальные исходы в отдаленном периоде связаны с прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Выводы

1. Наличие гемодинамически значимой регургитации общего атриовентрикулярного клапана является серьезным фактором риска при выполнении операции «обхода» правых отделов сердца.

2. Пластическая коррекция общего атриовентрикулярного клапана, направленная на устранение или значительное уменьшение его недостаточности, является методом выбора при операции гемодинамической коррекции, что, несомненно, улучшает результаты вмешательства.

3. Оптимальными методами пластической коррекции общего атриовентрикулярного клапана при «обходе» правых отделов сердца являются многокомпонентная аннулопластика фиброзного кольца ОАВКл и пластическое закрытие одного из компонентов (трикуспидального или митрального) ОАВКл.

4. При выполнении частичного «обхода» правых отделов сердца диаметр общего атриовентрикулярного клапана, оставшегося после пластической коррекции, должен исчисляться возрастной нормой митрального клапана, выявленной по номограмме, плюс 50% с учетом кровотока из НПВ. При выполнении полного гемодинамического «обхода» общий диаметр общего атриовентрикулярного клапана, оставшегося после пластической коррекции, должен соответствовать только возрастной норме диаметра митрального клапана, определенной по номограмме.

Избранная литература

1. Подзолков В.П., Чиаурели М.Р., Заец С.Б. и др., *Полный кавопульмональный анастомоз в хирургии сложных врожденных пороков сердца*. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 1990; 6:11.

2. Alvarado O., Sreeram R., McKay R., Boyd I.M., *Cavopulmonary connection in repair of atrioventricular septal defect with small right ventricle*. Ann. Thorac. Surg., 1993; 55:729-36.

3. Azakie A., Merklinger S.L., Williams W.G., Van Arsdell G.S., Coles J.G., Adatia I., *Improving outcomes of the Fontan operation in children with atrial isomerism and heterotaxy syndromes*. Ann Thorac Surg., 2001; 72(5):1636-40.

4. Cohen M.S., Spray T.L., *Surgical management of unbalanced atrioventricular canal defect*. Semin Thorac. Cardiovasc. Surg. Ann. Meeting, 2005; 135-44.

5. Drinkwater D.C.Jr., Laks H., *Unbalanced atrioventricular septal defect*. Semin Thorac. Cardiovasc. Surg., 1997; 9(1): 21-5.

6. Imai Y., Seo K., Terada M., Aoki M., Shin'oka T., Ohta J., Iwata Y., *Valvular repair for atrioventricular regurgitation in complex anomalies in modified Fontan procedure with reference to a single ventricle associated with a common atrioventricular valve*. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 1999; 2:5-19.

7. Imai Y., Takanashi Y., Hoshino S. et al., *Modified Fontan procedure in ninety-nine cases of atrioventricular valve regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1997; 113(2): 262-9.

8. Mahle W.T., Cohen M.S., Spray T.L., Rychik J., *Atrioventricular valve regurgitation in patients with single ventricle: impact of the bidirectional cavopulmonary anastomosis.* Ann Thorac Surg., 2001; 72:831-5.

9. Mork J.P., Gersony W.M., *Progressive atrioventricular valvular regurgitation in single ventricle*. Am J Cardiol, 1987; 59:656-8.

10. Okita Y., Miki S., Kusuhara K. et al., *Annuloplastic reconstruction for common atrioventricular valvular regurgitation in right isomerism*. Ann Thorac Surg., 1989; 47:302-4.

11. Takayama T., Nagata N., Miyairi T. et al., *Bridging annuloplasty for common atrioventricular valve regurgitation*. Ann Thorac Surg., 1995; 59(4):1003-5.

12. Tatsuno K., Suzuki K., Kikuchi T. et al., *Valvuloplasty for common atrioventricular valve regurgitation in cyanotic heart diseases*. The Annals of Thoracic Surgery, 58:154-6.

13. Tatsuno K., Suzuki K., Kikuchi T. et al., *Valvulo-annuloplasty for common atrioventricular valvular regurgitation in cyanotic heart diseases*. Nippon Kyobu Geka Gekka Zasshi, 1994; 42(11):2075-80.

14. Van Son J.A., Walther T., Mohr F.W., *Patch augmentation of regurgitant common atrioventricular valves in univentricular physiology*. Ann. Thorac. Surg., 1997; 64:508-11.

15. Vargas F.J., Mayer J.E., Jonas R.A., Castaneda A.R., *Atrioventricular valve repair or replacement in atriopulmonary anastomosis: surgical considerations*. Ann. Thorac. Surg., 1997; 43: 403-5.

16. Yutaka O., Miki S., Kusuhara K., *Annuloplastic reconstruction for common atrioventricular valvular regurgitation in right isomerism*. Ann. Thorac. Surg., 1999; 47:302-4.

Резюме

В отделении хирургического лечения ВПС у детей старшего возраста НЦ ССХ им А.Н.Бакулева РАМН с 1990 по 2005 годы было проведено 56 операций гемодинамической коррекции 50 больным, страдающим сложными формами ВПС с общим атриовентрикулярным клапаном. Средний возраст больных на момент операции составлял $11,2 \pm 2,8$ лет.

Все пациенты были разделены, в зависимости от исходной степени недостаточности и от оперативного вмешательства на общем атриовентрикулярном клапане (ОАВКл), на три группы: 1-я группа – 24 пациента (48%) с недостаточностью ОАВКл 1-й и 2-й степени, которым не проводилось вмешательство на ОАВКл; 2-я группа – 9 пациентов (18%) с недостаточностью ОАВКл 3-й и 4-й степени, которым также не проводилось вмешательство на ОАВКл; 3-я группа – 17 пациентов (34%) с недостаточностью ОАВКл 3-й и 4-й степени, которым на этапе выполнения гемодинамической коррекции проводилась пластика ОАВКл; одному пациенту пластическую коррекцию ОАВКл проводили дважды.

Было выполнено 48 операций ДКПА, при этом в 14-ти случаях проводилась пластическая коррекция ОАВКл, и 8 операций Фонтена, при этом в 4-х случаях была проведена пластическая коррекция ОАВКл. В 1-й группе госпитальная летальность наблюдалась в 8,3% случаях, ранние послеоперационные осложнения наблюдались в 25% случаях, в 66,7% случаях ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Во 2-й группе госпитальная летальность наблюдалась в 33,3% случаях, ранние послеоперационные осложнения - в 66,7% случаях, неосложненных случаев не было. В 3-й группе госпитальная летальность наблюдалась в 11,8% случаях, ранние послеоперационные осложнения - в 29,4% случаях, в 58,8% случаях ранний послеоперационный период протекал без осложнений. В отдаленном периоде было обследовано 23 пациента (53,5%).

Срок наблюдения после операции в среднем составил $5,14 \pm 2,0$ лет. 93% пациентов 1-й группы находятся в отдаленном периоде в I-м и во II-м функциональных классах (NYHA). Пациенты 2-й группы остались в отдаленном периоде полностью в III-м функциональном классе (NYHA). Большинство пациентов 3-й группы продолжают оставаться в отдаленном периоде в III-м функциональном классе, однако 43% пациентов данной группы все же перешли в I-й и во II-й функциональные классы (NYHA). Отдаленная летальность составила - 9,3%.

Наличие гемодинамически значимой регургитации общего атриовентрикулярного клапана является серьезным фактором риска при выполнении операции «обхода» правых отделов сердца. Пластическая коррекция общего атриовентрикулярного клапана, направленная на устранение его недостаточности, является методом выбора при операции гемодинамической коррекции, что, несомненно, улучшает результаты вмешательства.

Rezumat

Au fost efectuate 56 de operații de corecție a hemodinamicii la 50 de pacienți cu malformații cardiace congenitale complexe cu valvă atrioventriculară comună. Pacienții au fost divizați în grupe în funcție de gradul insuficienței circulatorii și de tipul de intervenție la valva atrioventriculară.

Prezența regurgitării, hemodinamic importante, la valva atrioventriculară comună este un factor de risc important privind realizarea intervenției de „ocolire” a cordului drept.

Summary

56 operations have been done in the department of children congenital heart diseases of teen age in the Centre of Cardiovascular Surgery named after “A. Baculev” of Russian Federation from 1990 – 2005 years. All the children were separated depending of initial common atrioventricular valve insufficiency and surgery type into 3 groups. The presence of hemodynamic considerable regurgitation of common atrioventricular valve is a serious risk factor on performing the bypass of right heart chambers. The lethality was 8,3-33,3 %.

The plastic method of hemodynamic correction of common atrioventricular valve insufficiency is better for results of surgery.

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АТРЕЗИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ В СОЧЕТАНИИ С ОТКРЫТЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ

**И. В. Кокшенев, А. А. Гаджиев, В. И. Донцова, А. Е. Черногринов,
Ю.В. Рознерица,**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки (АЛА с ДМЖП) – сложный врожденный порок сердца, относящийся в эмбрионально-анатомическом отношении к группе аномалий развития конотрункуса, оптимальным методом лечения которого является выполнение радикальной коррекции. Но, не смотря на значительные успехи в хирургическом лечении порока, одномоментная хирургическая коррекция не всегда возможна. Это вынуждает искать иные пути лечения порока. На выбор тактики лечения оказывают влияние многие факторы, в частности наличие открытого артериального протока (ОАП), больших аортолегочных коллатеральных артерий (БАЛКА), состояние легочно-артериального дерева [12; 14].

Цель сообщения: обобщение опыта и определение тактики хирургического лечения больших с АЛА, ДМЖП в сочетании с ОАП.

Материал и методы. С 1981 по 2005 гг. в отделении врожденных пороков сердца детей старшего возраста НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН оперировано 52 пациента с АЛА, ДМЖП в сочетании с ОАП. Возраст пациентов был от 3 до 22 лет (в среднем 6,5 лет). 30 пациентов было мужского пола, 22 – женского. Уровень гемоглобина составил $197,2 \pm 0,2$ г/л, насыщение крови кислородом в капиллярах составил $73,8 \pm 7,5\%$.

У 27 больных была АЛА I типа (по классификации J.Sommerville), т.е. имелась атрезия на уровне выводного отдела ПЖ, клапана ЛА. У 11 пациентов ЛС отсутствовал на всем протяжении с сохранением бифуркации и обеих легочных артерий – II тип порока. 14 больных были отнесены к III типу АЛА и ДМЖП, т.к. у них отсутствовал ствол и одна из ветвей ЛА.

Всем больным для изучения внутрисердечной анатомии порока, состояния системы ЛА и выявления источников коллатерального кровоснабжения легких выполнялось ангиокардиографическое исследование с селективным контрастированием больших аорто-легочных коллатеральных артерий. С целью оценки степени развития легочно-артериального дерева проводилось вычисление количественных ангиометрических параметров (отношение диаметров участков системы ЛА к диаметру нисходящей аорты (нАо) – например, $(B1+C1)/nAo$, легочно-артериальный индекс (ЛАИ) (Nakata, McGoon). Проводилось изучение гемодинамики малого круга кровообращения. Анализировались следующие показатели: насыщение крови кислородом в капиллярах, величина артериовенозного и веноартериального сбросов крови, отношение сердечных индексов малого и большого кругов кровообращения (СИМКК/СИБКК), отношение индекса эффективного легочного кровотока к сердечному индексу малого круга кровообращения (ИЭЛК/СИМКК), отражающее эффективную порцию крови в малом круге кровообращения, т.е. венозную часть легочного кровотока, способную участвовать в газообмене.

Все больные в зависимости от формы порока были разделены на 3 группы: 1 группа – 11 пациентов, которым было возможно выполнить одномоментную радикальную коррекцию порока. 2 группу составили 32 пациента, которым выполнялось наложение системно-легочного анастомоза и в последующем РК. В 3 группе пациентов выполнялось многоэтапное хирургическое лечение – 9 больных.

В 1 группе отмечалось удовлетворительное развитие системы легочных артерий, широкий ОАП, небольшие БАЛКА и высокий уровень легочного кровотока. Средние показатели уровня гемоглобина – $180,4 \pm 12,5$ г/л, насыщения крови кислородом в капиллярах – $78,5 \pm 5,2\%$, отношение СИМКК/СИБКК – $1,01 \pm 0,38$, ИЭЛК/СИМКК – $0,51 \pm 0,09$. Ангиометрические показатели составили: $(B1+C1)/nAo$ – $2,04 \pm 0,27$, ЛАИ – 310 ± 40 (Рисунок 1).

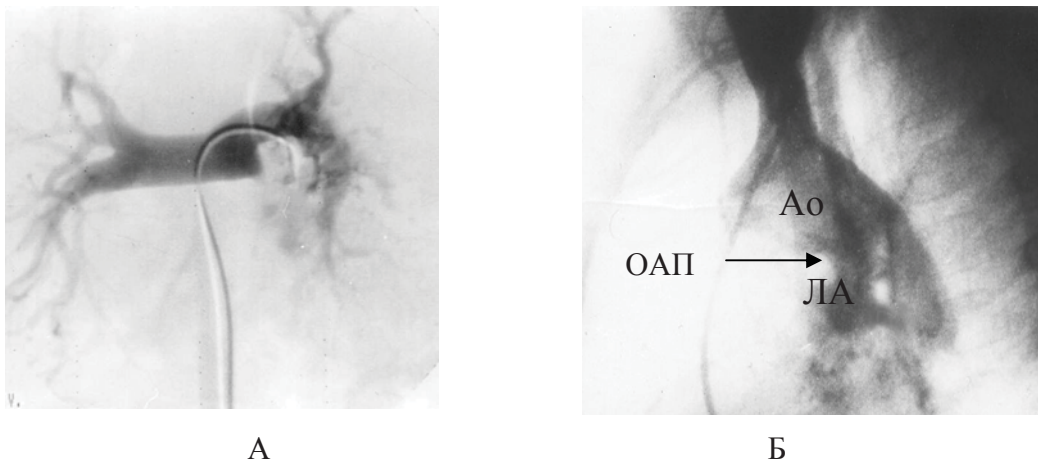


Рисунок 1. Пример АКГ больного 1 группы:

А. При аортографии в прямой проекции через ОАП отмечается контрастирование хорошо развитой системы ЛА;

Б. При аортографии в боковой проекции выявляется широкий ОАП.

Во 2 группе отмечалось удовлетворительное развитие системы ЛА, однако был небольшой ОАП, мелкие БАЛКА и низкий уровень легочного кровотока. Уровень гемоглобина в среднем – $210,9 \pm 15,2$ г/л, насыщение крови кислородом в капиллярах – $57,0 \pm 11,0\%$, отношение СИМКК/СИБКК – $0,37 \pm 0,22$, отношение ИЭЛК/СИМКК – $0,71 \pm 0,15$. До оперативного лечения ангиометрические показатели составили: $(V1+C1)/nAo$ – $1,38 \pm 0,25$, ЛАИ – 295 ± 17 (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели гемодинамики 2 группы до и после операции наложения системно-легочного анастомоза

	<i>SO2</i>	<i>СИМ-ККСИБКК</i>	<i>ИЭЛК СИМКК</i>	<i>А-В сброс</i>	<i>В-А сброс</i>
До	57.0 ± 11.0	0.37 ± 0.22	0.71 ± 0.15	26.8 ± 10.5	72.3 ± 9.3
После	80.9 ± 5.6	1.05 ± 0.32	0.50 ± 0.07	47.1 ± 13.2	46.6 ± 13.2

Больным первым этапом выполнялось наложение системно-легочного анастомоза: подключично-легочный анастомоз Блелок–Тауссиг – 18, при помощи протеза «Гор-Текс» - 9, анастомоз Ватерстоуна–Кули – 5. На рисунке 2 представлена АКГ больного 2 группы до и после операции наложения системно – легочного анастомоза. При селективном контрастировании выявляются мелкие коллатеральные артерии. Через небольшой ОАП контрастируется удовлетворительных размеров система ЛА.

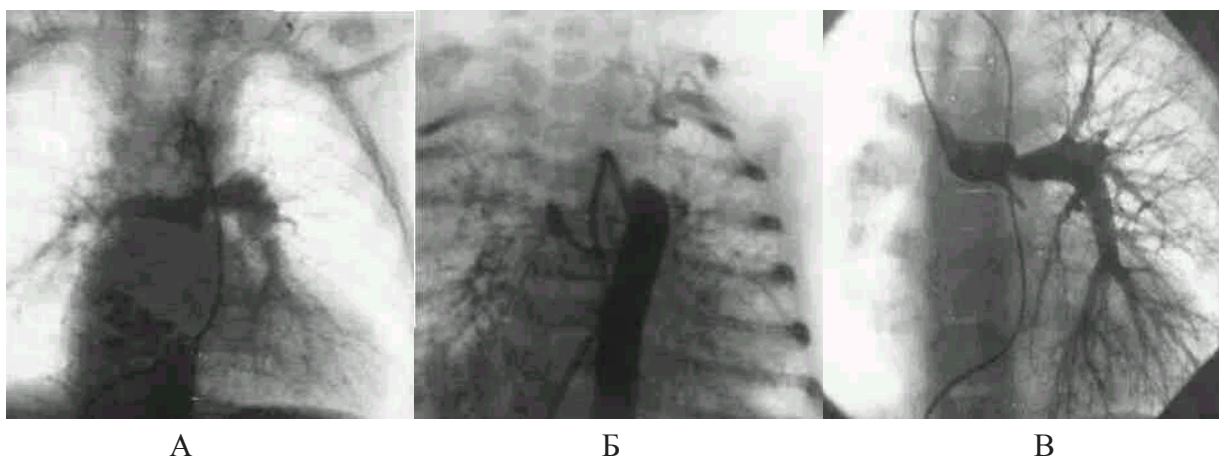


Рисунок 2. Пример АКГ больного 2 группы:

А. При аортографии в прямой проекции через небольшой ОАП заполняется удовлетворительно развитая система ЛА.

Б. При селективной аортографии отмечается контрастирование мелких коллатеральных артерий.

В. Через системно-легочный анастомоз заполняется удовлетворительных размеров система ЛА.

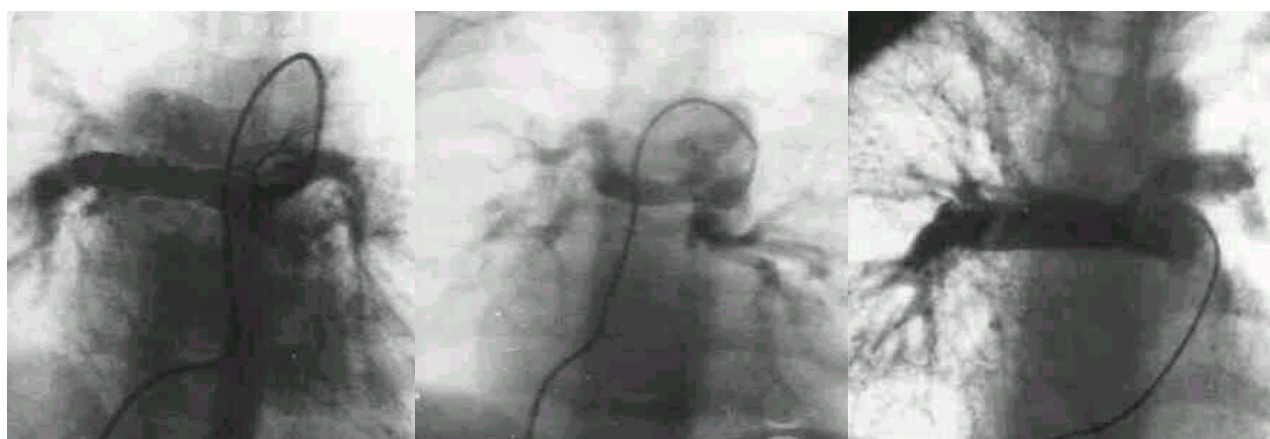
3 группа характеризовалась гипоплазией системы ЛА, небольшим ОАП, множественными БАЛКА, нарушением распределения истинных ЛА, высоким уровнем легочного кровотока. Средние показатели уровня гемоглобина составили $188,1 \pm 10,3$ г/л, насыщение крови кислородом в капиллярах – $75,4 \pm 7,6\%$, отношение СИМКК/СИБКК – $0,77 \pm 0,56$, ИЭЛК/СИМКК – $0,59 \pm 0,16$ (Таблица 2).

Таблица 2

Показатели гемодинамики 3 группы до операции реконструкции путей оттока без пластики ДМЖП и перед РК порока

	<i>SO2</i>	<i>СИМКК</i> <i>СИБКК</i>	<i>ИЭЛК СИМКК</i>	<i>А-В</i> <i>сброс</i>	<i>В-А</i> <i>сброс</i>
До	$75,4 \pm 7,6$	$0,77 \pm 0,56$	$0,59 \pm 0,16$	$41,0 \pm 16,3$	$58,0 \pm 14,4$
Перед РК	$85,4 \pm 5,1$	$1,07 \pm 0,69$	$0,74 \pm 0,19$	$26,8 \pm 19,4$	$31,6 \pm 17,2$

До оперативного лечения ангиометрические показатели составили: $(V1+C1)/nAo$ – $1,04 \pm 0,25$, ЛАИ - 150 ± 25 . При АКГ больных из 3 группы до операции реконструкции путей оттока из ПЖ без пластики ДМЖП отмечается гипоплазия системы ЛА, небольшой ОАП. При аортографии видны множественные БАЛКА к правому и левому легким (Рисунок 3 А, Б).



А

Б

В

Рисунок 3. Пример АКГ больных из 3 группы до операции реконструкции путей оттока из ПЖ и после проведения всех этапов лечения:

А. На дооперационной АКГ в прямой проекции отмечается гипоплазия системы ЛА, небольшой ОАП.

Б. При селективном контрастировании видны множественные БАЛКА к правому и левому легким.

В. На АКГ после проведения многоэтапного лечения до радикальной коррекции при контрастировании через реконструированный выводной отдел ПЖ отмечается увеличение размеров ветвей легочной артерии.

В этой группе выполнялось многоэтапное хирургическое лечение порока: реконструкция путей оттока правого желудочка без пластики ДМЖП – 9, транслюминальная баллонная ан-

гиопластика стенозов ЛА – 10, эмболизация БАЛКА – 10, перевязка БАЛКА – 5, унифокализация легочного кровотока – 3. В среднем до радикальной коррекции каждый пациент перенес $3,9 \pm 0,5$ оперативных вмешательств.

У всех наших больных имелся цианоз, сниженная толерантность к физической нагрузке. В 1 группе большая часть больных находилась во 2 функциональном классе (ФК) – 81,8%, в 3 ФК находилось – 18,2%. 2 группа отличалась исходно более тяжелым клиническим состоянием пациентов, так во 2 ФК находилось только 12,2%, в 3 ФК и 4 ФК 25,9% и 62,9% соответственно. В 3 группе больных во 2 ФК находилось 12,5%, в 3 ФК 50,0%, в 4 ФК 37,5% (Рисунок 4).

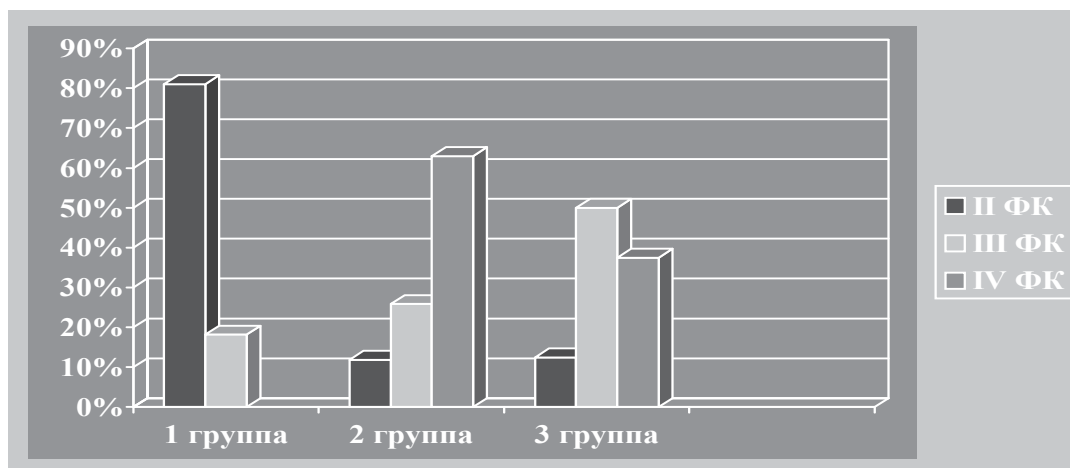


Рисунок 4. Распределение больных до операции по функциональным классам в зависимости от группы. В 1 группе во 2 ФК было – 81,8% больных, в 3 ФК – 18,2%. Во 2 группе во 2 ФК находилось – 12,2% больных, в 3 ФК и 4 ФК 25,9% и 62,9% соответственно. В 3 группе - во 2 ФК находилось – 12,5% больных, в 3 ФК – 50,0%, в 4 ФК – 37,5%.

Больные 1 группы, а также пациенты 2 группы после операции системно-легочного анастомоза, и 3 группы после многоэтапного лечения соответствовали установленным критериям операбельности для выполнения радикальной коррекции порока:

1) удовлетворительное клиничко-функциональное состояние больных (насыщение крови кислородом в капиллярах более 75%, уровень гемоглобина крови менее 180-190 г/л);

2) удовлетворительное состояние легочно-артериального дерева (отношение (V1+C1)/nAo более 1,5, ЛАИ более 250), отсутствие множественных или крупных коллатеральных артерий, наличие истинных легочных артерий во всех бронхолегочных сегментах;

3) гемодинамические критерии (отношение СИМКК/СИБКК более 0,80, отношение ИЭЛК/СИМКК менее 0,60 [1; 4]).

Результаты. В ближайшие сроки после операции погибло 4 больных. В 1 группе 1 пациент (9%) погиб от острой сердечной недостаточности, в результате недиагностированных до операции морфологических проявлений легочной гипертензии. Во 2 группе погибло 2 пациента (10%). Один в результате массивного, профузного кровотечения из синтетического кондуита, второй погиб от острой сердечной недостаточности, обусловленной исходными тяжелыми патологическими изменениями в структуре миокарда (фиброэластоз и крупноочаговый кардиосклероз). В 3 группе погиб 1 пациент (11%) от острой правожелудочковой недостаточности, обусловленной оставшимися стенозами ЛА (летальность по всем группам статистически достоверно не различается ($P > 0,05$)).

Большинство выживших пациентов экстубировано на 1-3 сутки после операции и весь послеоперационный период протекал без особенностей. Отмечались следующие несмертельные осложнения: острая сердечная недостаточность – у 5 больных, нарушения ритма – у 4 больных, гипоксия, отек головного мозга – у 2 больных, острая дыхательная недостаточность, пневмония – у 3 больных, острая почечная недостаточность – у 1 больного, гнойные осложнения – у 2 больных.

У всех пациентов после выполнения радикальной коррекции исследовались показатели гемодинамики. Отношение систолических давлений ПЖ/ЛЖ: в 1 группе в среднем составило $0,69 \pm 0,2$, во 2 группе – $0,57 \pm 0,16$, в 3 группе – $0,62 \pm 0,15$. Систолическое давление в ПЖ в 1 группе составило $65,7 \pm 20,3$ мм рт ст, во 2 группе – $59,7 \pm 19,9$, в 3 группе – $63,8 \pm 15,6$ мм рт ст. Градиент систолического давления ПЖ-ЛА составил в 1 группе – $22,4 \pm 14,6$ мм рт ст, во 2 группе – $22,8 \pm 13,2$, и в 3 группе – $24,4 \pm 8,6$ мм рт ст. Систолическое давление в ЛА в 1 группе – $35,1 \pm 5$ мм рт ст, во 2 группе – $37,3 \pm 10,2$, в 3 группе – $48,1 \pm 14,1$ мм рт ст. Отношение СИМКК/СИБКК и ИЭЛК/СИМКК во всех 3 группах составило 1,0. Средние показатели уровня гемоглобина в послеоперационном периоде 1 группе – $121,0 \pm 8,3$ г/л, во 2 группе – $132,9 \pm 14,5$, в 3 группе – $143,0 \pm 10,2$ г/л; Статистически достоверных различий по всем анализируемым показателям не выявлено (Таблица 3) ($P > 0,05$).

Таблица 3

Показатели гемодинамики после операции радикальной коррекции порока по группам

	<i>Нь</i>	<i>Отношение Д ПЖ/ЛЖ</i>	<i>Давление в ПЖ</i>	<i>Градиент ПЖ-ЛА</i>	<i>Давление в ЛА</i>
1 группа	$121 \pm 8,3$	$0,69 \pm 0,2$	$65,7 \pm 20,3$	$22,4 \pm 14,6$	$35,1 \pm 5$
2 группа	$132 \pm 14,5$	$0,57 \pm 0,16$	$59,7 \pm 19,9$	$22,8 \pm 13,2$	$37,3 \pm 10,2$
3 группа	$143 \pm 10,2$	$0,62 \pm 0,15$	$63,8 \pm 15,6$	$24,4 \pm 8,6$	$48,1 \pm 14,1$

Обсуждение. Основной особенностью АЛА и ДМЖП является невозможность непосредственного поступления венозной крови из ПЖ в малый круг кровообращения. Кровоток в легких осуществляется обходным путем через дополнительные источники кровоснабжения. К числу последних относится ОАП, наличие которого оказывает существенное влияние на клиническое состояние пациента, гемодинамику малого круга кровообращения и, следовательно, на выбор тактики хирургического лечения [5; 9].

1 группа пациентов до операции имела свои отличительные особенности: имелся широкий ОАП, отмечалось удовлетворительное развитие системы легочных артерий, небольшие БАЛКА и высокий уровень легочного кровотока, что позволило выполнить одномоментную радикальную коррекцию порока.

Во 2 группе больных после наложения системно-легочного анастомоза отмечается увеличение насыщения крови кислородом в капиллярах - с $57,0 \pm 11,0$ до $80,9 \pm 5,6\%$, отношения СИМКК/СИБКК – с $0,37 \pm 0,22$ до $1,05 \pm 0,32$, уменьшение отношения ИЭЛК/СИМКК – с $0,71 \pm 0,15$ до $0,50 \pm 0,07$, увеличение $(V1+C1)/nAo$ - с $1,38 \pm 0,25$ до $1,57 \pm 0,41$, ЛАИ – с 295 ± 17 до 430 ± 30 . При сравнении анализируемых послеоперационных данных в этой группе с исходными в 1 группе больных, мы видим сближение их значений, они соответствуют критериям операбельности порока. Статистически значимые различия между 1 и 2 группами по перечисленным показателям отсутствуют ($P < 0,01$).

В 3 группе после проведения многоэтапного лечения до радикальной коррекции насыщение крови кислородом в капиллярах увеличилось с $75,4 \pm 7,6\%$ до $85,4 \pm 5,1\%$, отношение СИМКК/СИБКК – с $0,77 \pm 0,56$ до $1,07 \pm 0,69$, отношение ИЭЛК/СИМКК – с $0,59 \pm 0,16$ до $0,74 \pm 0,19$, $(V1+C1)/nAo$ – с $1,38 \pm 0,25$ до $1,75 \pm 0,24$, ЛАИ – с 295 ± 17 до 350 ± 45 .

Сравнивая изменения основных показателей гемодинамики больных 2 и 3 группы до операции и перед радикальной коррекцией, нельзя не отметить некоторые особенности. Происходит увеличение средних по группе показателей насыщения крови кислородом в капиллярах, отношения СИМКК/СИБКК, уменьшение отношения ИЭЛК/СИМКК. Величина артериовенозного сброса уменьшилась с $41,0 \pm 16,3\%$ до $26,8 \pm 19,4\%$, величина веноартериального с $58,0 \pm 4,4\%$ до $31,6 \pm 17,2\%$. Статистически достоверных различий в анализируемых показателях перед радикальной коррекцией во всех 3-х группах больных не обнаруживается, что свидетельствует об эффективности выбранной тактики во 2 и 3 группе. В пояснении нуждается только увеличение отношения ИЭЛК/СИМКК – с $0,59 \pm 0,16$ до $0,74 \pm 0,19$ и уменьшение

артериовенозного сброса с $41,0 \pm 16,3$ до $26,8 \pm 19,4$ в 3 группе перед радикальной коррекцией, что объясняется созданием прямого кровотока из ПЖ в ЛА, поступлением венозной крови в систему ЛА и увеличением эффективной (венозной) части легочного кровотока с одновременным уменьшением артериовенозного по БАЛКА после устранения последних (Лепихова И.И. 2000, 1999). Во 2 группе, напротив, после наложения системно-легочного анастомоза происходит увеличение абсолютной величины легочного кровотока, без увеличения его венозной составляющей, т.к. в ЛА поступает смешанная кровь из аорты, что находит свое отражение в уменьшении отношения ИЭЛК/СИМКК.

Т.е. наиболее благоприятные условия для выполнения одномоментной РК имеются в 1 группе. Поэтому весь спектр хирургических вмешательств, используемых во 2 и 3 группе, направлен на достижение анатомических и гемодинамических критериев операбельности, которым уже отвечают больные 1 группы. Это возможно достичь в случае правильного выбора тактики и успешного выполнения паллиативных операций.

Выводы

1. Подход к оперативному лечению АЛА, ДМЖП в сочетании с ОАП определяется на основании клинико-функционального состояния больного, с учетом анатомических и гемодинамических особенностей порока.

2. Первичная радикальная коррекция показана в случае удовлетворительного соматического состояния пациента, при условии достаточного развития системы ЛА, наличии широкого ОАП, отсутствии выраженного коллатерального кровообращения, высокого уровня легочного кровотока.

3. Предварительное выполнение системно-легочного анастомоза в расчете на последующую радикальную коррекцию, показано в случае тяжелого соматического состояния больного, вызванного низким уровнем легочного кровотока, небольшом ОАП и при достаточном развитии легочного артериального русла, отсутствии БАЛКА.

4. Многоэтапное хирургическое лечение показано пациентам с гипоплазией системы ЛА, с небольшим ОАП, множественными БАЛКА, сложными нарушениями распределения истинных ЛА в легких и высоким уровнем легочного кровотока.

Избранная литература

1. Кокшенев И.В., *Диагностика и хирургическое лечение атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки*. Дисс. докт. мед. наук, 1999.

2. Лепихова И.И., Кокшенев И.В., Иванов А.А., *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 1999; 2:43-9.

3. Лепихова И.И., Кокшенев И.В., Жикин Ю.Ю., Иванов А.А., *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2000.

4. Подзолков В.П., Кокшенев И.В., Гаджиев А.А. и др., *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 1998; 1:14-23.

5. DeLeval M., *Pulmonary atresia and ventricular septal defect - in: Surgery for Congenital heart defect*. Ed. J. Stark, M. DeLeval, 1994; 417-28.

6. McGoon D.C., Baird D.K., Davis O.R., *Circulation*, 1975; 52:109-18.

7. Metras D., Chetaille P., Kreitmann B. et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg*, 2001; 20:590-7.

8. Nakata S.Y., Imai Y., Takanashi Y. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 1984; 88:610-9.

9. Pagani F.D., Cheatham J.B., Backman R.H. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1995; 110:1521-33.

10. Permut L.C., Laks H.L.: in *Advances in Cardiac Surgery*. Mosby-Year Book, 1994; 5:75-95.

11. Piehler J.M., Danielson G.K., McGoon D.C. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1980; 80:-552-67.

12. Potapov E., Alexi-Meskishvili V., Dahnert I. et al., *Ann. Thorac. Surg*, 2001; 71:899-906.

13. Somerville J., *Management of pulmonary atresia*. Brit. Heart J, 1970; 32:641-51.
14. Stamm C., Friehs I., Zurakowski D. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 2002; 123:246-57.

Резюме

Цель - представить особенности тактики хирургического лечения АЛА с ДМЖП, ОАП в зависимости от анатомии и гемодинамических особенностей порока, характера коллатерального кровотока легких.

Материал. С 1981 по 2005 гг. в НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН оперировано 52 пациента. С АЛА 1 типа было - 27 больных, 2 типа - 11, 3 типа - 14. Мужчин - 30, женщин - 22.

Результаты. В 1 группу отнесено 11 больных с удовлетворительным развитием системы ЛА, широким ОАП, небольшими коллатеральными артериями, высоким уровнем легочного кровотока. Уровень гемоглобина – 180,4 г/л, насыщение крови кислородом – 78,5%. Этим пациентам возможно выполнение одномоментной радикальной коррекции порока. Во 2 группу отнесено 32 пациента с удовлетворительным развитием системы ЛА, небольшим ОАП, низким уровнем легочного кровотока. Коллатеральные артерии минимальны. Уровень гемоглобина - 210,9 г/л, насыщение кровью – 73,6%. Для улучшения клинического состояния, дальнейшего развития системы ЛА и ЛЖ больным выполнялось наложение системно-легочного анастомоза. После нормализации гемодинамики 20 больных соответствовали критериям операбельности порока и им выполнена радикальная коррекция. 3 группу составили 9 больных с гипоплазией системы ЛА небольшим ОАП, множественными БАЛКА, различными нарушениями распределения истинных ЛА в легких, высоким уровнем легочного кровотока. Уровень гемоглобина - 188,1 г/л, насыщение крови кислородом – 75,4%. Пациентам выполнялось многоэтапное хирургическое лечение, включающее реконструкцию путей оттока ПЖ без пластики ДМЖП, ТЛБАП и стентирование стенозов ЛА, унифокализацию и ликвидацию БАЛКА, завершающую радикальную коррекцию порока. Летальность во всех группах больных статистически достоверно не отличалась и находилась в пределах 9 - 11%.

Т.е., при выборе метода хирургического лечения АЛА с ДМЖП в сочетании с ОАП необходимо учитывать клинико-функциональное состояние больных, анатомические и гемодинамические особенности порока.

Rezumat

În perioada 1981-2005 au fost operați 52 de pacienți cu atrezia arterei pulmonare și defect septal ventricular. S-a realizat intervenție chirurgicală în etape, care includea reconstrucția tractului de eiecție al ventriculului drept fără plastia defectului septal ventricular, angioplastia transluminală cu balon și stentarea stenozelor arterei pulmonare, unifocalizarea și lichidarea arterelor aortopulmonare colaterale de dimensiuni mari.

Summary

From 1991 to 2005 year 52 patients with diagnosis of pulmonary artery atresia (PAA) with ventricle septal defect (VSD) and patent ductus arterial (PDA) were operated in “Baculev” Scientific Research Centre of Cardiovascular Surgery of Russian Federation. All the patients were divided into 3 groups: the first included 11 patients with satisfactory pulmonary development, large PDA and small collaterals, the second group was made of 32 patients with satisfactory pulmonary development, small PDA and lower level of pulmonary flow, the 3rd group included 9 patients with hipoplazia of pulmonary artery system, small PDA and numerous major aortopulmonary collateral arteries (MAPCA). Were performed complex surgical treatment included several types of operations: reconstruction of outlet way of Right Ventricle without closure of VSD, endovascular angioplasty and stent installation in Pulmonary Artery (PA) stenosis, unifocalization and closure of MAPCA. The lethality was 9-11%. It is very important for successful result of surgery to choose correct type of surgical correction taking with consideration the clinical state of the patients, their type of anatomical and hemodynamic particularities of congenital heart diseases.

ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ АТРЕЗИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ, ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНДУИТОВ

**В.П. Подзолков, И.В. Кокшенев, А.А. Гаджиев, И.А. Юрлов, М.Г. Пурсанов,
Ю.В. Рознерица,**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Определение показаний к повторным операциям - очень сложная проблема современной кардиохирургии и к решению вопроса в каждом конкретном случае необходимо подходить индивидуально. Основными показаниями к реоперации служат: наличие остаточного дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) с большим сбросом между желудочками (более 40%), выраженный стеноз ствола и ветвей легочной артерии (ЛА) (10-25%) или кондуита (26,8-62,5%), тотальная недостаточность трехстворчатого клапана (14,6%) (В.П.Подзолков, 2003, М.А.Зеленикин, 1991, К. Vando, 1995, F.D. Pagani, 1995). Чаще всего больные страдают несколькими остаточными аномалиями.

Цель работы – представить анализ осложнений и обосновать необходимость выполнения повторных вмешательств в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с использованием кондуитов.

Материал и методы. В отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с использованием кондуитов от 1 до 7 лет (в среднем $2,9 \pm 1,9$ лет) обследовано 25 больных, из которых 11 пациентов (44%) подверглись повторным операциям. Пациентов мужского пола было 6, женского - 5. С АЛА 1 типа было 4 больных, 2 типа - 7. Возраст больных на момент обследования составил от 6 до 32 лет (в среднем $13,3 \pm 3,8$ лет).

Четырем пациентам проведено открытое хирургическое вмешательство, 7 - различные виды эндоваскулярных процедур (Таблица 1).

Таблица 1

Повторные вмешательства в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с использованием кондуитов

<i>Вид вмешательства</i>	<i>Количество процедур</i>
1. Открытые операции	4 (36.4%)
Замена кондуита	3*
Перевязка ОАП	1
2. Эндоваскулярные вмешательства	7 (63.6%)
-Стентирование легочных артерий:	6 сегментов у 5 больных
Правая ЛА	4
Левая ЛА	2
-ТЛБАП:	9 сегментов у 7 больных
Конduit	3
Устье левой ЛА	2
Устья правой и левой ЛА	4
ВСЕГО	11 (100%)

* 1 пациенту предварительно выполнялась ТЛБАП стенозов кондуита.

Перед первичной радикальной операцией 7 пациентов из 11 имели стенозы устьев легочных артерий или ветвей ЛА в области наложения анастомоза. На этапе радикальной коррекции в 4 случаях место сужения находилось в области имплантации дистального отдела кондуита в ствол ЛА с переходом на соответствующую легочную артерию, в 3 – расширение не произво-

дилось в расчете на достаточную величину контралатеральной ветви. В 4 случаях перед радикальной операцией патологии со стороны устьев или ветвей ЛА выявлено не было.

Из повторно оперированных больных в 6 случаях для первичной коррекции порока использовались криосохраненные аллоаортальные протезы, из них в 3 случаях потребовалась замена кондуита, в 1 случае – перевязка ОАП. В 3 случаях использовались криосохраненные аллолегочные протезы, во всех случаях выполнялись эндоваскулярные процедуры. В 2 случаях, когда использовались ксеноперикардальные бесклапанные кондуиты, требовалось выполнение эндоваскулярных вмешательств (Таблица 2).

Таблица 2

Распределение повторных операций в зависимости от типа имплантированного кондуита

Тип кондуита	Количество повторных операций	Повторные операции			Кондуиты требуют замены
		замена кондуита	ТЛБАП	стенит	
Ао	6	3	3	2	2
ЛА	3	---	3	2	---
КСП	2	---	2	1	---

Ао – криосохраненный аллоаортальный кондуит, *ЛА* – криосохраненный аллолегочный кондуит, *КСП* – ксеноперикардальный бесклапанный кондуит.

Обследование больных в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП показало, что из 11 повторно оперированных больных 6 предъявляли жалобы на утомляемость при небольшой физической нагрузке, сердцебиения, нарушения ритма. В 1 случае из них отмечался умеренный акроцианоз (насыщение крови кислородом в капиллярах составило 89-91%). Эти пациенты соответствовали 3-4 функциональному классу по классификации NYHA. Остальные пациенты (5 больных) ведут активный образ жизни, удовлетворительно переносят физические нагрузки, после операции они прибавили в росте, весе. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета. Физическое состояние этих пациентов ничем не отличалось от сверстников. Эти пациенты соответствовали 2 функциональному классу.

Уровень гемоглобина в среднем составил $128,8 \pm 12,6$ г/л, насыщение крови кислородом в капиллярах в среднем – $94,3 \pm 0,7\%$.

Результаты. В отдаленном периоде после имплантации кондуитов у 4-х больных было произведено повторное хирургическое вмешательство. В первом случае - перевязка реканализированного ОАП у пациента, которому ранее была выполнена одномоментная радикальная коррекция АЛА I типа и ДМЖП с ушиванием ОАП из просвета ЛА. После операции отмечена реканализация ОАП с развитием большого артерио-венозного сброса и легочной гипертензии. По данным АКГ отношение систолических давлений в ПЖ и ЛЖ составило 0,94, давление в ПЖ - 85/6-9 мм рт ст, в ЛА - 65/15, среднее - 31 мм рт ст. Величина артерио-венозного сброса составила 34%, отношение СИМКК/СИБКК – 1,5. Легочно-артериальный индекс - в пределах нормы. Состояние больного соответствовало 3 функциональному классу. На операции из левосторонней торакотомии была произведена перевязка ОАП. Давление в системе ЛА снизилось. После операции отношение систолических давлений в ПЖ и ЛЖ составило 0,55, давление в ПЖ - 60 мм рт ст, в ЛА - 50 мм рт ст. Это позволило в последующем отнести данного пациента в группу с хорошим результатом коррекции.

Трем пациентам была выполнена замена аллоаортального кондуита по поводу его критической обструкции. У данных пациентов при поступлении отношение давлений ПЖ/ЛЖ в среднем было $1,21 \pm 0,09$ с колебаниями от 1,1 до 1,34, давление в ПЖ в среднем – $137,7 \pm 8,8$ мм рт ст с колебаниями от 130 до 150 мм рт ст, градиент систолического давления ПЖ-ЛА – $104,7 \pm 11,1$ мм рт ст с колебаниями от 94 до 120 мм рт ст, давление в ЛА – $33,3 \pm 4,0$ мм рт ст (Таблица 3).

Показатели гемодинамики до и после замены кондуитов

Показатели гемодинамики	Соотношение ПЖ/ЛЖ	Давление в ПЖ	Давление в ЛА	ГСД ПЖ-ЛА
До операции	1.21±0,09 (1.10 – 1.34)	137.7±8.8 (130 - 150)	33.3±4.0 (18 – 35)	104.7±11.1 (94 – 120)
После операции	0.72±0,02 (0.70 – 0.75)	75.0±4.1 (70 – 80)	38.3±2.4 (35 – 45)	36.7±6.2 (30 – 45)

Соотношение ПЖ/ЛЖ – соотношение систолических давлений, *Давление в ПЖ* – Систолическое давление в ПЖ, *Давление в ЛА* – систолическое давление в ЛА.

Показаниями к повторной операции были: очень тяжелое состояние больных, недостаточность кровообращения 2-б степени, увеличение печени на 5-6 см, периферические отеки, в 1 случае – асцит. В двух случаях операции носили экстренный характер.

Операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения (в среднем – 178,3±28,6 мин.), гипотермии (в среднем – 24,0±4,3 С). Операция проводилась в условиях фибриллирующего сердца.

Из особенностей хирургической техники, следует отметить, что одной из основных проблем при повторных операциях при замене кондуитов, является доступ к протезу. Массивные сращения и расположение протеза непосредственно под грудиной увеличивают опасность повреждения сердца и профузного кровотечения при стернотомии. Однако, в наших наблюдениях подобных случаев не отмечено. Исходя из опасности кровотечения у одного больного после перенесенного на первой операции гнойного медиастинита искусственное кровообращение проводили посредством канюляции бедренных сосудов, после стернотомии дополнительно канюлировали обе полые вены. В двух других случаях аппарат искусственного кровообращения подключался по стандартной схеме – восходящая аорта-полые вены.

Производилась замена аллоаортального кондуита в 2 случаях на бесклапанный синтетический протез (Гор-Текс, Витафлон) и в 1 случае – на ксеноперикардальный бескаркасный клапаносодержащий кондуит со створками из глиссоновой капсулы печени. Возможность использования бесклапанных кондуитов была обусловлена достаточно хорошим функциональным состоянием ПЖ и полной компетентностью трикуспидального клапана, а так же возможностью исключения или замедления стенозирования кондуитов в отдаленном послеоперационном периоде.

1 больной погиб при проведении повторной операции через 6 лет после ранее выполненной радикальной коррекции с использованием аллоаортального кондуита диаметром 20 мм. Пациент находился в очень тяжелом состоянии, соответствовал IV функциональному классу по классификации NYHA. Выполнялась замена кондуита на бесклапанный синтетический протез «Витафлон» - 20 мм, шовная аннулопластика кольца трехстворчатого клапана. Операция сопровождалась значительными техническими трудностями, большой операционной травмой. Фактором, отрицательно повлиявшим на исход, явилось позднее поступление пациента для повторного вмешательства в стадии выраженной декомпенсации кровообращения, перенесенным ранее медиастинитом.

В ближайшие сроки после выполнения замены аллоаортального кондуита отношение давлений ПЖ/ЛЖ в среднем было 0,72±0,02 с колебаниями от 0,70 до 0,75, давление в ПЖ в среднем – 75,0±4,1 мм рт ст с колебаниями от 70 до 80 мм рт ст, градиент систолического давления ПЖ-ЛА – 36,7±6,2 мм рт ст с колебаниями от 30 до 45 мм рт ст, давление в ЛА – 38,3±2,4 мм рт ст. Следовательно, была выполнена достаточно эффективная коррекция стеноза кондуита.

Причинами данных неудовлетворительных результатов первичной коррекции порока и необходимости выполнения повторных вмешательств явились - имплантация кондуита на границе приточного и выводного отделов ПЖ, когда расположение кондуита менее благоприятно,

а так же деформация, кальциноз ксеноперикардальной надставки между ПЖ и кондуитом, перенесенный в послеоперационном периоде медиастинит.

У 7 оставшихся пациентов в отдаленные сроки после радикальной коррекции порока отмечались следующие осложнения. Стеноз дистального отдела кондуита в сочетании со стенозами устьев ветвей ЛА – у 3 больных, из них в 2 случаях отмечено поражение двух устьев ветвей ЛА, в 1 случае – только устье левой ЛА. Изолированные стенозы проксимального и дистального отделов кондуита выявлены у 1 пациента, стеноз правой ЛА в области предшествующего анастомоза – у 2, левой ЛА на протяжении – у 1.

При исследовании гемодинамики малого круга кровообращения во всех случаях отмечались высокие показатели отношения ПЖ/ЛЖ в среднем – $0,86 \pm 0,20$, давление в ПЖ в среднем – $97,9 \pm 22,1$ мм рт ст, систолическое давление в ЛА – $63,3 \pm 20,4$ мм рт ст. С другой стороны градиент систолического давления ПЖ-ЛА был невысокий – $39,7 \pm 18,2$ мм рт ст, следовательно, высокое давление в ПЖ было обусловлено стенозами ветвей ЛА, градиент давления на которых составлял 30-40 мм рт ст (Таблица 4).

Таблица 4

Показатели гемодинамики до и после эндоваскулярных вмешательств в отдаленные сроки после радикальной коррекции

<i>Показатели гемодинамики</i>	<i>Соотношение ПЖ/ЛЖ</i>	<i>Давление в ПЖ</i>	<i>Давление в ЛА</i>	<i>ГСД ПЖ-ЛА</i>
До процедуры	$0,86 \pm 0,20$	$97,9 \pm 22,1$	$63,3 \pm 20,4$	$39,7 \pm 18,2$
После операции	$0,60 \pm 0,15$	$62,5 \pm 8,5$	$47,2 \pm 10,1$	$16,8 \pm 4,0$

Выполнено: имплантация стентов у 6 больных (у 4 – в правую ЛА, у 2 – в левую ЛА), транслуминальная баллонная ангиопластика – у 7 (у 2 – ЛА, у 4 – обоих устьев легочных артерий, у 3 – кондуита). У всех пациентов стентирование стенозов ЛА проводилось после нескольких безуспешных попыток ТЛБАП.

После выполнения эндоваскулярных процедур показатели гемодинамики малого круга кровообращения улучшились. Отношение ПЖ/ЛЖ в среднем составило $0,60 \pm 0,15$, давление в ПЖ в среднем – $62,5 \pm 8,5$ мм рт ст, систолическое давление в ЛА – $47,2 \pm 10,1$ мм рт ст, градиент систолического давления ПЖ-ЛА – $16,8 \pm 4,0$ мм рт ст, что свидетельствует о правильности выбранной хирургической тактики и эффективности эндоваскулярного лечения.

В первом случае в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП с имплантацией аллоаортального кондуита при селективной легочной ангиографии выявлен критический стеноз правой ЛА в области ранее выполненного подключично-легочного анастомоза. Соотношение систолических давлений ПЖ/ЛЖ составило $0,73$, давление в ПЖ – 100 мм рт ст, в кондуите – 96, в правой ЛА – 26/10, среднее – 15 мм рт ст. ТЛБАП правой ЛА проведена без значительного эффекта, поэтому произведена имплантация 2 стентов в правую ЛА с хорошим эффектом. Соотношение давлений ПЖ/ЛЖ после операции составило $0,57$, давление в ПЖ – 65 мм рт ст, в кондуите – 61, в правой ЛА – 45 мм рт ст. По данным легочной ангиометрии размеры правой ЛА в результате имплантации стента увеличилась на 40%.

Во втором случае у больной 25 лет с АЛА 2 типа, ДМЖП, ОАП и резким стенозом легочных артерий в области слияния была выполнена радикальная коррекция порока с имплантацией аллолегочного кондуита. Отмечено резкое сужение правой ЛА с градиентом систолического давления 33 мм рт ст. После неэффективной ТЛБАП пациентке выполнено стентирование правой ЛА Palmaz-стентом (P-308) длиной 30 мм. Эффект операции хороший. Градиент систолического давления снизился до 10 мм рт ст, диаметр данной области увеличился с 8 до 14,3 мм. После проведения данных процедур результат операции признан хорошим, больная соответствует I функциональному классу (NYHA).

В 3 случае выявлен резкий стеноз устья и ветви левой ЛА на протяжении. Соотношение давлений ПЖ/ЛЖ составило $0,75$, давление в ПЖ – 65 мм рт ст. Попытки ТЛБАП левой ЛА

были неэффективны. Выполнена имплантация стента в левую ЛА с хорошим эффектом. Соотношение давление ПЖ/ЛЖ снизилось до 0,5, давление в ПЖ – до 48 мм рт ст (Рисунок 1).

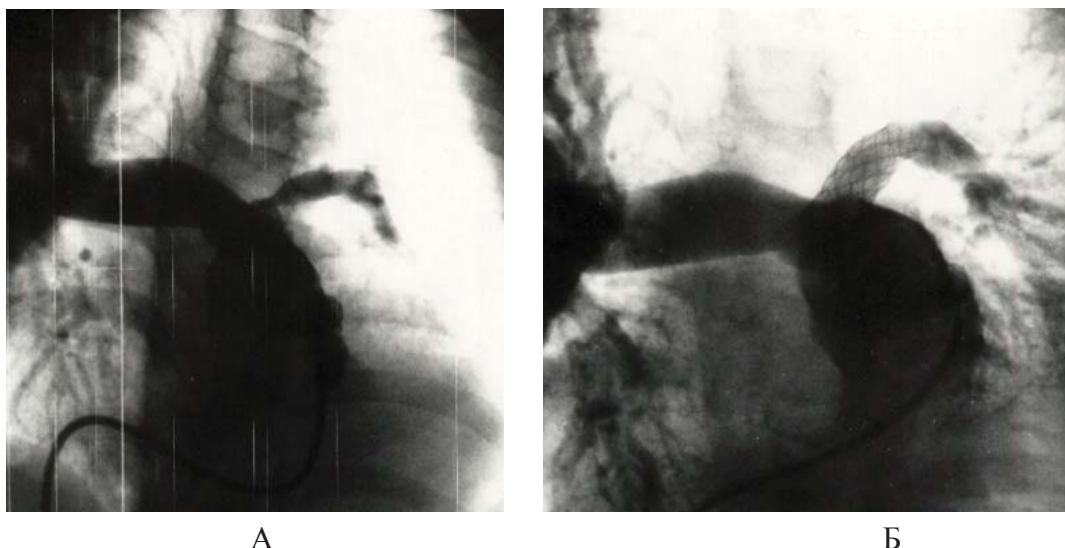


Рисунок 1. АКГ 6-го К, 9 лет после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП

А. При селективной легочной артериографии отмечается резкое сужение устья и гипоплазия левой ЛА на протяжении.

Б. После имплантации стента в левую ЛА отмечается удовлетворительное состояние легочно-артериального дерева.

У другого пациента после имплантации ксеноперикардального бесклапанного кондуита выявлены критические стенозы устьев правой и левой ЛА. Давление в ПЖ составило 156 мм рт ст, соотношение давлений ПЖ/ЛЖ – 1,4. Неоднократное выполнение ТЛБАП устьев ветвей ЛА с недостаточным эффектом. Соотношение давлений ПЖ/ЛЖ составило 0,80-0,88, систолическое давление в ПЖ – 88-92 мм рт ст. Выполнена имплантация стентов в правую и левую ЛА с хорошим эффектом. Соотношение давлений ПЖ/ЛЖ составило 0,55, давление в ПЖ – 60 мм рт ст (Рисунок 2).

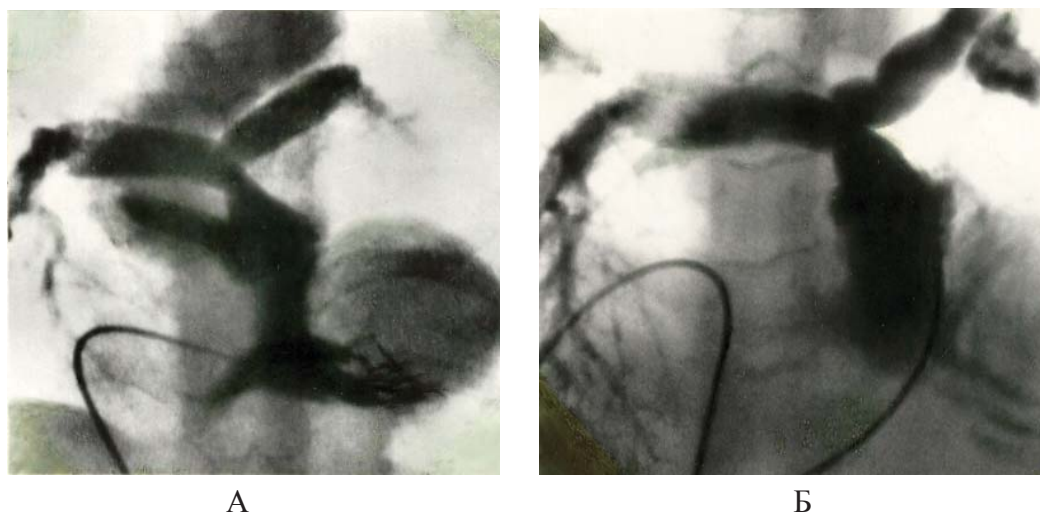


Рисунок 2. АКГ 6-ой А., 10 лет после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП.

А. На послеоперационной АКГ отмечается стеноз двух устьев ветвей ЛА.

Б. Выполнена имплантация стентов в правую и левую легочные артерии с хорошим эффектом.

В 1 случае после имплантации кондуита в послеоперационном периоде отмечался выраженный стеноз проксимального, дистального отделов кондуитов и правой ЛА в области ранее выполненного подключично-легочного анастомоза. Соотношение систолических давлений ПЖ/ЛЖ составило 0,89, давление в ПЖ - 102/0-12 мм рт ст, в кондуите - 84/24, в правой ЛА - 36/20. Проведение ТЛБАП стенозов ЛА и кондуита позволило адекватно расширить места

стенозов и полностью нормализовать гемодинамику. Соотношение систолических давлений ПЖ/ЛЖ после ангиопластики составило 0.50, давление в ПЖ - 54/0-8 мм рт ст, в кондуите - 45/14, среднее -24.

В оставшихся двух случаях соотношение систолических давлений ПЖ/ЛЖ было более 0.75, систолическое давление в ПЖ более 70 мм рт ст. Сумма диаметров устьев легочных артерий к диаметру нисходящей аорты составила 90 - 95% от нормы. После проведения в 1 случае ТЛБАП стеноза дистального отдела кондуита и стенозов обоих устьев ветвей ЛА, во 2 случае ТЛБАП стеноза дистального отдела кондуита и устья левой ЛА соотношение давлений ПЖ/ЛЖ стало менее 0,50 (Рисунок 3).

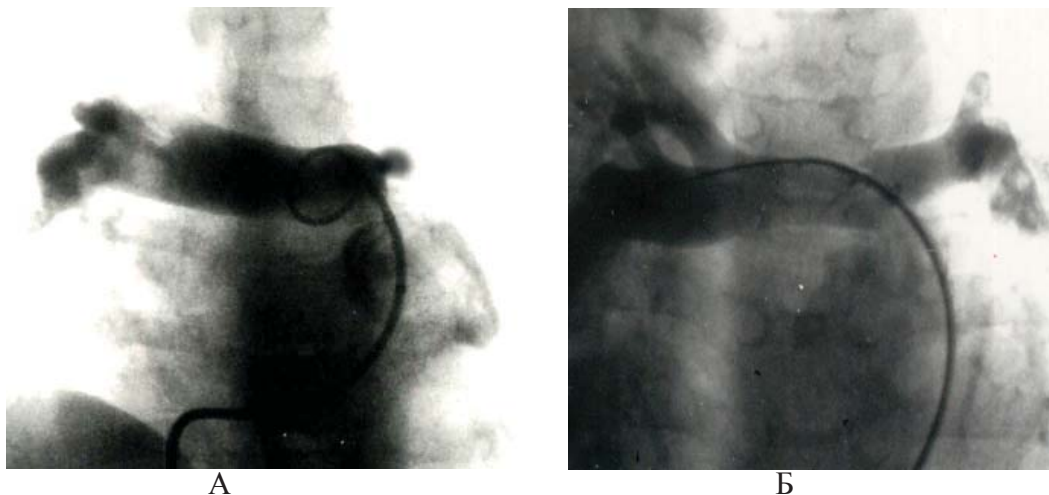


Рисунок 3. АКГ б-ой М., 12 лет после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП.
А. На послеоперационной АКГ отмечается критический стеноз устья левой ЛА.
Б. Выполнена ТЛБАП стеноза с хорошим эффектом и контрастированием левой ЛА.

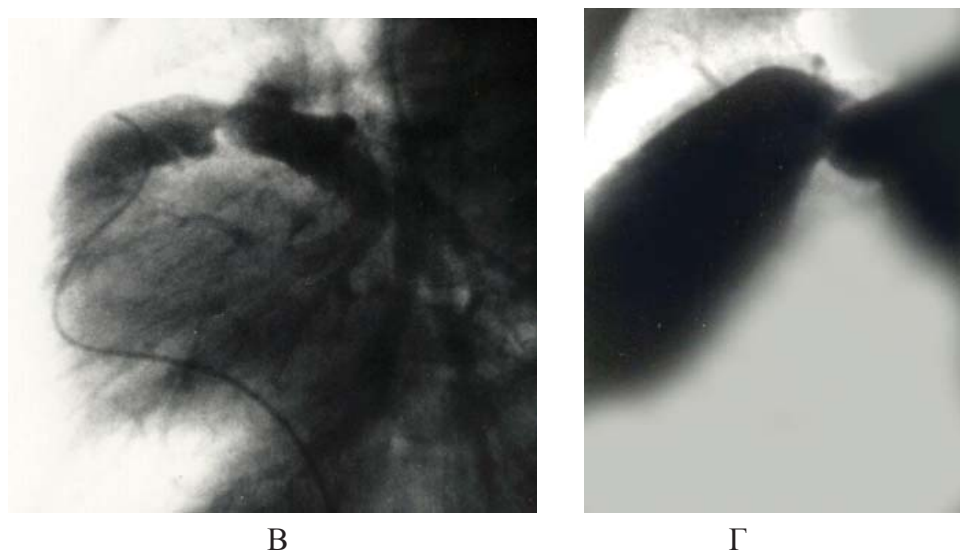


Рисунок 3. АКГ б-ой М., 12 лет после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП.
В. При правой вентрикулографии отмечается стеноз дистального отдела кондуита.
Г. После ТЛБАП кондуита дистальный отдел кондуита расширен.

В 1 случае проведенная ангиопластика обоих устьев легочных артерий была малоэффективна (отношение суммы диаметров устьев легочных артерий к диаметру нисходящей аорты увеличилось с 75 до 85% от нормы, соотношение давлений ПЖ/ЛЖ снизилось с 0,95 до 0,85). В дальнейшем данному пациенту необходимо проведение имплантации стентов в правую и левую легочные артерии. Во втором случае у больной через 4 года после радикальной коррекции порока с использованием аллоаортального кондуита первым этапом выполнено стентирование левой ЛА с хорошим эффектом. Вторым этапом требуется выполнение ТЛБАП и стен-

тирования правой ЛА в области системно-легочного анастомоза. В 3 случае пациентке через 8 лет после имплантации аллоаортального кондуита выявлен стеноз двух устьев ветвей ЛА. Первым этапом выполнено стентирование правой ЛА с хорошим эффектом, вторым этапом необходимо выполнить стентирование левой ЛА.

Т.е., после повторных операций, выполненных в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП с использованием кондуитов, у 7 пациентов (63,6%) отмечен хороший результат лечения, у 3 (27,3%) - удовлетворительный, им после выполнения 1 этапом транслюминальной баллонной ангиопластики стенозов ветвей ЛА требуется проведение повторных процедур, в 1 случае (9,1%) пациент погиб после повторной операции.

Обсуждение. В мировой литературе (Stark J.,1989) описаны следующие осложнения, приводящие к повторным операциям:

I. Осложнения, связанные с использованием кондуитов:

1. Стеноз кондуита в области дистального, проксимального анастомозов, клапана кондуита, в его средней части; 2. Недостаточность клапана кондуита; 3. Истинная или ложная аневризма кондуита или ПЖ; 4. Инфекция.

II. Осложнения, не связанные с применением кондуита:

1. Недостаточность аортального или одного из атриовентрикулярных клапанов; 2. Ресектирование ДМЖП; 3. Остаточные стенозы ветвей ЛА; 4. Необходимость устранения БАЛКА; 5. Инфекция.

Реоперация при стенозах кондуита после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП показана при давлении в венозном желудочке, приближающемся к системному. Давление в желудочке, превышающее системное, является абсолютным показанием к реоперации. Однако, высокое давление в ПЖ может быть обусловлено не только обструкцией кондуита и остаточным ДМЖП, но и стенозами ветвей ЛА (Подзолков В.П., 2003, Vando K.,1995).

У большинства пациентов с недостаточностью клапана кондуита развитие кардиомегалии, нарушение функции ПЖ, снижение толерантности к нагрузке являются показаниями к реимплантации клапана или всего кондуита (Vove E.L.,1985, Ilbawi M.N.,1986).

Результаты повторных операций в настоящее время хорошие. Ebert P. et al., 1989 сообщил о 55 случаях реимплантации различных типов кондуитов без летальных исходов. Jonas R. et al.,1985 писал, что у 34 из 43 выживших больных потребовалось повторное вмешательство в среднем через 5 лет 7 мес. после первичной операции. Летальность составила 3%. Schaff H. et al.,1984 сообщили о 100 случаях реимплантации кондуитов в клинике Мейо. 7 пациентов (7%) пациентов умерли.

Летальность в отдаленные сроки после операции (более 10 лет) составляет от 5 до 17% (Iyer K.,1991, Pagani F.D.,1995). С накоплением опыта и увеличением количества повторных операций происходит уменьшение летальности до 3,5-5%.

Выживаемость в те же сроки, определенная актуарным методом, составляет 70-82%. Свобода от реопераций к 5 году составляет 86%, к 10 году - 63% (DeLeval M.,1994, Shimazaki Y.,1988).

По нашим данным при изучении динамики функциональных классов по NYHA до и после повторной операции в отдаленные сроки после коррекции АЛА и ДМЖП отмечается значительное увеличение количества пациентов в 1-2 функциональных классах с 76% до 91,8% и отсутствие пациентов в 4 функциональном классе. В 3 функциональном классе количество пациентов статистически достоверно уменьшается с 12% до 8,2%.

Свобода от реопераций в нашей группе из 25 больных обследованных в сроки более 1 года после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП составляет 84%, 2-3г – 76%, 4 года – 72%, 7 лет - 60%, 9 лет – 56%. Столь высокие цифры повторных вмешательств объясняются активным патронажем больных в ранние сроки после операции, ранним выявлением осложнений и столь же быстрым принятием решения о методе ликвидации выявленных осложнений.

Преобладающие осложнения после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП – это стенозы кондуита и ветвей ЛА, которые хорошо коррегируются методами эндоваскулярной хирургии (ангиопластика, стентирование). Поэтому в нашем материале открытые хирургические вме-

шательства занимают достаточно небольшое место (4 пациента). Эффективность выполнения эндоваскулярных процедур очень высокая.

По результатам обследования всех 25 больных с имплантацией кондуитов в отдаленные сроки после операции еще 3 больным потребуется повторное хирургическое вмешательство (у 2 - замена кондуита) и 4 пациентам - различные эндоваскулярные процедуры (ТЛБАП - 2, стентирование стенозов ЛА - 2). Таким образом, по результатам обследования всей группы больных в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП 17 пациентам (68%) (11 – проведено и 6 еще необходимо) требуется выполнение повторных вмешательств для улучшения клинического состояния пациентов и результатов коррекции порока.

Т.е., в отдаленные сроки (до 7 лет) после операции радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с имплантацией кондуитов в 44% случаев требуется проведение повторных вмешательств из-за их дисфункции для улучшения функциональных результатов коррекции. Повторные операции являются высокоэффективными методами лечения, причем в 36,4% случаев повторных вмешательств необходимо выполнение хирургических процедур, в оставшихся случаях – возможно проведение эндоваскулярных методов лечения (ТЛБАП и стентирование стенозов ЛА). Остаточные осложнения удается коррегировать полностью в 63,6% случаев, в 27,3% - требуется продолжение лечения, в 1 случае пациент погиб после повторной операции. По результатам обследования всей группы больных после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП (25 пациентов) необходимо проведение еще 7 повторных операций (2 – открытые, 4 – эндоваскулярные). Т.о., общая величина потребности в повторных операциях в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с использованием кондуитов с учетом проведенных и необходимых вмешательств составляет 68%. После повторных операций отмечается значительное увеличение количества пациентов в 1-2 функциональных классах с 76% до 91,8% и отсутствие пациентов в 4 функциональном классе. В 3 функциональном классе количество пациентов статистически достоверно уменьшается с 12% до 8,2%.

Избранная литература

1. Зеленикин М.А., *Протезирование легочного ствола в хирургическом лечении врожденных пороков сердца*. Дисс. докт.мед. наук, 1991.
2. Подзолков В.П., Кокшенев И.В., Гаджиев А.А., *Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки*. Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМ, 2003.
3. Bando K., Danielson G.K., Schaff H.V. et al., *Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1995; 109(3):509-18.
4. Bove E.L., Kavey R., Byrum C.J. et al., *Improved right ventricular function following late pulmonary valve replacement to residual pulmonary insufficiency or stenosis*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985; 90:50-5.
5. DeLeval M., *Pulmonary atresia and ventricular septal defect*. In: Surgery for Congenital heart defect. Ed.J.Stark, M.DeLeval, 1994; 417-28.
6. Ebert P.A., *Current technique and results in infancy*. In: Moulton A.L. (Ed.) Congenital heart surgery. Current techniques and controversies. Appleton Davies, Panadena, California, 1984; 81-90.
7. Iyer K.S., Mee R.B.B., *Staged repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major systemic to pulmonary collateral arteries*. Ann Thorac. Surg., 1991; 51:65-72.
8. Ilbawi M.N., Idriss F.S., DeLeval S.Y. et al., *Long-term results of porcine valve insertion for pulmonary regurgitation following repair of tetralogy of Fallot*. Ann. Thorac. Surg., 1986; 41:478-82.
9. Jonas R.A., Freed M.D., Mayer J.E., Castaneda A.R., *Long-term follow-up of patients with systemic right heart conduits*. Circulation, 1985; 72(Suppl.2.):77-83.
10. Pagani F.D., Cheatham J.B., Backman R.H. et al., *The management of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and diminutive pulmonary arteries*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1995; 110:-1521-33.
11. Shimazaki Y., Maehara T., Blackstone E.H., *The structure of the pulmonary circulation in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1988; 95:1048-58.

12. Schaff H.V., Didonato R.M., Danielson G.K., *Reoperation for obstructed pulmonary ventricle-pulmonary artery conduits. Early and late results.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1984; 88:334-43.
13. Stark J., Pacifico A.D., *Reoperations in Cardiac Surgery.* Springer-Verlag, 1989.

Резюме

Повторные операции после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с имплантацией кондуитов характеризуются довольно низкими цифрами операционной летальности и хорошими отдаленными результатами. В отдаленные сроки (до 7 лет) после операции радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с имплантацией кондуитов в 44% случаев требуется проведение повторных вмешательств из-за их дисфункции для улучшения функциональных результатов коррекции. Повторные операции являются высокоэффективными методами лечения, причем в 36,4% случаев повторных вмешательств необходимо выполнение хирургических процедур, в оставшихся случаях – возможно проведение эндоваскулярных методов лечения (ТЛБАП и стентирование стенозов ЛА). Остаточные осложнения удается корригировать полностью в 63,6% случаев, в 27,3% - требуется продолжение лечения, в 1 случае пациент погиб после повторной операции. По результатам обследования всей группы больных после радикальной коррекции АЛА с ДМЖП (25 пациентов) необходимо проведение еще 7 повторных операций (2 – открытые, 4 – эндоваскулярные). Т.е., общая величина потребности в повторных операциях в отдаленные сроки после радикальной коррекции АЛА и ДМЖП с использованием кондуитов с учетом проведенных и необходимых вмешательств составляет 68%. После повторных операций отмечается значительное увеличение количества пациентов в 1-2 функциональных классах с 76% до 91,8% и отсутствие пациентов в 4 функциональном классе. В 3 функциональном классе количество пациентов статистически достоверно уменьшается с 12% до 8,2%.

Rezumat

Operațiile repetate după corecția radicală a atreziei arterei pulmonare asociată cu defect septal ventricular la care s-a efectuat implantarea conduitelor se caracterizează prin letalitate postoperatorie mică și rezultate tardive bune.

În perioada de peste 7 ani postoperator, în 44% cazuri sunt necesare intervenții chirurgicale repetate, cauzate de disfuncția conduitelor, în scopul ameliorării rezultatelor funcționale ale corecției. Aceste operații sunt metode foarte eficiente de tratament, la care în 36,4% cazuri este necesară efectuarea procedurilor chirurgicale, în celelalte este posibilă realizarea metodelor endovasculare de tratament (angioplastia transluminală cu balon și stentarea stenozelor arterei pulmonare).

Summary

The repeated operations in a long time after complete repair of Pulmonary artery atresia (PAA), ventricular septal defect (VSD) with the implantation of conduits are characterized by rather low data of lethality and good results in the long period of observation. In the period of 7 years after the operation of radical correction of PAA and VSD with the implantation of conduits in 44 cases the repeated interventions are required because of their disfunction for improving functional results of the correction. Repeated operations are highly effective methods of treatment, yet in 36,4% cases repeated interventions of cardiosurgical procedures are necessary, in the rest of cases the performing of endovascular procedures are effective (closure of major aortopulmonary collateral arteries).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПУТИ ОТТОКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА БЕЗ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

А.А. Гаджиев, И.В. Кокшенев, М.Г. Пурсанов, А.Е. Черногринов, Ю.В. Рознерица,
Т.О. Астраханцева,

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Оптимальным методом лечения Тетрады Фалло является радикальная коррекция, которая заключается в закрытии дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и устранении стеноза выводного отдела правого желудочка (ПЖ). Однако существует определенный контингент больных, которому невозможно выполнить первичную радикальную коррекцию в связи с такими анатомическими особенностями, как резкая гипоплазия или деформация легочных артерий, гипоплазия левого желудочка, сопутствующие пороки сердца, неблагоприятная анатомия коронарных артерий и т.д. [11, 23, 25].

При значительной гипоплазии системы ЛА выполнение радикальной коррекции порока связано с риском сохранения высокого давления в правых отделах сердца, что ведет к быстрому развитию острой сердечной недостаточности. Вследствие этого больным с Тетрадой Фалло и гипоплазией системы ЛА показано выполнение паллиативной операции, направленной на уменьшение гипоксемии, создание условий к развитию легочных артерий и левого желудочка. В связи с высокой вероятностью различного рода осложнений при наложении системно-легочных анастомозов, таких как гиподисфункция, тромбоз анастомоза, деформация ветвей ЛА, у больных с Тетрадой Фалло и гипоплазией системы ЛА с успехом используется дозированное устранение стеноза выводного отдела ПЖ без закрытия ДМЖП. Данная операция получила название открытой инфундибулоэктомии или реконструкции пути оттока правого желудочка без закрытия ДМЖП [6, 17, 25].

В мировой литературе имеется достаточно небольшой опыт радикальной коррекции больных с Тетрадой Фалло после ранее выполненной реконструкции путей оттока ПЖ без закрытия ДМЖП [6, 17, 25]. До настоящего времени недостаточно полно освещены вопросы оценки реконструкции ПЖ как этапа подготовки больных к завершающей коррекции и особенности радикальной коррекции порока после ранее выполненной реконструкции путей оттока ПЖ без закрытия ДМЖП.

Цель работы - представить непосредственные результаты радикальной коррекции ТФ с гипоплазией системы ЛА после ранее выполненной реконструкции путей оттока ПЖ без закрытия ДМЖП.

Материал и методы. В отделении ВПС детей старшего возраста НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с 1988 по 2005 гг. выполнено 42 операции радикальной коррекции ТФ с гипоплазией системы ЛА после ранее выполненной реконструкции ПЖ без закрытия ДМЖП. Больных мужского пола было 25, женского - 17. Вес больных колебался от 19 до 59 кг (в среднем $31,9 \pm 11,6$), возраст больных на момент радикальной коррекции был от 5 до 30 лет (в среднем $- 11,4 \pm 3,2$). Интервал между реконструкцией и радикальной коррекцией составил от 5 мес. до 8 лет (в среднем $- 3,0 \pm 1,4$).

Уровень гемоглобина до операции составил от 108 до 200 г/л (в среднем $149,3 \pm 16,4$), насыщение крови кислородом - от 70 до 94% (в среднем $87,1 \pm 4,3$). Шестеро больных были с одной ветвью легочной артерии, из них: 4 - с агенезией левой легочной артерии, в 1 - с агенезией правой легочной артерии, в 1 случае наблюдалась ятрогенная атрезия правой легочной артерии.

У 14 больных после реконструкции путей оттока ПЖ была выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика ветвей ЛА. Одному больному, вследствие неэффективности ангиопластики было произведено стентирование устья левой ЛА и одному пациенту - эмболизация большой аортолегочной коллатеральной артерии.

По данным катетеризации и ангиокардиографии до радикальной коррекции порока отмечалось равное давление в обоих желудочках сердца. Систолическое давление в ПЖ составило от 76 до 144 мм рт.ст. (в среднем $111,1 \pm 15,8$), систолическое давление в ЛА составило от 6 до 54 мм рт.ст. (в среднем $47,1 \pm 27,9$), градиент систолического давления между ПЖ и ЛА - от 0 до 113 мм рт.ст. (в среднем $64,3 \pm 29,9$) (Таблица 1).

По данным ангиометрии ЛА отношение $(B1+C1)/nAo$ составило от 1,3 до 2,2 (в среднем $1,70 \pm 0,25$), легочно-артериальный индекс – 350 ± 45 (Таблица 2). В 33 случаях выявлено удовлетворительное состояние системы ЛА. В 9 случаях отмечены следующие стенозы ветвей ЛА: левой ЛА – в 7, правой – в 2 (Рисунок 1).

Таблица 1

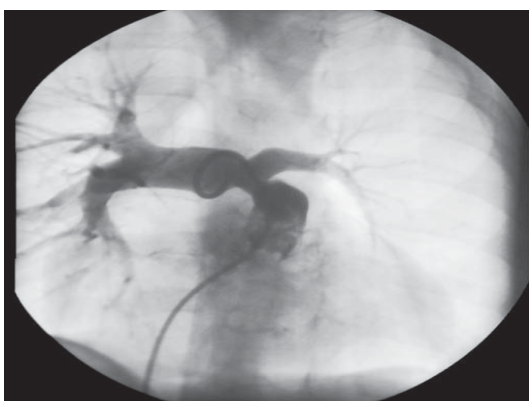
Данные катетеризации полостей сердца до и после РКТФ после паллиативная РПОЖ без закрытия ДМЖП

Показатель	До РКТФ	После РКТФ
Давление в ПЖ (мм рт.ст.)	111.1 ± 15.8	65.7 ± 22.8
Давление в ЛА (мм рт.ст.)	47.1 ± 27.9	37.4 ± 20.5
Градиент дав. ПЖ/ЛА (мм рт.ст.)	64.3 ± 29.9	28.9 ± 23.6

Таблица 2

Данные ангиометрии системы ЛА перед выполнением завершающей радикальной коррекции Тетрады Фалло

	$A2/nAo$	$B1/nAo$	$B2/nAo$	$C1/nAo$	$C2/nAo$	$(B1+C1)/nAo$	ЛАИ
До	1.09 ± 0.27	0.95 ± 0.15	1.22 ± 0.20	0.76 ± 0.17	1.03 ± 0.36	1.70 ± 0.25	350 ± 45
Норма	0.85	0.77	0.75	0.70	0.81	1.50	330 ± 30



А

SKRINNIKOV,D.S.
General Hospital
2007 DRV N
20.12.2002
GARIBYAN RAFAT

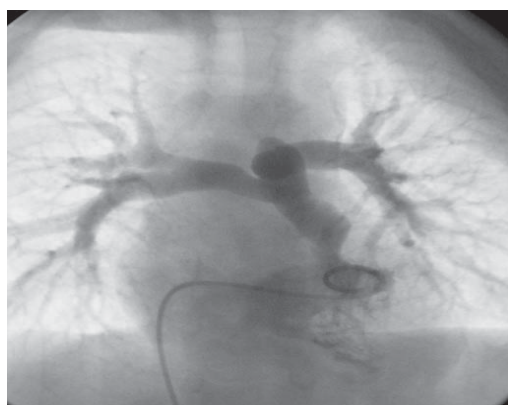
[no scene name]
15.04.2004 10:43:40
Scene: 4
Frame: 46



Б

MALCEV,DENIS S
Bakoulev Institute
6744 DRV
01.01.1901
PURSANOV

[no scene name]
20.12.2004 12:28:38
Scene: 1
Frame: 48



В

KOLBASA D.V.
BAKULEV INSTITUTE ROOM 3
1015
20.06.2003
RHN

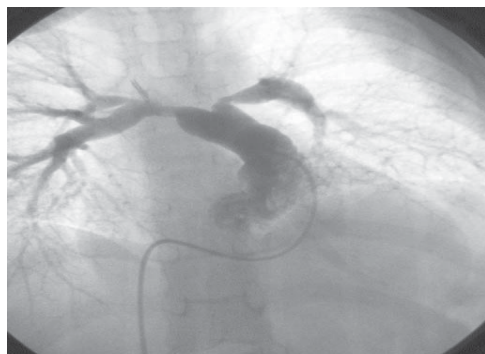
[no scene name]
20.04.2004 11:29:07
LAO: 2.2 CRAN: 25. [Plane A]
Scene: 3
Frame: 51



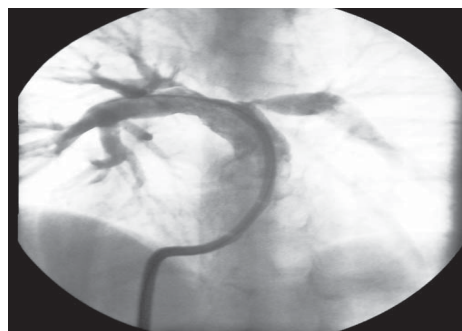
Г

MOROZOVA,E.P
Bakoulev Institute
3872 DRV
12.04.2004
GARIBYAN

[no scene name]
22.07.2004 12:46:07
Scene: 1
Frame: 51



Д
 RODIONOVA A.V
 BAKULEV INSTITUTE ROOM 3
 288
 12.05.1997
 VPS
 [no scene name]
 06.02.2004 12:54:25
 LAO: 1.3 CRAN: 30. [Plane A]
 Scene: 1
 Frame: 70



Е
 RADIONOVA.YA.V
 General Hospital
 2295 VPS
 12.05.1997
 PURSANOV
 [no scene name]
 30.04.2004 15:49:28
 Scene: 18
 Frame: 29

Рисунок 1. Легочные ангиограммы больных с Тетрадой Фалло перед радикальной коррекцией порока:

- А. Стеноз левой ЛА на протяжении.
- Б. Гипоплазия и выраженный стеноз левой ЛА.
- В. Стеноз устья правой ЛА.
- Г. Гипоплазия правой ЛА.
- Д. Критический стеноз правой и левой легочных артерий.
- Е. У этого же больного выполнена имплантация стента в правую ЛА с хорошим эффектом.

При анализе данных гемодинамики непосредственно перед радикальной коррекцией порока отмечено, что у всех пациентов был высокий легочный кровоток и они готовы к завершающему лечению. Отношение СИМКК/СИБКК в среднем составило $1,07 \pm 0,69$, ИЭЛК – $2,65 \pm 0,61$, величина веноартериального сброса – $31,6 \pm 17,2\%$, артериовенозного сброса – $26,8 \pm 19,4\%$.

Все пациенты соответствовали II – III классу по классификации NYHA.

Результаты. Сложность завершающей радикальной коррекции заключается в массивном спаечном процессе в зоне предшествующей операции, определяющим особенности хирургической техники и проведения искусственного кровообращения. Основная особенность вмешательства - осуществление безопасного доступа, т.к. все переднее средостение выполнено плотными спайками, передняя поверхность сердца и магистральных сосудов интимно спаяны с задней поверхностью грудины. Поэтому высока вероятность повреждения сердца и магистральных сосудов и, как следствие, профузное кровотечение.

Операция выполнялась через срединную стернотомию. В 1 случае операция начиналась с подключения искусственного кровообращения с использованием канюляции бедренных сосудов, т.к. вероятность возникновения осложнений при рестернотомии была очень высока. При этом искусственное кровообращение проводится по схеме бедренные вены - бедренная артерия с последующей дополнительной канюляцией правого предсердия.

В 10 случаях бедренные сосуды выделялись профилактически. Показания к выделению бедренных сосудов следующие: 1. После перенесенного медиастинита, 2. При аневризматическом выбухании выводного отдела ПЖ и тесном прилегании его к грудины. Использование метода “профилактического” выделения бедренных сосудов позволило нам в 1 случае после начавшегося массивного кровотечения своевременно начать искусственное кровообращение и спасти жизнь больного.

После успешной рестернотомии тупым и острым путем выделялись магистральные сосуды и сердце из спаек, аппарат искусственного кровообращения подключался по стандартной схеме (полые вены - аорта). Через заплату на выводном отделе вскрывался ПЖ, при этом опасность повреждения коронарных артерий полностью отсутствует. При необходимости разрез продлевался на ствол ЛА, ветви измерялись бужами. Иссекался инфундибулярный стеноз ПЖ. По стандартной методике производилась пластика ДМЖП синтетической заплатой П-образными швами на прокладках. Производилось создание выводного отдела ПЖ и ЛА диаметром, соответствующим возрасту, росту и весу пациента.

Расширение выводного отдела ПЖ ксеноперикардальной заплатой осуществлялось у 7

больных (Таблица 3), у 9 больных - пластика выводного отдела ПЖ и ЛА, у 1 пациента пластика выводного отдела ПЖ, ЛА и интраоперационная баллонная дилатация устья левой ЛА, у 5 – пластика выводного отдела ПЖ, ЛА и устья левой ЛА, у 1 - пластика выводного отдела ПЖ, ЛА и левой ЛА на протяжении, у 1 - пластика выводного отдела ПЖ, ЛА и отдельной заплатой левой ЛА и у 3 - пластика выводного отдела ПЖ, ЛА и правой ЛА. Во всех случаях трансаннулярной пластики использовалась ксеноперикардальная моностворчатая заплата.

Таблица 3

Методы расширения выводного отдела ПЖ при выполнении радикальной коррекции Тетрады Фалло

<i>Методы пластики</i>	<i>Количество</i>
1. Пластика:	- 25 (59,5%)
ВОПЖ	- 7
ВОПЖ, ЛА	- 9
ВОПЖ, ЛА, интраоперационная баллонная дилатация устья ЛЛА	- 1
ВОПЖ, ЛА, устье ЛЛА	- 4
ВОПЖ, ЛА, ЛЛА на протяжении	- 1
ВОПЖ, ЛА, отд. заплатой ЛЛА	- 1
ВОПЖ, ЛА, ПЛА	- 2
2. Пластика не производилась	- 17(40,5%)

ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка, **ЛЛА** – левая легочная артерия, **ПЛА** – правая легочная артерия.

У 17 больных выполнено иссечение инфундибулярного стеноза без пластического расширения выводного отдела ПЖ, у 1 пациента из них произведена инфундибулэктомия из приточного отдела ПЖ.

После пластики в ЛА проходил буж в среднем $17,4 \pm 1,6$ мм, в правую ЛА – $13,5 \pm 1,4$ мм, в левую ЛА – $13,2 \pm 2,8$ мм.

У 5 больных радикальная коррекция выполнялась с одновременной коррекцией сопутствующих пороков сердца: у 4 пациента - ушивание дефекта межпредсердной перегородки, у 1 больного - коррекция частичного аномального дренажа правой и левой легочных вен в правое предсердие.

Время искусственного кровообращения составило от 70 до 364 мин. (в среднем $123,9 \pm 53,2$), время пережатия аорты - от 22 до 123 мин. (в среднем $60,9 \pm 20,7$) и гипотермия составила от 16 С до 28 С (в среднем $23,1 \pm 2,2$).

При исследовании гемодинамики на операционном столе отношение давлений ПЖ/ЛЖ составило $0,65 \pm 0,15$ (от 0,40 до 0,90). У 36 (85,7%) больных данное отношение было менее 0,75, у 6 (14,3%) больных – 0,75-0,90. У этих пациентов данное высокое отношение было обусловлено в 50% случаев исходно высокой легочной гипертензией, в остальных - остаточными стенозами центральных отделов обеих легочных артерий.

Систолическое давление в ПЖ составило от 30 до 130 мм рт. ст. (в среднем $65,7 \pm 22,8$). У 39 пациентов давление в ПЖ было менее 70 мм рт ст, у 3 - от 80 до 95 мм рт ст. Систолическое давление в ЛА составило от 18 до 100 мм рт. ст. (в среднем $37,4 \pm 20,5$). Градиент систолического давления между ПЖ и ЛА - от 0 до 73 мм рт. ст. (в среднем $28,9 \pm 23,6$).

Из нелетальных осложнений отмечались: острая сердечная недостаточность, потребовавшая продленной искусственной вентиляции легких, трахеостомии, введения больших доз кардиотоников у 1 больного, кровотечение - у 1, нарушения ритма - у 2, дыхательная недостаточность, пневмония - у 2.

Послеоперационный период, в основном, протекал довольно гладко. Большинство больных экстубированы на 1-3 сутки после операции. Лишь у 1 пациентки в виду малого возраста (3 года), развившейся сердечной и дыхательной недостаточности потребовалось проведение трахеостомии и продленной искусственной вентиляции легких до 15 суток.

Непосредственные результаты радикальной коррекции ТФ после ранее выполненной

паллиативной реконструкции путей оттока ПЖ без закрытия ДМЖП были признаны хорошими у 66,7% (28 больных), удовлетворительными - у 19,0% (8 больных) и неудовлетворительными - у 14,3% (6 больных).

Хорошие результаты радикальной коррекции Тетрады Фалло наблюдались у больных со значительным ростом системы ЛА после выполненной паллиативной реконструкции путей оттока ПЖ. У этой категории больных после операции насыщение крови кислородом, уровень гемоглобина, гематокрит и размеры ЛА приблизились к должным показателям.

Удовлетворительные результаты коррекции наблюдались у больных с относительно невыраженным развитием ЛА и в послеоперационном периоде у этих больных сохраняется градиент систолического давления между ПЖ и ЛА от 45 до 55 мм. рт. ст., сохраняются стенозы ветвей ЛА.

Неудовлетворительные результаты радикальной коррекции порока у 6 больных были связаны с исходно тяжелым состоянием: у 1 пациента была выраженная гипоплазия системы ЛА и стеноз устьев правой и левой ЛА. После радикальной коррекции сохранялся градиент давления между ПЖ и ЛА 73 мм. рт. ст. (у этого больного была допущена хирургическая ошибка и был создан ятрогенный стеноз ЛА). Пять других больных умерли на госпитальном этапе лечения от осложнений. Основными причинами смертности явились: в 3-х случаях - кровотечение вследствие ятрогенного повреждения сосудов во время операции, в одном случае - острая сердечная недостаточность, в другом - гипоксия и отек головного мозга. Госпитальном периоде летальность составила 5 (11,9%) больных.

Обсуждение. Долгие годы радикальная коррекция Тетрады Фалло после ранее выполненных паллиативных вмешательств сопровождалась достаточно высокой летальностью (до 1990г. – 6,7-17,7%, после 1990г. – 2,9-11,8%), что в немалой степени было связано с отрицательными последствиями системно-легочного анастомоза [2, 14]. Несмотря на значительные успехи в хирургическом лечении больных с Тетрадой Фалло, в настоящее время общая летальность при радикальной коррекции порока может колебаться от 0 до 10,9% [3, 4, 7, 14, 18, 21]. Летальность при радикальной коррекции при выраженном цианозе (гемоглобин более 250 г/л) и резкой гипоплазии легочных артерий по данным [22] может составлять 30%.

До недавнего времени больные с тетрадой Фалло и резкой гипоплазией системы легочных артерий были неоперабельны или же проблематичны в плане хирургического лечения. Наш клинический опыт свидетельствует, что лечение этих больных предусматривает многоэтапный подход - системно-легочные анастомозы, реконструкция путей оттока ПЖ без закрытия ДМЖП и эндоваскулярные процедуры позволяющие в последствии выполнить успешную завершающую радикальную коррекцию.

В НЦССХ им. Н.Бакулева РАМН В.П. Подзолковым с соавт. [8] разработаны показания к выполнению радикальной коррекции после реконструкции путей оттока ПЖ без закрытия ДМЖП:

I. Удовлетворительное клинико-функциональное состояние больных:

1. Уровень гемоглобина менее 175 г/л.
2. Насыщение крови кислородом более 75%.

II. Анатомические критерии:

1. Удовлетворительное состояние ЛАД
(V_1+C_1) / nA_0 более 1,5,
Легочно-артериальный индекс более 250,
2. Отсутствие гипоплазии ЛЖ.

III. Гемодинамические критерии:

1. Соотношение СИМКК/СИБКК более 0,80.
2. Соотношение ИЭЛК/СИМКК менее 0,60.

Применение данных критериев позволило за последние 5 лет снизить операционную летальность до 5,3% [8]. При радикальной коррекции порока у больных с гипоплазией системы ЛА после выполненной паллиативной реконструкции путей оттока ПЖ хорошие и удовлетворительные результаты в нашем случае составили 86%.

В последние годы для подготовки к завершающей радикальной коррекции порока широко применяются эндоваскулярные вмешательства, такие как транслюминальная баллонная ангиопластика, транслюминальная баллонная вальвулопластика и стентирование стенозов ЛА. Многие авторы считают эти вмешательства альтернативными вариантами паллиативных операций у больных с Тетрадой Фалло [1, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 19, 20, 24], а некоторые - этапами подготовки к радикальной операции [5].

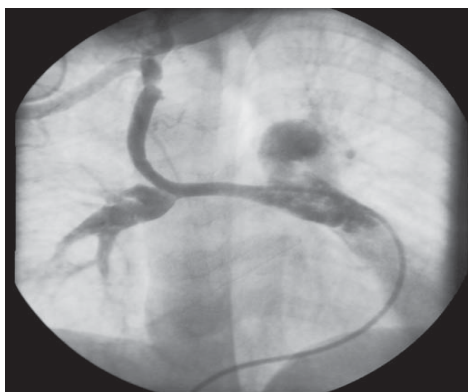
Таким образом, данные литературы свидетельствуют о значительных успехах в проведении радикальной коррекции Тетрады Фалло с гипоплазией ЛА, достигнутых за счет применения системно-легочных анастомозов, реконструкции путей оттока ПЖ без закрытия ДМЖП. На наш взгляд очень важная роль принадлежит эндоваскулярным методам хирургического лечения на этапе подготовки больных к завершающему этапу хирургического лечения ТФ с гипоплазией системы ЛА. Безусловно тенденция к совершенствованию техники операции, стремление к выполнению радикальной коррекции порока в более ранние сроки являются перспективными направлениями развития данной проблемы.

Определенный интерес представляет следующий случай многоэтапного хирургического лечения Тетрады Фалло с гипоплазией системы ЛА. Больной Г., 4 лет поступил с жалобами на одышку, утомляемость при небольшой физической нагрузке, цианоз. В 3 г. больному выполнен подключично-легочный анастомоз при помощи протеза Гор-Текс слева. При обследовании состояние средней тяжести, кожные покровы цианотичные, синдром барабанных палочек и часовых стекол. Насыщение крови кислородом в капиллярах - 67%. Аускультативно: тоны сердца ритмичные, четкие, 2 тон на ЛА ослаблен, систолический шум вдоль левого края грудины.

На основании данных общеклинических методов исследования, включая АКГ выставлен диагноз: Тетрада Фалло, гипоплазия системы ЛА. (Рис. 2-а).

Данные гемодинамики: отношение СИМКК/СИБКК составило – 0,5, ИЭЛК/СИМКК – 0,66, величина веноартериального сброса - 67%, артериовенозного сброса - 34%.

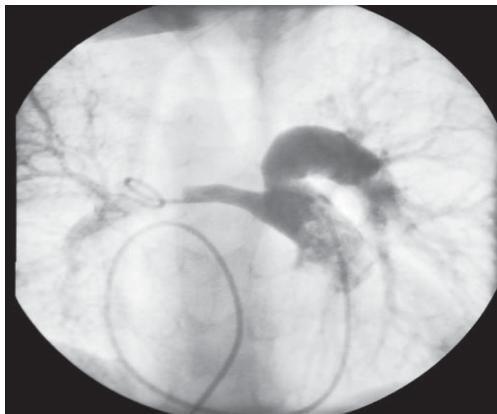
Тяжелое соматическое состояние и резкая гипоплазия системы ЛА не позволили выполнить радикальную коррекцию порока. Было произведена перевязка подключично-легочного анастомоза, реконструкция путей оттока из ПЖ с иссечением инфундибулярного стеноза и пластикой выводного отдела ПЖ ксеноперикардиальной заплатой. Операция проводилась в условиях искусственного кровообращения (86 мин), аорта пережималась на 3 мин. в целях профилактики воздушной эмболии, температура в прямой кишке составила 28 С. Систолическое давление после коррекции составило: в аорте - 85 мм рт ст, в ЛА - 25 мм рт ст. Послеоперационный период протекал без особенностей, больной экстубирован на 2 сутки после операции и на 15 сутки выписан из отделения. При выписке уровень гемоглобина составил 134 г/л, насыщение крови кислородом - 86%.



А
KRASAVIN.D.A
General Hospital
1444 DRV
09.02.2001
PURSANOV
[no scene name]
23.03.2004 14:09:30
Scene: 10
Frame: 38



Б
KRASAVIN.D.A
General Hospital
1444 DRV
09.02.2001
PURSANOV
[no scene name]
23.03.2004 14:09:30
Scene: 1
Frame: 70



В
KRASAVIN,D.A
General Hospital
1444 DRV
09.02.2001
PURSANOV

(no scene name)
23.03.2004 14:09:30
Scene: 7
Frame: 39



Г

KRASAVIN,D.A
General Hospital
1444 DRV
09.02.2001
PURSANOV

(no scene name)
23.03.2004 14:09:30
Scene: 16
Frame: 47

Рисунок 2. АКГ больного Г. с Тетрадой Фалло и гипоплазией системы ЛА до и после радикальной коррекции:

А. При легочной ангиографии до реконструкции путей оттока ПЖ отмечается гипоплазия правой и левой ЛА, заброс контрастного вещества в системно-легочный анастомоз справа.

Б. После реконструкции путей оттока ПЖ при правой вентрикулографии отмечается широкий выход из ПЖ. Правая ЛА плохо контрастируется.

В. При введении контрастного вещества в ЛА гипоплазия правой ЛА сохраняется, левая ЛА широкая.

Г. После ТЛБАП правой ветви ЛА отмечается удовлетворительное состояние системы ЛА.

Через год больной поступает повторно в отделение ВПС. При АКГ отмечается увеличение ствола и левой легочной артерии, правая ЛА гипоплазирована. Давление в аорте – 100 мм рт ст, в ЛА – 35 мм рт ст, насыщение крови кислородом – 85% (рис. 2-б). Показатели гемодинамики: отношение СИМКК/СИБКК – 0,84, ИЭЛК/СИМКК – 0,55, величина веноартериального сброса - 36%, артериовенозного - 64%. Выполнена ТЛБАП правой ЛА с хорошим эффектом (рис. 2-в,г).

При последующем поступлении через год состояние больного удовлетворительное. При АКГ отмечено удовлетворительное состояние легочно-артериального дерева. Пациенту выполнена радикальная операция. После срединной рестернотомии подключен аппарат искусственного кровообращения, начата гипотермическая перфузия с охлаждением тела до 26 С. Через заплату на выводном отделе вскрыт ПЖ, разрез продлен на устье левой ЛА. Произведена пластика ДМЖП. Имплантирована ксеноперикардальная моностворчатая заплата N 16. Искусственное кровообращение продолжалось 144 мин., аорта пережималась на 70 мин. Давление после операции составило: в аорте 100 мм рт ст, в ПЖ - 40 мм рт ст.

Послеоперационный период протекал без осложнений, больной на 2 сутки после операции экстубирован и выписан из отделения на 15 сутки в удовлетворительном состоянии.

Избранная литература

1. Алекян Б.Г., Подзолков В.П. и др., *Грудная и серд.-сосуд. хир.*, 1993; 3:14-8.
2. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Подзолков В.П., Плотникова Л.Р., *Грудная хир.*, 1988; 1:21-32.
3. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Подзолков В.П. и др., *Первый всесоюз. Съезд серд.-сосуд. хирургов. Тезисы докладов и сообщений*, Москва, 1990; 80-2.
4. Зеленикин М.А., Прасолов С.Ю., Туманян К.В. и др., *Шестой Всероссийский съезд-серд.-сосуд. хирургов. Тезисы докладов*, Москва, 5-8 дек.2000; 8.
5. Петросян Ю.С., Киракосян С.В., Шукуров Б.М., Гаджиев А.А., *Грудная хир.*, 1990; 2:26-8.
6. Подзолков В.П., Киракосян С.В., Гаджиев А.А. и др., *Грудная хир.*, 1987; 6: 11-8.

7. Подзолков В.П., Алекян Б.Г., Гаджиев А.А. и др., *Грудная серд.-сосуд. хирургия*, 1996; 6:17.
8. Подзолков В.П., Кокшенев И.В., Гаджиев А.А. и др., *Грудная серд.-сосуд. хирургия*, 2002; 3:30-7.
9. Arab S.M., Kholeif A.F., Zaher SЯ. et al., *Cardiol Young*, 1999; 9(1):11-6.
10. Battistessa S.A., Robles A, Jackson M. et al., *Br. Heart*, 1990; 64(5):321-4.
11. Caspi J., Zalstein E., Zucker N. et al., *Ann. Thorac. Surg*, 1999; 68(4):1344-48.
12. Guenn P., Jimenez M., Dos Santos P. et al., *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*, 1996; 89(5):541-5.
13. Hwang B., Lu J.H., Lee B.C. et al., *Jpn. Heart J.*, 1995; 36(6):751-61.
14. Knott-Craig C.J., Elkins R.C., Lane M.M. et al., *Ann. Thorac. Surg.*, 1998; 66(2): 506-11.
15. Massoud I., Imam A., Mabrouk A. et al., *Cardiol Young*, 1999; 9(1):24-36.
16. Matsuoka S., Ushiroguchi V., Kubo M. et al., *Jpn. Heart*, 1993; 34(5):643-51.
17. Okita Y., Miki S., Kusuhara K. et al., *Ann. Thorac. Surg*, 1990; 49(5):775-9.
18. Parry A.J., McElhinney D.B., Kung G.C. et al., *J. Am. Coll. Cardiol*, 2000; 36(7):2279-83.
19. Parsons M., Ladusans E.J., Qureshi S.A., *Br. Heart*, 1989; 62(1):65-8.
20. Piechaud J. F., Delogu A.B., Iserin L. et al., *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*, 1994; 86(5):573-9.
21. Pozzi M., Tnvedi D.B., Kitchiner O. et al., *Eur. J. cardiothorac. Surg.*, 2000; 17(6):631-6.
22. Rizzoli G., Mazzucco A., Stellin G. et al., *Eur. J. cardiothorac. Surg.*, 1990; 4(7):371-6.
23. Sousa Uva M., Chardigny C., Galetti L. et al., *Eur. J. cardiothorac. Surg.*, 1995; 9(8):453-9.
24. Sreeram N., Saleem M., Jackson M. et al., *J. Am. Coll. Cardiol*, 1991; 18(1):159-65.
25. Tezuka M., Imai Y., Kurosawa H. et al., *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, 1990; 38(10):2085-90.

Резюме

В НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН за период с 1988 г. по 2005 г. у 42 больных выполнена радикальная коррекция Тетрады Фалло после ранее выполненной паллиативной реконструкции пути оттока из правого желудочка без закрытия ДМЖП. Шестеро больных были с одной ветвью легочной артерии: из них 4 - с агенезией левой легочной артерии, 1 - правой легочной артерии, в 1 случае наблюдалась ятрогенная атрезия правой ЛА. У 13 больных после реконструкции ПЖ была выполнена процедура ТЛБАП. Одному больному вследствие неэффективности ТЛБАП было произведено стентирование устья левой легочной артерии и одному — эмболизация аорто-легочной коллатерали. Возраст больных на момент радикальной коррекции составил в среднем $11,4 \pm 3,2$ г. Интервал между паллиативной реконструкцией ПЖ без закрытия ДМЖП и радикальной коррекцией в среднем — $3,0 \pm 1,4$ г.

Объем радикальной коррекции: инфундибулэктомия ПЖ выполнена у 17 пациентов, пластика выводного отдела ПЖ ксеноперикардимальной заплатой - у 7 больных, пластика выводного отдела ПЖ и ЛА - у 9, выводного отдела ПЖ, ствола ЛА и одной из ее ветвей - 9. Условия проведения операции: время ИК — $123,9 \pm 53,1$ мин., время пережатия аорты — $60,9 \pm 20,7$ мин., минимальная температура тела — $23,1 \pm 2,2$ гр. В ранние сроки после операции радикальной коррекции порока погибло 4 пациента.

После радикальной коррекции систолическое давление в ПЖ составило в среднем — $65,7 \pm 22,8$ мм рт ст, систолическое давление в ЛА — $37,3 \pm 20,5$, градиент давления между ПЖ и ЛА — $28,9 \pm 23,6$.

Непосредственные результаты радикальной коррекции порока после реконструкции путей оттока ПЖ были оценены как хорошие в 66,7% случаев, удовлетворительные — в 19%, неудовлетворительные — в 14,3 %.

Радикальная коррекция Тетрады Фалло после реконструкции путей оттока из ПЖ без пластики ДМЖП, является эффективным методом хирургического лечения больных с Тетрадой Фалло в сочетании с гипоплазией системы ЛА.

Rezumat

În perioada 1988-2005 corecția radicală a Tetralogiei Fallot după reconstrucția paliativă a tractului de ejecție al ventriculului drept fără plastia defectului septal ventricular s-a efectuat la 42 de pacienți cu vârsta medie de $11,4 \pm 3,2$ ani. În perioada precoce postoperatorie au decedat 4 pacienți.

Corecția radicală a Tetralogiei Fallot după reconstrucția tractului de ejecție al ventriculului drept fără plastia defectului septal ventricular este o metodă de tratament chirurgical eficientă la pacienții cu Tetralogia Fallot în asociere cu hipoplazia arterei pulmonare.

Summary

In the Centre of Cardiovascular Surgery named after "A. Baculev" of Russian Federation from 1988 to 2005 years, 42 patients have been operated for complete repair of Tetralogy of Fallot (TF), as a second operation after reconstruction of outlet way from Right Ventricle (RV) without closure of Ventricular Septal Defect (VSD). The age of the patients at the moment of radical correction was an average 11.4 ± 3.2 years. At early post-operation period of complete repair of TF as a second operation 4 patients died. The radical correction of Tetralogy of Fallot as a second operation after reconstruction of outlet way from RV without closure of VSD is an effective method of surgical treatment of Tetralogy of Fallot.

ПРИЧИНЫ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ДЕФЕКТОВ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

В.П. Подзолков, В.Н. Чебан,

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) как изолированный порок является самой частой врожденной аномалией сердца и выявляется у 9 – 25% детей, родившихся с врожденными пороками сердца (ВПС) [1]. ДМЖП встречается в изолированном виде, в сочетании с другими пороками (ДМПП, ОАП, стеноз легочной артерии и др.) или является одним из компонентов более сложного комплекса внутрисердечной патологии (Тетрада Фалло, отхождение аорты и легочной артерии от правого желудочка, транспозиция магистральных сосудов, общий артериальный ствол и др.), реканализации при которых не были включены в данное исследование. Закрытие ДМЖП производится простым ушиванием при небольших размерах дефекта или путем пластики синтетической или ксеноперикардальной заплатой.

Основным осложнением после закрытия ДМЖП является реканализация и/или остаточные нераспознанные ДМЖП и составляет, по данным литературы, 28–32% от общего числа повторных операций при ВПС [2,4,7,8,20]. Реканализация ДМЖП в изолированном виде встречается лишь в 18–22% случаев, у остальных больных она сочетается с недостаточностью клапанов, остаточными стенозами, аневризмой ВОПЖ и др. осложнениями [1,2,3,20].

Клиника и диагностика реканализации дефекта межжелудочковой перегородки

В отделении хирургического лечения ВПС детей старшего возраста к 2006 году повторно оперированы 55 пациентов – 22 (40%) из них первичную операцию перенесли в других кардиохирургических центрах. Возраст больных колебался от 3 лет до 42 лет, в среднем $13,6 \pm 9,3$ лет. 31 (56%) пациентов были мужского пола и 24 (44%) - женского пола.

Исходные гемодинамические данные соответствовали легочной гипертензии 1 гемодинамической группы у 15 (27,3%) пациентов, легочной гипертензии 2 гемодинамической группы - у 12 (21,8%) пациентов и высокой легочной гипертензии 3А гемодинамической группы - у 13 (23,6%) пациентов. В 14 (25,5%) случаях ДМЖП сочетался со стенозом легочной артерии, в 2 (3,6%) случаях с ОАП и в 1 (1,8%) случае с ДМПП. Один больной первичную операцию перенес по поводу подклапанного стеноза аорты.

Закрытие ДМЖП включало: ушивание дефекта 2 – 4 отдельными П-образными швами на прокладках у 19 (34,5%) пациентов и закрытие дефекта заплатой - у 35 (63,6%) больных. В качестве материала для пластики в 6 случаях применялся ксеноперикард и в 29 случаях синтетическая заплата. Все операции проводились в условиях искусственного кровообращения, только у 1 (1,8%) пациента, оперированного в другом центре, дефект ушивался в условиях гипотермии. Из сопутствующих ВПС в 14 (25,5%) случаях был стеноз легочной артерии, потребовавший устранения, в 2 (3,6%) случаях перевязан ОАП и в 1 (1,8%) случае ушит ДМПП. У больного с подклапанным стенозом аорты избыточная резекция мышечного валика привела к образованию ятрогенного ДМЖП.

Субтрикуспидальная перимембранозная локализация дефектов наблюдалась у 34 (61,8%) больных и подаортальные ДМЖП отмечены у 16 (29,1%) больных.

Основным осложнением у всех пациентов была реканализация ДМЖП, которая выявлялась обычно сразу же в первые дни после операции. Это говорит о неполном закрытии или реканализации ДМЖП в ближайшем послеоперационном периоде, что связано с хирургическими или диагностическими ошибками. У 4 (7,3%) больных остаточный сброс был связан с множественными ДМЖП, которые не были диагностированы до и во время первичной коррекции. В 3 (5,5%) случаях осложнение появилось на фоне бактериального эндокардита, развившегося сразу же после операции (2 пациента перенесли операцию в других лечебных учреждениях). В нашем наблюдении возбудителем раннего послеоперационного сепсиса была синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). Клиническая картина характеризовалась подъемами температуры до 39°C с ознобами, начиная с 11 суток после первой операции, затем выросла одышка, увеличилась печень, появился асцит. При двумерной эхокардиографии обнаружено частичное решунтирование ДМЖП и наличие вегетаций на заплате. Несмотря на массивный курс антибактериальной терапии (цефамизин, амикацин, карбенициллин, сизамицин, диоксидин) с учетом чувствительности флоры к антибиотикам в сочетании с дезинтоксикационной терапией, УФО крови, гемосорбцией особого эффекта от консервативной терапии не наблюдалось. В связи с этим на 52 сутки принято решение о повторной операции, которая закончилась благополучным исходом.

Только у 1 (1,8%) больной решунтирование обнаружено при обследовании через 1 год после ушивания дефекта, а через 5 лет по месту жительства она перенесла инфекционный эндокардит. Из других осложнений отмечены недостаточность трикуспидального клапана - в 12 (21,8%) случаях, ятрогенная недостаточность аортального клапана - в 3 (5,5%) случаях, реканализация ДМПП – в 1 (1,8%) случае.

Литературные данные по срокам возникновения реканализации после коррекции ДМЖП довольно противоречивы. По наблюдениям Kirklin J.W. с соавт. (1980), в 84% случаях решунтирование произошло в первые 6 часов после первичной коррекции, а в 16% - в более позднем периоде. С другой стороны, A.R. Castaneda с соавт. (1974), выявили реканализацию дефекта в раннем послеоперационном периоде лишь у 26% больных, в течение 10 – 60 суток - у 66% и в более позднем периоде - у 8%. Однако, большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее часто реканализация ДМЖП проявляется именно в раннем послеоперационном периоде [1,5,9,17,21].

В наших наблюдениях интервал между первичной и повторной операциях колебался от 1 дня до 396 месяцев (33 лет), в среднем 93 ± 85 месяцев (7,8 лет). 2 (3,6%) пациента экстренно повторно оперированы через 1 и 6 дней из-за сердечной недостаточности связанной с прорезыванием швов и образованием большого дефекта, а 1 (1,8%) пациентка через 2 месяца практически из-за полного отрыва заплаты на фоне синегнойного сепсиса с развитием недостаточности кровообращения 2Б степени. В сроки до 1 года после первичной операции реоперированы 9 (16,4%) больных, остальные 46 (83,6%) - в сроки более 1 года.

Пациенты, поступившие в плановом порядке для повторной операции, предъявляли жалобы на быструю утомляемость, одышку при незначительных физических нагрузках, частые респираторные заболевания, что косвенно свидетельствовало о значительном артериовенозном сбросе крови.

При пальпации грудной клетки во всех случаях отмечалось систолическое дрожание над областью сердца. У 14 (25,5%) больных пальпировалась увеличенная печень до 3-5 см в правом подреберье, что свидетельствовало о недостаточности кровообращения 2А-Б степени.

Аускультативная картина у всех пациентов характеризовалась наличием грубого систолического шума с эпицентром звучания в третьем-четвертом межреберье слева от грудины. В 5 (9,1%) случаях над легочной артерией выслушивался акцентированный 2 тон, что подтверждалось при ФКГ исследовании. При ЭКГ исследовании у всех больных электрическая ось сердца была отклонена влево с признаками гипертрофии левого желудочка.

Особенностью рентгенологической картины у 50 (90,9%) пациентов было усиление легочно-сосудистого рисунка за счет переполнения артериального русла малого круга кровообращения. В 5 (9,1%) случаях это было выражено в меньшей степени. В прямой проекции тень сердца найдена увеличенной в поперечнике. В косых проекциях отмечено увеличение его левых отделов. Кардиоторакальный индекс колебался от 55% до 67%, в среднем $61 \pm 2,4\%$, что говорит о выраженной кардиомегалии. КТИ более 60% выявлен у 39 (70,9%) пациентов.

При эхокардиографическом исследовании, проведенном у всех больных, определялась локализация фистулы ДМЖП, ее размеры и направление сброса крови (*Рисунок 1*), а также наличие и степень выраженности сопутствующей внутрисердечной патологии. Нужно отметить, что во всех случаях величина остаточных шунтов составляла не менее 5 мм в диаметре.

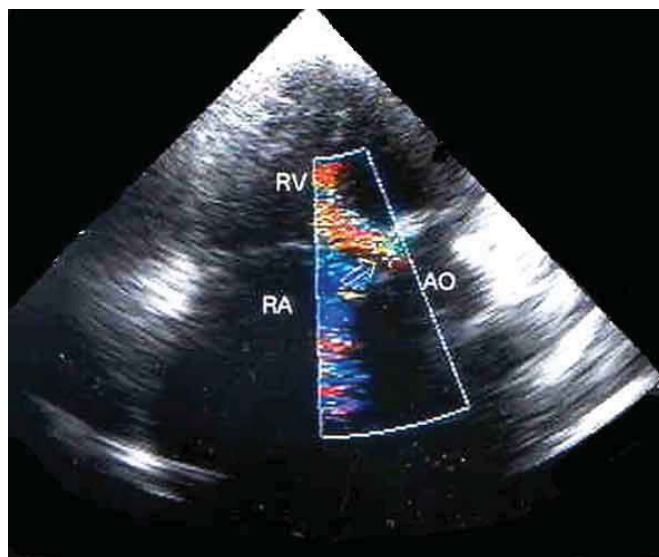


Рисунок 1. Доплер-эхокардиограмма больной К., 12 лет, с реканализацией ДМЖП, через 8 лет после пластики. Стрелкой показан турбулентный поток (теплых тонов) сброса из левого в правый желудочек по верхнему краю заплаты при субтрикуспидальном ДМЖП. Диаметр реканализации – 7,5 мм. Сокращения в тексте: LV – левый желудочек; RV – правый желудочек; LA – левое предсердие

Решающая роль при верификации диагноза и определении дальнейшей тактики принадлежала внутрисердечным методам исследования. Катетеризация полостей сердца и ангиокардиография производилась 37 (67,3%) больным. Показатели гемодинамики представлены в таблице 1.

Систолическое давление в легочной артерии варьировало от 20 мм рт. ст. до 72 мм рт. ст., в среднем 47 ± 18 мм рт. ст. Изменения показателей гемодинамики соответствовали легочной гипертензии 1 гемодинамической группы у 23 (62,2%) пациентов, легочной гипертензии 2 гемодинамической группы - у 9 (24,3%) и высокой легочной гипертензии 3А гемодинамической группы - у 5 (13,5%). Сброс более 50% выявлен у 14 (38,8%) больных.

Показатели гемодинамики у больных с реканализацией ДМЖП

Показатели гемодинамики	Колебание показателя	Среднее значение – $M \pm m$
Систолическое давление в аорте (мм рт. ст.)	81 - 132	109 ± 16
Среднее давление в аорте (мм рт. ст.)	53 - 106	84 ± 15
Систолическое давление в ЛА (мм рт. ст.)	20 - 72	47 ± 18
Среднее давление в ЛА (мм рт. ст.)	13 - 57	32 ± 15
Соотношение среднего давления в ЛА к среднему давлению в аорте (%)	16 - 76	38 ± 17
Сброс слева-направо (%)	30 - 74	53 ± 10

Ангиокардиографическое исследование позволило во всех случаях диагностировать реканализацию и остаточные ДМЖП и установить анатомические особенности патологии (Рисунок 2).

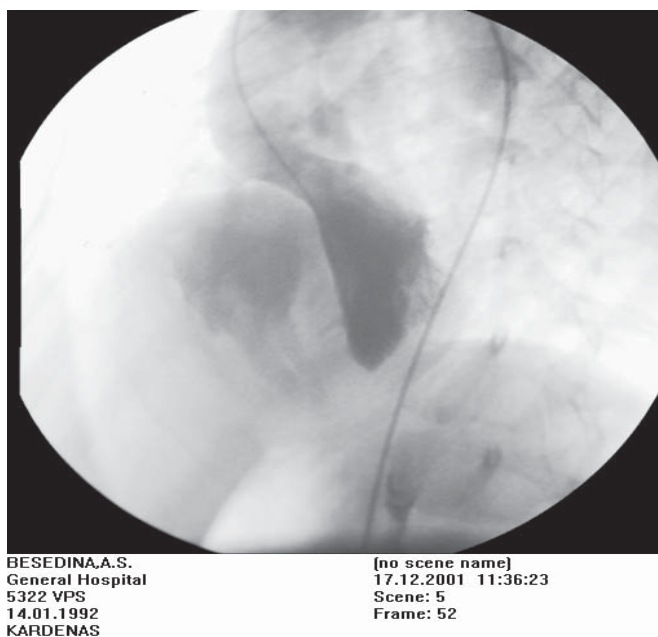


Рисунок 2. Левая вентрикулограмма в проекции «четырёх камер» у больного Р., 6 лет, с реканализацией изолированного ДМЖП через 2 года после его ушивания. Стрелкой показан сброс контрастного вещества из левого в правый желудочек в области мембранозной перегородки

Таким образом, показанием к повторной операции были клинические признаки в сочетании с выраженными изменениями гемодинамики:

- Диаметр ДМЖП ≥ 5 мм – 55 (100%) случаев.
- Усиление легочного рисунка – 50 (90,9%) случаев.
- Кардиомегалия, КТИ $\geq 60\%$ - 39 (70,9%) случаев.
- Признаки высокой легочной гипертензии 2 – 3А гемодинамической группы – 14 (25,5%) случаев.
- НК 2А-Б степени – 14 (25,5%) случаев.
- Острая сердечная недостаточность сразу после первичной операции – 2 (3,6%) случая.
- Синегнойный сепсис – 1 (1,8%) случай.

Как видно из вышеизложенного, размеры остаточного дефекта у всех больных были более 5 мм и реканализация обнаружена у 54 (98,2%) пациентов в первые сутки после операции. В литературе описано много случаев обнаружения рещунтирования ДМЖП сразу же после первой операции при помощи чрезпищеводной эхокардиографии [16, 21]. Только в одном исследовании даны конкретные рекомендации по показаниям к повторному подключению ИК

при реканализации ДМЖП. S.G.Yang с соавт. (2000) рекомендуют немедленно повторно закрыть остаточные дефекты ≥ 4 мм, считая, что такие фистулы отрицательно сказываются на течении послеоперационного периода. Фистулы ≤ 3 мм практически не влияют на гемодинамику и авторы рекомендуют динамическое наблюдение за такими пациентами. Применение данного подхода у наших больных позволило бы наверное сразу же обнаружить реканализацию и скорректировать её повторным подключением ИК, что избавило бы их от тяжелого послеоперационного течения и необходимости повторной торакотомии в дальнейшем. Этот метод исследования необходимо внедрить в повседневной практике после операций на межжелудочковой перегородке.

Хирургическое лечение реканализации ДМЖП

По поводу реканализации ДМЖП повторно оперированы 55 больных (1 пациент включен с ятрогенным ДМЖП после иссечения подклапанного стеноза аорты). Первичные операции заключались в ушивании небольших дефектов в 19 (34,5%) случаях и пластики заплатой в остальных 35 (63,6%) случаях.

У всех пациентов доступ к сердцу при повторных операциях осуществлялся через срединную рестернотомию с иссечением старого рубца. В основном, рестернотомия и кардиолиз прошли без осложнений, только в 1 (1,8%) случае при вскрытии грудины были повреждены правый желудочек и поперечная вена, что потребовало экстренной канюляции и подключения искусственного кровообращения через бедренные сосуды, остановки кровотечения и дальнейшем кардиолизе в условиях ИК. У остальных больных, по принятой методике, канюлировались восходящая аорта и полые вены.

52 больным повторные операции проводились в условиях искусственного кровообращения, длительность которого колебалась от 33 до 230 минут, в среднем 85 ± 43 мин. Уровень гипотермии варьировал от 20 до 34°C в прямой кишке, в среднем 28 ± 3 °C. В 5 (9,1%) случаях, оперированных в основном в раннем периоде, повторные операции проводились на фибрилирующем сердце. У остальных 47 (85,5%) пациентов аорта пережималась на 17 – 92 минут, в среднем 44 ± 21 минут, с внутриаортальной фармакоолодовой кардиopleгией и наружным обложением сердца ледяной кашицей.

Для доступа к межжелудочковой перегородке у всех больных сначала выполнялась правая продольная атриотомия. Если при ревизии перегородки из предсердия не удавалось обнаружить реканализацию ДМЖП, вскрывался правый желудочек через старый разрез. У 19 (34,5%) пациентов устранить реканализацию удалось правопредсердным доступом, в остальных 33 (60%) случаях была выполнена правая вентрикулотомия.

Характер повторных оперативных вмешательств у больных после закрытия изолированных ДМЖП представлен в *таблице 2*.

Таблица 2

Характер повторных оперативных вмешательств у больных после закрытия изолированных ДМЖП

<i>Характер повторных вмешательств</i>	<i>Количество</i>
Ушивание фистул ДМЖП	32
Пластика фистул ДМЖП дополнительной заплатой	21
Закрытие фистул ДМЖП окклюдером	3
Иссечение заплаты, повторная пластика ДМЖП	2
Иссечение стеноза легочной артерии	14
Пластика трикуспидального клапана	7
Протезирование трикуспидального клапана	5
Протезирование аортального клапана	3
Пластика выводного отдела правого желудочка	6
Трансаннулярная пластика моностворкой	1
Пластика реканализации ДМЖП	1

Как видно из таблицы, ушивание фистул ДМЖП 1 – 4 «П» -образными швами на прокладках, произведено 32 (58,2%) пациентам. Их размер колебался от 5 мм до щелевидных дефектов 10 X 6 мм. Повторное ушивание произведено 11 больным, ушивание после пластики ДМЖП 17 больным (рисунок 3) и ушивание добавочных трабекулярных дефектов, не обнаруженных при первой операции, у 4 больных. В 1 случае, после пластики субтрикуспидального ДМЖП, ушивание добавочного дефекта в трабекулярной части, сочеталось с пластикой большой субтрикуспидальной фистулы рядом с заплатой.

У 21 (38,2%) пациентов большой размер реканализации, от 10 мм до 20 мм в диаметре, потребовал пластики фистул ДМЖП дополнительной заплатой, фиксированной 7 – 11 «П» -образными швами на прокладках. В 7 случаях заплата была фиксирована отдельными швами к краю дефекта и непрерывным швом к старой заплате (рис.3). Большие фистулы при реканализации ДМЖП возникли в основном после первичной пластики дефекта и только в 3 (5,4%) случаях после неоправданного ушивания большого ДМЖП.

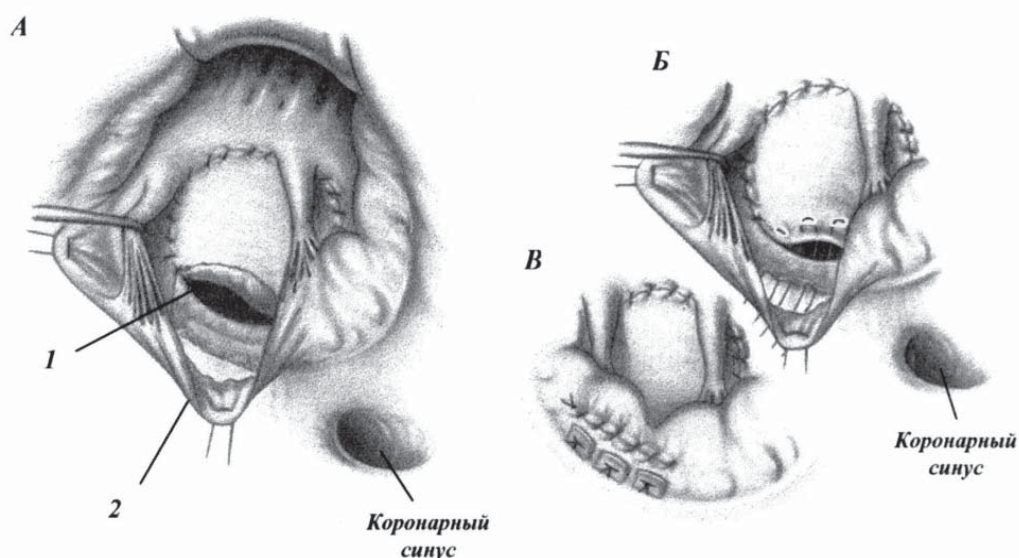


Рисунок 3. Ушивание остаточной фистулы ДМЖП под септальной створкой трикуспидального клапана после пластики. А – общий вид реканализации ДМЖП. Б, В – этапы операции. 1 – реканализация ДМЖП. 2 – септальная створка трикуспидального клапана

В 2 (11,8%) случаях повторная операция заключалась в иссечении старой заплаты и повторной пластики ДМЖП. В первом случае, реоперация произведена через 6 дней после первичной операции, из-за значительного прорезывания швов почти на 2/3 от периметра дефекта. Во втором случае, повторная операция произведена через 2 месяца на высоте инфекционного синегнойного сепсиса. Наложённая ранее синтетическая заплата, покрытая студенистыми рыхлыми массами, которая держалась только наполовину дефекта, была полностью удалена вместе с прокладками. Иссечены нежизнеспособные ткани с остатками шовного материала, затем межжелудочковая перегородка обработана 3% раствором муравьиной кислоты, 5% раствором йода, после чего промывалась большим объемом физиологического раствора с отсасыванием последнего наружу. Затем выполнена повторная пластика дефекта заплатой из ксеноперикарда, фиксированной непрерывным проленовым швом 4.0 – 16. Во всех остальных случаях материалом для повторной пластики ДМЖП была синтетическая заплата.

3 больным за последние два года удалось герметично закрыть фистулы ДМЖП окклюдерами Amplatzer, что позволило избежать реторакотомии и искусственного кровообращения.

Если учитывать место расположения фистул ДМЖП, то, в основном, преобладала перимембранозная часть межжелудочковой перегородки около септальной створки трикуспидального клапана – 33 (60%) случаев. Нужно отметить, что у 7 (12,7%) из них, реканализация имела характер левожелудочково-правопредсердного сообщения. У 18 (32,7%) пациентов фистулы

располагались в подаортальной части и еще у 4 (7,3%) больных остаточные дефекты были в трабекулярной перегородке.

Анализируя интраоперационные данные, можно сделать выводы о причине развития реканализации ДМЖП:

- Большая реканализация или неполное закрытие ДМЖП после пластики – 20 случаев.
- Небольшая реканализация или неполное закрытие ДМЖП после пластики – 12 случаев.
- Неполное ушивание или реканализация маленьких ДМЖП – 19 случаев.
- Недиагностированные множественные ДМЖП – 4 случая.
- Ушивание большого ДМЖП – 3 случая.
- Ятрогенный ДМЖП после избыточного иссечения подклапанного стеноза аорты – 1 случай.
- Отторжение заплаты на фоне синегнойного сепсиса - 1 случай.

Причины возникновения реканализации ДМЖП довольно разнообразны. На частоту осложнения влияют локализация дефекта, характер его краев, наличие сопутствующих пороков, оперативная тактика (ушивание или пластическое закрытие) и др. факторы.

К реканализации средних дефектов может привести неправильно выбранная тактика ушивания вместо пластики ДМЖП. Еще в 1962 году Cooley D.A. с соавт. отметили, что ушить можно только трабекулярные дефекты диаметром не более 5–6 мм, во всех остальных случаях требуется пластика заплатай. В других работах размеры дефектов для ушивания немного увеличены до 8–10 мм [2]. Некоторые авторы прямо указывают, что при ушивании ДМЖП повторная операция потребовалась в 26 – 37% случаях, а при пластике заплатай в 6–15% [6, 24].

При обнаружении больших дефектов нельзя исключить ошибочный подбор маленькой заплаты при его пластике [12]. Чрезмерное натяжение по краям заплаты может приводить к отрыву её в наименее прочных местах с развитием реканализации. Авторы рекомендуют выкраивать заплату диаметром больше дефекта на 4–5 мм.

Пластика ДМЖП имеет ряд особенностей и может осложниться рещунтированием [4, 20]. Наиболее известными причинами остаточного сброса слева-направо на желудочковом уровне являются неполное закрытие или реканализация дефекта. Часто имеется глубокая борозда между мышечными трабекулами, которая может быть пропущена и привести к значительному остаточному сбросу после операции. Аналогичной причиной может быть щель в области соединения перегородки и септальной створки трикуспидального клапана, а также желание обойти проводящие пути при закрытии перимембранозного ДМЖП или когда дефект находится в непосредственной близости от трикуспидального клапана. Неполное закрытие может наблюдаться также при разрыве непрерывного шва или прорезывании отдельных швов проведенных через мышечную перегородку. Причиной этого может быть развитие ишемического некроза, если шов сильно завязан, в случае повреждения септальной ветви коронарной артерии в результате мышечной резекции или наложения глубокого шва [20].

Остаточный сброс может быть следствием множественных ДМЖП, не диагностированных до операции или пропущенных во время операции [22]. Сложность анатомии множественных дефектов является причиной того, что в 9–26% случаях остаточные ДМЖП требуют повторной операции [15, 18]. Большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее «опасной» зоной в плане нераспознанных остаточных дефектов является именно трабекулярная часть межжелудочковой перегородки [5, 9, 10, 14, 18]. Частота его встречаемости в этой зоне составляет 50–60%. Реже наблюдаются остаточные ДМЖП в мембранозной (20–30%), в приточной (4–6%) и инфундибулярной (1–2%) части межжелудочковой перегородки.

С другой стороны в литературе есть сообщения о небольших остаточных трабекулярных дефектах найденных в послеоперационном периоде и из-за малых размеров не требующих повторного вмешательства. Так, F.Seddio с соавт. (1999) сообщают о 16 (35,6%) пациентах из 45 оперированных с остаточными маленькими трабекулярными дефектами (1–2 мм), выявленных при доплер-эхокардиографии, которые практически не давали гемодинамических изменений и соответственно не требовали повторного вмешательства.

Одним из факторов риска в раннем и позднем послеоперационном периоде остается высокая легочная гипертензия [1, 13, 14]. Большинство повторно оперированных больных имели разной степени выраженности легочную гипертензию в зависимости от величины остаточного отверстия [2, 11].

Дополнительно в 7 случаях при расширенном фиброзном кольце трикуспидального клапана водная проба показала наличие регургитации, поэтому операция была дополнена шовной аннулопластикой по Бойду. Повторные водные пробы показали удовлетворительную замыкательную функцию клапана. У 5 больных закрытие больших ДМЖП синтетической заплатой привело к тотальной недостаточности трикуспидального клапана. Это связано с тем, что септальная створка была полностью деформирована и припаяна к старой заплате. Причина развития такой выраженной недостаточности явилось неправильное наложение швов за тело, а не за основание, септальной створки (рисунки 4), что привело к ее деформации и отрыву с образованием левожелудочково-правопредсердного сообщения. Учитывая широкие фиброзные кольца от 40 до 64 мм, этим пациентам произведено иссечение трехстворчатого клапана и протезирование биологическим протезом «Бионикс».

В 1 случае 4-летнему мальчику в другом лечебном учреждении в условиях гипотермии, доступом из правого предсердия, был ушит небольшой ДМЖП. Сразу после операции развивалась реканализация ДМЖП и тотальная недостаточность аортального клапана. Через 2 года при повторной операции небольшая реканализация до 5 мм ушита 1 швом на прокладках доступом из правого желудочка. При ревизии аортального клапана обнаружена резкая деформация правой коронарной створки, которая попала в шов при первой операции. Левая коронарная и некоронарная створки утолщены, проваливались в полость левого желудочка. Створки иссечены и имплантирован механический протез St. Jude Medical № 23 фиксированный 15 П-образными швами. Причиной такого осложнения, несомненно, была неправильно выбранная тактика при первичной операции, когда хирург используя гипотермию спешил, не разобрался в анатомии дефекта и повредил правую коронарную створку швом, который также негерметично закрыл ДМЖП.

У 2 других больных аортальная недостаточность не была скорректирована при первичной коррекции, поэтому она прогрессировала и при повторной операции пришлось протезировать аортальный клапан механическими протезами «ЭМИКС».

Из других операций необходимо отметить иссечение инфундибулярного стеноза легочной артерии в 13 случаях (у 6 пациентов реоперация завершена пластикой выводного отдела правого желудочка ксеноперикардом). У 1 больной выраженный стеноз легочной артерии развился и на уровне легочного кольца, что потребовало трансаннулярной пластики заплатой с моностворкой №16. Еще у 1 больного дополнительно произведена пластика реканализированного дефекта межпредсердной перегородки после его ушивания в другом лечебном учреждении.

Непосредственные результаты. Летальный исход отмечен у 2 больных и был обусловлен острой сердечной недостаточностью на фоне высокой легочной гипертензией 3А гемодинамической группы, которая не снизилась после первичной коррекции. Таким образом госпитальная летальность составила 3,6%. По данным литературы она варьирует в пределах от 2% до 21%, а отдаленная смертность от 2% до 6% [1, 5, 14, 20].

Для остальных больных после повторных операций по поводу реканализации изолированных ДМЖП было характерно гладкое послеоперационное течение. Переход на самостоятельное дыхание и экстубация происходили, в основном, в 1 – 2 сутки, только у 2 пациентов на 3 сутки после реоперации. Перевод в отделение осуществлялся на 3 – 4 сутки. Признаки остаточной НК 2А степени были только в 1 случае, когда повторная операция проводилась на фоне синегнойного сепсиса. Курс антибактериальной терапии у нее продолжался 6 недель: монаспор – 100 мг/кг (84 г за 42 дня). После реоперации перелито еще 12 доз антисинегнойной плазмы, 1,5 л донорской крови, проведен курс лечения Т-активином. За весь послеоперационный период отмечался кратковременный подъем температуры на 21-е сутки, что было связано с лигатурным свищом. После удаления лигатуры с грудины нормализовалась температура, рана быстро зажила, явления недостаточности кровообращения исчезли.

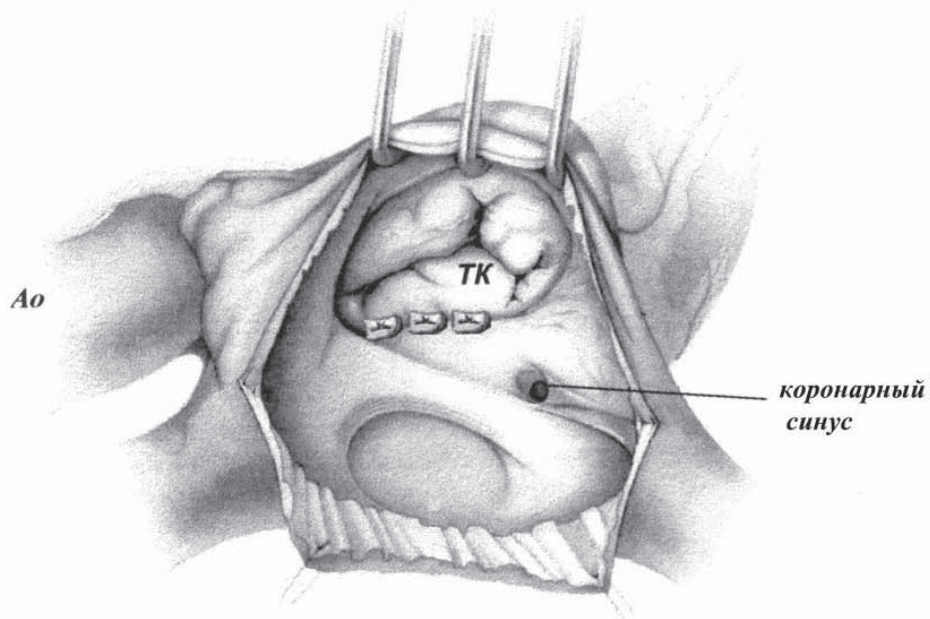
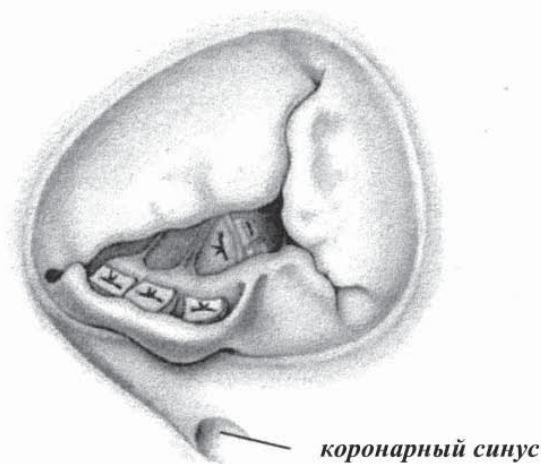


Схема правильной фиксации швов на основании септальной створки ТК при пластике ДМЖП. Ao- аорта, ТК- трикуспидальный клапан



Недостаточность ТК вызванная неправильной фиксацией швов за септальную створку.

Рисунок 4. Причина развития недостаточности трикуспидального клапана после пластики ДМЖП

Из других осложнений отмечено частичное нагноение раны в 2 (3,6%) случаях, потребовавшее наложения отсроченных вторичных швов, и полная поперечная блокада у 2 (3,6%) больных, что потребовало имплантации постоянного ЭКС. В 1 (1,8%) случае на весь послеоперационный период сохранилось трепетание предсердий и пациентка выписана домой на антиаритмических препаратах.

Длительность послеоперационного лечения колебалась от 3 до 60 суток, в среднем 14 ± 10 суток. Обследование перед выпиской показало полное отсутствие шумов в сердце у всех пациентов, что подтверждалось данными ФКГ и отсутствием сбросов слева-направо на межжелудочковой перегородке по данным ЭхоКГ, что говорит об эффективности повторного закрытия изолированных ДМЖП. Функция аортальных и трикуспидальных протезов не была нарушена.

Выводы

1. В подавляющем большинстве случаев (98,2%) реканализация ДМЖП возникает в первые сутки после операции и обусловлена хирургическими ошибками, допущенными при фиксации заплата или ушивания краев дефекта. Реканализация в отдаленном послеоперационном периоде связана с развитием послеоперационного инфекционного эндокардита.

2. При развитии реканализации в раннем послеоперационном периоде размерами 4-5 мм и более показана экстренная повторная коррекция оставшегося дефекта.

3. Показаниями к повторной операции в отдаленные сроки после первичной коррекции являются недостаточность кровообращения, кардиомегалия ($KTI \geq 60\%$), повышение давления в легочной артерии более 40 мм рт. ст. и сопутствующая клапанная патология, требующая хирургической коррекции.

4. Развитие в послеоперационном периоде инфекционного эндокардита требует интенсивного терапевтического лечения; при полной неэффективности антибактериальной терапии и нарастании симптомов недостаточности кровообращения показано оперативное лечение в активной стадии инфекционного эндокардита.

5. Повторные операции являются высокоэффективным методом хирургического лечения реканализации и остаточных ДМЖП и приводит к хорошим результатам фактически в 100% случаев.

Избранная литература

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А., *Сердечно-сосудистая хирургия*, Москва, Медицина, 1996.
2. Малиновский Н.Н., Константинов Б.А., *Повторные операции на сердце*. Москва, Медицина, 1980; 157.
3. Подзолков В.П., Бондарев Ю.И., Данилов Т.Ю., Бондаренко И.Э., Чебан В.Н. и др., *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2002; 4:24 – 30.
4. Подзолков В.П., Гаджиев А.А., Чебан В.Н. и др., *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2000; 1:8 – 14.
5. Подзолков В.П., Чебан В.Н., Гаджиев А.А. и др., *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 1996; 6:35 – 41.
6. Brunner L., *Thoraxchir*, 1972; 20(1):11 – 5.
7. Castaneda A.R., Sade R.M., Lamberti J. et al., *Surgery*, 1974; 76(5):1010 – 7.
8. Cooley D.A., Garrett H.E., Howard H.S., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1962; 4 (2):312 – 23.
9. Dobell A.R., Henry J.N., Murphy D.A., *Ann. Thorac. Surg*, 1972; 14(4):405 – 10.
10. Fishberger S.B., Bridges N.D., Keane J.F. et al., *Circulation*, 1993; 88 (Suppl. 2): 205 – 9.
11. Haneda K., Sato N., Togo T. et al., *Tohoku. J. Exp. Med*, 1994 ; 174(1) :41 – 9.
12. Hardin J.T., Muskett A.D., Canter C.E. et al., *Ann. Thorac. Surg*, 1992; 53(3): 397 – 401.
13. John S., Korula R., Jairaj P.S. et al., *Thorax*, 1983 ; 38(4):279 – 83.
14. Kirklin J.K., Castaneda A.R., Keane J.F. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 1980; 80(4): 483– 5.
15. Okubo M., Benson L.N., Nykanen D. et al., *Ann. Thorac. Surg*, 2001; 72(2):416 – 23.
16. Randolph G.R., Hagler D.J., Connolly H.M. et al., *J. Thorac. Cardiovasc Surg*, 2002; 124(6):1176 - 82.
17. Roussin R., Serraf A., Bruniaux A. et al., *Arch. Mal. Coeur Vaiss*, 1996; 89(5): 571 – 7.

18. Seddio F., Reddy V.M., McElhinney D.B. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 1999; 117(1):134 – 40.
19. Serraf A., Lacour-Gayet F., Bruniaux J. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 1992; 103(3): 433 – 7.
20. Stark J., Pacifico A.D., *Reoperations in cardiac surgery*. Springer – Verlag New York Heidelberg, 1989; 161 – 85.
21. Stevenson J.G., Sorensen G.K., Gartman D.M. et al., *J. Am. Soc. Echocardiogr*, 1993; 6(4):356 – 65.
22. Van Praagh S., Mayer J.E., Berman N.B. et al., *Ann. Thorac. Surg*, 2002; 73(1): 48 – 56.
23. Yang S.G., Novello R., Nicolson S. et al., *Echocardiography*, 2000; 17(7):681– 4.
24. Yeager S.B., Freed M.D., Keane J.F. et al., *J. Am. Coll. Cardiol*, 1984; 3(5):1269 – 76.

Резюме

В отделении хирургического лечения врожденных пороков сердца детей старшего возраста НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН к 2006 году было выполнено 55 повторных операций по поводу реканализации и остаточных дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Изолированный ДМЖП первично закрывали у 37 (67,3%) больных, у 14 (25,5%) ДМЖП сочетался со стенозом легочной артерии, у 2 (3,6%) с открытым артериальным протоком (ОАП) и у 1 (1,8%) с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП). Один (1,8%) пациент первичную операцию перенес по поводу подклапанного стеноза аорты с образованием ятрогенного ДМЖП.

Интервал между радикальной коррекцией порока и повторной операциях колебался от 1 дня до 33 лет, в среднем $7,8 \pm 7,1$ лет. В сроки до 1 года после первичной операции реоперированы 9 (16,4%) больных, остальные 46 (83,6%) - в сроки более 1 года.

Показаниями к повторной операции были: диаметр ДМЖП ≥ 5 мм – 55 (100%) случаев; усиление легочного рисунка – 50 (90,9%) случаев; кардиомегалия, кардиоторакальный индекс (КТИ) $\geq 60\%$ - 39 (70,9%) случаев; признаки высокой легочной гипертензии 2 – 3А гемодинамической группы – 14 (25,5%) случаев; сброс $\geq 50\%$ - 14 (25,5%) случаев; НК 2А-Б степени – 14 (25,5%) случаев; острая сердечная недостаточность сразу после первичной операции – 2 (3,6%) случая; синегнойный сепсис – 1 (1,8%) случай. Госпитальная летальность составила 3,6%.

Rezumat

La debutul anului 2006 au fost efectuate 55 de operații repetate în recanalizarea și defectele reziduale ale septului interventricular.

Indicații pentru intervenție chirurgicală repetată erau: diametrul defectului septal ventricular ≥ 5 mm (în toate 55 de cazuri), suprasolicitarea desenului pulmonar – 50 (90,0%) cazuri; cardiomegalia cu indicele cardiotoracic $\geq 60\%$ - 39 (70,9%) cazuri; semne de hipertensiune pulmonară avansată, stadiul 2-3A – 14 (25,5%) cazuri; șuntarea cu volum $\geq 50\%$ - 14 (25,5%) cazuri, insuficiența circulatorie, stadiul 2A-B – 14 (25,5%) cazuri; insuficiența cardiacă acută declanșată imediat după operația primară – 2 (3,6%) cazuri; stare septică cu ps. aueroginosoe - 1 (1,8%) cazuri. Letalitatea spitalicească a constituit 3,6%.

Summary

In the department of surgical correction of congenital heart diseases of elder age children in the Centre of Cardiovascular Surgery named after “A. Baculev” of Russian Federation by 2006 55 repeated operations on recanalization of VSD have been performed. The indications for repeated operation were: the diameter of VSD ≥ 5 mm - 55 (100%) cases; the intensification of pulmonary picture – 50 (91%) cases; cardiomegaly, cardiothoracic index $\geq 60\%$ -39 (70,9%) cases; symptoms of high pulmonary hypertension -2-3A of hemodynamical group – 14 (25,5%) cases; drainage $\geq 50\%$ - 14 (25,5%) cases; severe cardiac insufficiency immediately after primary operation -2 (3,6%) cases, pioceanic bacilla sepsis -1 (1,8%) cases, Hospital lethality constituted 3,6%.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

**Олег Репин, доктор медицинских наук, Ливиу Манюк, Василий Корча,
Панфилий Стрымбопол, Оксана Малыга, Анатол Чуботару, доктор-хабилитат
медицинских наук, Центр хирургии сердца**

Тетрада Фалло является самым частым цианотическим врожденным пороком сердца (ВПС). Частота возникновения Тетрады Фалло (ТФ) составляет от 3 до 6 случаев на 10 тыс. рождений или 5-7% всех врожденных пороков сердца. Впервые ТФ была описана в XVII веке. Заболевание названо по имени французского врача Этьена-Луи Артура Фалло, который в 1888 году выделил и подробно описал 4 основных патологических признака этой аномалии [30].

В основе формирования сердца при Тетраде Фалло лежит ротация артериального конуса против часовой стрелки [15] (Рисунок 1) приводящее к:

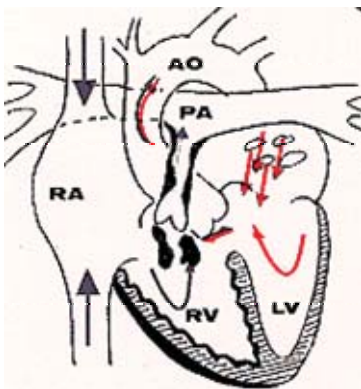


Рисунок 1. Тетрада Фалло

1. Сужению выносящего тракта правого желудочка [обычно инфундибулярный и/или клапанный стеноз легочной артерии (ЛА)].
2. Дефекту межжелудочковой перегородки (ДМЖП), обычно большой, субаортальный, перимембранозный и нерестриктивный.
3. Гипертрофии правого желудочка (ПЖ), обычно концентрической.
4. Декстропозиция (более 5%) аорты (аорта «верхом сидит» на ДМЖП).

Нередко имеются: правосторонняя дуга аорты, различная степень гипоплазии легочных артерий. Другие аномалии, встречающиеся вместе с ТФ: двухстворчатый клапан ЛА (58%), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) или открытое овальное окно (до 78%), дополнительные ДМЖП (3-15%), аномалии коронарных артерий (3-5%), общий открытый атриовентрикулярный канал (3-8%) [15, 17]. Менее частые: дополнительная верхняя полая вена, аномальное устье или атрезия одной из легочных артерий. Важным является вариант сочетания ТФ с атрезией легочной артерии, также обозначаемый как атрезия легочного ствола с ДМЖП [15, 30].

Из четырех компонентов Тетрады Фалло патофизиологическое значение имеют лишь стеноз выводного тракта правого желудочка и ДМЖП. Наличие дефекта ведет к уравниванию давления в правом и левом желудочках. Величина сброса справа налево в первую очередь зависит от степени сужения выводного тракта правого желудочка (ВОПЖ). Размеры ДМЖП имеют второстепенное значение, т.к. его диаметр в основном равен диаметру устья аорты. Основные проявления отражают гипоксемию, тяжесть которой зависит от степени стеноза выводного отдела правого желудочка. К ним относятся: цианоз, одышечно-цианотические приступы, одышка при напряжении (дети часто принимают вынужденное положение, сидя на корточках). Приступы тяжелой гипоксемии проявляются раздражительностью, резкой одышкой и усилением цианоза, наблюдаются обмороки (часто носят пароксизмальный характер и могут закончиться смертью). Строгой зависимости их от степени стеноза выводного отдела правого желудочка не существует.

Цианоз у ребенка с ТФ проявляется вскоре после рождения. При атрезии легочного ствола интенсивный цианоз появляется практически сразу, как только закрывается артериальный проток и сохраняется до возникновения достаточного количества бронхопультмональных кол-

латералей. Когда же между ПЖ и легочным стволом сообщение имеется, то степень цианоза и время его появления зависят от выраженности стеноза ЛА (то есть от адекватности легочного кровотока).

Без хирургической коррекции выживаемость составляет 66% в 1 год, 40% - в 3, 11% - в 20 лет, 6% в 30 и 3% в 40 лет [2, 15, 29].

Материал и методы. В отделении ВПС с 1991 по настоящее время были выполнены 182 операции по поводу Тетрады Фалло – 61 паллиативная операция и 121 радикальная коррекция порока. Всем больным были выполнены стандартные клинические исследования, ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости ангиокардиография, зондирование полостей сердца.

Показанием к проведению ангиокардиографии служили:

- гипоплазия ветвей легочной артерии;
- гипоплазия левого желудочка;
- подозрение на наличие сопутствующих ВПС;
- выявление аномальных коронарных артерий;
- наличие ранее наложенных анастомозов;
- выявление больших аорто-легочных коллатералей.

Из общего числа больных, которым была выполнена радикальная коррекция, 43 были прооперированы после ранее наложенных анастомозов, причем у 2 пациентов были выполнены 2 паллиативные операции, а у одного – 3 в связи с неблагоприятной анатомией легочной артерии. Всем больным, за исключением 1- выполнялись модифицированные анастомозы Блелока-Тауссиг из лево-, правосторонней торакотомии, стернотомии. В одном случае был наложен кондуит между правым желудочком и легочной артерией.

Показанием к наложению паллиативного анастомоза явились:

- гипоплазия ветвей легочной артерии;
- наличие других врожденных пороков сердца;
- маленький возраст и вес ребенка;
- одышечно-цианотические приступы;
- полицитемия с гемоглобином выше 180 г/л.

В последние годы нами были расширены показания к первичной радикальной коррекции.

Результаты. У 121 больного была произведена радикальная коррекция в возрасте от 8 месяцев до 42 лет (в среднем 8.82 года) (Таблица 1).

Таблица 1

Распределение по возрасту и полу

<i>Возраст</i>	<i>М</i>	<i>Ж</i>	<i>Всего</i>
0-5	20	18	38
6-10	29	17	46
11-18	17	14	31
Более 19	3	3	6
Всего	69	52	121

В этой группе больных встретились следующие сопутствующие аномалии (Таблица 2).

Таблица 2

Сопутствующие аномалии

<i>№</i>	<i>Патологии</i>	<i>Кол-во</i>	<i>%</i>
1	Открытое овальное окно, ДМПП	84	69
2	Паллиативные анастомозы	43	35.5
3	Открытый артериальный проток	4	3.3

4	Агрезия легочной артерии	4	3.3
5	Аномалия трехстворчатого клапана (ТК)	2	1.7
6	Инфекционный эндокардит ТК	2	1.7
7	Агенезия клапана ЛА	3	2.5
8	Агенезия ветви ЛА	1	0.8
9	Генетические аномалии (С-м Дауна, С-м DiGeorge)	4	3.3

Все больные были прооперированы в условиях искусственного кровообращения при гипотермии 21-25С, с 1995г. – 28-30С, шестеро пациентов были прооперированы в условиях нормотермической перфузии с постоянной кровяной кардиopleгией. У остальных пациентов до 1992 г. использовалась комбинированная фармако-холодовая кардиopleгия, с 1992 г. – кристаллоидно-кровяная кардиopleгия. Функционирующие анастомозы, ОАП перевязывались непосредственно перед началом ИК. В 2-х случаях для перевязки анастомоза и пластики соответствующей ветви производился циркуляторный арест. Коррекция сопутствующих дефектов производилась по окончании основного этапа.

Пластика ДМЖП производилась доступом через правую вентрикулотомию, либо, последние 9 лет, преимущественно через правое предсердие. В 5 случаях радикальная коррекция была произведена чрезпредсердно-чрезлегочным доступом. После проведения интраоперационных измерений, ревизии ВОПЖ принималось окончательное решение об объеме хирургического вмешательства, виде пластики ВОПЖ. Всем оперированным больным производилась инфундибулэктомия: через правую вентрикулотомию, правое предсердие, либо легочную артерию. Открытая комиссуротомия легочной артерии была произведена у 96 больных. Для пластики ВОПЖ использовались следующие методики (Таблица 3):

Таблица 3

Виды пластики ВОПЖ

№	Вид пластики	Кол-во	%
1	Заплата на выводной отдел правого желудочка	47	38.8
2	Трансанулярная заплатка	58	47.9
3	Ушивание вентрикулотомного разреза	6	4.96
4	Имплантация децеллюляризованного гомографта+моностворка	5	4.1
5	Чрезпредсердно-чрезлегочная коррекция	5	4.1

Следует отметить, что в одном случае децеллюляризованный гомографт использовался в качестве моностворки.

Трансанулярная заплатка у больных после ранее наложенного анастомоза использовалась в 45% случаев, а при первичной коррекции – в 52%. Соотношение давлений в правом желудочке и аорте после коррекции составил 0,53 в группе с трансанулярной заплаткой в сравнении с 0,45 в группах без рассечения кольца.

Общая летальность составила 20,6%, однако за последние 2 года летальность снизилась до 4,1%. Летальность у больных с первичной коррекцией ТФ составила 25,6%, после ранее наложенных анастомозов 11,63%.

Обсуждение. В настоящее время радикальная коррекция Тетрады Фалло выполняется с хорошими непосредственными и удовлетворительными отдаленными результатами. Послеоперационная летальность в большинстве серий составляет от 1 до 5% в зависимости от категорий оперируемых больных (при Тетраде Фалло со стенозом легочной артерии) [2,6,7,13,17,-28]. Естественная эволюция характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Медикаментозная терапия неэффективна. Использование бета-блокаторов у пациентов с одышечно-цианотическими приступами и простагландина E₁ у дуктозависимых боль-

ных дает кратковременный эффект, не улучшает выживаемость и оправдано только в качестве «мостика» к проведению хирургической коррекции [1, 8, 12].

Для достижения удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов при радикальной коррекции Тетрады Фалло существенным является сохранение насосной функции правого желудочка.

Факторами, которые могут негативно влиять на функцию ПЖ, являются:

- чрезмерная травматизация мышц ПЖ во время инфундибулэктомии;
- остаточные градиенты на уровне ВОПЖ;
- нарушения функции ПЖ, связанные с недостаточностью клапана легочной артерии или трехстворчатого клапана;
- остаточные шунты, отягощающие вышеназванные факторы.

Результаты также могут зависеть и от функции левого желудочка (ЛЖ):

- выраженная исходная гипоплазия ЛЖ;
- повреждение аномальных коронарных артерий;
- недостаточная защита миокарда;
- подаортальные стенозы вследствие неправильного позиционирования заплаты при выраженной декстропозиции аорты.

Для осуществления адекватной коррекции существенным является выбор доступа, который должен:

1. Обеспечить отличную экспозицию.
2. Предотвратить повреждение важных ветвей коронарных артерий.
3. Предотвратить чрезмерное рассечение мышц правого желудочка.

Этим критериям в полной мере отвечает чрезпредсердный доступ, который позволяет также производить инфундибулэктомию [3,24,26]. Для устранения стеноза легочной артерии были предложены различные методы, в частности: инфундибулэктомия - Lillihei, Varco (1954), Kirklin (1955), заплата на выводной отдел правого желудочка - Warden, Lillihei (1955), трансанулярная заплата – Kirklin (1959), кондуит между ПЖ и ЛА - Klinner, Zenker (1963), имплантация аортального гомографта в позицию легочной артерии - Ross, Sommerville (1966), транспредсердная коррекция ТФ - Hudspeth et al. (1963), Edmunds et al. (1976).

Несмотря на большое количество методик, большинство хирургов использует заплату на выводной отдел правого желудочка, с рассечением кольца легочной артерии или без. Необходимость использования трансанулярной заплаты составляет от 36% до 68% по данным различных авторов [9, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 26]. В нашей серии больных трансанулярная заплата была использована в 48,9% случаев. Согласно данным A.Boening [2], C.Knott-Craig [16], M.Uva [28], использование трансанулярной заплаты не влияет существенно на непосредственные результаты радикальной коррекции ТФ, однако в отдаленные сроки после операции приводит к существенной заболеваемости, необходимости реинтервенции [11,14,16,22]. По данным Kirklin [14], в течение 20 лет после операции около 7% больных с трансанулярной заплатой нуждаются в реинтервенциях по поводу выраженной легочной регургитации, и их количество повышается до 20% при наличии существенных резидуальных стенозов легочной артерии.

Учитывая, что последнее время существенно расширены показания к протезированию клапана легочной артерии при ее недостаточности, следует признать, что сохранение запирающей функции клапана ЛА является существенной проблемой. По мнению M.Elliot, M.de Leval [10] показаниями к использованию клапанносодержащих кондуитов являются:

- периферические легочные стенозы или малый диаметр ЛА;
- аномалии передней нисходящей артерии;
- выраженная недостаточность клапана ЛА после коррекции;
- остаточные легочные стенозы;
- коррекция при единственной легочной артерии.

Использование клапанносодержащих кондуитов представляет собой наиболее полное восстановление структуры и функции правого желудочка и его выводного отдела, которое мо-

жет быть достигнуто [6, 31]. Однако, использование ксенобиологических протезов, особенно у детей, приводит к их быстрой дегенерации и необходимости реопераций [27, 31]. Лучшие отдаленные результаты были получены при использовании гомографтов, и особенно, после внедрения в 80-х гг. легочных гомографтов вместо аортальных [27]. Использование их в ортотопической (вместо экстраанатомической) позиции также улучшило отдаленные результаты [6, 27]. Stark [27] показал, что иммунный ответ после имплантации гомографтов приводит к более быстрой дегенерации их при повторных имплантациях. Использование децеллюляризации позволит существенно улучшить отдаленные результаты в этой категории больных [4, 5]. При первичных радикальных коррекциях мы использовали кондуиты из децеллюляризованных легочных гомографтов у 4 больных, причем, у 2 из них наблюдался синдром агенезии створок легочной артерии. В одном случае агенезии створок легочной артерии и 2-х атрезии легочной артерии, в начальном периоде накопления материала была использована трансанулярная заплатка, что можно признать ошибочным в настоящее время.

По данным G.Norgard [23], остаточные градиенты на легочной артерии в отдаленные сроки после операции более благоприятны для функции правого желудочка, чем легочная регургитация. В исследовании Kaushal et al. [13] даже достаточно высокие «динамические» градиенты (до 78 мм рт. ст.) и соотношением ПЖ\ЛЖ более 1,0 хорошо переносятся больными и регрессируют в послеоперационном периоде.

Следует отметить, в нашей группе из 61 больного, оперированных за последние 6 лет, из 7 пациентов погибших от сердечной недостаточности, соотношение ПЖ\ЛЖ более 1 отмечалось у 4. Всем им была наложена трансанулярная заплатка, несмотря на это, добиться адекватной реконструкции путей оттока из ПЖ не удалось.

По данным d'Udekem [9] трансанулярная заплатка, либо заплатка на ВОПЖ, одинаково являются факторами риска смерти либо реоперации в отдаленные, до 30 лет, сроки после операции. Ушивание ВОПЖ связано с лучшим прогнозом в отдаленные сроки после операции.

Остается актуальным вопрос выбора оптимального срока операции. Общепризнанным является проведение радикальной коррекции порока у пациентов старше 6 месяцев, при благоприятных анатомических предпосылках [7, 18, 20, 25, 28, 29].

Интересны данные естественного течения порока, приводимые Бокерией Л.А. и соавт. (2005г.): гипоплазия кольца легочной артерии у пациентов до 3 месяцев составила всего 17,4%, а старше 3 – 47,8% и была значительно выше у больных с двухстворчатым клапаном ЛА - 79%.

Открытым остается вопрос о тактике хирургического лечения у детей с одышечно-цианотическими приступами, либо атрезией клапана легочной артерии в возрасте менее 6 месяцев. Ведущие клиники успешно выполняют радикальную коррекцию в этой возрастной группе, однако подчеркивается важность опыта конкретной клиники, и в особенности в анестезиологическом пособии у детей раннего возраста [14, 15, 24]. Мы предпочитаем у детей раннего возраста, при наличии одышечно-цианотических приступов или выраженной гипоксемии, наложение первым этапом межсистемного анастомоза с последующей радикальной коррекцией в течение года.

Как было показано прижизненными исследованиями Jarmakani et al. и посмертными Lev et al. [9, 15], у больных с ТФ – нормальная функция левого желудочка, в то время как конечно-диастолический объем меньше возрастной нормы. Системно-легочный анастомоз играет разную роль в зависимости от времени функционирования и возраста пациента. У молодых пациентов наблюдается увеличение конечно-диастолического объема с нормальной насосной функцией и адекватным гипертрофическим ответом [1, 8, 12]. В старшей возрастной группе отмечается снижение контрактильности. Данные изменения более выражены у пациентов подвергшихся коррекции после длительного функционирования шунтов.

Сочетание хронической гипоксии с хронической объемной перегрузкой, вызванной паллиативной операцией, оказывает негативное влияние на контрактильную функцию левого желудочка [8, 22]. Это доказывает преимущества выполнения радикальной коррекции в раннем возрасте. В нашем наблюдении, летальность в группе больных, оперированных после ранее наложенных

анастомозов, была существенно ниже, чем после первичной радикальной коррекции, 11,63% и 25,6% соответственно, причем в 80% она была связана с кровотечениями из ложа анастомоза на начальных периодах накопления материала.

Заключение

В настоящее время, при выполнении радикальной коррекции ТФ, мы стремимся максимально уменьшить травму выводного отдела правого желудочка, а также максимально сохранить запирательную функцию клапана легочной артерии.

За последние 4 года были внедрены в клиническую практику:

- первичная имплантация гомографта в позицию легочной артерии (особенно у пациентов с атрезией легочной артерии и агенезией створок ЛА);
- чрезпредсердно-чрезлегочная коррекция ТФ;
- широкое использование куспоексии, (особенно при двухстворчатом клапане легочной артерии);
- минимализация разреза ВОПЖ при необходимости трансанулярной пластики.

Наложение первым этапом межсистемного анастомоза позволяет создать благоприятные анатомические условия, улучшить непосредственные результаты радикальной коррекции Тетрады Фалло.

Избранная литература

1. Amato J.J., Marbey M.L., Bush C. et al., *Systemic-pulmonary polytetrafluoroethylene shunts in palliative operations for congenital heart disease*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1988; 95:62-9.
2. Boening A., Scheewe J., Regensburger D., Fraund S. et al., *Correction of Tetralogy of Fallot: Does the Time Period of Surgery Influence the Outcome?* Thorac Cardiovasc Surg., 2001; 49:210-5.
3. Brizard C., Mas C., Sohn Y. et al., *Transatrial-transpulmonary Tetralogy of Fallot repair is effective in the presence of Normalous coronary arteries*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1998; 116: 770-9.
4. Cebotari S., Mertshing H., Kallenbach K., Kostin S., Repin O., Batrinac A., Kleczka C., Ciubotaru A., Haverich A., *Construction of Autologous Human Heart Valves Based on an Acclular Allograft Matrix*. Circulation, 2002; 106 :163-8.
5. Ciubotaru A., Cebotari S., *A new method of Pulmonary Valve Preservation for Transannular Patch Repair of Tetralogy of Fallot*. The society for Heart Valve Disease Second Biennial Meeting, Paris, France, 2003; 386.
6. Clarke D.R., Bishop D.A., *Allograft degeneration in infant pulmonary valve allograft recipients*. Eur J Cardiothorac Surg., 1993; 7:365-70.
7. Cobanoglu A., Schultz J., *Total correction of Tetralogy of Fallot in the first year of life: late results*. Ann Thorac Surg., 2002; 74:133-8.
8. Cotrufo M., Arciprete P., Caianiello G. et al., *Right pulmonary artery development after modified Blalock-Taussig shunt in infants with pulmonary atresia, VSD and confluent pulmonary arteries*. Eur J Cardio-thorac Surg., 1989; 3:12-5.
9. d'Udekem Y., Ovaert C., Grandjean F., Gerin V. et al., *Tetralogy of Fallot. Transannular and Right Ventricular Patching Equally Affect Late Functional Status*. Circulation, 2000; 102 (suppl III): III-116-III-122).
10. Elliott M.J., de Leval M.R., Stark J., *Allografts in the treatment of absent pulmonary valve syndrom and complex tetralogy of Fallot; Cardiac Valve Allografts 1962-1987*. Proceedings of the symposium on current concepts on the use of aortic and pulmonary allografts for heart valve substitutes. Berlin (West) September 7-9, 1987; Darmstadt. New York.
11. Gatzoulis M.A., Balaji S., Webber S.A. et al., *Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of Tetralogy of Fallot: a multicentre study*. Lancet, 2000; 356:975-81.
12. Gazzanida A.B., Lamberti J.J., Siwers R.D. et al., *Arterial prosthesis of microporous expanded polytetrafluoroethylene for construction of aorta-pulmonary shunts*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1976; 72:357.

13. Kaushal S.K., Radhakrishanan S., Dagar S.K. et al., *Significant Intraoperative Right Ventricular Outflow Gradients After Repair for Tetralogy of Fallot: To Revise or Not to Revise?* *Ann Thorac Surg.*, 1999; 68:1705-13.
14. Kirklin J.K., Kirklin J.W., Blackstone E.H., *Effect of transannular patching on outcome after repair of tetralogy of Fallot.* *Ann Thorac Surg.*, 1989; 48:783-91.
15. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG., *Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications.* Churchill Livingstone, 1993.
16. Knott-Craig C.J., Elkins R.C., Lane M. et al., *A 26-Year Experience With Surgical Management of Tetralogy of Fallot: Rise Analysis for Mortality or Late Reintervention.* *Ann Thorac Surg.*, 1998; 66:506-11.
17. Kurosawa H., Morita K., Yamagishi et al., *Conotruncal repair for tetralogy of Fallot: midterm results.* *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1998; 115:351-60.
18. Lee L.R., Kim J.S., Lim H.G., Hwang H.Y., Kim Y.J., Rho J.R., Ahn C., *Complete repair of tetralogy of Fallot in infancy.* *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2004; 3:470-4.
19. Miyamura H., Eguchi S., Asanok., *Long-Term results of the intracardiac repair of Tetralogy of Fallot: a follow up study conducted over more than 20 years on 100 consecutive operative survivors.* *Surg Today*, 1993; 23(12):1049-52.
20. Munkhammar P., Cullen S., Jogi P. et al., *Early Age at Repair Prevents Restrictive Right Ventricular (RV) Physiology After Surgery for Tetralogy of Fallot (TOF). Diastolic RV Function After TOF Repair in Infancy.* *J Am Coll Cardiol.*, 1998: 1083-7.
21. Murphy J.G. Gersh B.J., Mair D.D. et al., *Long-Term outcome in patients undergoing surgical repair of Tetralogy of Fallot.* *N Engl J Med.*, 1993; 329:593-9.
22. Nollert G., Fishlein T., Bohmer Ch. et al., *Long-Term Results of Total Repair of Tetralogy of Fallot in Adulthood: 35 years Follow-up in 104 Patients Corrected at the Age of 18 or Older.* *Thorac Cardiovasc Surg.*, 1997; 45:178-81.
23. Norgard G., Gatzoulis M.A., Josen M. et al., *Does restrictive right ventricular physiology in the early postoperative period predict subsequent right ventricular restriction after repair Tetralogy of Fallot.* *Heart*, 1998; 79:481-4.
24. Pacifico A.D., Sand M.E., Bargerion L.M., Colvin E.C., *Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot.* *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1987; 93: 919-24.
25. Pozzi M., Trivedi D.B., Kitchiner D. et al., *Tetralogy of Fallot what operation, at which age.* *Eur J of Cardio-thoracic Surg.*, 2000; 17:631-6.
26. Rao V., Kadletz M., Hornberger L.K. et al., *Preservation of the Pulmonary Valve Complex in Tetralogy of Fallot: How Small Is Too Small?* *Ann Thorac Surg.*, 2000; 69:176-80.
27. Stark J., Bull C., Stajevic M. et al., *Fate of subpulmonary homograft conduits: determinants of late homograft failure.* *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1998; 115:506-16.
28. Uva M.S., Lacour-Gayet F., Komiya T. et al., *Surgery for tetralogy of Fallot at less than six month of age.* *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1994; 107:1291-300.
29. Van Arsdell G., Maharaj S., Tom J., *What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot?* *Circulation*, 2000; 102(supl III):123-9.
30. VanPraagh R., *Etienne-Louis Arthur Fallot and his tetralogy: a new translation of Fallot's summary and a modern reassessment of this anomaly.* *Eur J Cardio-thorac Surg.*, 1989; 3:381-6.
31. Yankah A.C., Lange P.E., Sievers H.H. et al., *Late results of valve xenograft conduits between the right ventricle and the pulmonary arteries in patients with pulmonary atresia and extreme tetralogy of Fallot.* *Thorac Cardiovasc Surgeon*, 1984; 32:250-2.

Rezumat

În secția chirurgie MCC din anul 1991 până în prezent au fost operați 182 de pacienți cu Tetralogia Fallot (la 61 s-a efectuat operația paliativă și la 121 corecția radicală). Letalitatea postoperatorie – 20,6%, cu micșorarea ei ulterioară în ultimii 2 ani până la 4,1%.

În acest grup de pacienți letalitatea postoperatorie n-a fost determinată de folosirea plastiei transanulare cu petec.

S-au practicat 5 tipuri de plastie a tractului de ejecție a ventriculului drept. Un rezultat funcțional favorabil a fost obținut la pacienții cu implantarea homogrefei și suturarea tractului de ejecție a ventriculului drept. O regurgitare mărită la artera pulmonară s-a observat la pacienții cu plastie transanulară cu petec, ceea ce prezintă un factor de risc pentru operația repetată.

Summary

In the department of congenital heart disease from 1991 till now were operated on 182 patients with tetralogy of Fallot (61 palliations and 121 – complete repair). The postoperative mortality was 20.6%, but last 2 years – 4.1%. There was not difference between patients with or without transannular patch. According to the type of plasty of right ventricle outlet tract patients were divided into five groups.

The best functional result was achieved in the group with implantation of homograft. The most important pulmonary insufficiency was in the group with transatrial patch, which was the risk factor for reoperation in the long-term period.

ANGIOPLASTIA CU BALON A STENOZELOR VALVULARE PULMONARE

Vasile Sîrbu, Ilona Cucu, Liviu Maniuc, Oleg Repin, dr. în medicină, Vasile Corcea, Oxana Malîga, Anatol Ciubotaru, dr. h. în medicină, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Cateterismul intervențional ca metodă de tratament în malformațiile cardiace congenitale (MCC) a cunoscut o dezvoltare optimă din anul 1966, când Rashkind a introdus pentru prima dată septostomia atrială cu balon [1]. În majoritatea laboratoarelor de cateterism 1/2 din toate intervențiile efectuate au caracter de tratament definitiv sau paliativ, devenind un instrument extrem de important în tratamentul patologiei cardiace. În favoarea celor menționate vorbește și faptul că unele patologii ca stenoza izolată valvei AP, iar în cazurile selectate stenoza reumatică de valvă mitrală și stenoza congenitală valvei aortice, la moment își au rezolvarea strict miniinvazivă, fără a necesita circulația extracorporală și sternotomia. Ghidurile de tratament intervențional, reprezentând consensul de opinii american, au fost publicate de către Consiliul American al Patologiei Cardiovasculare la Copii [2]. Stenoza congenitală valvulară, izolată de artera pulmonară (AP), a fost descrisă pentru prima dată de către R.Brock în anul 1948. Această stenoză se caracterizează prin fuziunea pe comisuri a cuspelor valvei AP, ce împiedică fluxul sangvin din ventriculul drept spre AP (*fig. 1*). Ea se întâlnește în 9-12% din MCC, iar în asociere cu alte vicii cardiace o găsim în 35% cazuri.

Angioplastia cu balon, descrisă de Semb și colab. în 1979[3], a fost efectuată pentru prima oară de către J.Kan în 1982 [4], când în timpul cateterismului cardiac la un pacient de 3 luni a rupt fuziunea valvei AP pe comisuri cu ajutorul balonașului de la vârful cateterului diagnostic Berman, reușind o scădere a gradientului presional cu 30 mmHg. Perfecționarea ingineriei materialelor compozite, a cunoștințelor despre fiziologia MCC și a manevrelor intervenționale a dus la o revoluție în tratamentul patologiei cardiace cu deplasarea centrului de greutate spre metodele miniinvazive de tratament al adulților și copiilor, oferind posibilitatea tratamentului modern chiar și la neonatali, fără ai supune unui risc major [5].

Ca indicații pentru angioplastia cu balon se ia stenoza valvei AP (depistată ECHO), ce formează o viteză a fluxului transvalvular de 4 m/s, aspectul valvei fisurat cu deschidere în „dom”, formarea gradientului estimat de la 50 mmHg, combinația semnelor clinice (fatigabilitate, dispnee) și instrumentale (hipertrofia VD depistată la examinarea ECG și ECHO).

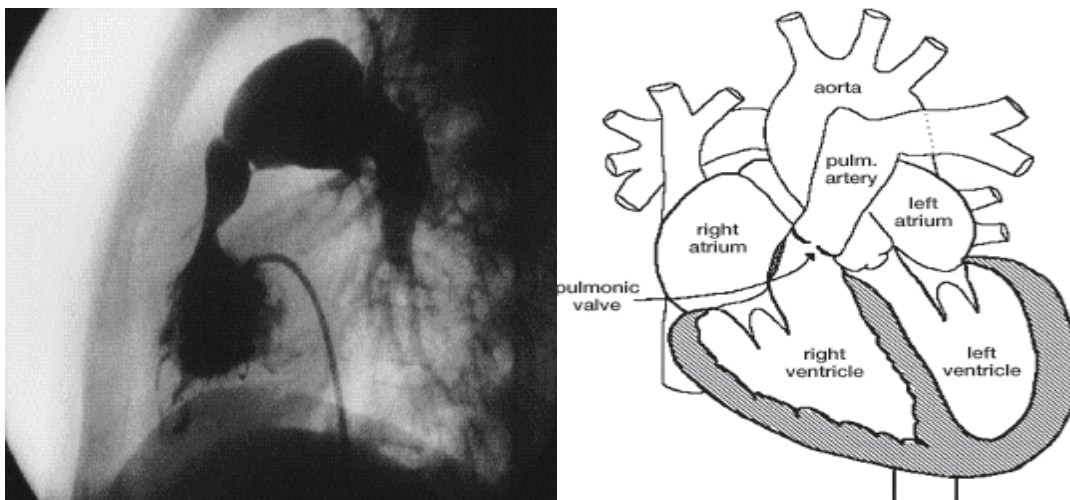


Figura 1. Introducerea substanței de contrast în ventriculul drept pentru diagnosticul stenozei valvulare de AP și reprezentarea grafică

În majoritatea cazurilor intervenția se efectuează în condițiile unei sedări ușoare a pacientului și anesteziei locale. Abordul vascular este prin vena femurală sau prin cea jugulară. Unii autori au publicat date privind efectuarea angioplastiei cu balon prin acces jugular în cazul în care abordul femural nu era posibil (tromboza venei iliace sau hipoplazia venei cave inferioare). Conform acestor publicații, cateterismul arterei pulmonare prin v. jugulară este mai puțin laborios. Există, de asemenea, rapoartări despre folosirea cu succes a v. ombilicale [6]. Pacienților neonatali cu stenoza critică de AP li se administrează infuzie continuă de prostaglandina E1 pentru menținerea patenței canalului arterial. Pentru efectuarea procedurii se folosește anestezie generală cu intubație nazotraheală [7]. Rezultatele favorabile ale trialurilor efectuate pe loturi mari de pacienți, publicate într-o serie de articole, demonstrează eficacitatea înaltă și riscul limitat al procedurii atât la adulți, cât și la copiii neonatali. Autorii menționează despre o lipsă de reintervenție la 10 ani de 83% și la 15 ani de 77% [8, 9, 10].

Rezultatele studiului realizat de Yael Garty pe un lot de 150 de pacienți cu stenoza valvulară de AP au demonstrat creșterea structurilor inimii drepte postintervențional la pacienți, care ating cu timpul dimensiunile standarde conform nomogramelor. Acest lucru a fost confirmat prin creșterea diametrului inelului valvei AP și valvei tricuspide, măsurate prin ECHO [10]. Un aspect important este remodelarea pozitivă a trunchiului AP după înlăturarea loviturii hidro dinamice cauzate de jetul sangvin ce trece prin stenoza valvulară excentrică, fapt care duce la prevenirea sau remodelarea așa-numitelor anevrisme de presiune joasă a trunchiului AP [11]. Eșecul procedurii întâlnit în 3-5% cazuri este cauzat de factorii de risc elucidați de către investigatorii Registrului internațional VACA în anul 1994 pe un lot de 533 de pacienți rezolvați, perioada de supraveghere fiind de 8,7 ani.

Predictorii independenți ai eșecului sunt:

- inelul hipoplazic;
- prezența gradientului presional ($> 36\text{mmHg}$) înalt imediat după procedură;
- morfologia complexă a valvei (valva bicuspidă, displastică, combinată cu fuzionarea comisurală);
- folosirea incorectă a cateterului balon (mai mic de 1,2 și mai mare de 1,5) [12].

Complicațiile procedurii constau în insuficiența severă a valvei AP, apărută imediat după dilatare, ventricul drept suicidal, hemopericard, delacerarea cuspelor valvei, bloc atrioventricular complet, hematom și hemoragie în locul puncției. Respectarea tehnicii, selectarea corectă a pacienților pentru intervenție în termenii morfologiei valvulare duc la optimizarea șanselor de succes pe o durată lungă [13]. S-au efectuat o serie de trialuri comparative ale angioplastiei cu balon versus chirurgiei, în care rezultatele tratamentului intervențional sunt identice celor chirurgicale, uneori superioare [10, 11]. Acest fapt a dus la evitarea, practic, totală a chirurgiei și circulației extracorporale în tratamentul stenozei AP.

O dată cu dezvoltarea tehnologiei materialelor și creșterea iscusinței intervenționiștilor, me-

toda dilatarea cu balon a cunoscut o utilizare enormă. Recent au apărut publicații în care se subliniază că angioplastia cu balon a fost efectuată cu succes intrauterin la feți de 28 și 30 de săptămâni cu insuficiență cardiacă progresivă cauzată de stenoza critică pulmonară, hidrops și iminență de avort. Ambii copii, unul de 12 și altul de 18 luni, sunt în viață cu funcție biventriculară a cordului și hemodinamică compensată [9, 10].

Metodele miniinvazive duc la:

- creșterea confortului procedurii;
- evitarea complicațiilor poststernotomie, postpericardiotomie;
- scăderea radicală a zilelor petrecute în spital (1-3 zile, media 2);

Aceste metode sunt economic superioare.

Materiale și metode. În Centrul de Chirurgie a Inimii în perioada anilor 1998-2006 s-au efectuat 187 de angioplastii cu balon în stenozele valvulare AP. În funcție de vârstă pacienții au fost repartizați în patru grupe diferite: gr.I - vârsta până la 1an; gr.II- de la 1-5 ani; gr. III -de la 5-18 ani; gr.IV - mai mare de 18 ani. Pacienții din grupele respective au fost împărțiți în subgrupe în funcție de gradientul presional: 1) GP (gradient de presiune) până la 50 mmHg; 2) GP de la 50-100 mmHg; 3) GP mai mare de 100 mmHg.

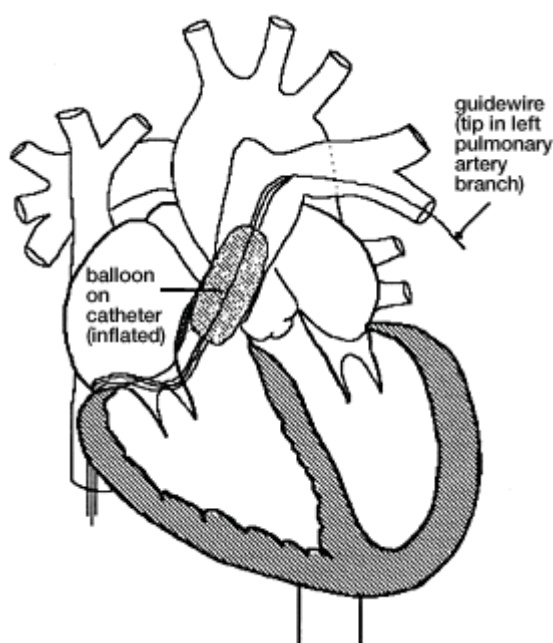


Figura 2. Reprezentarea schematică a angioplastiei cu balon a valvei AP

Tratamentul intervențional

În timpul procedurii toți pacienții au fost monitorizați continuu după parametrii: puls, tensiune determinată invaziv, saturația sângelui în oxigen, stabilită cu pulsoximetrul. Pacienților cu vârsta de până la un an (18 pacienți) li s-a aplicat anestezie generală inhalatorie prin intubație nazotraheală. Pacienților cu vârsta de 1-18 ani (110 pacienți) li s-au efectuat procedura sub anestezie locală cu potențiere intravenoasă cu sol. Propofol, Midazolam. Pacienților cu vârsta peste 18 ani (59 de bolnavi) li s-au efectuat procedura sub anestezie locală cu Sol. Lidocaină 10% cu potențiere intravenoasă la necesitate. Călea de abord în majoritatea cazurilor a fost prin vena femurală –183 de pacienți – și doar în 3 cazuri prin vena jugulară. Toate procedurile s-au efectuat sub protecția antibioticoprofilaxiei (Sol. Cefazolină 1,0 intravenos cu o ora înainte de procedură). În afară de aprecierea imediată în sala de operație a rezultatului tratamentului prin metoda invazivă (cateterism cardiac), pacientul este examinat ECHO a doua zi postoperator, peste 6 luni și la un an după procedură. Durata medie a aflării pacientului în spital postoperator este, practic, de 2 zile.

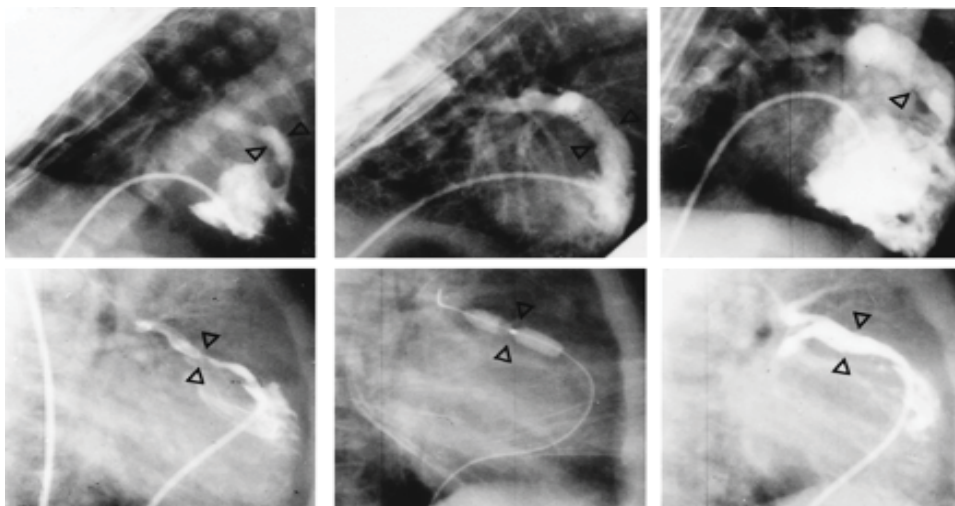


Figura 3. Ventriculografia dreaptă pentru aprecierea morfologică a patologiei și angioplastia cu balon a valvei AP

Rezultate. Pe măsura perfecționării materialelor consumabile, diametrul cateterului cu balon a scăzut de la 12 Fr (anii '90) până la 6Fr (anii 2000) (fig. 2, 3). De menționat faptul că, datorită perfecționării cunoștințelor și existenței materialelor performante, vârsta pacienților se micșorează, astfel, majoritatea pacienților cu vârsta de până la 1 an au fost operați în anii 2000. De asemenea, s-a observat o scădere a ratei complicațiilor intra- și postoperatorii în jumătatea a doua a lotului de pacienți.

Pacienții cu vârsta de până la 1 an cu stenoza AP, cu formarea gradientului transvalvular $<50\text{mmHg}$ și debit cardiac păstrat nu au fost operați din cauza riscului înalt și a beneficiului mic al procedurii intervenționale. În tactica noastră ne-am condus de publicațiile elaborate în alte țări, care demonstrează lipsa creșterii gradientului transvalvular și a agravării stării generale la pacienții în vârstă de până la 1 an diagnosticați cu stenoza AP cu gradient $< 50\text{mmHg}$. Acest lucru ne-a permis să amânăm intervenția și să supraveghem pacienții până la atingerea masei corporale adecvate [11].

Tabelul 1

Repartizarea pacienților cu stenoza AP în funcție de vârstă și gradientul VD/AP

Grupa	Vârsta	Numărul	Gradientul presional sistolic VD/AP, mmHg		
			$<50\text{ mmHg}$	50-100mmHg	$>100\text{mmHg}$
1	Până la 1 an	18	-	12	6
2	1-5 ani	32	11	18	3
3	5-18 ani	78	9	58	11
4	Mai mari de 18ani	59	5	51	3
În total		187	25	139	23

Necesitatea angioplastiei cu balon la adulții cu gradient transvalvular AP $<50\text{mmHg}$ a fost dictată de formarea anevrismelor de presiune joasă poststenotice ale trunchiului AP. Prin înlăturarea stenozei se reușea înlăturarea jetului sangvin excentric, care efectua lovitura hidrodinamică asupra peretelui vascular (tab. 1, 2, 3).

Tabelul 2

Datele hemodinamice ale pacienților în vârstă de 1-5 ani cu stenoza AP preprocedural și postprocedural - 78 de pacienți

Indicii	Subgrupe în funcție de GP VD/AP		
	$<50\text{mmHg}$ – 11 pacienți	(50-100 mmHg) -18 pacienți	($>100\text{mmHg}$)-3 pacienți
Presiunea VD:			
a.preprocedural	77,2+/-6,7	102,1+/-10,2	132,2+/-8,7
b.postprocedural	29,4+/-7,2	41,3+/-5,3	74,3+/-6,8

Presiunea AP:			
a.preprocedural	19,2+/-2,8	20,5+/-3,2	19,1+/-4,2
b.postprocedural	22,2+/-4,2	24,1+/-4,1	28,3+/-3,8
GP VD/AP:			
a.preprocedural	48,5+/-4,8	82,2+/-6,3	112,8+/-7,7
b.posprocedural	6,7+/-2,5	19,3+/-3,4	48,3+/-8,6
SaO ₂ :			
a.preprocedural	88,3	84,3	82,1
b.posprocedural	94,6	92,2	94,6

Tabelul 3

Datele hemodinamice ale pacienților în vârstă de 5-18 ani cu stenoză AP preprocedural și postprocedural

Indicii	Subgrupe în funcție de GP VD/AP		
	<50mmHg – 9 pacienți	(50-100mmHg) -58 pacienți	(>100mmHg) -11 pacienți
Presiunea VD:			
a.preprocedural	83,2+/-5,7	111,1+/-10,2	143,2+/-5,7
b.postprocedural	25,4+/-7,2	44,3+/-5,3	74,2+/-6,3
Presiunea AP:			
a.preprocedural	20,2+/-3,8	21,6+/-4,2	18,1+/-4,3
b.postprocedural	23,2+/-3,2	27,1+/-3,1	27,3+/-5,8
GP VD/AP:			
a.preprocedural	51,5+/-2,8	89,2+/-7,3	125,8+/-5,7
b.posprocedural	6,7+/-3,5	23,3+/-3,4	52,3+/-8,6
SaO ₂ :			
a.preprocedural	93,3	90,3	91,1
b.posprocedural	96,6	96,2	97,6
Raportul diametrului balonului expandat la diametrul inelului AP	1,43	1,4	1,25

După cum vedem din *tab. 1, 2, 3*, la îndeplinirea angioplastiei cu balon a stenozei AP în toate grupele de vârstă se obțin rezultate acceptabile cu scăderea vădită a gradientului presional, creșterea presiunii sistolice AP și a oxigenării sângelui arterial. Rezultatele imediate și îndepărtate ale angioplastiei cu balon a valvei AP depind de:

- vârsta pacientului;
- gradul de obstrucție a tractului de ejecție a VD;
- prezența sau lipsa patologiei asociate (hipoplazia inelului AP, stenoza infundibulară a tractului de ejecție a VD (sindromul Noonan)).

Pe parcursul a 8 ani au fost supravegheați 112 pacienți, tratați prin metode miniinvazive. Drept criterii de apreciere, s-au folosit: examenul clinic cu auscultarea suflului sistolic pe AP, anamnesti- cul – fatigabilitate la efort, examenul ECG cu aprecierea hipertrofiei VD, AD, ECHO- cu aprecierea stenozei restante, regurgitării pe valva AP, V tricuspidă, dimensiunile cavităților drepte ale inimii. Examinarea copiilor la ECHO cardiac a demonstrat rezultate favorabile - lipsa gradientului restant în 93% cazuri, mărirea inelului valvei AP și al valvei tricuspide în corelație cu normativele de vârstă. Datele noastre corelează cu publicațiile mondiale pe această temă.

Complicații

La analiză s-a stabilit că procentul de reintervenție este cu mult mai mic în comparație cu rezul- tatele obținute imediat postangioplastie - 37,6% gradiente restante. Majoritatea gradientelor restante

întâlnite la adulți, cauzate de formarea celui de-al doilea nivel de stenoză - hipertrofia TEVD, nu pot fi tratate cu angioplastie. Acești pacienți au primit b-blocante în medie 6 luni, fiind obținute rezultate acceptabile la 70% din ei. La cel de-al doilea control peste 6 luni postintervențional GP a scăzut în jumătate. Termenul mediu de reîntervenție pentru stenozes restante a fost de 18,7 luni. Prin sumarea datelor sus-numite obținem 82% succes primar. La 18% intervenția a necesitat repetare cu rata de succes pe termen de 6 ani de 97%.

Un copil decedat (în vârstă de 3 luni cu diagnosticul de stenoză critică a valvei AP cu gradient 154mmHg), după angioplastia ventriculului stâng hipoplazic a dezvoltat insuficiență, ceea ce a schimbat tactica ulterioară de tratament al stenozelor critice la copiii mici. Atitudine în două etape: 1) scăderea gradientului în jumătate pentru a scăpa de stenoză critică și a permite creșterea copilului și cavităților inimii; 2) peste 3-6 luni a doua etapă de tratament.

<i>Complicații</i>	<i>Pacienți %</i>
Hematom în locul de acces	4
Tromboza iliofemurală	2
Deregări de ritm cardiac tranzitorii	19
Deregări de ritm cardiac stabile	-
Hemopericard cu tamponada cordului	-
Ruptura trunchiului AP	-
Insuficiența acută VS	1
Reacții alergice	8
Ruptura balonului de angioplastie	3
Deces postintervențional	0,3

Discuții. Conform publicațiilor autorilor W.Radtkesi, P. Rao, rata de restenoză este dependentă de cateterul balonului folosit, de raportul diametrului balonului expandat la diametrul inelului AP. În literatura de specialitate sunt prezentate date despre folosirea raportului 1,2-1,5. În investigațiile noastre am ajuns la concluzia că utilizarea baloanelor cu diametre mai mari de 1,3 la copii cu vârsta până la 18 ani (deși permite a obține rezultate imediate mai bune) se complică cu insuficiența valvei AP, ceea ce duce la insuficiența ventriculară dreaptă. În studiul nostru am folosit baloane cu raportul de 1,2 - 1,3 chiar și în cazul în care postprocedural rămânea un gradient restant de 20-25 mmHg. Conform studiilor de durată, pe medicație de betablocanți de 0,5-1mg/kg/zi la următorul control peste 6 luni majoritatea copiilor s-au prezentat cu gradient scăzute de 12-18 mmHg, cu regurgitare minimală pe AP. Presupunem că aceste schimbări sunt cauzate de creșterea inelului valvular împreună cu inima în condiții create, favorabile după dezobstrucția tractului de ejecție VD, și a unui flux normal prin AP. La pacienții maturi cu valve schimbate, fibrozate necesită aplicarea cateterelor cu balon de dimensiuni mai mari cu raportul de 1,3-1,45 pentru obținerea rezultatului optimal durabil și a unei presiuni mai mari de 3-5atm la expandare.

O problemă serioasă în tratamentul stenozei pulmonare este displazia inelului AP. Conform datelor lui E.Koretzky și coaut., R.Jeffery, caracteristicile angiografice sunt:

- Aspectul neregulat cu contur nodular și îngroșarea cuspelor AP.
- Hipoplazia inelului AP.
- Lipsa dilatării poststenotice a trunchiului AP.

Rezultatele suboptimale obținute în experiența mondială au fost publicate de A.Rocchini și M.Beekman. La acești autori din 7 pacienți cu hipoplazia inelului AP doar la 3 s-au obținut rezultate acceptabile. P.Rao prezintă o reușită de 77%. În studiul nostru 5 copii aveau hipoplazia inelului de AP, la 3 copii fiind asociată cu stenoză valvulară prin fuziune pe comisuri, angioplastia cu balon a permis micșorarea gradientului de presiune transvalvular de la 92mmHg +/- 7,6 la 57mmHg +/- 4,3mmHg, ceea ce a făcut posibilă creșterea ponderală a copiilor și intervenția chirurgicală la o masă corporală mai mare în medie peste 3,5 luni. În acest caz am utilizat catetere balon cu 30-50% mai mari decât diametrul inelului. Unii autori au propus și au folosit cu succes tehnica celor două baloane pentru evitarea obstrucției complete a fluxului prin AP în timpul expandării. Pentru evitarea dereglă-

rilor de ritm în laboratorul nostru folosim timpul scurt de expandare a balonului (până la 5 sec.) la prima expandare, pauze compensatorii până la compensarea hemodinamicii.

Conform registrului VACA, din 822 angioplastii-0,24 % deces, 0,35 % complicații majore. O complicație minoră, dar importantă în timp, este regurgitarea valvei AP, care se întâlnește în 60-93% cazuri. În majoritatea cazurilor regurgitarea este neînsemnată și nu necesită corecție chirurgicală. Folosirea baloanelor 1,2 duce la micșorarea numărului de regurgități serioase pe AP. Tromboza ilio-femurală se întâlnește la 5-10% nou-născuți. Din cauza dimensiunilor relativ mari ale consumabilelor, în prezent se lucrează cu teci 6Fr, ceea ce a dus la scăderea considerabilă a ratei trombozelor.

Concluzii

1) Angioplastia cu balon este o metodă relativ sigură și eficientă în tratamentul stenozei valvulare AP.

2) Angioplastia cu succes, efectuată atât la nou-născuți cât și la pacienții în vârstă, demonstrează eficacitatea metodei date de tratament la toate categoriile de vârstă. Totodată, rezultatele angioplastiei cu balon în grupuri de vârstă diferite dau rezultate imediate în funcție de vârstă și de gradul de obstrucție VD.

3) Angioplastia reduce disconfortul intervenției pe cord deschis, micșorează numărul de zile petrecute de către pacient în spital.

4) Angioplastia este o metodă cu reușită imediată și cu rezultate de durată, efectivă atât la nou-născuți, cât și la pacienții în vârstă cu valve fuzionate, fibrozate și calcificate, cu condiția respectării algoritmului de menajare a pacientului în funcție de vârstă, gradul stenozei și patologiei asociate;

5) Perfecționarea ingineriei materialelor, a tehnicii de intervenție permite limitarea la minimum a complicațiilor intervențiilor și obținerea unor rezultate de durată acceptabile.

6) Angioplastia este o intervenție de pod în instituție pentru trecerea la tratamentul miniinvasiv al patologiilor cardiace mai complexe și lărgirea metodelor cardiologiei intervenționale în tratamentul MCC.

Bibliografie selectivă

1. Rashkind W.J., Miller W.W., *Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries.* JAMA, 1966; 196:991-2.

2. Semb B.K.J., Tjønne S., Stake G., Aabyholm G., 'Balloon valvulotomy' of congenital pulmonary valve stenosis with tricuspid valve insufficiency. *Cardiovasc Radiol.*, 1979; 2:239-41.

3. Kan J.S. White R.I. Jr., Mitchell S.E., Gardner T.J., *Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis.* N Engl J Med., 1982; 307:540-42.

4. Cournay., *Piechard-Outcomes in critical ill neonates with PS and intact Ventricular Septum, a multiinstitutional study-J.American Coll. Cardiology*, 1995.

5. McCrindle B.W., Kan J.S., *Long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty.* Circulation, 1991; 83:1915-22.

6. Barraud P., de Guise P., Vanderperren O., Serra A., Petitclerc R., Bonan R., *Résultats immédiats et à moyen terme de la valvulotomie pulmonaire percutanée chez l'adulte: a propos de 10 cas.* Arch Mal Coeur Vaiss, 1992; 85:435-9.

7. Teupe C.H.J., Burger W., Schröder R., *Balloon-dilatation of valvular pulmonary stenosis in adults: long term follow-up.* Circulation, 1995; 92:Suppl I:I-357.abstract.

8. McCrindle B.W., *Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigators.* Circulation, 1994; 89(4):1751-9 (ISSN: 0009-7322).

9. Roos-Hesselink J.W., Meijboom F.J. et al., *Long-term outcome after surgery for pulmonary stenosis (a longitudinal study of 22-33 years).* Eur. Heart J., February 2, 2006; 27(4): 482 - 8.

10. Peterson C., *Comparative long-term results of surgery versus balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis in infants and children.* Ann Thorac Surg., 2003; 76:1078-83.

11. Tulzer G., Arzt W. et al., *Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum.* The Lancet, 16 Nov., 2002; 1567-8.

12 Gildein H.P., Kleinert S., Goh T.H., Wilkinson J.L., *Pulmonary valve annulus grows*

after balloon dilatation of neonatal critical pulmonary valve stenosis. Am Heart J., (1998 Aug); 136(2):276-80.

13. Kaul U.A., Singh B., Tyagi S., Bhargava M., Arora R. Khalilullah M., *Long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty in adults.* Am Heart J., (1993 Nov); 126(5):1152-5.

Rezumat

Angioplastia cu balon este o metodă relativ sigură și eficace în tratamentul stenozei valvulare ale arterei pulmonare. Se efectuează cu succes la toate categoriile de vârstă. Este o metodă cu reușită imediată care permite evitarea intervenției chirurgicale pe cord. Deși sunt posibile complicații, angioplastia cu balon are o valoare importantă în tratamentul stenozei valvulare AP la copii. A fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de pacienți cu hipertenzie pulmonară, care a demonstrat necesitatea acestei metode și a implementării ei în practică.

Summary

Balloon angioplasty represents a relatively safe and effective method in pulmonary stenosis treatment. It is a successfully applied to patients of different ages. It is a method that gives immediate results, which allows to avoid surgical involvement, with the exception of some complications. Balloon angioplasty plays an important role in this pathology treatment. Retrospective analysis was made to newborn children with pulmonary hypertension and this analysis proved the necessity and the possibility of practising this method.

EVOLUȚIA POSTOPERATORIE A ADULTULUI DUPĂ CORECȚIA MALFORMAȚIILOR CARDIACE CONGENITALE

Vasile Corcea, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Afecțiunile congenitale ale inimii și vaselor mari, o categorie relativ restrânsă a patologiei generale, constituie una dintre problemele cele mai dificile și importante ale cardiologiei și cardiochirurgiei, în ultimele decenii fiind înregistrate progrese mari în cunoașterea fiziopatologică, diagnostic și tehnica operatorie [5].

În baza unor studii epidemiologice extensive s-a stabilit că la fiecare o mie de nașteri, aproximativ 9 nou-născuți se confruntă cu o malformație congenitală (MCC) [8]. Când starea patologică este recunoscută, în condițiile medicinei moderne, aceste anomalii pot fi diagnosticate cu precizie și majoritatea copiilor pot fi salvați prin tratament medical agresiv și intervenție chirurgicală [3]. Ignorate, netratate, bolile cardiace congenitale cauzează decesul la aproximativ 40% din acești copii înainte de a lua sfârșit a treia lună de viață [1] Mortalitatea înaltă în primele săptămâni și luni după naștere și foarte rarele vindecări spontane reduc incidența bolilor cardiace congenitale la aproximativ 5% din copii de vârstă școlară, adică, practic, jumătate din copiii cu aceste afecțiuni depistați la naștere mor până la această vârstă. Afecțiunile congenitale sunt depistate în timpul diferitelor examinări periodice efectuate în școli, realizându-se evaluarea lor în dinamică și tratamentul chirurgical, un număr foarte mic de cazuri fiind lăsate și în sarcina cardiologiei pentru adulți [8]. Supraviețuirea până la o vârstă mai înaintată a bolnavilor cu malformații cardiace congenitale se poate explica prin aceea că simptomele bolii pot apărea târziu și nu sunt apreciate adecvat de bolnavi, ca urmare adresarea la medic este întârziată [6, 12].

În unele cazuri corecția chirurgicală a MCC la vârsta copilăriei nu se efectuează din cauza lipsei indicațiilor concrete și a riscului înalt al operației [10].

Trebuie de menționat, de asemenea, faptul că situația social-economică din țară influențează asupra tratamentului chirurgical specializat al bolnavilor cu malformații cardiace congenitale la vârsta copilăriei [19].

Materiale și metode. În Centrul de Chirurgie a Inimii din anul 1995 până în 2005 au fost operați 900 (100%) de bolnavi cu malformații cardiace congenitale și șuntare intracardiacă, dintre care 181 (20,1%) au avut vârsta mai mare de 18 ani (*tab. 1*).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților maturi cu șuntare intracardiacă după vârstă și nozologie

Vârsta	DSA	DSA VA	CAVP	DSV	CAP
18-20	28(27,7%)	5(41,7%)	6(40%)	16(6,2%)	9(33.3%)
20-25	12(11,9%)	3(25%)	2(13,3%)	3(11.6%)	4(14,9%)
25-30	11(10,9%)	2(16,7%)	2(13,3%)	2(7,7%)	7(25,7%)
30-35	14(13,9%)		3(20%)	3(11,5%)	2(7.4%)
35-40	13(12,9%)	1(8,3%)	1(6,7%)	2(7,2%)	
40-45	15(14,9%)		1(6,7%)		5(18,5%)
45-50	6(5,9%)	1(8,3%)			
50-55	1(0,95%)				
55-60	1(0,95%)				
În total	101(100%)	12(100%)	15(100%)	26(100%)	27(100%)

Cel mai frecvent viciu este defectul septal atrial (DSA) - 101 (55.8%) bolnavi. Aceasta se datorează faptului că bolnavii cu patologia dată timp îndelungat sunt în stare compensatorie și nu prezintă acuze. Numărul mai mic de bolnavi o alcătuiesc cei cu defectul septal atrial asociat cu vene pulmonare aberante, care a fost înregistrat doar la 12 (6,6%) bolnavi, cauza fiind suprasolicitarea excesivă cu volum a părților drepte, care determină apariția timpurie a hipertensiunii pulmonare ireversibile (*fig. 1*).

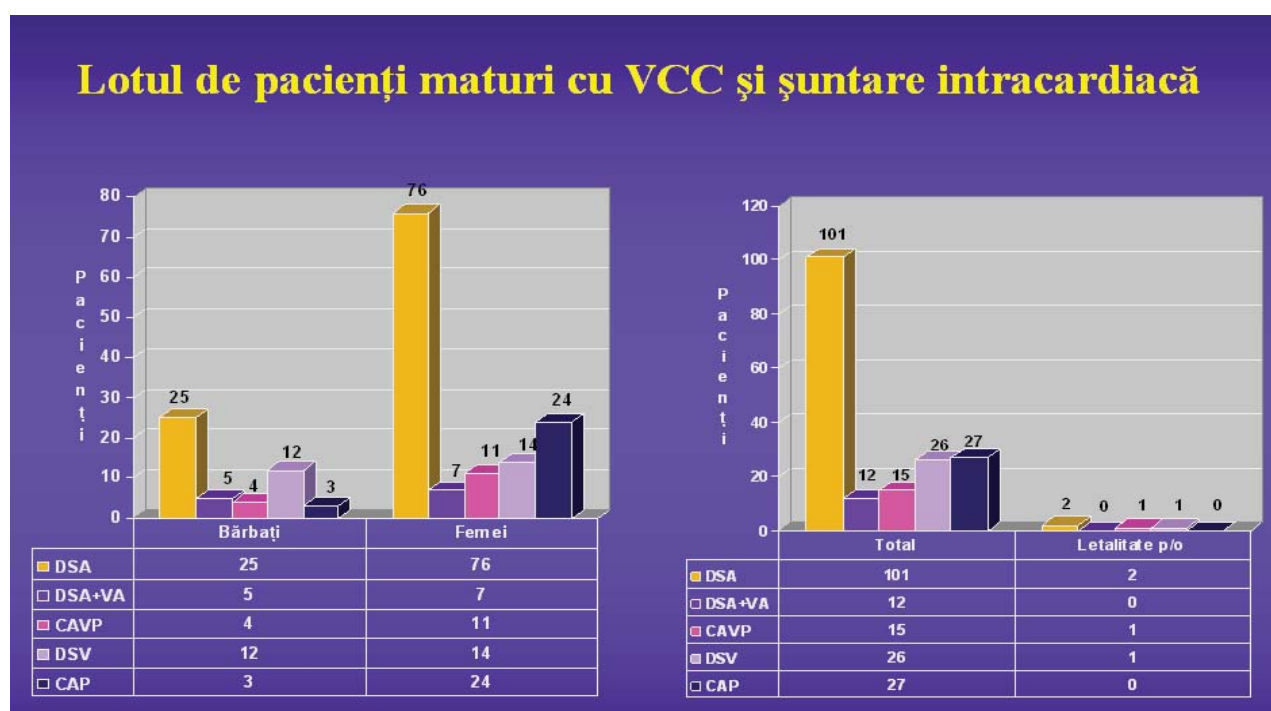


Figura 1. Lotul de pacienți maturi cu VCC și șuntare intracardiacă

Legendă: femeii au fost 132 (73%) și bărbați 49 (27%), raportul fiind 1:3

Diagnosticul preoperator a fost stabilit luându-se în considerare datele clinice (ECHO CG, ECG, RÖgraf.). În cazuri necesare pentru concretizarea diagnosticului și aprecierea gradului de hipertensiune pulmonară (HTP) s-a înfăptuit cateterismul cardiac. Toate operațiile au fost efectuate în condiții de circulație extracorporeală cu hipotermia moderată la 28-30°C, cu excepția canalului arterial permeabil, care a fost lichidat pe inima lucrândă. Protecția miocardului după clamparea aortei s-a efectuat folosind cardioplegia cristaloïd-sangvină.

Tratamentul chirurgical. Defectele septale atriale cu diametrul de 1-1,5 cm au fost suturate, celelalte închise cu ajutorul unui petec din pericard autolog sau xenopericard. DSA asociate cu drenaj venos pulmonar parțial aberant a fost închis cu ajutorul unui petec din pericard autolog sau xenopericard, cu redresarea venelor pulmonare aberante în atriumul stâng. În cazul îngustării lumenului venei cave superioare (VCS) în urma redresării venelor aberante din vena cavă superioară în atriumul stâng s-a folosit plastia de lărgire a acesteia.

Defectele septale ventriculare în majoritatea cazurilor au fost suturate și închise cu un petec sintetic.

Canalul atrio-ventricular parțial (CAVP) - în toate cazurile s-a efectuat plastia valvei mitrale (sutura cleftului), uneori folosindu-se anuloplastia. Excepție au constituit 2 cazuri, care au necesitat protezarea valvei mitrale. DSA „ostium primum” obturat cu petec din pericard autolog. Canalul arterial permeabil a fost ligaturat, cu excepția a 2 cazuri, când s-a rezecat și suturat (*tab. 2*).

Tabelul 2

Materiale de plastic folosite în VCC

<i>Materiale</i>	<i>Nº</i>
Sintetic	12
Xenopericard bovin tratat cu glutaraldehidă	19
Pericard autolog netratat	90
Fără materiale de plastic	60

De menționat faptul că VCC la bolnavii maturi sunt însoțite de un număr mare de factori de risc preoperatorii, care contribuie, în mare măsură, la succesul tratamentului chirurgical (*tab. 3*).

Tabelul 3

Factorii de risc preoperatorii (N 181)

<i>Factorii de risc</i>	<i>Pacienți</i>	<i>Pondere</i>
Hipertensiune pulmonară II A -B	128	70,7%
Hipertensiune pulmonară III-A	24	13,3%
Caracter asociat al malformațiilor	65	35,9%
Deregări de ritm, bloc de ramuri intraventriculare, bloc A-V, ritm joncțional	32	17,7%
Insuficiența mitrală	21	11,6%
Insuficiența tricuspida relativă	38	20,1%
Afecțiuni cronice pulmonare asociate	34	18,8%

După cum se vede din tabel, majoritatea bolnavilor au fost operați având un grad avansat de hipertensiune pulmonară, 24 (13,3%) dintre ei fiind la limita operabilității, 32 (17,7%) de bolnavi aveau deregări de ritm, care, evident, influențează asupra prognosticului final al tratamentului chirurgical.

Rezultate. Mortalitatea s-a înregistrat în 4 cazuri din 181 de bolnavi, ceea ce reprezintă 2,2%. Cauzele mortalității au fost:

1. Insuficiența cardiacă acută.
2. Hipertensiunea pulmonară severă.
3. Edem cerebral posthipoxic.
4. Soc aritmogen.

Complicațiilor pulmonare le revine un loc de frunte, ceea ce vorbește despre afectarea vaselor pulmonilor la șuntarea stânga-dreapta și schimbările morfofuncționale ale lor. Deregările

de ritm, îndeosebi, fibrilația atrială, flutterul atrial, blocul atrioventricular complet, de asemenea, sunt mediatorii accidentelor cerebrovasculare (tab. 4).

Tabelul 4

Complicații postoperatorii

Patologia	№	%
Pneumonii	72	39,8
Pleurezii	43	23,8
Mediastenite	3	1,7
Bloc A-V gr II-III tranzitoriu	21	11,6
Bloc A-V gr III cu implantarea de ECS	3	1,66
Decese	4	2,2

Preoperator fibrilația atrială a fost prezentă la 21 (11,6%) de bolnavi, postoperator a rămas la 17 (9,4%). Trei (1,7%) bolnavi au avut preoperator flutter atrial, la 2 (1,1%) postoperator a trecut în fibrilație atrială și la 1 (0,6%) bolnavi s-a restabilit ritmul sinuzal.

Preoperator majoritatea bolnavilor au fost incluși în clasa funcțională II- III NYHA - 161 (89%) de bolnavi - și numai 11 (6%) - în clasa funcțională IV. Postoperator majoritatea bolnavilor sunt incluși în clasă funcțională I, - 118 (65,2%) bolnavi și 60 (33,1) în clasa II NYHA (fig. 2).

Evoluția clasei funcționale NYHA după corecția VCC cu șuntare intracardiacă

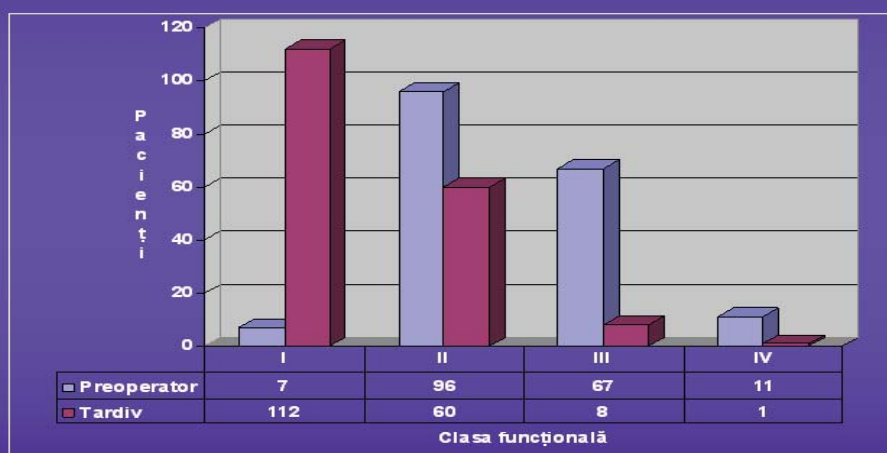


Figura 2. Evoluția clasei funcționale NYHA după corecția VCC cu șuntare intracardiacă

Discuții. Viciile cardiace congenitale se întâlnesc aproximativ în 7-10 cazuri la 1000 de nou-născuți vii (0,7-1,0%). Aceste patologii sunt cel mai frecvent întâlnite printre VCC și alcătuiesc aproximativ 30% la bolnavii maturi [8]. Deși numărul bolnavilor cu vicii reumatice în țările dezvoltate se micșorează, VCC devin problema principală a cardiocirurgiei. Progresul în domeniul diagnosticului bolilor cardiovasculare și tratamentului, succesul anesteziologiei și terapiei intensive au făcut ca majoritatea viciilor să devină operabile. Intervențiile chirurgicale în majoritatea cazurilor au aspect de corecție, deoarece, practic, se restabilesc aceleași structuri anatomice din organismul sănătos. Din păcate, bolnavii care au fost operați în stare de

decompensare timp îndelungat necesită suport medicamentos și evidența medicilor specialiști [13]. Ideal ar fi ca acești bolnavi să fie examinați de către medicul cardiolog regulat, însă dispensarizarea se efectuează dificil, deoarece există problema migrației și pacienții au o atârnare neserioasă față de starea sănătății lor [19].

DSA în majoritatea cazurilor este diagnosticat în copilărie, întâlnindu-se mai frecvent la bolnavii maturi. Potrivit datelor din literatura de specialitate - 20-37% bolnavi; în lotul nostru a fost înregistrat la 55,8% din numărul total de 181(100%) de bolnavi cu VCC.

Fără tratament chirurgical supraviețuirea la vârsta de 40 de ani este mai mică de 50% și mai mică cu 10% la 60 de ani. După vârsta de 40 de ani, fiecare an ulterior de viață determină decesul la circa 6% pacienți. Prognosticul la bolnavii operați la timp este foarte bun [8].

La bolnavii care până la operație nu au avut aritmii riscul de apariție postoperator al cătuiește 5-10%, însă dacă bolnavul a fost operat în prezența fibrilației atriale sau a flutterului atrial, aceste aritmii, practic, revin la pacienți pe parcursul a 25 de ani după operație. Foarte rar se întâlnesc bradicardii sinuzale și bloc atrioventricular complet [2,14,4]. Endocardita infecțioasă în DSA operat se întâlnește foarte rar și poate apărea la combinarea cu patologia valvei mitrale.

Defectul septal ventricular (DSV) poate exista izolat sau în asociere cu alte vicii, cel mai des ele fiind membranoase sau perimembranoase și localizate anterior și posterior de crista interventricularis [15]. Fasciculul His este localizat în această regiune și poate fi traumatizat în timpul operației. DSV de dimensiuni mici, care nu provoacă repercusiuni hemodinamice, în-deosebi, cele musculare s-ar putea de lăsat fără operație, însă rămâne în permanență pericolul de endocardită infecțioasă și embolii paradoxale. La închiderea defectului prin ventriculul drept în 15-100% cazuri postoperator se înregistrează dereglări ale conductibilității. Frecvența acestor complicații este mai mică la bolnavii care au avut abord transatrial [7,14].

Ligaturarea canalului arterial permeabil (CAP), care decurge asimptomatic la copii, dă rezultate excelente în urma intervenției chirurgicale la aceștia [9]. Dacă acest viciu nu este tratat, aproximativ 40% bolnavi mor la vârsta tinereții din cauza endocarditei infecțioase (endarterita infecțioasă a arterei pulmonare) [17].

CAP de diametru mare provoacă hipertensiunea pulmonară, care după ligaturare se menține timp îndelungat sau chiar nu regresează [11].

Concluzii

1. Tratamentul curativ al VCC este exclusiv chirurgical, intervenția practicându-se de preferință până la apariția HTP.

2. Indicațiile la operații nu depind de vârsta bolnavului, ci de dereglările hemodinamice și de gradul obstrucției pulmonare.

3. Modernizarea tehnicilor chirurgicale și a tehnicii de protecție miocardică intraoperator a dus la scăderea complicațiilor postoperatorii și a mortalității la 2.2% de bolnavi.

Bibliografie selectivă

1. Alexei-Meschishvili V., Konstantinov I.E., *Surgery for atrial septal defect: from the first experiments to clinical practice*. Ann. Thorac. Surg, 2003; 76(1): 322-7.

2. Berger F., Vogel M., Kramer A., Alexei-Meskishvili V., Weng Y., Lange P.E., Hetzer R. et al., *Incidence of Atrial Flutter/Fibrillation in Adults with Atrial Septal Defect Before and After Surgery*. Ann. Thorac. Surg, 1999; 68:75-8.

3. Ciubotaru A., *Materialele biologice în tratamentul chirurgical al viciilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă*. Conferința a IV-a științifică a cardiocirurgilor. Actualități în cardiologie, Chișinău, 2001; 52-8.

4. Ciubotaru A., *Tulburările de ritm în defectul septal atrial pre și postoperatoriu*. Materialele Conferinței I Republicane cu participare internațională în domeniul cardioreumatologiei pediatrie, Chișinău, 2001; 27-35.

5. Ciubotaru A., *Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale*

cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor lor. Teza de doctor habilitat în medicină, 257p.

6. Craig R.J., Selzer A., *Natural History and Prognosis of ASD*, 1968; 37:805-15.
7. Gersony W.M., Hayes C.J., Driscoll D.J. et al., *Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect*. *Circulation*, 1993; 87(Suppl I):I-121-I-126.
8. Hoffman J.I.E., Kaplan S., *The incidence of Congenital Heart Disease*. *J. of American College of Cardiology*, 2002; 39(12):1890-900.
9. Kelly D.T., *Patent ductus arteriosus in adults*. *Cardiovasc Clin*, 1979; 10:321-6.
10. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al., *A Comparison of Surgical and Medical Therapy for Atrial Septal Defects in Adult.*, *New England Journal of Medicine*, 1995; 333: 469-75.
11. Le Bret E., Folliguet T.A., Laborde F., *Videothoracoscopic surgical interruption of patent ductus arteriosus*. *Ann Thorac Surg*, 1997; 64:1492-4.
12. Moodie D.S., Sterba R. et al., *Long term outcomes excellent for atrial septal defect repair in adults*. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2000; 67(8): 591-7.
13. Moodie D.S., *Diagnosis and management of congenital heart disease in the adult*. *Cardiol Rev*, 2001; 9(5):276-81.
14. Jose Maria Oliver, Pastara Gallego, Ana Gonyales et al., *Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation in Atrial Septal Defect with and without Operative Closure*. *Am.J. of Cardiol*, 2002; 84:34-43.
15. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J., *Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects*. *Circulation*, 1999; 99:1858-65.
16. Saksena M.D., Franklin B., Harold E. et al., *F-Atrial Septal Defect in the Older Patients. A Clinical and Hemodynamic Study in Patients Operated on After Age 35*. *Dep Medicine Toronto, Canada*, 2003.
17. Toda R., Moriyama Y., Yamashita M. et al., *Operation for adult patent ductus arteriosus using cardiopulmonary bypass*. *Ann Thorac Surg*, 2000; 70:1935-8.
18. Константинов Б.А., Черепенин Л.П., Кудров К.К., *Хирургическое лечение врожденных пороков сердца у взрослых*, Москва, 1992.
19. Подзолков В.П., Плотникова Л.Р., Амиркулов Б.Д., *ВПС у больных старше 30 лет: структура, результаты хирургического лечения*. В кн.: „Тезисы докладов на 6 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов”, Москва, 5-8 декабря 2000; 14.

Rezumat

Scopul lucrării este elucidarea cauzelor și a frecvenței complicațiilor specifice postoperatorii la bolnavii maturi și aprecierea stării funcționale a pacienților operați. Modernizarea tehnicilor chirurgicale și a tehnicii de protecție a miocardului intraoperator a dus la scăderea complicațiilor postoperatorii și a mortalității. În lucrare sunt prezentate rezultatele studiului unui lot de 181 (100 %) de pacienți cu vârste cuprinse între 18 – 58 de ani, dintre care 132 de pacienți (73%) au fost femei și 49 (27%) bărbați cu malformații cardiace congenitale și șuntare intracardiacă.

Summary

The study was performed to discover causes and frequency of specific complications after cardiac surgery in adults and to know their functional status after surgical treatment. Due to the modernisation of surgical techniques and myocardial protection, the postoperative complications and lethality were diminished. 181 patients at the age of 18 – 58 years old with congenital heart diseases and intracardiac shunts were examined.

MALFORMAȚII CARDIACE CONGENITALE LA NOU-NĂSCUȚI – ASPECTE CHIRURGICALE

Liviu Maniuc, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Malformațiile cardiace congenitale (MCC) sunt anomalii structurale sau funcționale ale aparatului cardiovascular prezente la naștere. Factorii declanșatori sunt, de obicei, anomalii ale organogenezei din perioada embrionară sau se datorează unei dezvoltări anormale a structurilor cardiovasculare în perioada fetală. Tendința mondială actuală în această direcție este stabilirea unui diagnostic cât mai precoce, inclusiv intrauterin. Cauzele MCC sunt diferite și nedefinite complet, însă unanim este recunoscută interacțiunea dintre predispoziția genetică și stimulii teratogeni surveniți în timpul dezvoltării embriofetale [2,3,11]. În perioada intrauterină sângele oxigenat este adus pe calea venelor ombilicale și a venei cave inferioare la nivelul atrului drept și al ventriculului drept, determinând existența unor șunturi. În baza existenței unor presiuni mai mari la nivelul circulației pulmonare, comparativ cu circulația sistemică, aceste comunicări au loc la nivelul atrilor, ventriculilor și canalului arterial - nivel extrem de important de șuntare a sângelui oxigenat [10].

După naștere, se modifică regimul presional, se instalează o vasoconstricție intensă la nivelul canalului arterial, ceea ce determină o închidere funcțională a acestuia în primele 2-3 zile de viață a nou-născutului și închiderea definitivă în decurs de 2-3 săptămâni. Canalul arterial la prematuri poate funcționa câteva luni [6].

Mecanismul vasoconstricției canalului arterial este alterarea sintezei de prostoglandine (PG) la nivelul endoteliului acestuia, argumente fiind menținerea patenței canalului arterial persistent (CAP) prin administrarea de PGE în MCC ductal-dependente și accelerarea închiderii sale la nou-născuți prematur prin administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (care reduc sinteza de PG) [9, 11].

Persistența acestor comunicări după naștere, indiferent de localizare, formează categoria celor mai răspândite MCC și duce la șuntare între circulația sistemică și cea pulmonară, care pot avea consecințe severe cu deces prematur în absența tratamentului [1, 9, 11].

La nivelul șunturilor cu gradient presional mare există risc de endocardită infecțioasă secundară din cauza lezării endocardului prin stresul mecanic cronic generat de curgerea turbulentă [2,4].

Etiologia MCC până în prezent nu este elucidată complet. Perioada cea mai vulnerabilă în apariția MCC este la a 2-7-a săptămână de graviditate.

Astfel, putem întâlni cardiopatii congenitale în următoarele condiții:

- afecțiuni virobacteriene ale mamei în timpul sarcinii (rubeola);
- alcoolism cronic al mamei, fumatul;
- narcomania;
- consum de medicamente cu potențial teratogen (antibiotice, sulfamide, săruri de litiu s.a.);
- boli de colagen ale mamei;
- predispoziția genetică;
- defecte cromozomiale în cadrul sindroamelor genetice [2,3,7].

Tratamentul chirurgical contemporan al MCC este orientat tot mai mult spre perioada neonatală.

Cele mai importante compartimente ale cardiochirurgiei MCC la nou-născuți sunt:

- diagnosticarea MCC;
- suportul medicamentos intensiv inițiat la naștere;
- tratamentul chirurgical;
- reabilitarea în perioada postoperatorie [7,11].

Metoda principală de diagnostic prenatal este ECHO CG fetală. Este necesar de menționat că rata MCC depistate, în special, la gravidele din grupul de risc, chiar și în centrele avansate, este de doar 64% [7] (MCC în familie, contact cu factori teratogeni în primele săptămâni de gestație). MCC sunt diagnosticate postnatal, practic, în 100% cazuri în țările înalt dezvoltate și doar în 50-

80% cazuri în spațiul postsovietic, fapt determinat de dotarea tehnico-materială a instituțiilor medicale.

Sub aspect cardiochirurgical în literatura de specialitate termenul de intervenție chirurgicală la nou-născuți se întrebuintează referitor la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 – 1 ani.

Frecvența MCC diferă după țări și gradul lor de dezvoltare, regiuni geografice, rasă etc. Incidența la naștere este, conform diferitor autori, de la 1% până la 8-14% la 1000 nou-născuți. Circa 3-5% din MCC sunt severe, având o mortalitate de 75% în prima lună. Majoritatea copiilor din acest grup, inclusiv peste 60% din copiii cu stare critică, diagnosticați și tratați chirurgical la timp, ar putea supraviețui. Fără corecție chirurgicală bolnavii, chiar și cu leziuni mai puțin severe, rar supraviețuiesc peste 50 de ani [2,4,9].

Luând în considerare numărul de operații efectuate în secția de MCC din țara noastră (anual 200-250 de operații), evident că el este nesatisfăcător și nu corespunde necesităților reale. Pentru a le satisface ar trebui să existe un centru la 1 mln. populație.

Există relații strânse între modificările structurale și funcția cardiovasculară, iar trecerea de la circulația fetală la cea a nou-născutului ameliorează sau agravează unele boli congenitale cardiace. Astfel, închiderea prea rapidă a canalului arterial favorizează apariția defectului septal ventricular (DSV) și insuficiența tricuspidiană, în timp ce închiderea cu constricția prematură a ductului arterial favorizează apariția coarctației de aortă (CoAo) și agravează stenoza pulmonară (SP). În decursul vieții se pot produce mari modificări ale acestor anomalii: DSV se închide deseori, iar la unii bolnavi șunturile se pot inversa prin apariția hipertensiunii pulmonare (HTP) și a sindromului Eisenmenger. Majoritatea bolnavilor, prin intervenții în prima copilărie, pot avea o viață normală, evoluția naturală a bolilor congenitale fiind modificată, astfel, în mod favorabil [9,10].

Incidența MCC crește la un an la 7,8% copii, iar la 5 ani la 9%, deoarece o parte din MCC se manifestă mai clar în anii următori. Frecvența este mai mare la sexul masculin, mai ales pentru DSV, stenoza aortică, CoAo, tetralogia Fallot și transpoziția marilor vase. La sexul feminin este însă mai frecvent observat defectul septal atrial (DSA) și CAP. Aproximativ 75% din totalul MCC alcătuiesc DSV, DSA, SP, CAP, tetralogia Fallot, stenoza aortică, CoAo și transpoziția marilor vase [9,10,11].

Asocierea MCC acționează semnificativ asupra evoluției și pronosticului afecțiunilor [1].

Scopul studiului este evaluarea mijloacelor de diagnostic al MCC critice și a eficienței tratamentului chirurgical la nou-născuți.

Materiale și metode. Lotul de studiu este reprezentat de 102 pacienți, care au fost operați în secția MCC a IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii în perioada 2001-2005 cu vârsta cuprinsă între 0-1 an. Diagnosticul s-a bazat pe tabloul clinic (prezența suflurilor cardiace, cianozei, insuficienței cardiace, diferenței de TA între jumătatea superioară și cea inferioară ale corpului) al examinărilor paraclinice (investigații de laborator, Sa O₂, radiografia toracică, ECG, ECHOCG), efectuate în 100% cazuri.

Rezultate. În perioada 2001-2005 s-au operat 1045 de bolnavi cu MCC, dintre aceștia numărul copiilor cu limitele de vârstă 0-1 ani a constituit 102 (9,8%).

Criteriile de selecție pentru intervenția chirurgicală au fost anomaliile cu obstrucție critică în tractele de ieșire, oxigenarea neadecvată, insuficiența cardiacă progresivă, HTP.

MCC cianogene au fost prezente la 25 (24,5%) de subiecți, iar cele necianogene la 77 (75,5%). Cel mai mic copil operat a avut vârsta de 2 săptămâni, cu masa corpului de 2,8 kg. Trebuie să menționăm operația cu succes pe urgență la un pacient cu anomalie congenitală ductal-dependentă (supraviețuirea pacientului fiind în funcție de prezența ductului arterial patent). Din trei cazuri mai deosebite menționăm corecția radicală a drenajului pulmonar total aberant supracardiac, corecția simultană a coarctației aortice și a ventriculului drept cu cale dublă de ieșire.

Dintre pacienții operați 64 (62,7%) au fost de sex masculin și 42 (38%) de sex feminin.

În lotul de studiu s-a constatat asocierea MCC în 42 (21,2%) de cazuri și în 16 (15,7%) cazuri asocierea unor malformații extracardiace.

Tipurile de intervenții chirurgicale sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tipurile de intervenții chirurgicale

<i>Diagnostic clinic</i>	<i>Intervenția</i>	<i>Caz operat(%)</i>
Defect septal atrial	Plastie-10	10(9,8%)
Defect septal ventricular	Plastie -30 Banding AP -10	40(39,2)
Coarctăție aortică	Rezecția CoAo cu anastomoza T-T	6(5,8%)
Tetralogie Fallot	Corecția radicală-1 Șunt paliativ-4	5(4,9%)
Canal arterial permeabil	Ligaturare CAP-17	17(16,74)
Canal atrioventricular	Corecția radicală-1	4(3,9%)
Ventricul drept cu cale dublă de ieșire	Corecția radicală-1 Banding AP-9	10(9,8%)
Atrezia arterei pulmonare	Șunt paliativ-5	5(4,9%)
Anomalia Tausig-Bing	Banding AP cu septostomie-3	3(2,9%)
Trunchi arterial comun	Banding AP-1	1(0,98%)
Drenaj venos pulmonar total aberant	Corecție radicală-1	1(0,98%)
În total	102	102

Din numărul total de intervenții 49 (48%) au fost operați în condițiile circulației extracorporale (CEC) și 53 (52%) au constituit operațiile pe inimă lucrândă. Aproape o treime au alcătuit operațiile la pacienții cu DSV mare și hipertensiune pulmonară progresivă – 40 (39,2%).

S-au înregistrat 11 decese postoperatoriu, ceea ce constituie o rată de mortalitate de 10,8%, și din cauza complexității malformației, decompensării cardiace precoce progresive, insuficienței hepatorenale acute, hemoragiilor gastrointestinale, complicațiilor cerebrale; 4 (3,9%) decese au avut loc la pacienții operați fără CEC și 7 (6,9%) – la pacienții operați cu CEC.

Concomitent cu acumularea experienței și îmbunătățirea stării tehnico-materiale, letalitatea scade semnificativ, iar numărul intervențiilor la pacienții cu vârsta 0-1 ani crește. Dacă în anul 2001 au fost efectuate în categoria descrisă de vârstă 11 operații cu 3 cazuri letale, în anul 2005 deja 25 de operații cu 1 caz letal (4%).

Intervențiile chirurgicale, deși sunt efectuate la un număr insuficient de cazuri, reduc considerabil mortalitatea infantilă prin supraviețuirea pacienților operați.

Discuții. Debutul simptomelor în MCC la nou-născuți este condiționat de severitatea defectului anatomic, insuficiența cardiacă precoce, gradul de hipoxemie, acidoza metabolică, insuficiența respiratorie, pneumonii frecvente [5,6].

Confirmarea diagnosticului se face obligatoriu prin examenul ecocardiografic și ecodoppler. În unele cazuri a fost necesar cateterismul cardiac. O dată cu stabilirea diagnosticului clinic și anatomic se întocmește planul terapeutic și chirurgical [4]. Planul terapeutic constă din asigurarea la necesitate a oxigenoterapiei (în unele cazuri asistența respiratorie prin ventilație mecanică), administrarea de agenți inotropi, glicozide, inhibitori ai enzimei de conversie, β -blocatori, diuretice, corectarea acidozei metabolice pentru ameliorarea activității cardiace și îmbunătățirea perfuziei periferice. În acest context trebuie menționată administrarea la necesitate a prostoglandinei E_1 (PGE_1). Perfuziile permanente cu PGE_1 asigură supraviețuirea pacienților cu anomalii cardiace dependente de fluxul sanguin pulmonar prin canalul arterial [11].

Tratamentul cu indometacină, potrivit datelor din literatura de specialitate [1], s-a dovedit a fi eficient la 80% dintre nou-născuți prematur simptomatici cu CAP.

Următoarele procedee moderne, care în caz de necesitate trebuie folosite, sunt procedeele cardiologice intervenționale – dilatarea stenozei valvulare pulmonare sau aortice, atrioseptostomia, dilatarea coarctăției aortice, ocluzia canalului arterial sau șuntărilor la nivel de sept [3,9].

Criteriile de selecție pentru intervenția chirurgicală au fost: anomaliile obstructive, oxigenarea inadecvată, insuficiența cardiacă progresivă precoce.

Este necesar de selectat MCC cu stări critice, majoritatea cărora apar o dată cu trecerea de la circulația fetală la circulația postnatală.

Cauzele principale care provoacă apariția stărilor critice sunt următoarele [6,8,11]:

1) obstrucția critică a circulației (stenoza AP, stenoza Ao, coarctația Ao, sindromul hipoplaziei ventriculare stângi);

2) reducerea fluxului sangvin în părțile stângi ale cordului (drenaj anormal total al venelor pulmonare, atrezia arterei pulmonare cu sept interventricular intact);

3) închiderea canalului arterial în patologii ductal-dependente;

4) șuntări masive stânga-dreapta (trunchi arterial comun, fereastră aorto-pulmonară, DSV mare, canal atrioventricular);

5) MCC cianogene cu hipoxemie pronunțată (transpoziția vaselor mari, atrezia arterei pulmonare, tetrada Fallot);

6) ischemia miocardului (anomalia arterelor coronariene, transpoziția vaselor mari).

Foarte multe dintre aceste patologii se pot întâlni în asociere. În acest context trebuie încă o dată de menționat că stările critice descrise mai sus la nou-născuți au un impact progresiv negativ din cauza lipsei complete la aceștia a reacțiilor compensatorii [9,10,11].

În încheiere pentru aprecierea tacticii toți nou-născuții cu MCC se împart în 3 grupe [1,5,11]:

1) pacienții cărora operația este strict indicată, fiind posibilă în lipsa contraindicațiilor (sunt incluse toate stările critice descrise). Rata acestei categorii, după datele din literatura de specialitate, este de 52%;

2) pacienții care necesită supraveghere în dinamică, în lipsa dereglărilor hemodinamice – 31%;

3) pacienții inoperabili din cauza MCC necorijabile și cu stări somatice critice – 17%.

Rezolvarea tuturor problemelor abordate în acest studiu va face posibilă acordarea unui ajutor efectiv și la timp nou-născuților la care a fost diagnosticată MCC.

Concluzii

1. Frecvența anomaliilor cardiace congenitale este în continuă creștere și tendințele moderne cardiochirurgicale deviază tot mai mult spre perioada neonatală.

2. Dezvoltarea serviciilor de chirurgie cardiacă neonatală specializată este o problemă stringentă și actuală.

3. MCC cu evoluție în stări critice la nou-născuți măresc considerabil mortalitatea infantilă.

4. Intervenția chirurgicală în MCC la nou-născuți în majoritatea cazurilor rămâne unica modalitate terapeutică.

5. Criteriile de selecție pentru intervenția cardiochirurgicală la nou-născuți sunt: obstrucția critică în tractul de ieșire al ventriculului drept sau ventriculului stâng, hipoxemia pronunțată, insuficiența cardiacă precoce, hipertensiunea pulmonară avansată.

Bibliografie selectivă

1. Castaneda A.R., Ionas R.A., Mayer I.E. et al., *Cardiac surgery of the neonate and infant*. Philadelphia, 1994.

2. Ciubotaru A., *Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor*. Autoreferat al tezei de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2006; 256.

3. Claherty G.P., Stark Ann R. – *Manual of Neonatal Care, Fourth edition*. Lippincot Raven, 1997;393-451.

4. Dorobanți M., *Compendiu de boli cardiovasculare*. București, 2004; 61-87.

5. Mavroudis C., Backer C.L., *Pediatric Cardiac Surgery*. Mosby, Inc, 2003.

6. Tulzer G., Anzt W., Franclin R.C. et al., *Fetal pulmonary stenosis with intact septum*. Lancet, 2002; 360:1567-68.

7. Yagel S., Wesman A., Rotstein Z. et al., *Congenital heart defects. Natural course and in utero development*. Circulation, 1997; 96:550-555.
8. Zaharia Mohammed., *Haemodynamic correlation with lung biopsy findings in isolated VSD with or without pulmonary hypertension*. Hokkaido J. Med. Sci, 1997; 72(6):607-19.
9. Бокерия Л.А., *Лекции по сердечно-сосудистой хирургии*. «Издательство НЦССХ им. АН Бакулева РАМН», Москва; 1999.
10. Подзолков В.П., Чаурели М.Р., *Гемодинамическая коррекция врожденных пороков сердца*. «Медицина», Москва; 1994; 317.
11. Шарыкин А.С., *Врожденные пороки сердца*. Москва, 2005; 8-94.

Rezumat

Cardiochirurgia modernă din cauza creșterii considerabile a numărului de copii cu MCC deviază tot mai mult spre perioada neonatală.

Au fost stabilite cele mai importante compartimente ale cardiochirurgiei MCC la nou-născuți, evidențiate stările critice care necesită intervenții terapeutice și chirurgicale de urgență.

Pe un lot de 102 bolnavi cu vârsta între 0-1 ani, care au fost operați în ultimii 5 ani, au fost analizate rezultatele, tipurile de intervenții. În ultimii ani se înregistrează o creștere a numărului de operații și o diminuare semnificativă a mortalității postoperatorii (4%).

Summary

Modern cardiosurgery because of considerable growth of children with congenital heart disease more and more deviates to the neonatal periode.

The most important compartments of congenital cardiosurgery have been determined, and the critically states which necessitated emergency therapeutic aid and surgical intervention have been emphasized.

In a number of 102 patients with the age between 0-1 year have been operated during the last 5 years. The results and the structure of interventions have been analyzed. In the last year considerable decrease of the number of operations and significant decrease of mortality is manifested.

SINDROMUL DE RĂSPUNS INFLAMATOR SISTEMIC. STRATEGIILE ANTIINFLAMATORII ÎN CARDIOCHIRURGIE

**Eugen Vârlan, Oleg Repin, dr. în medicină, Vasile Corcea, Liviu Maniuc,
Andrei Ureche, Aureliu Batrînac, dr. în medicină,
Anatol Ciubotaru, dr. h. în medicină,
IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii**

Operațiile pe cord în condiții de circulație extracorporală (CEC) sunt asociate cu unele complicații și reacții adverse, totalizate în literatura universală drept Sindrom de Răspuns Inflamator Sistemic (*Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*) - proces inflamator generalizat nespecific, ce apare ca răspuns la traumatismul țesuturilor vascularizate cu activarea unor sisteme complexe moleculare și celulare [1]. Diagnosticul este stabilit în laborator prin măsurarea mediatorilor inflamatori în plasma sângelui și în țesuturi. Clinic SIRS se manifestă prin dereglări perioperatorii ale organelor vitale majore. Sindromul nu este specific numai practicii cardiochirurgicale, dezvoltându-se și în urma traumelor masive, operațiilor cu traumatizarea gravă a țesuturilor, infecțiilor, combustțiilor și în pancreatitele severe. Relativ des acest fenomen este prezent în cardiochirurgie, probabil, datorită faptului că invazia câtorva factori inflamatori are loc simultan. Aici se include traumatizarea masivă a țesuturilor, ischemia și reperfuzia plămânilor și a inimii și, desigur, factorii nocivi ai CEC (*fig. 1*). Rolul factorilor proinflamatori în dezvoltarea SIRS este bine cunoscut de peste 20 de ani și a fost pe larg studiat în multiple lucrări [2].

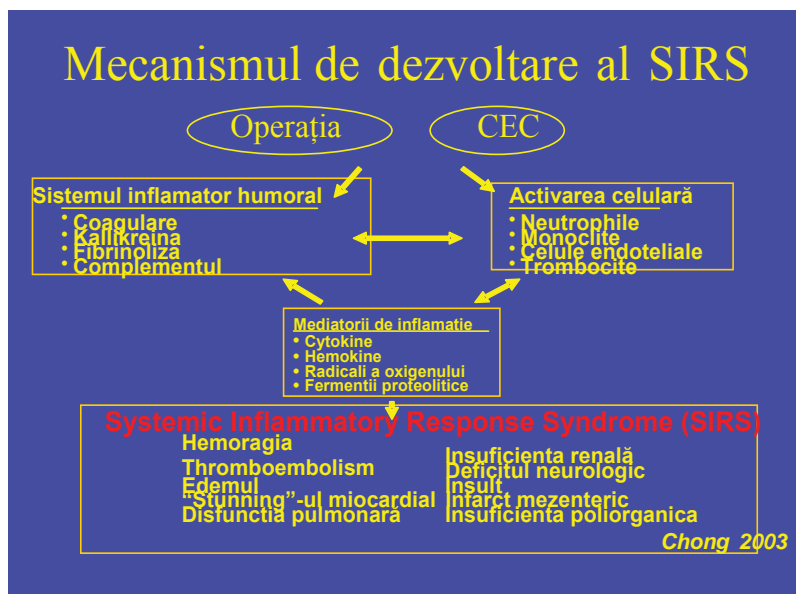


Figura 1. Mecanismul de dezvoltare al SIRS [3]

Interleukinele VI și I (IL-VI),(IL-I), proteina C reactivă și componentele cascadei complementului C_3 și C_4 sunt agenți inflamatorii. Activarea factorului XII se produce în urma contactului cu suprafața încărcată negativ, așa cum este suprafața conturului de CEC, care duce la formarea bradikininei în reacția conversiei prekallikreinei în kallikreină. Produsele sus-numite duc la conjugarea celulelor endoteliale, neutrofilelor și trombocitelor cu activarea acestora.

În continuare procesul de activare a celulelor este facilitat prin acțiunea citokinelor. Acest termen general (citokine) include cantitatea mare de proteine mici cu efecte atât proinflamatorii, cât și antiinflamatorii. IL-I, IL-VI și factorul- α de necroză tumorală (TNF - α), interleukina VIII (IL -VIII), factorul - β de creștere și multe alte produse de celule condiționează activarea celulară, cuplându-se cu receptorii specifici, ce se află pe membrana celulelor citokinelor. Activarea inflamatorie a leucocitelor și celulelor endoteliale și conjugarea acestor 2 grupuri sunt doi pași critici în procesul inflamator. S-a demonstrat că operațiile pe cord deschis (în condiții de CEC) sunt asociate cu creșterea concentrațiilor în plasma sângelui a câtorva mediatorii de inflamație [4]. Are loc activarea cascadei complementului și producerea IL-VI, IL-VIII și TNF- α . Molecule de adgezie specifice se așează pe membrana leucocitelor și celulelor endoteliale. Interacțiunea intensă între aceste grupuri de celule duce la sechestrarea leucocitară, mai ales a neutrofilelor în țesute, la migrația lor în stratul subendotelial cu efectul nociv corespunzător.

Strategii antiinflamatorii

În perioada peri- și postoperatorie, îndeosebi la pacienții operați în condiții de CEC, se întâlnesc frecvent semne de disfuncție poliorganică tranzitorie, care coincid cu dezvoltarea cascadei inflamatorii. Contaminarea bacteriană, ischemia acută, accidentul embolic, toate sunt deseori cauzele vizibile ale insuficienței organelor vitale. Dar, desigur și SIRS, are un rol semnificativ în dezvoltarea acestor disfuncții. Diferite strategii antiinflamatorii se folosesc în ultimii ani cu rata sporită de succes. A fost demonstrată scăderea concentrațiilor de factori inflamatorii în plasma sângelui până la obținerea rezultatului clinic. Acest fapt este, probabil, cauzat de axarea majorității trialurilor randomizate pe morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. Așa strategii antiinflamatorii ca filtrarea leucocitară sau administrarea intraoperatorie a corticosteroizilor sunt utilizate pe larg. Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie este o metoda relativ nouă (fig.2).

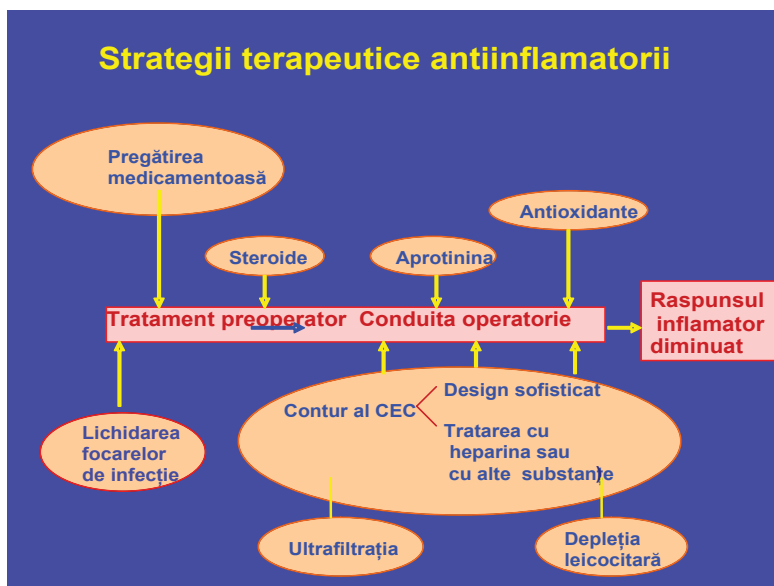


Figura 2. Strategii antiinflamatorii

By-pass aortocoronarian pe inima bătândă (fără CEC)

În ultimii ani aceasta metoda este folosită pe larg în multe centre. În prezența contraindicațiilor pentru sternotomie, metoda respectivă poate fi efectuată prin abordul minimal invaziv (*Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass*) (*MIDCAB*). (Efectul pozitiv se realizează prin minimalizarea traumei operatorii, excluderea ischemiei și reperfuziei inimii și plămânilor, arestului cardioplegic și efectului nociv al ultimului asupra endoteliului, micșorarea prețului intervenției și ultima, dar nu în ultimul rând, excluderea apariției factorilor proinflamatori cauzate de CEC. Ultimul postulat a fost demonstrat în câteva trialuri clinice din ultimii cinci ani, în care agenții inflamatori au fost măsurați în plasma sângelui pacienților, operați cu sau fără CEC (*fig. 3*). Concluziile acestor trialuri sunt următoarele:

- CEC-ul este cauza activării cascadei complementului.
- În urma CEC-ului specific se produc IL-VIII și TNF- α .
- Nivelul de proteina C reactivă și interleukina VI (IL-VI) în plasma sângelui cresc egal în ambele grupe de pacienți operați. Totuși nivelul IL-VI este mai jos în grupa MIDCAB în comparație cu abordul prin sternotomie. Deci trauma operatorie (sternotomia) inițiază producerea IL-VI.
- CEC-ul stimulează activarea neutrofilelor [5].

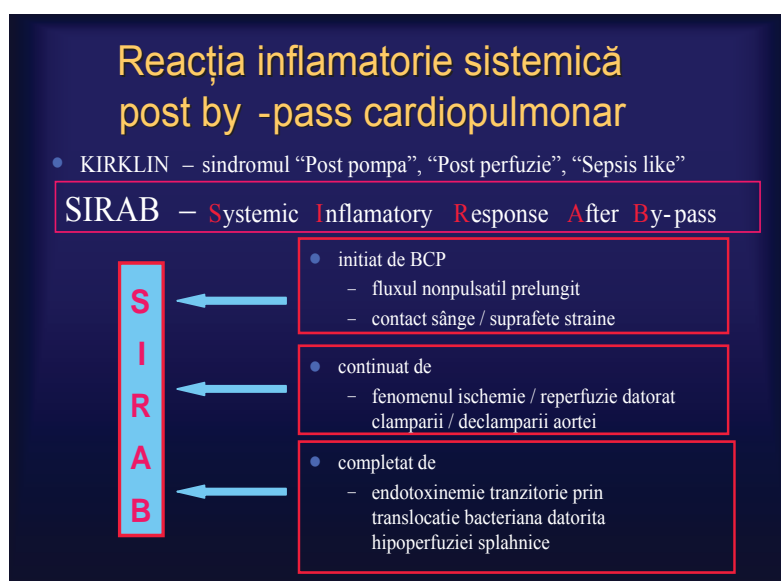


Figura 3. CEC-ul inițiatorul nemijlocit al SIRS-ului

Hemofiltrarea intraoperatorie

Există o serie de metode ce dau posibilitatea clinică de a micșora supraîncărcarea volemică în timpul operației pe cord, rezolvă insuficiența renală, micșorează hemodiluția. Utilizarea acestor tehnici reduce morbiditatea postoperatorie prin îmbunătățirea hemostazei (crește hematocritul, fibrinogenul, totodată, micșorează pierderile pe drenaje și reduce necesitatea transfuziei masei eritrocitare), scăderea complianței pulmonare și cardiace cu creșterea funcției sistolice a ventriculului stâng [6]. De asemenea reduce concentrațiile mediatorilor de inflamație

(IL-VI, IL-VIII, TNF- α , elastasei) [7], îndeosebi, după ultrafiltrația modificată, scade mai mult nivelul de agenți inflamatorii, însă fără o diferență clinică vădită comparativ cu ultrafiltrația obișnuită.

Filtrația leucocitelor

Activarea leucocitelor și mobilizarea lor spre țesuturile afectate sunt cele mai importante etape ale procesului inflamator. Neutrofilele activate posedă efecte nocive: indirect prin eliberarea mediatorilor de inflamație și prin acțiunea directă a fermenților proteolitici pe celulele endoteliale.

Receptorii specifici, care se află pe membranele neutrofilelor, pot fi activați prin acțiunea citokinelor proinflamatorii, γ -interferonului (γ -INF), factorilor de activare a trombocitelor (FAT) sau componentelor complementului C_{3a} și C_{5a}. Neutrofilele eliberează treptat mediatorii de inflamație (IL-I, TNF- α , IL-VI, IL-VIII, γ -INF), care, la rândul lor, amplifică activarea leucocitelor [8].

Potențialul dăunător al leucocitelor activate depinde, în mare măsură, de capacitatea adhezivă a lor față de endoteliu. Procesul de adhezie este urmat de generarea radicalilor liberi de oxigen cu eliberarea câtorva substanțe toxice (fermenților proteolitici, ca, de pildă, elastaza și metaloproteinaza din granulele intracelulare ale neutrofilelor). Este stabilită veridic corelația pozitivă dintre nivelul de elastază și disfuncția pulmonară (index respirator și șunt intrapulmonar crescute) după operația pe cord. După administrarea protaminei, cantitatea neutrofilelor în artera pulmonară este mai mare decât în sângele arterial, dovedind că neutrofilele se sechestrează în plămâni. Concentrația neutrofilelor în lavajul bronhial este mai mare după CEC în comparație cu grupul de control [9].

Luând în considerare rolul leucocitelor în inflamație, în ultimul timp tot mai des se folosește ca un component al strategiei antiinflamatorii metoda de eliminare a leucocitelor activate prin filtrația intraoperatorie (*Fig. 4*).

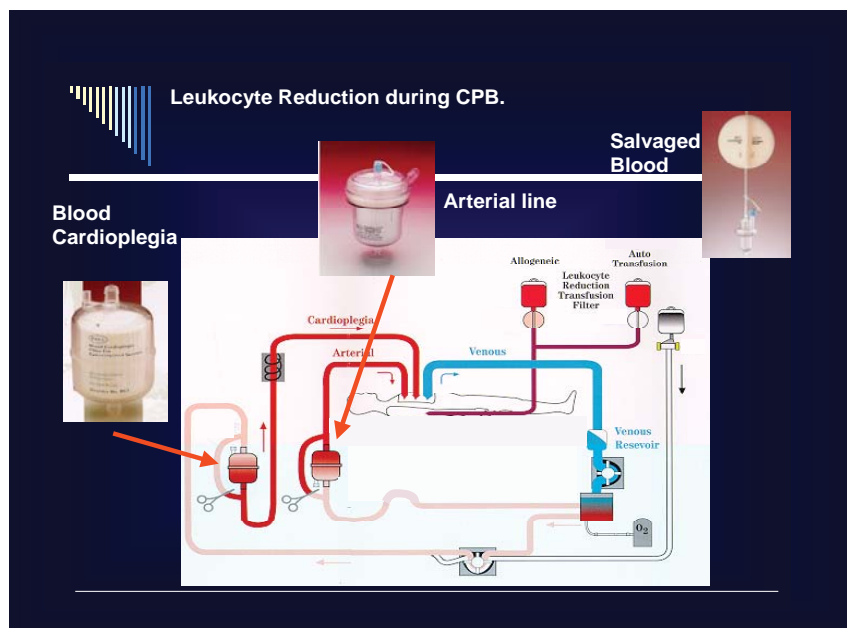


Figura 4. Strategia intraoperatorie de diminuare a numărului leucocitelor

În anii '90 ai secolului trecut au fost studiate pe câteva trialuri rezultatele folosirii filtrației leucocitare. Filtrele leucocitare au fost introduse nu numai în linia arterială, dar și în cele venoase, cardioplegică și de aspirație a circuitului de CEC. Filtrele care s-au introdus în linia arterială au redus numărul leucocitelor, ceea ce s-a demonstrat și în câteva studii; eficiență mai scăzută s-a obținut în cazul introducerii filtrului în linia venoasă [1]. Nu a fost nici o diferență în cantitatea mediatorilor de inflamație și numai câteva trialuri au comunicat îmbunătățirea funcției pulmonare după folosirea filtrelor. Utilizarea cardioplegiei cu filtre leucocitare reducea nivelul creatinofosfokinazei fracției miocardiale (CK-MB) în plasmă. Deși s-a obținut rezultatele promițătoare, filtrele leucocitare se folosesc încă insuficient [10].

Corticosteroide

Cea mai amplă analiză publicată de Chaney [11] privind utilizarea corticosteroizilor (îndeosebi, s-a studiat metilprednizolonul) concludă că folosirea corticosteroizilor are efect benefic prin diminuarea indicilor de laborator ai grupului larg de mediatorii proinflamatori, dar nu s-au observat efecte clinice evidente. Chiar mai mult, utilizarea corticosteroizilor poate duce la mărirea complicațiilor postoperatorie, fapt demonstrat într-un alt studiu (Morariu et al.) [12].

Trasilolul (Aprotinina)

Deși acest remediu se folosește mai mult datorită efectului său hemostatic, el se utilizează pe larg și pentru a diminua răspunsul inflamator, îndeosebi în chirurgia traumatizantă, datorită capacității lui de a inhiba activarea neutrofilelor, fapt ce a fost demonstrat în multiple trialuri clinice și în studiile in vitro, așa cum sunt expresia proteinelor pe membrana celulară și eliberarea elastazei, IL-VIII și TNF- α . Metanaliza efectuată a demonstrat scăderea mortalității în loturile de pacienți tratați cu Trasilol [13]. Și totuși rămâne neclar căruia mecanism i se atribuie acest fapt, în primul rând, efectului hemostatic sau antiinflamator [14]. Investigațiile recente au demonstrat că Trasilolul scade producerea citokinelor proinflamatorii și oxidului nitric (NO), mărind producerea interleukinei-X (IL-X) [15].

Ultimele studii demonstrează că utilizarea acidului aminocaproic are aceeași acțiune, fiind cu mult mai ieftină, iar reacțiile adverse sunt mult mai limitate decât aprotinina [16].

Inhibitorii fosfodiesterazei

Astfel de preparate cum sunt enoximona, milrinona și olprinonul selectiv inhibă o subgrupă a fosfodiesterazelor, și anume fosfodiesteraza III. Aceasta duce la creșterea în țesuturi numai a adenozinei ciclice 3-5- monofosfat fosfodiesterazei (cAMF). Pe de altă parte, așa inhibitor "clasic" al fosfodiesterazei cum este pentoxifyllina nu este atât de selectiv și tot duce la creșterea guanozinei monofosfat ciclice (cGMF) în cardiomiocite. Inhibitorii fosfodiesterazei, în afară de proprietățile lor de potențial antiinflamator, posedă și efectul de vazodilatator periferic. Cu toate că mecanismul efectului antiinflamator al inhibitorilor fosfodiesterazei nu este elucidat complet, este clar că el inhibă leucocitele, macrofagi și activarea endotelială.

Enoximona, spre exemplu, reduce concentrația de citokine proinflamatorii -moleculele solubile de adhezie, când este folosită la pacienții cu vârsta peste 80 de ani, supuși revascularizării chirurgicale a miocardului [17]. Milrinona micșorează după CEC secreția proteinelor în faza acută, cum sunt amiloidea A și IL-VI după CEC [18]. Utilizarea olprinonei, recent descoperită, reduce IL-X și moderat micșorează acidoza gastrică intraoperatorie [19]. Pentoxifyllina este derivatul methylxantinei, fiind vestită pentru efectele sale protejtoare de endoteliu: când este administrată în perioada postoperatorie la pacienții operați pe cord, reduce marcat producerea citokinelor, micșorează activarea leucocitelor și sechestrarea lor în plămâni cu diminuarea efectelor nocive asupra funcției lor [20].

Dopexamina

Este utilizată pentru efectele sale inotropice pozitive și vazodilatatoare. Stimulează B₂ receptorii în mușchiul cardiac și receptorii dopaminici periferici, ca rezultat obținându-se vasodilatarea în microcirculația renală și splahnică. Prin aceste efecte se protejează bariera mucoasei, cauzând reducția endotoxemiei induse de ischemie și a răspunsului inflamator. Totodată, în câteva trialuri s-a demon-

strat că Dopexamina reduce proteinele în fazele acute la pacienții operați pe cord în condiții de CEC [21].

H₂ antagoniști

Histamina este un amin biogen, care se produce în mastocite și joacă un rol important ca mediator în reacția de hipersensitivitate imediată și, desigur, în răspunsul inflamator acut. Ea se găsește în granule secretoare și efectul ei se începe după degranulare cu eliberarea în spațiul extracelular. Efectele histaminei sunt obținute datorită interacțiunii cu H receptorii celulari. H₂ receptorii promovează secreția acidului gastric, dar și activarea limfocitelor, neutrofilelor și celulelor endoteliale.

Protamina este proteină puțin încărcată pozitiv, fiind cel mai efectiv antidot al heparinei. Formarea complexelor protamină/heparină în timpul operațiilor pe cord poate duce la reacții anafilactice cu participarea nemijlocită a histaminei. Aceasta este concluzia teoretică pentru folosirea H₂ antagoniștilor ca potențiali agenți antiinflamatori în cardiochirurgie. În unele publicații din anii '90 ai secolului trecut a fost demonstrat faptul că folosirea cimetidinei în timpul CEC reduce instabilitatea hemodinamică după administrarea protaminei [22]. În trialul recent finalizat infuzia cimetidinei a fost asociată cu niveluri scăzute ale IL –VIII și elastazei neutrofilelor [23].

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC)

Enzima de conversie separă histidyl-leucina de la angiotenzina I fiziologic inactivă, formând octapeptida angiotenzina II, care este un vasoconstrictor foarte puternic și stimulează, de asemenea, eliberarea aldosteronului și norepinefrinei. Enzimele de conversie sunt răspândite pe larg în corpul uman, dar deosebit de activ în endoteliul pulmonar. IEC scad presiunea arterială prin micșorarea concentrației angiotenzinei II și prin efectul diuretic. Este recunoscut, de asemenea, că angiotenzina II stimulează procesele creșterii celulelor, inflamației, fibrozei și activează cascada de coagulare [24]. Multiplele trialuri demonstrează că IEC reduc evenimentele cardiovasculare nedorite prin mecanisme independente de scădere a presiunii arteriale și, probabil, cauzate de efectele directe asupra țesuturilor. Mai mult decât atât, rezultatele prezentate de trialul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) au demonstrat că IEC (ramipril) reduce mortalitatea cardiovasculară și probabilitatea infarctului miocardului la pacienții cu risc mărit [25]. Trialul nerandomizat a arătat ca nivelul de IL –VI după operația pe cord este mai jos în lotul pacienților, care au primit IEC preoperator [26].

Concluzii

Sindromul de răspuns inflamator sistemic deseori se înregistrează în urma intervențiilor chirurgicale cardiace. Morbiditatea postoperatorie este strâns legată de fenomenul inflamator, mobilizând cercetătorii științifice și cliniciștii la căutarea unor strategii noi pentru micșorarea efectelor nocive ale inflamației sistemice. Pe parcursul ultimilor ani au fost investigate mai multe metode și agenți farmacologici, dar cu rată foarte variată de succes. Deși folosind diferite strategii poate fi obținută scăderea concentrației mediatorilor de inflamație, nu este încă stabilită o metodă antiinflamatorie, care în mod convingător să fie utilizată pentru micșorarea mortalității și morbidității postoperatorii.

Bibliografie selectivă

1. Murgu V., *Aspecte terapeutice în abordarea răspunsului inflamator sistemic post by-pass cardiopulmonar – leucofiltrare strategică pe linia venoasă vs linia arterială a circuitului extracorporeal*. Al II-lea Congres al Chirurgilor Cardiovasculari din România, București, 28-30 X 2004.
2. Asimakopoulos G., *Systemic inflammation and cardiac surgery: an update*. Perfuzion, 2001; 16:353-60.
3. Chung-Hsi Hsing, *Induction of Interleukin-19 and Interleukin-22 After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass*. Ann. Thorac. Surg., 2003; 81:2196-201.
4. Menashe P. and Edmunds Jr., *Extracorporeal Circulation: The inflammatory Response*. Card. Surg. Adult, January 1, 2003; 2(2003):349-60.
5. Murphy G., *Coronary artery by-pass grafting on the beating heart : surgical revascularization for next decade?* Eur. Heart J., December 1, 2004; 25(23): 2077 - 85.

6. Luchiani M., *Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations.* Circulation, 2001; 46:117-9.
7. Huimin S., *Efficacy of different techniques of ultrafiltration on removal of mediators.* Ann. Thorac. Surg., 2003; 22:35-44.
8. Fujishima S., Aikawa N., *Neutrophil - mediated tissue injury and its modulation.* Intensive Care Med., 1995; 21:277-85.
9. Jorensse P., *Interleukin-8 in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and patients at risk for ARDS.* Cytokine, 1992; 4:592-7.
10. Asymakopoulos G., *The inflammatory response to CPB: the role of leucocyte filtration.* Perfuzion., 2002; 17:7-10.
11. Chaney M., *Corticosteroids and cardiopulmonary bypass. A review of clinical investigations.* Chest., 2002; 121:921-31.
12. Morariu A., *Dexamethasone: Benefit and Prejudice for Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Study on Myocardial, Pulmonary, Renal, Intestinal, and Hepatic Injury* Chest., October 1. 2005; 128(4):2677 - 87.
13. Levi M., *Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints.* Lancet., 1999; 354:1940-47.
14. Tassani P., *Does high-dose metylprednisolone in aprotinin – treated patients attenuate systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures?* J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 1999; 13:165-72.
15. Hill G., Robbins R., *Aprotinin but not tranexamic acid inhibits cytokine – induced inducible nitric oxide synthase expression.* Anesth. Analg., 1997; 84:1198-202.
16. Morozov A., *Influence aminocaproic acid and low doses of aprotinin on blood loss after cardiopulmonary bypass.* Interactiv Card. Vasc. Thorac. Surg., 2006; 5:10.
17. Boldt J., *Prophylactic use of the phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac surgery patients: effects on hemodynamics, inflammation, and markers of organ function.* Intensive Care Med., 2002; 28:1462-69.
18. Mollhof T., *Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB).* Anesthesiology, 1999; 90: 72-80.
19. Yamamura K., *Effects of olprinone, a new phosphodiesterase inhibitor, on gastric intramucosal acidosis and systemic inflammatory responses following hypothermic CPB.* Acta Anaesthesiol. Scand., 2001; 45:427-34.
20. Boldt J., *Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients.* Ann. Thorac. Surg., 2001; 71:1524-29.
21. Bach F., *Modulation of inflammatory response to CPB by Dopexamine and epidural anesthesia.* Acta Anaesthesiol. Scand., 2002; 46:1227-35.
22. Kambam J., *Prophylactic administration of histamine 1 and histamine 2 receptor blockers in the prevention of protamine – related haemodynamic effects.* Can. J. Anaesth., 1990; 37: 420-22.
23. Tayama E., *High-dose cimetidine reduces proinflammatory reaction after cardiac surgery with CPB.* Ann. Thorac. Surg., 2001; 72:1945-49.
24. Dzau V., *Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report.* Cardiovasc. Drugs Ther., 2002; 16:149-60.
25. Dagenais G., *Effects of ramipril on coronary events in high risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study.* Circulation, 2001; 104: 522-6.
26. Brull D., *Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on post-coronary artery bypass interleukin-VI release.* Heart., 2002; 87:252-5.

Rezumat

Operațiile pe cord deseori se asociază cu dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic. Acest fenomen este variabil clinic și poate fi diagnosticat prin aprecierea în plasmă a indicilor principali de inflamație, cum sunt complementul, citokinele și factorii de adhezie. Luând în conside-

rare că sindromul inflamator poate afecta organele majore, în ultimul timp au fost descrise mai multe strategii antiinflamatorii, având ca scop diminuarea răspunsului inflamator sistemic.

Scopul studiului este de a analiza datele din literatura de specialitate recentă consacrată problemei sus-numite. În particular, sunt elucidate efectele antiinflamatorii ale diferitor metode [by-pass aortocoronarian fără circulație extracorporală (CEC), hemofiltrarea, filtrația leucocitară] și ale diverșilor agenți farmacologici cu acțiune antiinflamatorie [utilizarea corticosteroizelor, aprotininei, inhibitorilor fosfodiesterazei, dopexaminului, H₂ antagoniști și inhibitorilor enzimei de conversie (IEC)].

Summary

Its generally accepted that cardiac surgery is frequently associated with the development of systemic inflammatory response. This phenomenon is very variable clinically, and can be detected by measuring plasma concentrations of certain inflammatory markers. Complement component, cytokines and adhesin molecules are examples of these markers. Systemic inflammation can be potentially damaging to major organs. Several anti-inflammatory strategies have been used in recent years, aiming to attenuate the development of systemic inflammatory response. This article summarizes recently published literature concerning the use of anti-inflammatory techniques and pharmacological agents in cardiac surgery. In particular, the anti-inflammatory effects of off-pump surgery, leucocyte filtration, corticosteroids, aprotinin, phosphodiesterase inhibitors, dopexamine, H₂ antagonists and ACE inhibitors are reviewed. The overall conclusion is that although certain strategies reduce plasma levels of inflammatory mediators, convincing evidence of significant clinical benefits is yet to come.

VALVULOPATII DOBÂNDITE

COMPLICAȚIILE MECANICE ALE INFARCTULUI MIOCARDIC. ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Aureliu Batrînac, dr. în medicină, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

În ultimul timp, o dată cu dezvoltarea cunoștințelor medicale și introducerea metodelor avansate de tratament (tromboliza precoce, intervenția coronariană percutană), s-a obținut o reducere a complicațiilor și letalității în infarctul miocardic acut (IMA) [8, 10, 18, 51]. Totodată, rata complicațiilor mecanice din infarctul miocardic acut a rămas, practic, neschimbată, mai mult ca atât, incidența necrotică a acestor complicații a crescut, posibil datorită scăderii numărului deceselor precoce din cauza dereglărilor de ritm și conductibilității [3, 12, 35]. Complicațiile mecanice din infarctul miocardic acut reprezintă a treia - cea mai frecventă cauză de deces, după șocul cardiogen și aritmiile, fiind responsabile pentru 15-20% din totalul fatalităților în IMA [2, 3, 12, 45].

În prezent există mai multe clasificări ale complicațiilor mecanice din IMA, totuși majoritatea autorilor indică următoarele situații:

- ruptura peretelui liber ventricular (RPLV);
- pseudoanevrismul cardiac (PsAnVs);
- defectul septal ventricular post – IMA (DSV-post IM);
- ruptura mușchilor papilari (RMP);
- obstrucția dinamică, tranzitorie a tractului de ejeție a VS.

Unii autori (M. G. Massad, A. S. Geha) [46] includ în acest capitol și aneurismul cardiac, dar aceasta nu este recunoscut unanim.

În continuare ne vom referi la primele patru stări patologice (RPLV, PsAnVs, DSV-postIM, RMP), care au indicații absolute către tratamentul chirurgical de urgență.

Cauza șocului cardiogen, care apare în urma unui infarct miocardic acut, la aproximativ 80% dintre pacienți este insuficiența acută de pompă a ventriculului stâng [12, 34]. În proporție de până

la 15% șocul cardiogen se datorează dezvoltării complicațiilor mecanice, cum ar fi: ruptura peretelui liber al ventriculului stâng, ruptura septului ventricular sau ruptura mușchilor papilari. Dar uneori aceste complicații apar și în diverse combinații [45, 46].

Introducerea în practică a metodelor moderne farmacologice și mecanice de revascularizare (tromboliza, angioplastia coronariană percutană) a modificat evoluția complicațiilor mecanice, ele survenind mult mai timpuriu, în comparație cu etapa pretrombotică [8, 10, 17, 18].

Fără o intervenție chirurgicală de urgență, șansele de supraviețuire sunt extrem de mici, deci este necesar un diagnostic corect cât mai precoce [11, 20, 28].

Printre principalii factori de risc pentru apariția complicațiilor mecanice se menționează: vârsta avansată, sexul feminin, primul infarct miocardic cu elevația segmentului ST (STEMI-MI), semne angiografice cu afectări, de obicei, mono- sau bivasculare cu o rețea săracă de colaterale, dar și hipotensiune, tahicardie și insuficiență ventriculară stângă. Riscul de dezvoltare a complicațiilor mecanice poate fi redus nu numai prin terapia de reperfuzie prompt instalată, dar și prin administrarea cât mai precoce a β -blocantelor [17, 51].

Însă, vizavi de cele menționate, riscul unei rupturi cardiace sporește în urma unei activități crescute în scurt timp după un IMA transmural răspândit sau în cazul instalării anginei post infarct [22, 29, 30]. În continuare, există un risc ridicat de ruptură ca urmare a tratamentului cu corticosteroizi sau antiinflamatorii nesteroidiene [32]. Dintre analizele de laborator, care ar avea o valoare în pronosticul complicațiilor mecanice în evoluția IMA, trebuie de menționat cifrele înalte ale proteinei „C”- reactive și limfocitopenia [35].

Cu toate că complicațiile mecanice pot apărea în același timp cu dezvoltarea primelor simptome ale infarctului miocardic, ele totuși adesea survin în decursul primei săptămâni de evoluție a infarctului. În faza incipientă un hematom intramural în regiunea afectată de infarct pare să joace un rol patogenetic foarte important [32]. Mai târziu (după 7-10 zile de la IMA) infiltrarea zonei respective cu granulocite neutrofile cu eliminarea masivă de proteaze rezultă în vulnerabilitatea extrem de ridicată a miocardului infarctizat. Toate complicațiile mecanice în cursul IMA pot duce la dezvoltarea șocului cardiogen (*tab. 1, 2*). Mortalitatea, ca urmare a complicațiilor mecanice în cazul unui IMA, este în general înaltă și însumă, chiar și la existența unui management terapeutic optimal, 20-60% [7, 17, 44].

Tabelul 1

Diagnosticul diferențial al șocului cardiogen (după Topol [51])

- | |
|--|
| <p>A. Complicațiile infarctului miocardic acut:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zona mare de afectare a ventriculului stâng cu insuficiență ventriculară stângă vădită, inclusiv cu formarea anevrismului ventricular stâng de dimensiuni mari• Complicațiile mecanice (ruptura peretelui liber ventricular, DSV, ruptura mușchilor papilari) <p>B. Disecția de aortă</p> <p>C. Ruptura anevrismului sinusului Valsalva</p> <p>D. Miocardita fulminantă</p> <p>E. Embolia pulmonară</p> <p>F. Obstrucția tractului de ejecție al VS (stenoză aortică, CMP hipertrofică obstructivă)</p> <p>G. Obstrucția la nivelul orificiului mitral (stenoză mitrală critică cu edem pulmonar, mixom atrial stâng)</p> <p>H. Pericardită exudativă cu tamponadă</p> <p>I. Supradozarea unor medicamente (β-blocante, blocantele canalelor de Ca^{++})</p> <p>J. Modificări metabolice: hiperkaliemie, acidoză, hipoxie, hiper- sau hipotireoză</p> <p>K. Alte forme de șoc:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipovolemie (ruptura anevrismului aortei abdominale, ischemie intestinală)• Sepsis• Anafilaxie (streptokinază) |
|--|

Date generale privind complicațiile mecanice în cazul infarctului miocardic acut

	<i>Ruptura peretelui liber ventricular</i>	<i>Defectul septului ventricular post IMA</i>	<i>Ruptura mușchiului papilar</i>
Incidența	0,8 – 6,2% (1/3 subacut)	0,2%	~1% (posteromedial mai des decât anterolateral)
Procentul pacienților cu IMA în șoc cardiogen (Gusto I)	2,8%	3,1%	10,7%
Semnele clinice	Durere toracică, vomă, agitație, sincopă, hipotonie și șoc cardiogen, bradicardie, DEM, Puls paradoxal și jugulare turgescențe	Hipotonie, șoc cardiogen, semne de disfuncție a părții drepte a inimii, dispnee, edem pulmonar. Apariția unui suflu holosistolic nou și puternic ± edeme periferice	Instalarea bruscă a dispneei, edem pulmonar, hipotonie și șoc cardiogen. Tonuri cardiace atenuate esențial, suflu sistolic cu iradiere în regiunea axilară stângă
Diagnosticul	EcoCG – semne de tamponadă	EcoCG - depistarea DSV, șuntul stânga - dreapta, supraîncărcarea părții drepte a inimii, Cateter pulmonar	EcoCG - tipic funcția VS bună la pacienții cu edem pulmonar ± șoc cardiogen
Terapia	Volume, vasopresoare. Intubație – respirație artificială cu presiune expiratorie pozitivă. Operație, adesea fără coronarangiografie (excepție: pseudoanevrismul VS)	IABP, reducerea rezistenței periferice, diuretice, vasopresoare, Intubație. Operație după coronarangiografie (în cazul pacienților stabili)	Reducerea rezistenței periferice, diuretice, vasopresoare, intubație. Operație după coronarangiografie (în cazul pacienților stabili)
Mortalitatea și prognoze	Mortalitatea perioperatorie - 25% Supraviețuirea timp de 6 luni - 50%	Mortalitatea perioperatorie - 31% Supraviețuirea pe durata de 5 ani - 60%	Mortalitatea perioperatorie-19% Supraviețuirea pe durata de 5 ani - 68%

IMA infarctul miocardic acut, *DEM* disociație electromecanică, *VD* ventriculul drept, *VS* ventriculul stâng, *IABP* pompă intraaortică cu balon.

Ruptura peretelui liber ventricular (RPLV)

Prin intermediul studiilor retrospective s-a demonstrat că incidența unei RPLV în cazul infarctului miocardic acut este de 1-6%. Prin administrarea unei terapii trombolitice timpurii riscul rupturii poate fi redus puțin, însă chiar și în cazurile revascularizărilor mecanice această complicație se întâlnește cu o frecvență de 2,2 % [18, 28, 29]. Practic, în toate studiile de până acum s-a subliniat că procedurile intervenționale (angioplastia coronariană percutană cu balon și implantarea de stent) pot reduce riscul RPLV [10, 44].

S-a menționat că apariția timpurie a RPLV pare a fi favorizată prin terapia trombolitică [18]; aceasta se explică, pe de o parte, prin mărirea riscului de sângerare în țesuturile infarctizate, iar, pe de altă parte, prin faptul că plasmă dezmembrează nu numai fibrina din cheagul format, ci și alte proteine ale matricei extracelulare, inclusiv colagenul. Plasmă activează și metaloproteinezele, care pot degrada în continuare proteinele matricei. De fapt, există studii, care au demonstrat că administrarea târzie (>11ore de la apariția durerii) a terapiei trombolitice poate să favorizeze apariția timpurie

a RPLV [18]. Frecvent ruptura este precedată de expansiunea infarctului (cu subțierea și dilatarea disproporțională în cadrul zonei necrotice), aceasta apărând lângă joncțiunea dintre zona infarctată și mușchiul normal.

Becker A. în urma unui studiu necroptic (1975) a clasificat RPLV din punct de vedere patomorfologic în 3 tipuri [31]:

Tipul I – ruptura timpurie sub forma unei despicături printr-un miocard de grosime normală apare des în cursul infarctului posterior la pacienții cu afectare monocoronariană. Rupturile ce apar mai târziu pot fi depistate deja în țesuturile atacate de infarct sub forma unei subțieri a peretelui ventricular.

Tipul II – în limitele unei expansiuni a infarctului apar rupturi, care pot fi multicanaliculare. Această formă de RPLV se găsește, îndeosebi, în infarctele infero-posterioare la pacienții cu afectări bi- sau triconariene.

Tipul III de perforare – apare, de obicei, în zona peretelui subțiat, adesea doar în cazurile infarctelor anterioare și cu afectare monocoronariană a descendentei anterioare. Acest tip de RPLV, care este adesea depistat la 2-3 săptămâni după începutul infarctului, pare să se reducă prin administrarea tratamentului de reperfuzie. Din acest motiv actualmente RPLV sub forma unei despicături apare mult mai des și mai timpuriu.

Lipirea pericardului și epicardului în cursul unei rupturi lente poate duce la dezvoltarea unui pseudoanevrism. Însă și în aceste situații există un risc mare de extindere a rupturii, ceea ce impune o intervenție chirurgicală de urgență [26, 27].

A. Purcaro et al. (1997) descriu o nouă formă de RPLV, și anume „infarctul sângeros”. Este vorba despre un infarct transmural care hemoragiază, chiar dacă intraoperator în regiunea respectivă nu este depistată o ruptură clasică [30].

Printre factorii speciali de risc pentru RPLV se numesc: anamneza cardiacă săracă până la infarct; supradenivelarea importantă a segmentului ST în ECG inițială sau apariția rapidă a unei Q; mărirea esențială a CK și, în special, a fracției MB-CK (creatinkinaza MB) [17, 20, 29].

Apariția RPLV depinde, în mare măsură, de starea circulației colaterale; o bună colateralizare minimizează riscul RPLV, pe când colateralizarea săracă, la rândul său, mărește acest risc. RPLV este favorizată în faza unei înalte vulnerabilități a miocardului prin mărirea „wall - stressului” (încordarea excesivă a peretelui ventricular), de aceea este recomandat un tratament timpuriu cu β -blocante și inhibitori ai enzimei de conversie (IEC).

RPLV, care, de cele mai multe ori, se întâlnește la ventriculul stâng, duce la hemopericard și tamponadă cardiacă. Din punct de vedere clinic RPLV se clasifică în: RPLV acută, subacută și cronică [3].

Ruptura acută - este caracterizată prin durere toracică cu debut acut, persistentă, disociație electromecanică, șoc și moarte în timp de câteva minute; este cauzată de hemopericard cu tamponadă cardiacă acută. Ocazional, RPLV poate apărea ca o primă manifestare clinică la pacienții cu IMA nedetectat sau silențios, putând fi considerată o formă de moarte subită de cauză cardiacă. De obicei, în cazul apariției unei astfel de rupturi nu există timp necesar pentru instituirea unui tratament, oricare ar fi acesta.

Ruptura subacută – are dimensiuni mai mici, fiind temporar limitată de un cheag sau de o sinechie pericardică; se estimează că 30-40% dintre RPLV sunt subacute. De obicei, acest tip de ruptură se prezintă cu simptome de tamponadă cardiacă și șoc cardiogen și poate mima reinfarctizarea sau IMA de VD. Semnele clinice ale acestor pacienți includ: hipotensiune arterială tranzitorie, sincopă, disociație electromecanică tranzitorie, durere toracică, vărsături repetate etc. Dacă este diagnosticat rapid, defectul poate fi reparat chirurgical în 70-75% din cazuri, dar jumătate dintre bolnavi decedază din cauza complicațiilor apărute în timpul spitalizării.

Ruptura cronică – este însoțită de crearea unui pseudoanevrism cardiac sau fals anevrism, atunci când ruptura peretelui cardiac implică doar miocardul și este acoperită de pericardul adiacent, determinând apariția unui sac anevrismal cu gât îngust.

Diagnosticul RPLV este complex și uneori necesită efectuarea a mai multe investigații pentru a fi precizat. De cele mai multe ori însă ecocardiografia este îndeajuns pentru a confirma presupu-

nerile clinice asupra diagnozei. Din aceste considerente EcoCG trebuie făcută la toți pacienții cu infarct miocardic, care au hipotensiune, jugulare turgescențe și puls paradoxal. Lichidul pericardic este cel mai comun semn ecocardiografic la pacienții cu ruptură subacută a peretelui ventricular; masele ecogene vizibile în lichidul pericardic sau leziunile în peretele ventricular duc la un diagnostic mai exact. Trebuie prevăzut un diagnostic diferențial în cazul lichidului pericardic fibrinos în limitele unei pericardite postinfarct, însă clinica ei decurge în alt mod [1, 20, 44].

Puncția pericardului pentru eliminarea lichidului duce la o îmbunătățire vizibilă a hemodinamicii, de cele mai multe ori însă tranzitorie. Trebuie luat în considerare faptul că puncția pericardului în această situație poate fi foarte periculoasă din cauza riscului dislocației unui trombus epicardial, care stopează hemoragia; totodată, deseori are loc blocarea drenajului cu cheaguri masive [20, 28, 30]. În așa situații este indicată imediat revizia chirurgicală a cordului. Indicații pentru o operație de urgență pot apărea doar atunci, când ecografic va fi evident stabilită RPLV [19, 24].

Raporturile referitor la unele cazuri, când bolnavii își revin rapid și supraviețuiesc doar prin puncția pericardului, controlul tensiunii arteriale și regim strict la pat sunt, de facto, excepții de la regulă [22, 29].

Pacienții cu instabilitate hemodinamică trebuie supuși intervenției chirurgicale de urgență fără alte investigații. Dimpotrivă, pacienții cu pseudoanevrism ar profita în urma efectuării coronarangiografiei, deoarece ar fi posibil de efectuat o intervenție combinată (plastia pseudoanevrismului plus bypass coronarian). Dintre pacienții descriși până acum, care au suportat intervenție chirurgicală pentru RPLV subacută, numai 12% au avut simultan și bypass coronarian [20, 21, 25].

Scopul primar al intervenției chirurgicale este tratarea tamponadei cardiace. În sfârșit, are loc închiderea locului rupturii (acoperirea fără suturi a zonei de ruptură cu peliculă hemostatică, cu clei din fibrină, cu fetru de teflon sau suturarea directă a defectului ventricular); uneori este necesar de suturat în defect un petec din Dacron, ce se realizează cu sau fără folosirea aparatului de circulație extracorporală [19, 20, 23, 25, 33].

Perioada preoperatorie trebuie conciliată prin tratamentul antișoc cu corecția volemiei și utilizarea preparatelor inotrop pozitive, ideal fiind a administra dobutamina; de un mare folos sunt și preparatele care micșorează postsarcina și ușurează funcția ventriculului stâng (vasodilatatoare periferice). În acest context menționăm că la pacienții cu instabilitate hemodinamică nu ar trebui de întârziat cu intubarea traheii și instalarea respirației artificiale, deoarece, de cele mai dese ori, bolnavilor în șoc cardiogen și disociație electromecanică orice ajutor le vine deja prea târziu [45, 51].

Pseudoanevrismul ventriculului stâng (PsAnVs)

Pseudoanevrismele VS se formează atunci când ruptura cardiacă este menținută de pericardul aderent sau de țesutul cicatricial. Astfel, spre deosebire de aneurismul adevărat al VS, pseudoanevrismul nu conține endocard și miocard. Stresul peretelui VS mărit considerabil, care este determinat de presiunea și radiusul VS, și pierderea integrității miocardului (de exemplu, în infarct miocardic) sunt cauzele principale ale rupturii cardiace. Ruptura liberă intrapericardică, de obicei, rezultă cu tamponada cardiacă și deces. Mai puțin frecvent, după ruptura cardiacă, se formează pseudoanevrismul VS. Deoarece pseudoanevrismul VS clinic este rar întâlnit, diagnosticul este dificil de stabilit și, deseori, survine decesul prin ruptură [3, 26, 27, 51].

Cauza principală în formarea pseudoanevrismelor este infarctul miocardic (IMA); printre factorii etiologici în formarea lor se menționează chirurgia cardiacă, trauma și infecția.

Studiile mai recente au demonstrat că pseudoanevrismul VS survine de 2 ori mai frecvent în IMA inferior, contrar studiilor precedente, în care se arăta că motivul principal al pseudoanevrismului VS a fost IMA anterior [26, 27].

În comparație cu pseudoanevrismele VS, numai aproximativ 4% din aneurismele adevărate ale VS sunt localizate pe suprafața posterolaterală sau diafragmală [46]. O explicație propusă pentru frecvența joasă a pseudoanevrismelor pe suprafața anterioară este că ruptura anterioară, mai mult decât cea posterioară, duce la hemopericard și deces. Deoarece pacienții spitalizați, de obicei, ocupă o poziție de clinostatism, reacția inflamatorie a pericardului posterior poate duce mai des la adeziuni pericardice cu formarea pseudoanevrismelor VS, decât la tamponada cardiacă [26].

Pseudoanevrismele VS, de obicei, se prezintă cu simptome, dar se menționează că aproximativ 10% dintre pacienți pot fi asimptomatici [26, 51].

Diagnosticul este complicat din cauza că majoritatea simptomelor raportate sunt cele din insuficiența cardiacă; durerile retrosternale și dispneea sunt comune pentru pacienții cu boala coronariană. Suplimentar, pacienții prezintă simptome nespecifice, așa ca tusea, alterarea statutului mintal și vertijul, care rar ne direcționează spre diagnosticul unui pseudoanevrism al VS. Deși se consideră clasic apariția unui suflu nou la examenul fizic, studiile precedente au demonstrat că suflul poate să nu fie deosebit de cel din insuficiența mitrală sau chiar să fie absent. La 30% dintre pacienți nu s-a depistat suflul [26]. Schimbările electrocardiografice și cele pe radiografia toracică sunt prezente la peste 95% de pacienți; însă schimbările pe electrocardiogramă sunt, de obicei, nespecifice, iar cel mai des întâlnit semn radiologic este cordul dilatat; astfel, aceste teste puțin probabil că vor sugera diagnosticul corect.

Angiografia ventriculului stâng și a arterelor coronare este considerată metoda cea mai bună de diagnostic al pseudoanevrismului VS. Rezultatele angiografice care ne permit să deosebim aneurismul fals de cel adevărat sau de alte complicații mecanice includ: semnele unui aneurism sacular tipic, dar cu orificiul îngust, și absența arterelor coronare din jur. Suplimentar, angiografia coronariană este, de obicei, necesară înainte de operație pentru a evalua oportunitatea revascularizării simultane a teritoriilor miocardice neafectate și pentru a preveni legarea chirurgicală neargumentată a arterei circumflexe stângi. Frances C. și coaut. au demonstrat că angiografia VS a fost normală la doar 3 dintre 197 de pacienți (2%) care au fost supuși acestei proceduri și că drept rezultat al ventriculografiei diagnosticul definitiv a fost stabilit la peste 85% [26]. Concluzii fals-negative pot fi obținute atunci când tubul radiografului nu este perpendicular pseudoanevrismului sau când este folosită puțină substanță de contrast [26].

Ecocardiografia transtoracică 2D este singura metodă alternativă care a fost efectuată la un număr adecvat de pacienți, pentru a-i evalua eficacitatea. Deși testul, de obicei, nu este net valoros, diagnosticul definitiv a fost stabilit la 26% de pacienți. Deoarece angiografia este invazivă și mai costisitoare, este rezonabil a efectua, în primul rând, ecografia transtoracică. Chiar dacă ecocardiografia transesofagiană și RMN demonstrează o acuratețe de diagnostic de mai mult de 75% comparativ cu angiografia, numărul mic de pacienți care au fost evaluați nu a permis a stabili diagnosticul concret pe baza acestor teste. Criteriul ecocardiografic folosit pentru diferențierea aneurismului fals de cel adevărat este raportul dintre diametrul orificiului și cel al cavității aneurismului, care trebuie să fie $< 0,5$. Folosind datele cumulative ale unui număr mare de metode imagistice, a fost demonstrat că aproape 20% dintre pacienți cu pseudoanevrisme ale VS posedau un raport între diametrul orificiului și al cavității $\geq 0,5$. Așadar, această metodă de una singură nu permite a deosebi exact aneurismul adevărat al VS de cel fals [26, 27].

RMN a fost raportată pentru prima dată ca metodă de diagnostic al pseudoanevrismului VS după IMA în 1991. Pierderea grăsimii epicardice la nivelul orificiului pseudoanevrismului este stabilită la RMN, însă este dificil a face o distincție între aneurism și zona miocardică de semnal jos în urma unui infarct. RMN de imagine poate fi de folos printr-un diagnostic suplimentar prin evaluarea turbulenței fluxului sangvin în ventriculele cordului, care este unul dintre semnele tipice ale pseudoanevrismului. S-a demonstrat că la 17 pacienți supuși RMN aceste schimbări au fost depistate în toate cazurile, însă 8 pacienți (47%) necesitau testări suplimentare pentru diagnosticul definitiv [26].

Majoritatea specialiștilor au susținut chirurgia ca metoda cea mai eficientă de tratament al pseudoanevrismului de VS, deoarece cazurile netratate chirurgical poartă riscul de ruptură aproximativ în 30-45%. Rata de mortalitate la pacienți care au fost supuși tratamentului chirurgical rămâne încă înaltă și constituie la momentul de față 20-23%, dar trebuie de menționat faptul că la cei care urmează numai tratament medicamentos mortalitatea este dublu mai mare – 48-50%. Îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale și a îngrijirilor postoperatorii a demonstrat o scădere a ratei mortalității operatorii a pacienților cu pseudoanevrism până la 10% [26, 46]; însă pacienții care necesită simultan și protezarea valvei mitrale pentru insuficiență mitrală severă, probabil, au un risc mai înalt de deces. S-a înregistrat o rată înaltă a mortalității la pacienții care nu au fost operați; în puține studii s-a menționat o supraviețuire prelungită la un număr redus de pacienți tratați conservativ [27].

Defect septal ventricular post infarct miocardic acut (DSV – post IM)

DSV-post IM este un defect dezvoltat în SIV, ca rezultat al rupturii unui IMA, și reprezintă o complicație mecanică severă; frecvența sa este în scădere, datorită ameliorării tratamentului IMA (tratamentul trombolitic sau angioplastia coronariană). După introducerea terapiei eficiente de reperfuzie coronariană, incidența DSV-post IM a scăzut de 10 ori (de la 3 la 0,3%). La 3-4% dintre pacienții cu șoc cardiogen după IMA se depistează DSV-post IM; prognosticul acestor pacienți este nefavorabil [7, 8].

Pentru prima dată un DSV-post IM a fost descris în 1847 de către Latham, însă diagnosticul clinic s-a făcut numai în 1923 de către Brunn; Cooley și coaut. au efectuat cu succes prima operație de închidere a unui DSV- post IM la 11 săptămâni postinfarct în 1957 [3, 46].

DSV-post IM complică aproximativ 1-2% dintre cazurile de IMA și reprezintă cca 5% dintre toate cauzele de deces prin IMA. Decesul este frecvent, doar 75% dintre pacienți supraviețuiesc în primele 24 ore după eveniment și numai 50% în prima săptămână; mai puțin de 30% dintre pacienți supraviețuiesc la 2 săptămâni și doar 20% la mai mult de 4 săptămâni [9].

Astfel, riscul de moarte este cel mai mare imediat după ruptura SIV postinfarct, apoi scade. DSV-post IM apare mai frecvent în infarctele anterioare în medie în primele 2-3 zile după IMA, dar poate apărea oricând în primele 2 săptămâni de evoluție [3, 7]. S-a observat că DSV-post IM apare mai timpuriu la pacienții tratați cu trombolitice (în decursul primelor 24 ore de la apariția durerii) decât la cei la care nu s-a efectuat tromboliza [8]. Ca și RPLV, DSV-post IM apare mai des în decursul primului IMA, mai cu seamă, la pacienții cu afectare monovasculară (cu toate că în studiul GUSTO aproximativ 51% dintre pacienții cu DSV-post IM aveau afectări bi- sau tricoronariene) [9, 17].

Un sistem de colaterale al SIV sărac dezvoltat, îndeosebi, la pacienții fără un anamnezic de angor pectoral sau IMA, mărește probabilitatea unei rupturi [7, 32].

Factorii de risc pentru DSV-post IM includ hipertensiunea arterială, sexul feminin, vârsta între 60-69 de ani, absența fumatului, absența istoricului de angor pectoral sau de infarct miocardic [45]. În IMA anterior DSV-post IM se întâlnește mai frecvent în regiunea apicală și, de obicei, prezintă un canal direct. Dimpotrivă, DSV-post IM posterior este, de cele mai multe ori, localizat la baza cordului și are formă multicanaliculară cu multiple hematoame intramiocardice. Localizarea DSV în apropierea apexului și a bazei cordului are aproximativ aceeași incidență. Cu cât mai mare este defectul, cu atât mai mare este șuntul stânga-dreapta și cu atât mai rezervat este prognosticul. DSV-post IM este frecvent unic, dar pot exista și rupturi multiple în 10% dintre cazuri [9, 13].

Mărimea șuntului, în afară de dimensiunile DSV, este determinată de nivelul rezistenței vasculare pulmonare și al rezistenței sistemice vasculare, de funcția VS și a VD. Șuntul stânga-dreapta duce la supraîncărcarea VD, creșterea fluxului sangvin pulmonar și, în mod secundar, la supraîncărcarea de volum a AS și a VS; pe măsură ce funcția ventriculară stângă și fluxul anterograd scad, vasoconstricția compensatorie determină creșterea șuntului stânga-dreapta cu deteriorarea progresivă a hemodinamicii [3, 9].

Prezentarea clinică a unui DSV-post IM este apariția acută a hipotensiunii arteriale și a dispneei, în prezența unei disfuncții severe de VD. Simptomele DSV-post IM includ: durerea toracică, dispneea, simptomele induse de debitul cardiac scăzut și șocul cardiogen. Clasic este apariția unui nou suflu holosistolic, aspru, intens cu localizare predominantă spre baza apendicelui xifoid, iradiat spre bază, apex și în aria parasternală dreaptă și absența iradierii spre axilă. În jumătate din cazuri se asociază cu frează parasternal palpabil [2, 3, 9, 11].

Trebuie menționat faptul că în comparație cu insuficiența mitrală acută, DSV-post IM are un suflu mai intens, frează și insuficiență ventriculară dreaptă asociată; DSV-post IM foarte rar se complică cu edem pulmonar acut sever, pe când, în cazul insuficienței mitrale acute postinfarct, edemul pulmonar se instalează precoce. Absența sau prezența edemului pulmonar servesc la diagnosticul diferențial între aceste două complicații mecanice în cazul apariției unui suflu nou. La pacienții cu insuficiență severă de pompă, distincția dintre cele două entități poate fi dificilă; mai mult, o insuficiență mitrală severă poate apărea la 20% dintre pacienți cu ruptură septală [9, 43, 48].

Diagnosticul DSV-post IM sau al insuficienței mitrale acute, deseori, nu poate fi stabilit decât după plasarea cateterului Swan-Ganz, care permite evidențierea unor modificări caracteristice. Astfel,

în DSV-post IM, recoltarea de probe de sânge pentru oximetrie evidențiază o creștere progresivă a concentrației de oxigen, pe măsură ce cateterul avansează în artera pulmonară, comparativ cu oximetria din atriu drept [2, 9, 11].

Spre deosebire de RPLV, DSV-post IM este cu mult mai des asociat (20-30% cazuri) cu bloc AV complet, bloc complet de ramură dreaptă și fibrilație atrială [3].

La momentul actual EcoCG este investigația standard în diagnosticul DSV-post IM, mai ales că este neinvazivă și ușor accesibilă în urgență. EcoCG Doppler Color permite depistarea locului și a mărimii DSV-post IM, a funcției VS și VD, estimarea presiunii sistolice din VD și a șuntului stânga-dreapta. Câteva studii recente au demonstrat superioritatea EcoCG transesofagiene față de cea transtoracică, atât pentru diagnosticul, cât și pentru localizarea, dimensiunile și efectul hemodinamic al șuntului stânga-dreapta, mai cu seamă, la pacientul în stare critică asistat ventilator. Astfel, apariția unui suflu sistolic intensiv în cursul IMA are o strictă indicație pentru realizarea EcoCG [9, 13, 51].

Atunci când starea bolnavului permite, se recomandă de efectuat angiografia coronariană; eventual în timpul intervenției chirurgicale simultan cu repararea DSV-post IM să se realizeze și bypassul coronarian, pentru că o cauză majoră a morbidității și a mortalității în perioada postoperatorie apare prin scăderea funcției VS și a infarctului miocardic recurent [11, 15, 16]. Ventriculografia stângă poate aduce informații noi pentru diagnosticul rupturii septale și al localizării acesteia, precum și pentru evaluarea funcției VS [7].

Pentru stabilizarea hemodinamicii acestor pacienți, în primul rând, se administrează remedii vasodilatatoare pentru a reduce postsarcina; suportul mecanic cu balon de contrapulsatie intraaortic este deseori util, cu toate că această metodă poate mări șuntul stânga-dreapta. Utilizarea vasodilatatoarelor poate micșora tensiunea arterială, ce ar necesita indicarea agenților inotropi pozitivi, dar care, iarăși, la rândul său, provoacă creșterea șuntului stânga-dreapta. Administrarea nitraților cu scopul de a reduce postsarcina ventriculului stâng ca în cazul IMA al VD ar trebui evitată. Menținerea unei bune oxigenări prin administrarea oxigenului pe mască sau intubarea cu ventilație mecanică și cu menținerea pozitivă a presiunii pulmonare este, de asemenea, foarte importantă în stabilizarea bolnavului critic. Oxigenarea sangvină poate fi optimizată și prin administrarea diureticelor [1, 12, 46].

De elecție, la acești pacienți se impune intervenția chirurgicală (*des.1,2*), chiar și la pacienții inițial hemodinamic stabili (*tab. 3*). Intervenția chirurgicală are ca scop corectarea prin sutură a defectului septal interventricular

Tabelul 3

Ghidul AHA privind tratamentul chirurgical al DSV-post IM

- instalarea bypassului cardiopulmonar în regim hipotermic cu protecție miocardică corespunzătoare;
- DSV se va aborda prin zona de infarct, cu excizia marginilor necrotice friabile, pentru obținerea unor margini de sutură optime;
- reconstrucția septului și pereților ventriculari se face folosind material protetic, cu preservarea configurației geometrice ventriculare necesare unei funcții optime;
- tehnica de închidere a DSV este aleasă în funcție de localizarea acestuia (apical, anterior sau posterior);
- eventuala disfuncție mecanică a valvei mitrale trebuie reparată concomitent la pacienții cu afectări multiconariene se pot efectua grafturi pe arterele, care alimentează miocardul neinfarctizat; bypassul pe artera responsabilă de producerea infarctului nu produce nici un beneficiu.

Intervenția chirurgicală are ca scop corectarea prin sutură a defectului septal interventricular sau plastia defectului cu diverse materiale biologice sau sintetice cu sau fără corectarea chirurgicală a afectărilor coronariene prin bypass coronarian (*fig.1,2*).

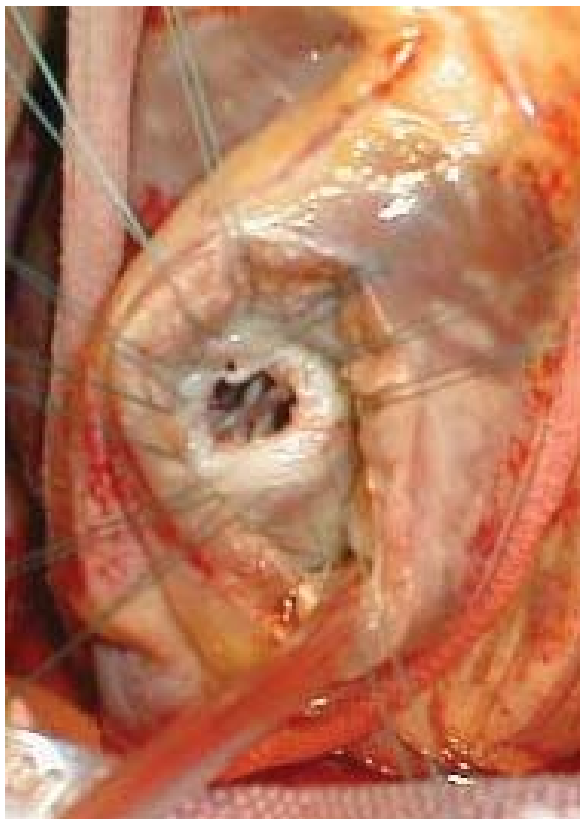


Figura 1. Defect septal ventricular după infarct miocardic

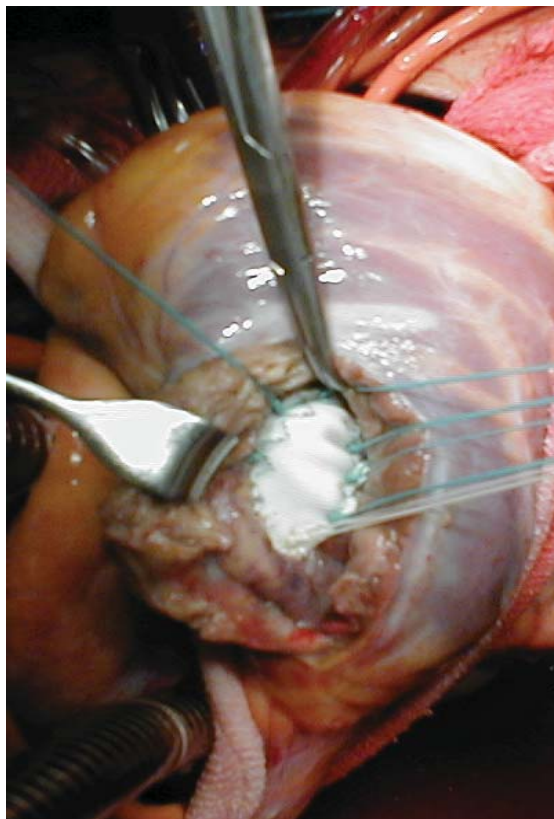


Figura 2. Plastia defectului cu petec sintetic din Dacron

Rata mortalității la pacienții tratați conservativ (fără închidere mecanică) este de aproximativ 24% în primele 24 ore, 46% în primele 7 zile și 62-82% în primele 2 luni [3].

În general există două tendințe în tratamentul chirurgical al DSV-post IM:

- până nu demult se considera că ar fi mai bine de așteptat 3-6 săptămâni înaintea operației pentru a permite cicatrizarea zonei infarctizate [9, 13];
- în prezent, tratamentul chirurgical precoce, indiferent de starea clinică, are din ce în ce mai mulți adepți, deoarece s-a observat că mulți dintre pacienții inițial stabili hemodinamic pot suferi o deteriorare bruscă [15,16].

Mortalitatea perioperatorie este înaltă; în cazurile rupturilor simple din IMA anterior mortalitatea este de aproximativ 30%; dimpotrivă, în cazurile DSV-post IM complicate, complexe din IMA posteroinferioare (deseori asociate cu IMA al VD) mortalitatea atinge 70%. Din punct de vedere chirurgical se poate afirma: cu cât mai departe este localizat DSV de la apex, cu atât mai ușor se va aborda chirurgical. În cazurile în care DSV este localizat mai aproape de valva tricuspidadă, o tehnică alternativă se poate folosi (abordarea SIV prin AD) cu scăderea incidentelor postoperatorii (sângerarea și afectarea suplimentară a performanței VS). În centrele de performanță se încearcă închiderea DSV prin abord percutan, cu dispozitive „tip umbreluță” (Amplatzer) [11, 13, 16].

În studiul GUSTO-I, la pacienții care au suferit intervenție chirurgicală s-a înregistrat o mortalitate de 47% la 30 de zile postoperator, în timp ce la cei tratați medical mortalitatea a fost de 94% [17]. În unele studii s-a menționat că utilizarea balonului intraaortic de contrapulsatie preoperator reduce mortalitatea postoperatorie imediată [17, 46].

Rezultatele tardive ale pacienților operați sunt relativ bune; Crenshaw și coaut. au raportat o supraviețuire la 5 ani de 69%, iar la 10 ani de 50% [7]. Rene Pretre și coaut. au demonstrat o supraviețuire la 5 ani de 65% și de 40% la 10 ani [15]. Aproximativ la 55% dintre pacienții operați se efectuează concomitent și bypassul coronarian. Una dintre problemele majore chirurgicale pe termen lung rămâne dezvoltarea unui defect septal rezidual sau recurent, ce a fost raportată la 18-28% dintre pacienții care au supraviețuit intervenției chirurgicale [15].

Ruptura mușchilor papilari

Insuficiența mitrală din infarctul miocardic acut este sugerată, la auscultația cordului, de prezența suflului sistolic localizat la nivelul porțiunii inferioare a marginii stângi a sternului, precum și la apex, cu iradiere spre axilă, suflu care apare după debutul bolii [2, 6, 43].

Uneori regurgitarea mitrală se produce prin ischemia reversibilă a miocardului și, în acest caz, regurgitarea este tranzitorie [36, 40]. Disfuncția de mușchi papilar cu regurgitare mitrală constituie o modificare frecvent întâlnită în cursul evoluției infarctului miocardic acut. Cu toate acestea, consecințele hemodinamice nu sunt întotdeauna severe. Uneori alterarea funcției valvulare cu regurgitare mitrală tranzitorie este indusă nu de necroza miocardică, ci de ischemie, care totuși poate declanșa edemul pulmonar acut [40]. Consecințele hemodinamice sunt severe atunci când suflul sistolic este de intensitate mare și apare în prima săptămână de la debutul bolii [49].

Disfuncția mușchilor papilari cu regurgitare mitrală poate avea următoarele aspecte clinice [2, 41, 48]:

1. *Disfuncția mușchilor papilari prin ischemie* – rar este însoțită de deteriorare hemodinamică severă; de asemenea, sunt prezente modificări electrocardiografice de ischemie și sindrom anginos. Deoarece ischemia acestor zone critice este în general reversibilă, chiar dacă s-a instalat o zonă de necroză la distanță, disfuncția ventriculară se ameliorează în cursul evoluției, iar regurgitarea devine ne semnificativă hemodinamic sau dispare. Tratamentul vasodilatator are efecte favorabile la bolnavii cu disfuncție ischemică a mușchilor papilari.

2. *Disfuncția mușchilor papilari prin ruptură de cordaje* - este o alterare severă a funcției aparatului valvular mitral. Se dezvoltă, astfel, o regurgitare mitrală importantă și severă cu insuficiență ventriculară gravă.

Alteori apare ruptura mușchiului papilar, imediat sub inserția cordajului tendinos, cu deteriorare hemodinamică foarte severă, ce necesită intervenție chirurgicală de urgență. Preoperator sunt indicate administrarea agenților inotropi, tratamentul diuretic și vasodilatator. În cursul acestei complicații apare un suflu holosistolic intens, galop ventricular și galop atrial, precum și edem pulmonar sever.

3. *Ruptura extinsă la nivelul bazei de inserție a mușchiului papilar* - produce o deteriorare rapidă și pronunțată a hemodinamicii, ce ulterior duce la dezvoltarea șocului cardiogen. Tratamentul medicamentos în așa situații, de obicei, este inefficient. Ruptura de mușchi papilar survine la 2-4 zile de la debutul bolii, la 1-5% dintre bolnavii cu infarct miocardic acut, cu predilecție în infarctul inferior. Rezistența mai mare a mușchiului papilar anterior se explică, probabil, prin irigarea sa atât de către coronara stângă, cât și de cea dreaptă, în timp ce mușchiul papilar inferior este irigat numai de artera coronară dreaptă. Ruptura de mușchi papilar este sugerată clinic de deteriorarea hemodinamică bruscă, însoțită de apariția unui suflu holosistolic intens, de regurgitare mitrală. Cu toate acestea, diagnosticul clinic diferențial cu perforația de sept interventricular este foarte dificil.

Printre criteriile ce servesc la diagnosticul diferențial între aceste două evenimente se pot menționa și următoarele [2, 3, 45, 47]:

- a) iradierea suflului în axilă exclude cu mare posibilitate ruptura de sept;
- b) ruptura de sept interventricular apare mult mai frecvent la bolnavii cu IMA anterior, pe când ruptura de mușchi pilier apare mai frecvent la cei cu IMA posteroinferior;
- c) prezența tulburărilor de conducere pe electrocardiogramă este cu mult mai frecventă în ruptura de sept decât în cea de mușchi papilar.

Din punctul de vedere al tratamentului medical, atitudinea nu diferă la bolnavii cu ruptură de mușchi papilar.

Tratamentul are ca scop menținerea echilibrului hemodinamic la limita supraviețuirii, prin controlul disfuncției severe a ventriculului stâng, pe o perioadă de timp limitată, astfel încât să se ofere posibilitatea evaluării complexe și pregătirii bolnavului în vederea rezolvării chirurgicale. Dacă regurgitarea mitrală sau ruptura de sept interventricular produc insuficiență ventriculară moderată, bolnavii răspund în general favorabil la tratamentul cu digitală, diuretice și vasodilatatoare [1, 42, 47]. În cazul în care deteriorarea hemodinamică este severă, presiunile în capilarul pulmonar sunt mai mari de 25 mm Hg, iar indexul cardiac este sub 2,2 l/min/m² (subgrup Forrester IV), este necesară administrarea parenterală intensivă a vasodilatatoarelor.

Se va administra nitroprusiat sub monitorizare hemodinamică directă. Doza inițială va fi de 0,5 mg/kg corp/minut; ea poate fi crescută la intervale de 5 min, până când presiunea din capilarul pulmonar scade sub 18 mm Hg. De asemenea, în timpul administrării nitroprusiatului, tensiunea arterială sistolică trebuie menținută la valori peste 95 mm Hg. Dacă nitroprusiatul administrat după protocolul menționat nu produce scăderea presiunilor în capilarul pulmonar sau dacă survine o scădere a tensiunii arteriale sub 95 mm Hg, se va întrerupe administrarea medicamentului și se va utiliza nitroglicerina. Aceasta va fi perfuzată la început în doză de 0,5 mg/kg/min, doză care poate fi crescută tot la 3-5 min, până când presiunea din capilarul pulmonar scade și atinge valoarea de 18 mm Hg.

Dacă bolnavul este hipotensiv și prezintă presiuni crescute în capilarul pulmonar, se vor administra medicamente cu efect inotrop, din clasa aminelor simpaticomimetice, cum sunt dopamina sau dobutamina. Aceste droguri cresc tensiunea arterială, precum și debitul cardiac. Dozele administrate și metodologia utilizării lor sunt identice cu cele descrise pentru șocul cardiogen [12, 50].

Recent s-a demonstrat că administrarea simultană a medicamentelor vasodilatatoare și a agenților inotropi menționați dă rezultate superioare celor obținute în urma administrării separate a acestor medicamente [50]. Rezultatele superioare ale combinației medicamentoase menționate se datorează faptului că acțiunea de scădere a presarcinii este simultană cu acțiunea de creștere a debitului cardiac.

Așadar, dopamina sau dobutamina, în combinație cu nitroprusiatul de sodiu constituie medicația de elecție în cursul regurgitării mitrale acute severe sau al rupturii de sept interventricular la bolnavii cu infarct miocardic acut.

De menționat însă faptul că, deși mecanismul de acțiune al combinației medicamentoase este aproape ideal, atât regurgitarea mitrală severă, cât și ruptura de sept interventricular sunt complicații grave; 60-70% dintre bolnavi prezintă șoc cardiogen, iar tratamentul medicamentos este ineficace. Cu toate acestea cele două complicații majore au un prognostic mai puțin sumbru comparativ cu șocul cardiogen apărut la bolnavii cu infarct miocardic acut, secundar întinderi mari ale zonei de necroză. Un procent important de bolnavi cu ruptură de pilier sau de sept au încă rezerve apreciable ale miocardului ventricular, iar deteriorarea lor este pur mecanică, prin alterarea unor structuri implicate în dinamica circulatorie. În ambele situații există speranța reală a ameliorării bolnavului, în cazul în care se poate menține echilibrul hemodinamic un timp cât mai îndelungat, astfel încât să se poată aplica în continuare un tratament chirurgical în cele mai bune condiții [4, 6, 11, 42, 47].

Contrapulsăția prin balon intraaortic este utilă pentru menținerea hemodinamicii în limite compatibile cu viața, atât la bolnavii cu disfuncție severă sau ruptură de pilieri și regurgitare mitrală, cât și la bolnavii cu ruptură de sept interventricular. Contrapulsăția diminuează postsarcina și ameliorează ejecția în cursul sistolei și, totodată, îmbunătățește fluxul sangvin spre coronare în timpul diastolei. Prin aceste mecanisme, contrapulsăția crește aflusul de oxigen la miocard și, concomitent, scade consumul de oxigen. Aplicarea metodei contrapulsăției la bolnavii care prezintă complicații mecanice importante oferă șanse reale de supraviețuire și recuperare prin aplicarea tratamentului chirurgical, într-o etapă imediat următoare [12, 45, 46].

În intervalul parcurs de la debutul bolii până la intervenția chirurgicală, bolnavului menținut în echilibru hemodinamic prin contrapulsăție i se va efectua coronaroangiografia, pentru aprecierea modificărilor anatomice și a rezervelor funcționale cardiace [47]. Operația se va executa cât mai curând posibil, după ce bolnavul a fost complet evaluat [38, 39, 46, 50].

Unii autori consideră că efectuarea intervenției într-o etapă mai tardivă ar permite rezolvarea tehnică mai bună a cazului, deoarece calitatea miocardului se ameliorează, tolerând mai bine suturile o dată ce stadiul de necroză acută a fost depășit. Din păcate, de cele mai multe ori, intervenția nu poate fi, cum am mai spus, amânată, cu toate că mortalitatea în cursul acestor intervenții rămâne și în prezent foarte mare [37, 39, 49, 50].

Intervenția chirurgicală are ca scop corectarea insuficienței mitrale prin plastia (*fig. 3, 4*) sau protezarea de valvă mitrală cu/sau fără corectarea chirurgicală a afectărilor coronariene prin bypass coronarian. Intervenția constituie singura șansă ce poate fi oferită acestor bolnavi pentru supraviețuire. Deoarece majoritatea bolnavilor prezintă șoc cardiogen, intervenția chirurgicală nu poate fi amânată decât rareori [16, 39, 42, 47].

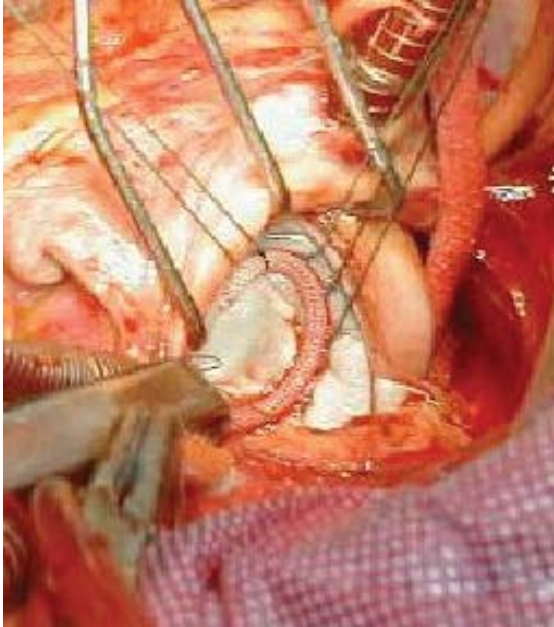


Figura 3. Plastia valvei mitrale cu inel de suport

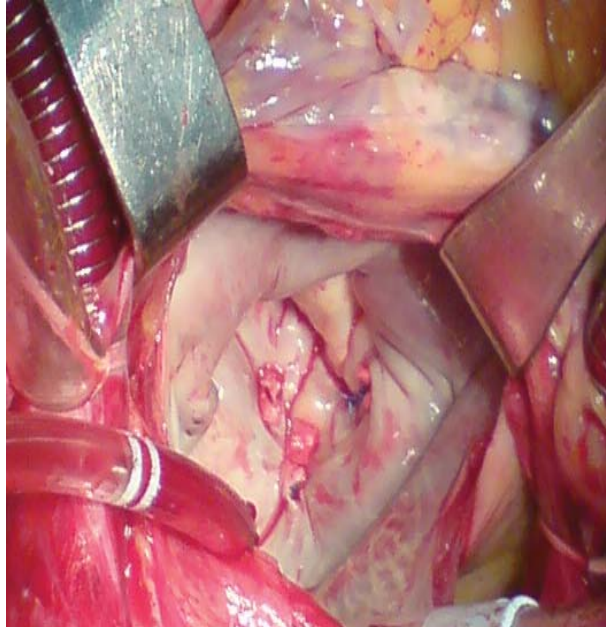


Figura 4. Anuloplastia valvei mitrale cu 3 suturi

Bibliografie selectivă

1. Luca C., Petrescu Lucian P., *Terapia bolnavului critic coronarian*. Ed. „Facla”, Timișoara, 1987; 192 – 7.
2. Ionescu D.D., Macarie C., *Urgențe cardiace, diagnostic și tratament*. Ed. Militară, București, 1989; 183 – 6.
3. Droc I., Goleanu V., Gârjău A. et. al., *Complicațiile mecanice din infarctul miocardic acut*. În: Craiu E., Goleanu V., „Urgențe cardiovasculare”, Ed. Național, București, 2004; 242 – 58.
4. Pătruț M., Goleanu V., Gafencu M., Droc I., *Tehnicele de chirurgie reconstructivă a valvei mitrale*. În: Țintoiu I. (Editor) „Managementul bolilor cardiovasculare”, Ed. Militară, București, 1998; I:60 – 201.
5. Константинов Б.А., Прелатов В.А., Иванов В.А. et al., „Клапанноберегающие реконструктивные операции в хирургии пороков сердца”. Медицина, Москва, 1989.
6. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Мироненко В.А., „Хирургическое лечение ишемической митральной недостаточности”. Изд., НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва, 2003.
7. Crenshaw B.S., Granger C.B., Birnbaum Y., *Risk Factors Angiographic Patterns, and Outcomes in Patients With Ventricular Septal Defect Complicating Acute Myocardial Infarction*. *Circulation*, 2000; 101:27- 32.
8. Rhydwen G.R., Charman S., Schofield P. M., *Influence of thrombolytic therapy on the patterns of ventricular septal rupture after acute myocardial infarction*. *Postgrad. Med. J.*, 2002; 78(921): 408 - 12.
9. Birnbaum Y., Fishbein M. C., Blanche C., Siegel R. J., *Ventricular Septal Rupture after Acute Myocardial Infarction*. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347(18): 1426 - 32.
10. Yip H.K., Wu C.J., Chang H.W., *Cardiac Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction in the Direct Percutaneous Coronary Intervention Reperfusion Era*. *Chest*, 2003; 124(2): 565 - 71.
11. Jeppsson A., Liden H., Johnsson P. et al., *Surgical repair of post infarction ventricular septal defects: a national experience*. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2005; 27(2):216 - 21.
12. Menon V., Hochman J.S., *Management of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction*. *Heart*, 2002; 88(5):531 - 7.
13. Labrousse L., Choukroun E., Chevalier J.M. et al., *Surgery for post infarction ventricular*

septal defect (VSD): risk factors for hospital death and long term results. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2002; 21(4):725 - 32.

14. Deville C., Labrousse L., Choukroun E., Madonna F., *Surgery for post-infarction ventricular septal defect (VSD): double patch and glue technique for early repair.* MMCTS, 2005; 2005(0425): 562.

15. Pretre R., Qing Ye., Grunenfelder J. et al., *Operative results of repair of VSD after acute myocardial infarction.* Am. J. Cardiol., 1999; 84(7):785 – 8.

16. David T.E., Armstrong S., *Surgical repair of postinfarction ventricular septal defect by infarct exclusion.* Semin Thorac Cardiovasc Surg., 1998; 10:105–10.

17. Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E.J. et al., for the GUSTO I Investigators, *Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41 021 patients.* Circulation, 1995; 91:1659–68.

18. Becker R.C., Charlesworth A., Wilcox R.G. et al., *Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: impact of time to treatment in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study.* J Am Coll Cardiol., 1995; 25: 1063–8.

19. McMullan M.H., Maples M.D., Kilgore Th.L. et al., *Surgical experience with left ventricular free wall rupture.* Ann. Thorac. Surg., 2001; 71:1894 -9.

20. Fraser W.H., Guell F.J., Pathi V.L. et al., *Post infarction ventricular free wall rupture: strategies for diagnosis and treatment.* Ann. Thorac. Surg., 1996; 61: 1281 – 5.

21. Padro J.M., Mesa J.M., Silvestre J. et al., *Subacute cardiac rupture: repair with a sutureless technique.* Ann. Thorac. Surg., 1993; 55:20 -4.

22. Oliva P.B., Hammill S.C., Edwards W.D., *Cardiac rupture, a clinically predictable complications of acute myocardial infarction: report of seventy cases with clinico-pathologic correlations.* J. Am. Coll. Cardiol., 1993; 22:720 – 6.

23. Akihito Muto, Toshiya Nishibe, Yuka Kondo, *Sutureless Repair With TachoComb Sheets for Oozing Type Postinfarction Cardiac Rupture.* Ann. Thorac. Surg., 2005; 79:2143–5.

24. Iemura J., Oku H., Otaki M. et al., *Surgical strategy for left ventricular free wall rupture after acute myocardial infarction.* Ann Thorac Surg., 2001; 71:201– 4.

25. Lechappelle K., de Varennes B., Ergina P.L., *Sutureless patch technique for postinfarction left ventricular rupture.* Ann Thorac Surg., 2002; 74:96 –101.

26. Frances C., Romero A., Grady D., *Left ventricular pseudoaneurysm.* J. Am. Coll. Cardiol., 1998; 32:557–61.

27. Moreno R., Gordillo E., Zamorano J. et al., *Long term outcome of patients with postinfarction left ventricular pseudoaneurysm.* Heart, 2003; 89:1144–6.

28. Wehrens X.H.T., Doevendans P.A., *Cardiac rupture complicating myocardial infarction.* International Journal of Cardiology, 2004; 95:285– 92.

29. Khalil M.E., Heller E.N., Boctor F. et al., *Ventricular free wall rupture in acute myocardial infarction.* J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 2001; 6:231 – 6.

30. Purcaro A., Costantini C., Ciampani N. et al., *Diagnostic criteria and management of subacute ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction.* Am. J. Cardiol., 1997; 80:397– 405.

31. Becker A.E., van Mantgem J.P., *Cardiac tamponade. A study of 50 hearts,* Eur J Cardiol., 1975; 3:349– 58.

32. Beranek J.T., *Pathogenesis of postinfarction free wall rupture,* Int. J. Cardiol., 2002; 84:91– 2.

33. Mantovani V., Vanoli D., Chelazzi P. et al., *Post-infarction cardiac rupture: surgical treatment.* Eur. J. Cardio-thoracic Surg., 2002; 22:777–80.

34. Bolooki H., *Surgical treatment of complications of acute myocardial infarction.* JAMA, 1990; 263:1237– 40.

35. Figueras J., Cortadellas J., Calvo F. Soler-Soler J., *Relevance of delayed hospital admission on development of cardiac rupture during acute myocardial infarction: study in 225 patients with free wall, septal or papillary muscle rupture.* J.Am. Coll. Cardiol., 1998; 32:135 - 9.

36. Jouan J., Tapia M., Cook R.C. et al., *Ischemic mitral valve prolapse: mechanisms and implications for valve repair*. Eur. J. Cardio-thoracic Surg., 2004; 26(6):1112-7.
37. Lobo F. V., Fernandes J., Heggtveit H. Alexander, *Postinfarction double papillary muscle rupture three surgically excised mitral valves*. Cardiovascular Pathology, 2005; 14: 251– 5.
38. Tavakoli R., Weber A., Vogt P., Brunner H.P. et al., *Surgical management of acute mitral valve regurgitation due to post-infarction papillary muscle rupture*. J Heart Valve Dis., 2002; 11:20– 6.
39. Chevalier P., Burri H., Fahrat F. et al., *Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation*. Eur. J. Cardiothorac Surg., 2004; 26:330– 5.
40. Beranek J.T., *Pathogenesis of postinfarction papillary muscle rupture*. International Journal of Cardiology, 2004; 97(1):139-40.
41. Tchong J.E., Jackman J.D., Nelson C.L. et al., *Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction*. Ann Intern Med., 1992; 117:18–24.
42. David T.E., *Techniques and results of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation*. J Card Surg., 1994; 9:274–7.
43. Calvo F.E., Figueras J., Cortadellas J., Soler-Soler J., *Severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. Clinical and angiographic differences between patients with and without papillary muscle rupture*. Eur Heart J., 1997; 18:1606–10.
44. Figueras J., Cortadellas J., Soler-Soler J., *Left ventricular free wall rupture: clinical presentation and management*. Heart, 2000; 83:499–504.
45. Brunschwig T., Eberli F.R., Herren T., *Mechanische Komplikationen bei akutem Myokardinfarkt*. Z.Kardiol., 2004; 93:897- 907.
46. Massad M.G., Geha A.S., *Surgical Repair of Mechanical Complications of Myocardial Infarction*. World J. Surg., 2004; 28:847 – 56.
47. Chevalier P., Burri H., Fahrat F. et al., *Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation*. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2004; 26(2):330 - 5.
48. Messika-Zeitoun D., Yiu S.F, Grigioni F., Enriquez-Sarano M., *Insuffisances mitrales ischémiques : mécanisme et pronostic*. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2003; 52:86–90.
49. Lamas G., Mitchell G., Flaker G. et al., *Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction*. Circulation, 1997; 96:827–33.
50. Iung B., *Management of ischaemic mitral regurgitation*. Heart, 2003; 89:459–64.
51. Hochman J.S., Gersch B.J., *Mechanical complications of acute myocardial infarction*. In: Topol E.J. (ed) „Textbook of cardiovascular medicine”, 2nd edn. Lippincor, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002; chapter 19.

Rezumat

Complicațiile mecanice din infarctul acut reprezintă a treia – cea mai comună cauză de deces, după șocul cardiogen și dereglările de ritm. Ele sunt responsabile pentru 15-20% din totalul cauzelor de deces în IMA. Cu toate că mortalitatea rămâne foarte înaltă, diagnosticul precoce al acestor complicații este necesar pentru a iniția tratamentul optimal, având în vedere că supraviețuitorii au un prognostic bun pe termen lung.

Complicațiile mecanice trebuie suspectate la orice pacient cu sindrom coronarian acut și semne de șoc cardiogen, iar cei care se prezintă cu murmur sistolic sau ultimul apare în procesul tratamentului trebuie să fie supuși cât mai rapid examenului ecocardiografic. Tratamentul conservator agresiv urmat de urgență de intervenția chirurgicală se impune la acești pacienți, deoarece rămași netratați chirurgical majoritatea decedează în scurt timp.

Summary

Mechanical complications of acute myocardial infarction are the third most common causes of death, after cardiogenic shock and arrhythmic disorders, and are responsible for 15-20% of fatalities. Even though mortality remains high, their recognition is important because an early surgical intervention may be lifesaving and survivors may give an excellent long-term prognosis.

The diagnosis necessitates a high degree of clinical suspicion. Mechanical complications must be carefully searched for in any patient with an acute coronary syndrome and signs of cardiogenic shock and /or a systolic murmur. Aggressive and timely medical and surgical treatment should be provided; prompt surgical intervention is necessary because if left untreated the condition frequently causes a fatal outcome.

INDICAȚII OPERATORII ÎN TRATAMENTUL VALVULOPATIILOR REUMATISMALE

Vitalie Moscalu, dr. în medicină,
IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Morbiditatea prin valvulopatii constituie o parte importantă a patologiei cardiovasculare. Asocierile lor cu multitudinea de factori de risc ai bolii, influențează semnificativ curbele mortalității la o evoluție spontană a bolii [6, 11].

Problemele legate de diagnosticul și tratamentul valvulopatiilor sunt:

- Stabilirea tipului de valvulopatie (etiologia).
- Gradul clinic de gravitate (compensată, decompensată).
- Modul de apariție (acut, rapid, lent, progresiv, staționar).
- Evoluția (stabilă, complicată).
- Gradul afectărilor hemodinamice (congestie, low-output, combinație).
- Complicații (aritmii, embolii, insuficiență cardiacă, endocardită).
- Afecțiuni cardiace asociate (boala coronariană, cardiomiopatie) sau afecțiuni extracardiace

care influențează activitatea cardiacă.

Toate aceste probleme fac obiectul discuțiilor în comunicările din literatura la această temă, propunându-se mai multe ghidări, ce punctează strategia în diagnosticul și tratamentul pacienților cu afecțiuni mono- și polivalvulare [2, 3, 7, 16, 18].

În funcție de dovezile existente, au fost acceptate o serie de recomandări ale Colegiului American de Cardiologie (ACE) și Asociației Americane a Inimii (AHA) în 1998 și 2006, ce determină indicațiile procedurii de diagnostic și tratament în valvulopatii [2] (*tab. 1*).

Clasificarea capacității funcționale a unui bolnav cu valvulopatie severă face parte din cele 4 clase recomandate de Asociația Inimii din New York (*New York Heart Association – NYHA*), acceptată și larg utilizată (*tab. 2*).

Tabelul 1

Clasificarea indicațiilor pentru proceduri de diagnostic și tratament

Clasa I	Situații pentru care există dovezi și/sau acord general că o anumită procedură de diagnostic sau metodă de tratament este utilă și eficientă
Clasa II	Situații pentru care dovezile sunt contradictorii și/sau există o divergență de opinii privind utilitatea/eficacitatea procedurii de diagnostic sau a metodei de tratament
II a	Dovezile/opiniile înclină în favoarea utilității/eficacității
II b	Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin susținute prin dovezi/opinii
Clasa III	Situații pentru care există dovezi și/sau consens general că procedura de diagnostic/metoda de tratament nu este utilă și în anumite cazuri poate fi nocivă

Clasificarea capacității funcționale și evaluarea obiectivă a pacienților cu boli cardiace recomandate de Asociația Inimii din New York (NYHA)

<i>Capacitatea funcțională</i>	
Clasa I	Pacienții cu boală cardiacă, dar fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce oboseală nejustificată, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa II	Pacienții cu boală cardiacă ce prezintă o ușoară limitare a activității fizice, Fără acuze în repaus. Activitatea fizică obișnuită determină fatigabilitate, palpitații, dispnee sau angină.
Clasa III	Pacienții cu boală cardiacă ce prezintă o limitare marcată a activității fizice. Fără acuze în repaus. O activitate mai mică decât cea uzuală produce simptome (fatigabilitate, dispnee, palpitații, angor).
Clasa IV	Pacienții nu sunt capabili să efectueze nici un fel de activitate fizică fără disconfort. Simptomele de insuficiență cardiacă sau sindromul anginos pot fi prezentate și în repaus. Disconfortul este crescut la orice activitate fizică.

Astfel, se impune un mod de gândire în evaluarea valvulopatiilor ce sumează atât gradul de severitate a patologiilor valvulare, cât și evidențierea unor factori agravanți care diminuează considerabil capacitatea funcțională a pacienților, având un prognostic nefavorabil în evoluția naturală a bolii.

Indicațiile operatorii

Stenoza mitrală apare drept consecință a valvulitei reumatismale, anomalilor congenitale, sindromului carcinoid malign, trombozei atriale, mixomului cardiac, vegetațiilor endocardice a unor boli metabolice [1, 6]. Ea se caracterizează prin îngroșare și sudura comisurilor valvulare, retractarea pânzei valvulare și aglutinarea și scurtarea aparatului subvalvular. La aceste elemente patologice se adaugă în timp depunerea de calciu, ce cuprinde treptat toate componentele complexului valvular mitral [15]. Drept consecință, survine dilatarea și hipertrofia AS, ceea ce deseori favorizează formarea trombilor parietali. Presiunea constant crescută în AS este urmată de apariția hipertensiunii pulmonare, ce se caracterizează prin îngroșarea pereților alveolari, fibroza interstițială și modificări obliterative ale patului vascular pulmonar [11].

Dacă aria orificiului mitral scade sub 2 cm², presiunea în AS crește, ceea ce produce o diferență (gradient) între presiunile din AS și VS (presiunea diastolică fială). Astfel, în paralel cu aria orificiului, gradientul presional este o noțiune hemodinamică utilă și larg folosită în aprecierea severității leziunii.

Influență asupra gradientului transvalvular are atât mărimea debitului cardiac, cât și prezența fibrilației atriale, tahicardiilor majore [8, 16]. Funcția contractilă a cordului este determinată de gradul de adaptare a VS la condiții de presarcină limitată și suprasolicitarea de presiune a VD în urma progresării hipertensiunii pulmonare [16]. Astfel, în stenoza mitrală indicațiile operatorii sunt determinate de gradul de stenozare a orificiului mitral, clasa funcțională a pacientului, gradul de hipertensiune pulmonară și de o serie de factori de risc suplimentari, ce pot compromite evoluția naturală a bolii, efectul tratamentului medicamentos, prognosticul de viață și activitate fizică a pacientului [2].

Aceste studii au demonstrat, în mare măsură, că tratamentul chirurgical nu este indicat pacienților asimptomatici. El este rezervat pacienților simptomatici (clasa funcțională III-IV NYHA), cu o stenoză mitrală, medie/severă, la o suprafață a orificiului mitral $\leq 1,5$ cm².

În cazul creșterii progresive a semnelor de hipertensiune pulmonară și prezenței unor factori predispozanți, operația este indicată și în clasa funcțională II (tab. 3).

Stenoza mitrală. Indicații operatorii

Gradul de stenozare:	Suprafața orificiului	Gradient transvalvular
- strânsă	< 1 cm ²	> 15 mm Hg
- medie	1 - 1,5 cm ²	5 - 15 mm Hg
Clasa funcțională NYHA	II, III-IV	
Gradul de hipertensiune pulmonară	(PAP > 50 mm Hg)	
Factori de risc suplimentari:		
- insuficiență mitrală moderată ori severă		
- fibroză cu aspect „gură de pește”		
- tromboză de atriu stâng		
- calcinoză		
- fibrilație atrială		

Tratamentul chirurgical al valvulopatiilor dobândite cuprinde diverse metode, inclusiv: substraturi valvulare cu proteze mecanice, biologice, operații plastice reconstructive, dilatarea cu balon a valvelor stenozate [17, 19]. Indicațiile pentru aceste operații sunt determinate preoperator, însă decizia finală este luată în timpul operației în funcție de starea morfofuncțională a aparatului valvular, tradițiile clinicii respective, particularitățile individuale ale fiecărui subiect în parte.

Pentru stenoza mitrală sunt recomandate de ACE și AHA, 1998 [2] indicații strict determinate pentru valvuloplastia cu balon, tehnicile plastice reconstructive și protezarea valvulară (tab. 4, 5, 6).

Tabelul 4

Indicații pentru valvulotomia percutană cu balon în stenoza mitrală

	Indicația	Clasa
1.	Pacienți simptomatici (clasele funcționale II, III, IV NYHA), stenoză mitrală moderată sau severă (suprafața orificiului mitral $\leq 1,5$ cm ²) și morfologie a valvei favorabilă pentru valvulotomia percutană, în absența trombozei de atriu stâng sau a regurgitării mitrale moderate/severe	I
2.	Pacienți asimptomatici cu stenoză mitrală moderată sau severă (aria orificiului mitral $\leq 1,5$ cm ²) și morfologie a valvei favorabilă valvulotomiei percutane cu balon, care au hipertensiune pulmonară (presiune sistolică în artera pulmonară > 50 mmHg în repaus sau > 60 mmHg la efort), în absența trombozei de atriu stâng și a insuficienței mitrale moderate/severe	IIa
3.	Pacienți cu simptome funcționale (clasele III-IV NYHA), stenoză mitrală moderată sau severă (aria mitrală $\leq 1,5$ cm ²) și valvă mitrală rigidă, calcificată, care au risc chirurgical crescut, în absența trombozei de atriu stâng și a insuficienței mitrale moderate/severe	IIa
4.	Pacienți asimptomatici, stenoză mitrală moderată sau severă (aria mitrală $\leq 1,5$ cm ²) și morfologie a valvei favorabilă valvulotomiei percutane cu balon, care au fibrilație atrială recent instalată, în absența trombozei de atriu stâng și a insuficienței mitrale moderate/severe	IIb
5.	Pacienți în clasa funcțională NYHA III-IV, cu stenoză mitrală moderată sau severă (aria mitrală $\leq 1,5$ cm ²), cu valvă mitrală rigidă, calcificată, care au risc chirurgical scăzut	IIb
6.	Pacienți cu stenoză mitrală largă	III

Tabelul 5

Indicații pentru valvuloplastia chirurgicală în stenoza mitrală

	Indicația	Clasa
1.	Pacienți cu simptome funcționale (clasele III-IV NYHA), stenoză mitrală moderată sau severă (arie mitrală $\leq 1,5$ cm ²) și morfologie valvulară favorabilă pentru plastic valvulară, dacă valvulotomia percutană cu balon nu este posibilă	I

2.	Pacienți cu simptome funcționale (clasele III-IV NYHA), stenoză mitrală moderată sau severă (aria mitrală $\leq 1,5 \text{ cm}^2$) și o morfologie valvulară favorabilă pentru plastia chirurgicală, dacă există tromb în atriu stâng în pofida tratamentului anticoagulant	I
3.	Pacienți cu simptome funcționale (clasele III-IV NYHA), stenoză mitrală moderată sau severă (aria mitrală $\leq 1,5 \text{ cm}^2$) cu valvă rigidă sau calcificată, la care decizia de plastie chirurgicală sau de protezare se ea în momentul operației	I
4.	Pacienți cu simptome funcționale (clasa I NYHA), stenoză mitrală moderată sau severă (aria mitrală $\leq 1,5 \text{ cm}^2$) și morfologie valvulară favorabilă pentru plastie chirurgicală, care au avut episoade recurente de embolii sub tratament anticoagulant adecvat	IIb
5.	Pacienți cu simptome funcționale (clasele I-IV NYHA) și stenoză mitrală largă	III

Tabelul 6

Înlocuirea valvulară în stenoză mitrală

<i>Indicația</i>		<i>Clasa</i>
1.	Pacienți cu stenoză mitrală moderată sau severă (arie mitrală $\leq 1,5 \text{ cm}^2$) și simptome funcționale (clasele III-IV NYHA), care nu sunt candidați corespunzători pentru valvulotomie percutană cu balon sau pentru comisurotomie	I
2.	Pacienți cu stenoză mitrală severă (aria mitrală $\leq 1 \text{ cm}^2$) și hipertensiune pulmonară severă (presiune sistolică în artera pulmonară $> 60-80 \text{ mmHg}$ cu simptome funcționale (clasele I-II NYHA), care nu sunt considerați candidați corespunzători pentru valvulotomia percutană cu balon sau pentru comisurotomie)	IIa

Insuficiența mitrală. Competența funcțională a valvei mitrale depinde considerabil de interacțiunea dintre inelul fibros și cuspe, cordaje tendinoase și mușchi papilari, atriu stâng și ventricul stâng.

Există o serie de factori etiologici comuni ce determină apariția jetului regurgitant la valva mitrală în evoluție acută sau cronică, inclusiv reumatismul articular acut, degenerarea mixomatoasă, endocardită infecțioasă, malformațiile congenitale, traumatism, cardiomiopatie hipertrofia etc. [1, 6, 11].

Primordiale în aprecierea timpului pentru intervenția chirurgicală sunt simptomele clinice, răspunsul ventricular la suprasolicitarea de volum, etiologia și mecanismul regurgitației mitrale, ce determină exces de mobilitate a cuspelor (rupturi de cordaje, prolaps de cuspe), restricții de mobilitate (scurtări de cordaje, aglutinare, fuzionare de cuspe), distrucția țesuturilor valvulare, disfuncția de mușchi papilari, alterarea unghiului dintre mușchii papilari și inelul fibros mitral, dilatarea de inel etc. Ultimul este important pentru a determina posibilitățile reconstructive ale complexului valvular, care, de asemenea, este important în optimizarea timpului intervenției chirurgicale.

Evaluarea cantitativă a jetului regurgitant și studierea mecanismului incompetenței valvulare se efectuează în baza examenului ecocardiografic [3] (tab. 7).

Tabelul 7

Mecanismul regurgitației mitrale

<i>Procesul patologic</i>	<i>Mecanismul regurgitării probabile</i>
Degenerare mixomatoasă	Exces de mobilitate a cuspelor (rupturi de cordaje, prolaps de cuspe)
Afectarea reumatismală	Restricții de mobilitate (scurtări de cordaje, aglutinare, fuzionare de cuspe)
Endocardită	Distincția țesăturilor valvulare
Boala coronariană:	
Rupturi de mușchi papilar	Mușchi papilari și cuspe cu mobilitate patologică
Infarct al mușchilor papilari ai peretelui VS inferior-posterior	Disfuncție de mușchi papilari

Stadiul final de dilatare a VS cu disfuncție diastolică	Alterarea unghiului dintre mușchii papilari și inelul fibros mitral, dilatarea de inel
Cardiomiopatie dilatativă	Alterarea unghiului dintre mușchii papilari și inelul fibros mitral, dilatarea de inel

Nu mai puțin importante sunt și examenul morfometric și hemodinamic al gradului de dilatare și încărcare cu volum al VS, creșterea masei VS cu valori crescute ale Wall-stesului, scăderea FS și FE, ceea ce determină un risc de disfuncție ventriculară stângă ireversibilă. Creșterea presiunii în AS, dilatarea lui până la mărimi gigante, cauzează persistarea unor dereglări de ritm cardiac paroxistice refractare la tratament antiaritmice din cauza remodelării electrice a cordului.

O însemnătate deosebită are apariția insuficienței mitrale la pacienții cu leziuni coronariene severe. De cele mai multe ori ea se instalează în urma infarctului miocardic acut, având o frecvență de 10% din toate cazurile de insuficiență mitrală [8, 11].

Incompetența valvulară este determinată de o afecțiune heterogenă din punctele de vedere fiziopatologic și clinic, care grupează mai multe tipuri clinico-patologice, inclusiv ruptură unor elemente ale mușchilor papilari, ischemia mușchilor papilari și/sau a bazei sale de implantare, instalarea remodelării ventriculare, cu modificarea arhitecturii de implantare a pilierelor și eventual afectarea inelului fibros mitral.

Tratamentul de elecție este reconstrucția (protezarea) valvei mitrale și revascularizarea miocardului prin By-pass coronarian.

Ținând cont de aceste puncte-cheie în aprecierea indicațiilor operatorii în regurgitațiile mitrale, se poate concluziona că:

- tratamentul chirurgical este indicat în insuficiența mitrală volumetric semnificativă (gr. III-IV), cu prezența simptomelor clinice caracteristice;
- suprasolicitarea cronică de volum poate duce la afectarea ireversibilă a miocardului contractil chiar și în cazurile asimptomatice;
- pentru a evita disfuncțiile contractile majore, operația este indicată la un diametru sistolic al VS > 45 mm și o $FE_{VS} \leq 60\%$;
- prezervarea continuității dintre inelul fibros mitral și mușchii papilari oferă șanse mari de realizare a unei intervenții reconstructive cu succes și durabile în timp;
- insuficiența mitrală acută cauzată de rupturi de cordaje (postinfarct ori drept consecință a endocarditei infecțioase) sugerează indicații operatorii de urgență.

Managementul optimal ce denotă un consens deplin referitor la necesitatea tratamentului chirurgical în insuficiența mitrală este prezentat și în ghidul Colegiului American de Cardiologie și al Asociației Americane a Inimii [2] (tab. 8).

Tabelul 8

Tratamentul chirurgical în insuficiența mitrală severă nonischemică

	<i>Indicația</i>	<i>Clasa</i>
1.	Insuficiența mitrală acută simptomatică în care este posibilă reușita reparării chirurgicale a valvei	I
2.	Pacienți cu simptome funcționale, clasele II-IV NYHA, cu funcție normală de ventricul stâng, definită ca fracție de ejecție >60%, și diametrul telesistolic al VS <45 mm	I
3.	Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă ușoară, fracție de ejecție între 50% și 60% și diametrul telesistolic al VS de 45-50 mm	I
4.	Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă moderată, fracție de ejecție între 30% și 50% și diametrul telesistolic al VS de 50-55 mm	I
5.	Pacienți asimptomatici cu funcție ventriculară stângă normală și fibrilație atrială	IIa
6.	Pacienți asimptomatici cu funcție ventriculară stângă normală și hipertensiune pulmonară (presiune pulmonară >50 mmHg în repaus sau >60 mmHg la efort)	IIa

7.	Pacienți asimptomatici cu fracție de ejeție între 50-60% și diametrul telesistolic al VS <45 mm și pacienți asimptomatici cu fracție de ejeție >60% și diametrul telesistolic al VS de 45-55 mm	IIa
8.	Pacienți cu disfuncție severă de ventricul stâng (fracție de ejeție <30% și/sau diametrul telesistolic al VS >55 mm) la care prezervarea cordajelor este posibilă	IIa
9.	Pacienți asimptomatici cu insuficiență mitrală cronică și funcție normală de ventricul stâng la care plastia chirurgicală a valvei mitrale este posibilă	IIb
10.	Pacienți cu prolaps de valvă mitrală și funcție ventriculară stângă normală, care au aritmii ventriculare recurente în pofida tratamentului medical	IIb
11.	Pacienți asimptomatici cu funcție normală de ventricul stâng la care există dubii asupra posibilității plastiei chirurgicale	III

Substituirile valvulare în valvulopatiile mitrale se efectuează, de cele mai multe ori, cu o proteză mecanică ori biologică. Ghidurile existente reglementează indicațiile pentru utilizarea acestor grefe, inclusiv în insuficiența mitrală [2] (tab. 9, 10).

Tabelul 9

Recomandări pentru protezarea valvulară cu proteze mecanice

	<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>
1.	Pacienți cu speranță lungă de viață	I
2.	Pacienți care au deja o proteză mecanică în altă poziție decât a valvei, care trebuie înlocuită	I
3.	Pacienți cu insuficiență renală care fac hemodializă sau cu hipercalcemie	II
4.	Pacienți care necesită tratament anticoagulant datorită riscului de tromboembolism*	IIa
5.	Pacienți ≤65 ani pentru protezarea aortică și ≤70 ani pentru protezarea mitrală**	IIa
6.	Reintervenții pentru tromboza de proteză biologică	IIb
7.	Pacienți care nu pot lua sau nu vor putea lua tratamentul anticoagulant	III

* Factori de risc: fibrilație atrială, disfuncție ventriculară stângă severă, antecedente de tromboembolism, stări de hipercoagulabilitate.

** Vârsta de la care se preferă folosirea protezelor biologice se bazează pe scăderea ritmului de deteriorare a valvei biologice după 65 de ani și pe riscul mai mare de hemoragii la acest grup de pacienți

Tabelul 10

Recomandări pentru protezare valvulară cu proteze biologice

	<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>
1.	Pacienți care nu pot urma sau nu vor urma tratamentul anticoagulant	I
2.	Pacienți ≥65* de ani care necesită înlocuire valvulară aortică și nu au factori de risc pentru tromboembolism‡	I
3.	Pacienți care pot avea probleme de complianță la tratamentul cu anticoagulante orale	IIa
4.	Pacienți > 70 de ani* care necesită înlocuire valvulară mitrală și nu au factori de risc pentru tromboembolism**	IIa
5.	Înlocuire valvulară pentru trombozare de proteză mecanică	IIb
6.	Pacienți < 65 de ani	IIb
7.	Pacienți cu insuficiență renală, care fac hemodializă sau care au hipercalcemie	III
8.	Pacienți adolescenți, încă în perioadă de creștere	III

* Vârsta de la care se preferă folosirea protezelor biologice se bazează pe scăderea ritmului de deteriorare a valvei biologice după 65 de ani și pe riscul mai mare de hemoragii la acest grup de pacienți.

**Factori de risc: fibrilație atrială, disfuncție ventriculară stângă severă, antecedente de tromboembolism, stări de hipercoagulabilitate.

Stenoza aortică valvulară de cele mai multe ori este de etiologie:

- congenitală – valva Ao bicuspidă izolată și în asociere cu alte MCC;
- degenerativă – îngroșarea de vârstă a cuspelor valvulare cu depuneri de calciu;
- reumatismală – fuzionarea comisurilor sigmoide, nodozități pe marginea liberă și pânza valvulară, calcificarea lor în timp [4, 6, 9].

Ca rezultat al obstrucției, VS realizează o presiune sistolică mai mare, formând un gradient de presiune între VS și aortă, care depinde, în mare măsură, de mărimea debitului cardiac.

Semnificativ în aprecierea indicațiilor operatorii este gradientul transvalvular > 50 mmHg, care se depistează la o reducere a suprafeței orificiului aortic până la 1 cm^2 .

Consecința creșterii presiunii și prelungirii ejecției ventriculare succede cu dezvoltarea hipertrofiei VS de tip concentric și cu apariția stresului parietal (Wall stress). Mai târziu se manifestă efectele negative ale viciului cu alterarea funcției diastolice ventriculare, mitralizarea viciului Ao, creșterea presiunii și rezistenței pulmonare. Nu mai puțin importantă este și apariția dilatării poststenotice a Ao ascendente cu pericol de disecție de aortă [7, 10, 12, 14].

Clinic mai puțin de 50% din pacienți prezintă simptome de angină pectorală tipică, având stenoza Ao și leziuni coronariene severe. Metodele neinvazive de diagnostic, ce permit detectarea patologiilor coronariene asociate (stres de efort ori medicamentos), au o sensibilitate mică și nu pot servi ca un predictor al bolii. Standardul de elecție rămâne coronarografia, care permite elucidarea tabloului obiectiv al vascularizării miocardului. Recomandările de ultimă oră, bazate pe studierea mai multor loturi de pacienți, demonstrează necesitatea efectuării acestor investigații la bărbați cu vârsta > 40 ani și la femei > 50 ani [6].

În stenozele aortice moderate asociate cu patologii coronariene, protezarea aortică este indicată la o arie a orificiului de $1-1,5 \text{ cm}^2$, cu un gradient transvalvular de $30-50$ mm Hg. Argumentarea pro - este determinată de faptul că gradientul transvalvular anual crește cu $5-8$ mm Hg, cu micșorarea respectivă a orificiului aortei de $0,1-0,2 \text{ cm}$ [5] (tab. 11).

Tabelul 11

Stenoza aortică. Indicații operatorii

<ul style="list-style-type: none"> • Gradul de stenozare: <ul style="list-style-type: none"> - severă - medie 	S orificiului $< 1 \text{ cm}^2$ $1 - 1,5 \text{ cm}^2$	Gradient transvalvular > 50 mm Hg $30 - 50$ mm Hg
<ul style="list-style-type: none"> • Clasa funcțională 	gr. II, III-IV	
<ul style="list-style-type: none"> • Prezența factorilor de risc predispozanți: <ul style="list-style-type: none"> - patologie coronariană asociată - disfuncția progresivă a VS (FE < 50, hipertrofie > 15 mm) - tahicardie ventriculară - mitralizarea viciului - calcinoză valvulară - dilatare progresivă a aortei ascendente - afectare infecțioasă secundară 		

Așadar, punctele-cheie în aprecierea indicațiilor pentru operație în stenoza aortică țin de câteva aspecte importante [2, 5, 9, 10, 12]:

- sunt absolute la pacienții simptomatici (dispnee, angină, sincope);
- este principală la pacienții asimptomatici, cu semne de hipertrofie a VS progresivă, știind că tratamentul medicamentos întârzie în detrimentul viitor al bolnavului;
- la bolnavii asimptomatici fără semne importante de hipertrofie a VS, dar cu o arie calculată a orificiului $< 1 \text{ cm}^2$ și un gradient transvalvular ≥ 50 mm Hg;
- în patologia coronariană asociată, ce prezintă un pericol suplimentar pentru o disfuncție progresivă a VS.

Aceste priorități sunt susținute și de ACE și AHA [2] și își păstrează actualitatea și în prezent (tab. 12).

Înlocuirea valvulară în insuficiența aortică cronică severă

	<i>Indicația</i>	<i>Clasa</i>
1.	Pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă, clasele III sau IV NYHA, și cu funcție sistolică de ventricul stâng conservată (definită ca fracție de ejeție de repaus $\geq 50\%$)	I
2.	Pacienți cu simptome funcționale, clasa II NYHA, și funcție sistolică de ventricul stâng normală (fracție de ejeție $\geq 50\%$), dar cu dilatare progresivă de ventricul stâng sau scădere progresivă a fracției de ejeție la determinări seriate, sau scăderea toleranței la efort la testul de efort	I
3.	Pacienți cu angină pectorală, clasa funcțională II, după clasificarea canadiană, cu sau fără leziuni coronariene	I
4.	Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă ușoară sau moderată în repaus (fracție de ejeție 0,25-0,49)	I
5.	Pacienți la care se efectuează bypass aortocoronarian sau intervenție chirurgicală pe aortă ori pe alte valve	I
6.	Pacienți cu simptome funcționale, clasa II NYHA, și funcție ventriculară stângă conservată (fracție de ejeție $\geq 50\%$) cu valori stabile ale diametrelor ventriculare și ale fracției de ejeție la determinări seriate și toleranță la efort stabilă	IIa
7.	Pacienți asimptomatici cu funcție sistolică de ventricul stâng normală (fracție de ejeție $\geq 50\%$), dar cu dilatare severă de ventricul stâng (diametrul telediastolic >75 mm sau diametrul telesistolic >55 mm)	IIa
8.	Pacienți cu disfuncție sistolică de ventricul stâng severă (fracție de ejeție $<25\%$)	IIb
9.	Pacienți asimptomatici cu funcție sistolică normală în repaus (fracție de ejeție $>50\%$) și dilatare progresivă a ventriculului stâng când gradul dilatării este de severitate moderată (diametrul telediastolic 70-75 mm, diametrul telesistolic 50-55 mm)	IIb
10.	Pacienți asimptomatici cu funcție ventriculară stângă normală în repaus (fracție de ejeție $>50\%$), dar cu scăderea fracției de ejeție în timpul ecocardiografiei de stres	III
11.	Pacienți asimptomatici cu funcție sistolică normală în repaus (fracție de ejeție $>50\%$) și dilatare de ventricul stâng, când dilatarea nu este severă (diametrul telediastolic <70 mm, diametrul telesistolic <50 mm)	III

Ridicarea barajului aortic permite o evoluție bună a pacienților care au un pronostic de viață și activitate favorabilă [7].

Insuficiența aortică este produsă de cauze multiple, ce au drept rezultat incompetența cuspelor valvulare, cu revenirea în diastolă a unei părți din fluxul sangvin în VS, ce provoacă dilatarea cavității lui și hipertrofia miocardică.

Cauzele principale ale insuficienței aortice (Davier, 1994) sunt:

- reumatismul articular, bolile de collagen, degenerarea mixomatoasă, endocardita infecțioasă, traumele ce afectează preponderent cuspele valvulare;

- sifilisul, ateroscleroza, aneurismul disecant, s-m Marfan, medionecroza, aortita [1, 6, 11] (tab. 13).

Tabelul 13

Cauzele principale ale insuficienței aortice

<i>Structurile afectate</i>	<i>Caracterul leziunilor</i>	<i>Cauzele</i>
Cuspele valvulare	Deformare Destrucție, rupturi Perforații	Reumatismul Bolile colagenoase Congenitale Degenerarea mixomatoasă Endocardita infecțioasă Trauma

Inelul fibros	Dilatate	Sifilisul Ateroscleroza Anevrismul disecant S-m Marfan Medionecroza Aortita
---------------	----------	--

În procesul patologic sunt incluse cuspele valvulare, sinusurile Walsalva, inelul fibros aortic, joncțiunea sinotubulară și pereții Ao ascendente.

Insuficiența aortică poate fi cronică sau acută. Proprietățile diastolice ale VS se caracterizează prin dilatarea treptată a cavității ventriculare la o insuficiență aortică cronică, ceea ce duce la o creștere a volumului ventricular, modificarea presiunii fiind mai puțin importantă. La insuficiența Ao acută VS nu are timp să se dilate și va primi un volum regurgitant mai mic, în schimb presiunea diastolică va crește mult, condiționând creșterea presiunii retrograd în patul vascular pulmonar și edemul pulmonar. Astfel, forma acută de insuficiență aortică volumetric semnificativă (gr. III-IV) impune indicații pentru operația de urgență.

Pacienții cu insuficiență aortică cronică au o evoluție naturală lungă (75% din ei supraviețuiesc la 5 ani și 50% la 10 ani după stabilirea diagnosticului) [14, 18].

O dată cu creșterea volumului regurgitant (gr. III-IV) se mărește și volumul bătaie, ceea ce duce la apariția sindromului hiperkinetic cu pulsații arteriale ample, tensiune arterială sistolică crescută, tahicardie. Când funcția ventriculară scade, crește și mai mult volumul ventricular telediastolic, iar debitul sistolic și fracția de ejecție încep să scadă [14]. Diametrul ventricular telediastolic ≥ 55 mm și $FE_{VS} \leq 45\%$, determinate ecocardiografic, constituie indici de pronostic rezervat preoperator și postoperator (supraviețuirea redusă la 5 ani). De aceea pacienții simptomatici în clasele funcționale III-IV au indicații absolute pentru operații [2] (tab. 14).

Tabelul 14

Insuficiența aortică. Indicații operatorii

	Indicații	Clasa
1.	Pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă, clasa III sau IV NYHA, și cu funcție sistolică de ventricul stâng conservată (definită ca fracție de ejecție de repaus $\geq 50\%$)	I
2.	Pacienți cu simptome funcționale, clasa II NYHA, și funcție sistolică de ventricul stâng normală (fracția de ejecție $\geq 50\%$), dar cu dilatare progresivă de ventricul stâng sau cu scădere progresivă a fracției de ejecție la determinări seriate ori scăderea toleranței la efort la testul de efort	I
3.	Pacienți cu angină pectorală, clasa funcțională II, după clasificarea canadiană, cu/sau fără leziuni coronariene	I
4.	Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă ușoară sau moderată în repaus (fracția de ejecție 0,25-0,49)	I
5.	Pacienți la care se efectuează bypass aortocoronarian sau intervenție chirurgicală pe aortă ori pe alte valve	I
6.	Pacienți cu simptome funcționale, clasa II NYHA, și funcție ventriculară stângă conservată (fracția de ejecție $\geq 50\%$) cu valori stabile ale diametrilor ventriculari și ale fracției de ejecție la determinări seriate și toleranță la efort stabilă	IIa
7.	Pacienți asimptomatici cu funcție sistolică de ventricul stâng normală (fracția de ejecție $\geq 50\%$), dar cu dilatare severă de ventricul stâng (diametrul telediastolic >75 mm sau diametrul telesistolic >55 mm)	IIa
8.	Pacienți cu disfuncție sistolică de ventricul stâng severă (fracția de ejecție $<25\%$)	IIb
9.	Pacienți asimptomatici cu funcție sistolică normală în repaus (fracție de ejecție $>50\%$) și dilatare progresivă a ventriculului stâng când gradul dilatării este de severitate moderată (diametrul telediastolic 70-75 mm, diametrul telesistolic 50-55 mm)	IIb
10.	Pacienți asimptomatici cu funcție ventriculară stângă normală în repaus (fracția de ejecție $>50\%$), dar cu scăderea fracției de ejecție în timpul ecocardiografiei de stres	III
11.	Pacienți asimptomatici cu funcție sistolică normală în repaus (fracția de ejecție $>50\%$) și dilatare de ventricul stâng, când dilatarea nu este severă (diametrul telediastolic <70 mm, diametrul telesistolic <50 mm)	III

În categoria bolnavilor asimptomatici (clasa funcțională II NYHA) o mare importanță are prezența factorilor de risc predispozanți, ce pot induce o încărcare volumetric severă a VS, cu alterarea funcției sistolice și a contractilității, ce anticipă risc operator mărit și un eventual pericol de dezvoltare a insuficienței cardiace acute în perioada postoperatorie [2].

Valvulopatiile tricuspidiene dobândite se prezintă ca afecțiuni organice valvulare în urma bolii reumatismale, dereglările hemodinamice fiind cauzate de stenoză și insuficiență valvulară, ori în urma afecțiunii infecțioase, cu rupturi de cuspe, cordaje și instalarea unei insuficiențe valvulare semnificative [1, 6, 11].

Fenomenele hemodinamice apar în stenoza tricuspidiană când aria diastolică a orificiului este mai mică de 2 cm². Explorările hemodinamice invazive efectuate au confirmat mărimea unui gradient transvalvular între AD și VD hemodinamic semnificativ de 5 mm Hg, ce dictează revizia deschisă tricuspidiană intraoperatorie.

O grupă aparte de valvulopatii o reprezintă insuficiențele tricuspidiene funcționale, drept consecință a repercusiunilor hemodinamice cauzate de viciile cardiace mitrale, aortice, DSA, CAVP, DSV, stenoza de a. pulmonară etc., care se manifestă o dată cu mărirea presiunii în circuitul pulmonar și dilatarea părților drepte ale cordului. Mecanismul dezvoltării acestor regurgitații variază și, de cele mai multe ori, apare în urma dilatării inelului fibros tricuspidian, retractării complexului valvular, displaziei planice a cuspelor, diminuării contractilității segmentare a miocardului [13].

Pe parcursul multor decenii au fost aduse argumentări pro – și contra necesității insuficienței tricuspidiene relative. Luând în considerare apariția acestor jeturi regurgitante drept consecință a hipertensiunii pulmonare și a suprasolicității de volum și presiune a VD, mulți autori sunt de părerea că insuficiența tricuspidiană relativă va fi inevitabil în involuție după corecția viciilor mitrale și aortice asociate.

După datele altor autori, volumul regurgitant necorijat persistă postoperator din cauza displaziei aparatului valvular tricuspidian și complica debutul în primele zile după operație, măbind frecvența cazurilor de insuficiență cardiacă acută, iar în perioada de durată menține semnele de insuficiență cardiacă, dependența de preparate diuretice. Aceasta se reflectă negativ asupra stării funcționale a pacientului, iar în unele cazuri au impus necesitatea tratamentului chirurgical repetat.

Experiența acumulată și în clinica noastră confirmă necesitatea corecției jetului regurgitant de grad mediu–sever (II-IV), îndeosebi la pacienții cu dilatare de inel fibros tricuspidian, la constatarea episoadelor de decompensare hemodinamică în antecedente, la o dependență de tratament diuretic al pacientului, la o dilatare a VD \geq 2 cm determinată ecocardiografic (tab. 15).

Tabelul 15

Viciu tricuspidian. Indicații operatorii

o Stenozare hemodinamic semnificativă	Gradient transvalvular Tr. > 5 mm Hg
o Insuficiență tricuspidiană organică	gr. II, III-IV
o Insuficiență tricuspidiană funcțională	gr. II, III-IV
o Factori de risc predispozanți:	
• dilatarea inelului fibros	
• constatarea episoadelor de decompensare a hemodinamicii în anamneză	
• dependența de tratamentul diuretic	
• semne de disfuncție a VD	
• afectare infecțioasă secundară	

Indiscutabil, cazurile de afectare infecțioasă a valvei tricuspidiene necesită asanare și corecție chirurgicală [1, 2, 3].

Tehnicile operatorii realizate țin de efectuarea exciziei focarelor de infecție cu reconstrucția aparatului valvular, anuloplastiei la o dilatare excesivă de inel fibros cu restabilirea competenței valvulare și protezarea valvulară în afecțiuni organice severe [2] (tab. 16).

Tratamentul chirurgical în insuficiența tricuspidiană

	<i>Indicații</i>	<i>Clasa</i>
1.	Anuloplastie pentru insuficiență tricuspidiană severă și hipertensiune pulmonară severă la pacienții cu leziuni valvulare mitrale, care necesită corecție chirurgicală	I
2.	Înlocuire valvulară pentru insuficiență tricuspidiană severă secundară unor anomalii/leziuni ale valvulelor tricuspidiene care nu pot fi corectate prin anuloplastie	IIa
3.	Înlocuire valvulară sau anuloplastie pentru insuficiență tricuspidiană severă cu presiune medie în artera pulmonară < 60 mmHg, dacă este simptomatică	IIa
4.	Anuloplastie pentru insuficiență tricuspidiană ușoară la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară unor leziuni valvulare mitrale, care necesită corecție chirurgicală	IIb
5.	Înlocuire valvulară sau anuloplastie pentru insuficiență tricuspidiană cu presiune arterială pulmonară <60 mmHg în prezența unei valve mitrale normale, la pacienții asimptomatici sau la pacienții simptomatici, la care nu s-a încercat un tratament diuretic	III

Pe parcursul ultimilor 2 decade au survenit o serie de modificări ce domină atitudinea față de valvulopatii și influențează procesul de diagnostic și tratament:

1. Valvulopatiile de etiologie reumatismală au o netă tendință de scădere.
2. Tot mai frecvent se impun patologiile de tip degenerativ cu un mecanism divers de afectare valvulară.
3. Creșterea valorii și a ponderii metodelor de diagnostic neinvazive al acestor patologii, în special al ecocardiografiei.
4. Asocierea valvulopatiilor cu leziuni coronariene semnificative, care deseori sunt asimptomatice, ce impune ca neapărat cateterismul cardiac să fie rezervat acestor pacienți, pentru a evita stările critice postoperatorii.
5. Cucerirea tot mai fermă a pozițiilor metodelor de tratament chirurgicale transcater intervențional, ce prevede valvuloplastia cu balon, care minimizează riscul operator caracteristic operațiilor cu circulație extracorporală.

Luarea deciziei ce prevede optimizarea metodelor de tratament chirurgical este obiectul discuțiilor și comunicărilor în literatura de specialitate. Ea punctează strategia în diagnosticul și tratamentul pacienților cu afecțiuni mono- și polivalvulare. Ca rezultat, curbele actuariale de supraviețuire indică o superioritate convingătoare a pacienților tratați chirurgical, față de cei ce se află la tratament medicamentos [7].

Bibliografie selectivă

1. Apetrei E., *Valvulopatiile în medicina internă. Bolile cardiovasculare. L.Gherasim*. Edit. Medicală, București, 1996; 2.
2. ACC/AHA *Practica Guidelines: Guidelines for the management of patients with Valvular Heart Disease*. Circulation, 1998; 98:1948-49.
3. ACC/AHA *Practice Guidelines: Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography*. Circulation, 1997; 95:1686-749.
4. Bermejo J., *The effects of hypertension on aortic valve stenosis*. Heart, 2005; 91(3):280-2.
5. Bermejo J., Rojo-Alvarez J.L., Antoranz J.C. et al., *Estimation of the End of Ejection in Aortic Stenosis: An Unreported Source of Error in the Invasive Assessment of Severity*. Circulation, 2004; 110(9):1114-20.
6. Carabello B.A., Crawford F.A. JR, *Valvular heart disease*. New Engl. J. Med., 1997; 337:32-41.
7. Das P., Rimington H., Chambers J., *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. Eur. Heart J. 2005; 26(13):1309-13.
8. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D. et al., *Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation*. N. Engl. J. Med., 2005; 352(9):875-83.

9. Feuchtner G.M., Dichtl W., Friedrich G.J. et al., *Multislice Computed Tomography for Detection of Patients With Aortic Valve Stenosis and Quantification of Severity*. J. Am. Coll. Cardiol., 2006; 47(7):1410-17.
10. Gjerdtsson P., Caidahl K., Farasati M., *Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: A novel Doppler echocardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005; 129(4):890-6.
11. Julian D.S., Camm A.J., Fax K.M. et al., *Diseases of the Heart*. W.B. Saunders Com., 1996.
12. Kupari M., Turto H., Lommi J., *Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure?* Eur. Heart J. 2005; 26(17):1790-6.
13. Messika-Zeitoun D., Thomson H., Bellamy M. et al., *Medical and surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2004; 128(2):296-302.
14. Mihaljevic T., Paul S., Cohn L.H. et al., *Pathophysiology of Aortic Valve Disease*. Card. Surg. Adult., 2003; 2:791-810.
15. Roberts W.C., *Morphologic texture of the normal and abnormal mitral valve*. Am. J. Cardiol., 1983; 51:1005.
16. Rosenhek R., Rader F., Klaar U. et al., *Outcome of Watchful Waiting in Asymptomatic Severe Mitral Regurgitation*. Circulation, 2006; 113(18):2238-44.
17. Sousa J.E., Costa M.A., Tuzcu E.M. et al., *New Frontiers in Interventional Cardiology*. Circulation, 2005; 111(5):671-81.
18. ST John Sutton M., *Predictors of long-term survival after valve replacement for chronic aortic regurgitation*. Eur. Heart J., 2001; 22(10):808-10.
19. Yacoub M.H., Cohn L.H., *Novel Approaches to Cardiac Valve Repair: From Structure to Function: Part II*. Circulation, 2004;109(9):1064-72.

Rezumat

Studiul este consacrat problemelor discutabile privind aprecierea indicațiilor pentru corecția chirurgicală în valvulopatiile cardiace dobândite, cu trecerea în revistă a recomandărilor elucidate în ghidurile și articolele de specialitate de ultimă oră.

El impune un mod de gândire în evaluarea valvulopatiilor, ce sumează atât gradul de severitate al patologiilor valvulare, cât și prezența unor factori agravanți, ce diminuează considerabil capacitatea funcțională a pacienților, având un prognostic decisiv în evoluția naturală a bolii.

Este prezentată experiența proprie în aprecierea timpului optimal pentru operație la această categorie de pacienți.

Summary

The article is established for debated problems in appreciations of indications for surgical correction in acquired heart valvular disease with taking into account the recommendations elucidated in the last hour guides and articles.

They show a thinking way in valvular disease evaluation which summarizes not only the severity grade of the valvular pathologies but also the presence of aggravating factors that lower considerably the functional capacity of the patients having a decisive prognostic in natural evolution of the disease.

An own experience in appreciation of the optimal time for surgery to this category of patients is presented.

SEPSISUL ÎN INFLAMAȚIILE ȘI DISTRUCȚIILE PULMONARE ACUTE

Ion Balica, dr. în medicină, USMF „N. Testemițanu”

Sepsisul este o problemă majoră a sănătății publice, afectând anual peste jumătate de milion de pacienți în SUA, cu o mortalitate peste 50% în cazurile severe. El este și o problemă socială, deoarece afectează mai frecvent păturile social vulnerabile, iar prețurile directe și indirecte, plătite de sistemul de sănătate pentru tratamentul și reabilitarea pacienților septici, sunt enorme.

Septicemia, conform datelor CDC din SUA, reprezintă a 13 cauză a deceselor în această țară, iar printre americanii bătrâni este a 10 (după însemnătate) cauză a morții [1]. În diferite perioade istorice termenul „sepsis” era folosit pentru denumirea complicațiilor bolilor infecțioase. La începutul sec. al XX-lea, Shottmuller H.[2] a propus prima definiție a sepsisului, în care sublinia importanța focarului primar și al bacteriemiei. I.V.Davâdovski [3] a atenționat asupra caracterului sepsisului ca o infecție generalizată, a pierderii legăturii cu focarul primar și a rolului macroorganismului în evoluția procesului infecțios generalizat.

În anii 1960-1980 infecția chirurgicală era preponderent gram-negativă, iar studiile din această perioadă abordau aspectele infecției generalizate, în centrul căreia era lipopolizaharida - endotoxina enterobacteriilor. În decursul anilor 1980-1992 bacteriile gram pozitive s-au egalat ca etiologie a sepsisului cu cele gram-negative, iar rata deceselor prin sepsis a crescut de la 4,2 la 7,7 la 100000 populație, ceea ce înseamnă, de fapt, o creștere cu 83% a mortalității în perioada de 12 ani [4].

În ultimii 25 de ani s-a ajuns la un consens internațional în aspectele definitorii, etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul sepsisului chirurgical [5, 6]. O dată cu studiile intense ale fiziopatologiei și aplicarea lor în managementul pacienților cu infecție generalizată, în afară de diferențele dintre studiile experimentale și cele clinice, s-a stabilit importanța următoarelor aspecte privind sepsisul contemporan [7]:

1. Studiile sepsisului trebuie concentrate asupra unor grupe specifice de pacienți
2. Este esențial de apreciat cantitativ severitatea procesului, gradul disfuncției de organe, prezența comorbidităților, capabile să influențeze finalul (cancer, diabet, ciroză, HIV).
3. Este important o documentare a prezenței infecției și a focarului primar; prezența bacteriemiei are influență limitată.
4. Controlul focarului infecțios și antibioterapia sunt determinanții principali ai tratamentului.
5. Prezența/absența șocului septic este un instrument important de stratificare a pacienților septici.

Aspectele generalizării infecției cu focar primar pulmonar sunt rareori expuse în literatura de specialitate, de aceea în studiul de față analizăm caracteristicile sepsisului sever din inflamațiile și distrucțiile pulmonare acute și complicațiile lor pleurale.

Materiale și metode. Au fost analizate fișele de observație ale tuturor pacienților cu pneumonii severe, cu distrucții pulmonare gangrenoase, cu empiem pleural acut, tratați în anii 1995-2005 în secția toracală SCR, care în evolutiv au prezentat semnele unui sepsis sever. Investigațiile și tratamentul au fost efectuate în secțiile toracică și reanimare septică ale Spitalului Clinic Republican. Au fost analizate datele clinice, imagistice, radiologice, biochimice, bacteriologice, unele constante ale răspunsului inflamator sistemic, ale sindromului de disfuncție poliorganică în aspecte clinic și patomorfologic. Diagnosticul sepsisului și al complicațiilor sale a fost stabilit conform criteriilor Conferințelor de Consens Internațional al sepsisului din 1991 și 2001. Evaluarea severității dishomeostaziei a fost efectuată prin calcularea scorului SIRS (suma criteriilor sindromului răspunsului inflamator sistemic prezente la pacientul dat), a indicelui leucocitar de infiltrație Calif-Calif, a scorului MODS (Fry et al., 1980) și al scorului SAPS II (Lemeshow et al.). Indicii ILI și SAPS II, după LeGall J.R. et al. (1993), au fost calculați computerizat, programele de calcul fiind adaptate de dr. O.I. Conțu.

Analiza statistică a materialului a fost efectuată prin calcularea computerizată a criteriului Student, rezultatele fiind apreciate statistic verosimile în valorile $p < 0,05$.

Rezultate. Din totalul de 395 de pneumonii acute, tratate în secție în ultimii 11 ani, 62(15,7%)

au avut evoluție severă. Datele demografice: bărbați - 43 (77,3%), femei - 19(22,7%). Vârsta medie 44,64+-1,85 ani.

Afectarea pleurei (pleurezii/empiem) a fost stabilită la 45% pacienți. Starea la internare: în șoc - 23,4%, în SDRA- 28,4%, cu encefalopatie 8,06% pacienți. Au fost internați direct în ATI 67%, o treime din ei fiind intubați la internare. Hemocultura a fost pozitivă la 12,9% pacienți: anaerobi grampozitivi - 1; Klebsiella pneumoniae - 1; Staph. epidermidis - 3; Staph. aureus - 2, bacterii gram-negative - 1. Patologii asociate au fost stabilite la 42,3% pacienți. Valoarea ILI Calf-Calif la internare 9,27+-1,29; SAPS II 39,3+-2,1; valoarea medie a SRIS la internare 2,9+-0,04. În decursul tratamentului, semnele clinice ale afectării altor organe au fost depistate la 27(43,55%) de pacienți.

Așadar, pacienții cu pneumonii severe au prezentat sepsis în 41,93% cazuri, sepsis sever, cu disfuncție de organe în 43,55% cazuri și șoc septic în 14,52% cazuri. Au decedat 18(29,03%) pacienți. Cauzele deceselor au fost: șoc toxico-septic 9 pacienți; insuficiența respiratorie 4 pacienți; insuficiență poliorganică 5 pacienți.

Cauza principală a destrucțiilor pulmonare acute în Moldova sunt pneumoniile acute. Incidența cazurilor de DPA în Moldova este în deplină concordanță cu frecvența acestei patologii în republicile ex-sovietice. În ultimii ani se constată o stabilitate a numărului de pacienți cu destrucții pulmonare acute, tratați în secția chirurgie toracică a SCR. (tab.1).

Tabelul 1

Internarea pe ani a pacienților cu DPA în secția chirurgie toracică SCR

No.	Anul	Total pacienți internați	Total decese	Pacienți cu DPA	Decese prin DPA
1	1995	533	27	61	15
2	1996	515	31	72	10
3	1997	500	16	95	8
4	1998	541	23	100	11
5	1999	570	17	98	9
6	2000	642	20	88	12
7	2001	745	14	117	10
8	2002	796	16	115	9
9	2003	738	25	106	9
10	2004	713	17	114	6
11	2005	622	14	81	7
12	În total	6915	220	1047	106

Pacienții cu DPA constituie 15,14 % din totalul pacienților internați în secție în acești ani; letalitatea generală în secție alcătuiește 3%; letalitatea generală în cazurile DPA este 10,12%; iar cota letalității prin DPA din letalitatea generală în secție este de 48 %. Rata pacienților cu DPA, tratați în secția ATI SCR, constituie 4,73+-1,42% din totalul anual sau 9,22+-3,9 % din cei cu DPA. Mortalitatea pacienților cu DPA tratați în ATI a fost de 49,37%.

Conform datelor literaturii de specialitate, procesele gangrenoase pulmonare constituie 6%-39% din totalul destrucțiilor pulmonare acute (DPA) cu o mortalitate de 35%-80%. În analiza DPA din secția toracală SCR din anii 1977-1993 (tab. 2) s-au înregistrat 1191 de cazuri de destrucții pulmonare acute (DPA), dintre care 87% bărbați și 13% femei. Din totalul de DPA 41,14%(490) erau destrucții necrotico-gangrenoase.

În perioada 1995-2005 (tab. 2) pacienții cu distrucții acute au alcătuit 1047(63,53%) din total, iar empiemul pleural 601(36,47 %) pacienți. În comparație cu anii '80 ai secolului trecut, unde în 17 ani au fost tratați în aceeași secție 1191 de pacienți cu DPA, actualmente doar în ultimii 11 ani am tratat 1648 de pacienți cu DPA și complicațiile lor. A suferit schimbări și structura pacienților cu DPA, astfel, dacă în studiul precedent pacienții cu distrucții gangrenoase alcătuiau 41% din total, în prezent ei dețin 23,12% din total.

Evaluarea comparativă a grupelor de pacienți cu DPA în 2 perioade

No.	Nozologia	1977-1993	1995-2005
1	Abcese pulmonare acute	569(47,8%)	666(40,41%)
2	Abcese gangrenoase acute și gangrene pulmonare extinse	384(32,2%) 106(8,9%)	381(23,12%)
3	Destrucții pulmonare toxico-bacteriene	132(11,1%)	-
4	Empiem pleural	-	601(36,47%)
	În total	1191(100%)	1648(100%)

Analiza datelor clinice din fișele de observație a permis gruparea lor conform criteriilor Conferințelor de Consensus 1991 și 2001: sepsis - 62%; sepsis sever - 30%; șoc septic 8%. Hemocultura a fost pozitivă la 8%. Valorile medii ale sindromului de răspuns inflamator sistemic SRIS la internare au fost de $3,2 \pm 0,1$.

Severitatea sepsisului a crescut de la sepsis la cel cu disfuncție de organe, indicii de severitate fiind maximali la decedați (tab. 3).

Tabelul 3

Valorile indicilor severității sepsisului la pacienții cu abcese pulmonare gangrenoase

No.	Parametri	Sepsis	Sepsis sever	Decese
1	ILI Calf-Calif)	7,03+0,56	14,31+0,86	14,5+2,09
2	SAPS II	16,1+0,41	47,46+2,04	49,38+3,12
3	MSOF	2,17+0,11	2,38+0,18	2,73+0,04

Din totalul de 601 de pacienți cu empiem pleural, tratați în perioada respectivă în secția toracală a SCR, 75% au evoluat sub formă de sepsis, 21% sub formă de sepsis sever, iar la 4% pacienți a fost diagnosticat șoc septic (tab. 4). În grupul pacienților cu empiem pleural mortalitatea generală a fost de 9,4%. Hemocultura a fost pozitivă la 3% pacienți. Valorile severității sepsisului din empiemul pleural au fost următoarele: SRIS la internare $2,53 \pm 0,17$; ILI $17,69 \pm 6,52$; SAPS II $44,57 \pm 5,54$.

Tabelul 4

Incidența sepsisului la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare și complicațiile lor

No	Nozologia	Sepsis	Sepsis sever	Șoc septic
1	Pneumonii severe	41,93%	43,55%	14,52%
2	Abcese gangrenoase	62%	30%	8%
3	Empiem pleural	75%	21%	4%

Toate scorurile severității au crescut de la pneumonii la abcesele gangrenoase (tab. 5), scăzând (statistic nesemnificativ) o dată cu dezvoltarea empiemului pleural.

Tabelul 5

Valori comparative ale unor scoruri de severitate în sepsisul sever la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare și complicații pleurale

No	Parametri	Pneumonii severe(27)	Abcese gangrenoase(314)	Empiem pleural(126)	p 1-2	P 2-3
		1	2	3		
1	SRIS	$2,9 \pm 0,04$	$3,2 \pm 0,1$	$2,53 \pm 0,17$	<0,01	<0,001
2	ILI Calf-Calif	$9,27 \pm 1,29$	$14,31 \pm 0,86$	$17,69 \pm 6,52$	<0,01	>0,05
3	SAPS II	$39,3 \pm 2,1$	$47,46 \pm 2,04$	$44,57 \pm 5,54$	<0,01	>0,05
4	Hemocultura	13%	8%	3%	>0,05	<0,05

Rezultate și discuții. Pneumonia comunitară severă este definită prin prezența insuficienței respiratorii, a sepsisului sever sau a șocului septic. Evoluție severă au 10% din cei spitalizați cu pneumonii comunitare, majoritatea având patologii asociate - BOPC, etilism, diabet, cardiopatii. Pneumonia acută este cauza supurațiilor pulmonare în 68%-95% de cazuri DPA; din numărul total al pneumoniilor acute 1%-2,2% degenerază în DPA, de care, conform datelor OMS, anual pe Glob decedează 2,2 mln. de pacienți [8, 9, 10].

Indicele mediu anual al incidenței pneumoniilor comunitare în SUA este de 12-15 cazuri la 1000 populație adultă. Din 4 mln. de pacienți cu pneumonii acute 15% sunt spitalizați, dintre care decedează anual 14% [11-14]. În Rusia de pneumonii acute suferă anual 2 mln. de pacienți, în Republica Moldova în 2002 au fost înregistrate 22000 de cazuri de pneumonie, indicele morbidității fiind de 5,9/1000 populație [15-17].

Au fost identificați factorii de risc de deces, prezența cărora la internare obligă medicul să interneze pacientul cu pneumonie acută [11-14]:

1. Vârsta peste 65 de ani.
2. Comorbiditățile - bronhopneumopatia obstructivă cronică, cancerul, diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, insuficiența cardiacă congestivă, hepatita cronică, etilismul cronic, denutriția, starea după splenectomie, boala cerebrovasculară; factor de risc este și spitalizarea recentă, în decursul ultimului an.
3. Tahipneea peste 30/min, TA sistolică sub 90 mm Hg sau cea diastolică sub 60 mm Hg; frecvența contracțiilor cardiace peste 125/min; febra peste 40°C sau hipotermie sub 35°C; evidența unor focare extrapulmonare de infecție, confuzia sau dereglarea conștiinței.
4. Datele de laborator pot prezice morbiditatea și mortalitatea:
 - a) Leucocitoza $< 4 \times 10^9/L$ sau $> 30 \times 10^9/L$;
 - b) $Pa_{O_2} < 60$ mm Hg sau $Pa_{CO_2} > 50$ mm Hg la respirație cu aer de cameră;
 - c) evidența disfuncției renale - creatinina ser $> 1,2$ mg/dl sau ureea > 20 mg/dl (> 7 mM);
 - d) semne radiologice nefavorabile - afectarea mai mult de un lob; prezența cavității, progresare radiologică rapidă, prezența complicațiilor pleurale;
 - e) hematocritul $< 30\%$ sau hemoglobina < 9 mg/dl;
 - f) evidența sepsisului sau disfuncției de organe - acidoză metabolică sau coagulopatie;
 - g) pH arterial $< 7,35$.

Valoarea hemoculturilor în diagnosticul pneumoniilor este limitată și controversată: dacă în pneumoniile acute nonsevere hemoculturile sunt pozitive în 5%-10% cazuri, în cele cu evoluție severă în 16%-27% cazuri [18]. Influența hemoculturilor asupra terapiei antibacteriene a pneumoniilor acute nonsevere este nulă, și de 10-20% în cazurile severe [19]. Problema bacteriemiei în pneumonii constituie un aspect important al generalizării infecției în afectul pulmonar [20]. În pneumoniile bacteriemice mortalitatea este mai înaltă și depinde de natura complicațiilor (purulente, nepurulente etc.). Studiul de față a stabilit incidența mică a hemoculturilor pozitive în inflamațiile și destrucțiile pulmonare (13% în pneumoniile severe, 8% în abcesele gangrenoase și 3% în empiemul pleural), fapt legat de prelevarea hemoculturilor după mai multe cure de antibiotice, ceea ce a influențat sterilitatea sângelui în probele prelevate. Prelevarea hemoculturii este un indice de calitate în tratamentul pacienților cu inflamații și distrucții pulmonare [21], acest fapt ameliorează rezultatele tratamentului acestor pacienți.

Prezența și evoluția sepsisului cu focar pleuropulmonar este o problemă controversată: după părerea lui B.M.Kostiucenok et al. [22], afecțiunile pulmonare purulente (abcesele, bronșiectaziile, empiemul pleural) sunt foarte rar cauza dezvoltării sepsisului; autorii nu au întâlnit focare secundare metastatice în aceste afecțiuni din cauza că, după părerea lor, pacienții decedează până la dezvoltarea sepsisului. De părere contrară sunt A.I.Bogatov; D.G.Mustafin. [23], care subliniază că un pericol aparte este sepsisul - generalizarea infecției în pneumoniile stafilococice destructive. Fenomenele septice sunt frecvente (febră înaltă, frison, anemie, leucocitoză înaltă) în procesele extinse bilaterale, cu afectarea pleurei, fiind cauzate de febra purulent-rezorbtivă. Este rar întâlnit sepsisul tipic, cu focare metastatice purulente, iar apariția generalizării infecției stafilococice marchează falimentul forțelor defensive ale organismului. Autorii au remarcat apariția sepsisului în fazele precoce, în timpul

evoluției fulminante a pneumoniei stafilococice; acest sepsis precoce este caracterizat de o evoluție acută, cu afectarea toxică a SNC, aproape o legitate fiind hepatita toxică și insuficiența hepatorenală; repede se dezvoltă insuficiența cardiovasculară și respiratorie. Drept rezultat al acțiunii locale și generale a toxinelor stafilococice, acești pacienți decedază în 4-5 zile, cu fenomene de șoc bacterian. O altă variantă este sepsisul tardiv, care apare după dezvoltarea de cavități destructive multiple și a empiemului pleural; evoluția procesului în aceste cazuri este subacută - se constată persistența intoxicației, anemiei, apar vasculite, focare purulente ale pielii, abcese/flegmoane în locul injecțiilor, decubituri.

V.L.Toluzakov, V.T.Eghiazarean [24] consideră că focarele metastatice, septicopiemice la pacienții cu abcese pulmonare sunt rareori diagnosticate în timpul vieții, deoarece starea lor gravă îngreunează diagnosticul topografic. Focarele purulente în creier sunt caracteristice acestui tip de septicopiemie, iar apariția lor înrăutățește prognosticul [25]. Tabloul clinic al sepsisului cu focar primar pleuropulmonar este caracterizat de complexitatea manifestărilor; în forma fulminantă debutul este acut, cu febră 40°C, frisoane, transpirație abundentă, deteriorare progresivă cu insuficiență cardiovasculară. Un alt mod este dezvoltarea înceată a sepsisului (8-12 zile), apare febră înaltă, septică, hiperleucocitoză, deviere spre stânga, anemie progresivă, accelerarea VSH; apare splenomegalia, se dereglează funcția ficatului și cea a rinichilor. Dacă evoluția abscesului pulmonar se complică cu sepsis, tratamentul antibacterian devine neefectiv. Cea mai grea evoluție este cea a sepsisului piocianic, care este caracterizat prin imunodepresie și distrofia organelor interne; se observă febră înaltă, cu variații mici, intoxicație, adinamie, inhibiție psihică, anorexie, insomnie, grețuri, vărsături, sete, diaree: apare insuficiența respiratorie progresivă, tahicardie, hipotensiune arterială, icter, splenomegalie, hemoragii subcutane. Autorii menționează câteva simptome caracteristice sepsisului piocianic: urina de culoare verde, din cauza distrugerii eritrocitelor sub acțiunea toxinelor; hipotensiune arterială persistentă; trombocitopenia.

I.S.Kolesnikov et al. [26] au observat tabloul sepsisului în gangrena pulmonară după pneumonia crupoasă - tablou septic, pneumotorace, dezvoltarea absceselor metastatice în plămânul contralateral. În gangrena după pneumonia stafilococică autorii au observat bacteriemie și abcese metastatice în țesuturile moi ale femurului. Nivelul intoxicației în procesele pulmonare este determinat de indicele Calf-Calif, protrombină, bilirubină, ASAT, ALAT, activitatea fosfatazei alcaline - acești parametri determină gradul destrucției pulmonare și al afectului hepatic. Autorii descriu simptomele sepsisului incipient sau presepsisului, frecvent prezente la pacienții cu abcese și gangrenă pulmonară - febră hectică, frison; sepsisul adevărat, în formă de septicemie sau septicopiemie este rar întâlnit, iar focarele metastatice sunt frecvente în creier: focarele metastatice în creier în 83% sunt de origine pneumogenă, iar în 17% sunt din alte organe cu afecțiuni purulente. I.S.Kolesnikov și coaut. [27] au stabilit dezvoltarea absceselor în creier la 0,7% din pacienții cu abcese pulmonare.

Complicațiile purulente postoperatorii după intervențiile rezecționale pulmonare sunt frecvent însoțite de tabloul sepsisului, mai des al șocului septic. Frecvența empiemului septic după rezecții pulmonare este de 0,5%-4,3% [28]. L.K.Bronskaia și colab. [29] menționează mortalitatea înaltă în șocul septic-85%, frecvența sepsisului după operații pulmonare și pe trahee este de 0,6%, fiind mai frecvent după operațiile pe trahee(4,3%) decât după rezecțiile pulmonare(0,4%).L.K.Bronskaia și colab. [30] au raportat sepsis la 0,8% din pacienții din perioada postoperatorie după intervenții toracice; hemocultura fiind grampozitivă la 63% din ei, gramnegativă la 36,4%, iar mortalitatea generală de 12,5%. Mortalitatea în șocul septic atinge 80%, diagnosticul precoce al ȘS fiind o problemă dificilă. După părerea autorilor, șocul septic este o consecință a propagării/progresării infecției în plaga operatorie sau în plămânul operat, iar caracteristic pentru ȘS după operații pulmonare este apariția febrei și a insuficienței acute circulatorii, cu dezvoltarea rapidă a insuficienței funcției creierului, rinichilor, ficatului, parezei intestinale [31, 35].

Aspectele morfopatologice ale sepsisului în destrucțiile pulmonare gangrenoase au fost detaliat studiate de T.L.Bogdanovskaia [36]. În legătură cu structura anatomohistologică a plămânului, focarul purulent și gangrenos, de regulă, are caracter septic, analiza histologică demonstrând posibilitatea răspândirii hematogene și limfogene a infecției. În destrucțiile pulmonare se observă destrucția vaselor sanguine, frecvent cu tromboze parietale; în gangrene peretele vascular este distrus; limfangite

purulente sunt frecvente - se poate observa răspândirea din focar prin vasele limfatice, cu trecerea în torentul sangvin. Autoarea a stabilit afectul creierului în 1,4% cazuri, în formă de encefalită în focar cu hemoragii mici, infiltrații cu leucocite, focare de ramolire, meningoencefalită purulentă cu abcese multiple, encefalită acută. Schimbările hemogramei în sepsisul pulmonar sunt identice celor din sepsisul de origine nepulmonară: granulații toxice, vacuolizare, schimbări degenerative-destructive în neutrofile, de natură toxică, leuco(neutro)liză. Leucoliza are semnificație prognostică preletală - mai întâi are loc liza neutrofilelor și a eozinofilelor, ultimele fiind distruse limfocitele și monocitele.

La pacienții cu sepsis pulmonar febra a fost diferită, de natură septică, cu variații de 4°C în 24 ore, frecvent peste 40°C, de tip remitent, intermitent sau hectică, rar a fost observată febris continua, care este urmarea bacteriemiei constante, uniforme, în cazul răspândirii infecției din plămâni pe cale limfatică. Răspândirea hematogenă este însoțită de frison extenuant, cauzat de pătrunderea în sânge a trombilor infectați. I.V.Davâdovski, în răspândirea limfogenă a sepsisului pulmonar, a observat bacteriemie uniformă și febră de tip tifoid; apariția complicațiilor pleurale tot poate produce febris continua. Mortalitatea de gangrenă pulmonară este de 80-83%. Unitatea dintre purulențele pulmonare și gangrena pulmonară este în natura septică a ambelor procese; procesele pulmonare purulente și gangrenoase sunt izvorul sepsisului pulmonar.

T.L.Bogdanovskaia [36] deosebește 2 tipuri de sepsis pulmonar: 1) sepsis pulmonar primar, când focarul septic primar este în plămâni și 2) sepsis pulmonar secundar, când se formează focare pulmonare metastatice, secundare infecției din alte organe sau țesuturi.

Toate cazurile studiate de autoare patomorfologic au avut semne de sepsis, iar gangrena pulmonară este un proces septic acut, de obicei, letal. Concluziile din teză sunt:

1. Gangrena pulmonară este o afecțiune septică acută.
2. Sepsisul este cauza principală a deceselor în procesele gangrenoase purulente și gangrenoase - hemoragiile, empiemul, pericarditele doar agravează tabloul sepsisului.
3. Natura septică a proceselor purulente și gangrenoase pulmonare subliniază unitatea lor.
4. Procesele pulmonare gangrenoase și purulente sunt izvorul sepsisului pulmonar.
5. Focarele septice secundare pulmonare (infarctele septice, abcesele metastatice) sunt diferite de sepsisul pulmonar primar.
6. Doar profilaxia proceselor purulente și gangrenoase pulmonare poate ameliora cifrele mortalității în sepsisul pulmonar.

Mecanismele generalizării infecțiilor pulmonare pot fi înțelese din studiile formelor sistemice ale unor infecții pulmonare – antraxul [37], pneumoniile cu *Pneumocystis carinii* [38] etc. Patogeneza formei inhalationale este bine studiată: sporele inhalate sunt ingerate de macrofagele pulmonare, în nodulii limfatici hilari și în cei mediastinali are loc germinația și multiplicarea, cu eliberarea de toxine în cantități, care depășesc capacitatea de clearance a nodulilor limfatici regionali, astfel dezvoltându-se bacteriemie letală. În antraxul inhalational s-au observat hemoragii și edeme în nodulii limfatici mediastinali, axilari, inghinali, ceea ce demonstrează generalizarea infecției. La toți pacienții s-au depistat mediastinite hemoragice și limfadenite, pneumonii focare necrotico-hemoragice. Antraxul sistemic este asociat cu meningite hemoragice în 50% cazuri, uneori, cu hemoragii subarahnoidiene.

P. carinii din plămâni nimerește în nodulii limfatici hilari și rareori se generalizează, cu afectarea organelor extrapulmonare - a nodulilor limfatici, splinei, măduva oaselor, ficatului, glandelor suprarenale, rinichilor, a cordului. Raritatea generalizării infecțiilor *P. carinii* este cauzată de faptul că organismele se unesc între ele prin membrane anastomotice, ceea ce face dificilă pătrunderea lor în sânge/limfă. Actualmente a fost demonstrată posibilitatea sechestrării organismului în fagocite – opsonizarea în macrofage are loc în prezența anticorpilor antipneumocistici (titre înalte la pacienții cu SIDA); asocierea deficienței imunității celulare duce la incapacitatea macrofagelor de a distruge *P. carinii*, ele devenind un vehicul de transport extrapulmonar al *P. carinii*.

Disfuncție de organe se dezvoltă la 23% pacienți cu pneumonii ; pneumonia a fost semnificativ asociată cu IPO (82% la cei cu IPO și 30% la cei fără IPO). La 50% pneumonia a precedat creșterii scorului IPO (71% din ei au decedat). Din 48% de complicații septice 83% au fost pneumonii. În IPO tardiv pneumonia a precedat debutul IPO cu 48-72 de ore, deci a fost implicată ca factor patogenetic la 50% din pacienți [39, 40].

În SDRA mortalitatea este cauzată de falimentul organelor extrapulmonare : rinichi în 40%-55% ; ficat în 12%-95% ; SNC în 7%-30% ; tractul digestiv în 7%-30% ; sistemul hematologic 0%-26% ; cordul în 10%-23%. Cauzele afectării poliorganice sunt [41]: dereglarea oxigenării organelor; redistribuirea fluxului sangvin arterial; în juriul endotelial sau parenchimal; mediatori inflamatori (TNF, IL-1), produși local, în plămâni pacienților cu SDRA și deversați în circulația sistemică. În organele afectate non-pulmonare se dezvoltă complicații inflamatorii/infecțioase, care duc la agravarea disfuncției lor. Atât infecția sistemică, cât și cea pulmonară sunt legate de injuriul pulmonar acut. Orice infecție a organelor (țesuturilor) non-pulmonare poate produce inflamație sistemică cu disfuncție pulmonară septică .

Concepția actuală a sepsisului chirurgical este bazată pe [5, 6]: depistarea sindromului de răspuns inflamator sistemic al organismului la prezența unui focar inflamator/purulent și apariția evolutivă a disfuncției/insuficienței organelor, situate la depărtare de acest focar. Apariția disfuncției poliorganice marchează dezvoltarea sepsisului sever; șocul septic, de asemenea, este un semn al falimentului cardiovascular de natură septică.

Localizarea focarului infecțios, consecințele fiziopatologice și imunologice iminent influențează evoluția și tratamentul sepsisului.

În lotul nostru de pacienți s-a observat o incidență mai mare a sepsisului sever în grupul pacienților cu pneumonii severe. Aprecierea afectării organelor parenchimotoase în grupul dat a demonstrat frecvența înaltă a afectării rinichilor, ficatului și a creierului.

Diferența dintre grupul supraviețuitorilor și al celor decedați este evidențiată de sindromul de disfuncție/insuficiență poliorganică. Insuficiența de organe la cei vii a fost minimă, la cei decedați a predominat insuficiența poliorganică. Studiul confirmă faptul mortalității crescând o dată cu creșterea numărului de organe cu insuficiență. Dezvoltarea șocului septic și a sindromului insuficienței poliorganice este atribuit al sepsisului sever și prevalează în grupul decedaților. Datele patomorfologice confirmă evoluția septică, fiind stabilite tablourile de afectare toxică și septicopiemică a organelor parenchimotoase, preponderent rinichii, ficatul, fiind urmași de tractul gastrointestinal (ulcerații hemoragice), miocard și creier.

Concluzii

- Sepsisul pulmonar reprezintă răspunsul inflamator generalizat al organismului la prezența inflamației/distrucției necrotico-purulente a parenchimului pulmonar. Severitatea sepsisului crește o dată cu dezvoltarea necrozei țesutului pulmonar pe fundalul pneumoniei.

- Evoluția septică severă a pacienților din grupul de studiu este confirmată de afectul poliorganic, frecvența șocului septic și de cifrele mortalității.

- Datele morfopatologice atestă prezența sepsisului sever la decedații prin pneumonii severe, abcese pulmonare, empiem pleural.

Bibliografie selectivă

1. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. MMWR, 1987; 39:31-4, 777-9.
2. Schottmuller H., *Wesen und Behandlung der Sepsis*. Verhandl. Dtsch. Kongr. Inn. Med., 1914; 31:17-280.
3. *Раны и раневая инфекция*. Под ред. М.И. Кузина и Б.М.Костюченка. Москва, Медицина, 1990.
4. Chaudry I.H., *Sepsis. Lessons learned in the last century and future directions* Arch. Surg., 1999; 134:922-9.
5. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101:1644-55.
6. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Medicine, 2003; 29(4):530-8.
7. Vincent J.L., Thijs L., Reinhart K. et al., *The problem of sepsis. An expert report or the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med., 1994; 20:300-4.

8. *Pneumonia and influenza death rates - United States, 1979-1994*. MMWR Morb Mortal. Wkly Rep., 1995; 44:535-7.
9. Farr B. M., *Prognosis and Decisions in Pneumonia*. The New England J. Med., 1997; 336(4):287-9.
10. Hoare Z., Lim W.S., *Pneumonia: update on diagnosis and management*. BMJ, 2006; 332:1077-9.
11. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al., *Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis*. JAMA, 1996; 275:134-41.
12. Ewig S., Torres A., Woodhead M., *Assessment of pneumonia severity: a European perspective*. Eur. Respir. J., 2006; 27:6-8.
13. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al., *Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study*. Thorax, 2003; 58:377-82.
14. British Thoracic Society, *Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults*. Thorax, 2001; 56(suppl 4):1-64.
15. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., *Новый подход к классификации и лечению пневмоний*. Фармновости, 1998; 3-4:3-7.
16. Mandell L.A., *Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and treatment*. Chest, 1995; 108(2):355.
17. Botnaru V., *Bolile aparatului respirator*. Chisinau, 2001.
18. Waterer G.W., Jennings S.G., Wunderink R.G., *The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia*. Chest, 1999; 116:1278-81.
19. Waterer G.W., Wunderink R.G., *The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures*. Respir. Med., 2001; 95:78-82.
20. Austrian R., Gold J., *Pneumococcal Bacteremia with especial reference to Bacteremic Pneumococcal Pneumonia*. Ann. Intern. Med., 1964; 60(5):759-76.
21. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al., *Timing of Antibiotic Administration and Outcomes for Medicare Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia*. Arch Intern Med., 2004; 164:637-44.
22. Костюченко Б.М., Светухин А.М., *Хирургический сепсис. Раны и раневая инфекция* под ред. Кузина М.И. и Костюченко Б.М., Москва, Медицина, 1990; 427.
23. Богатов А.И., Мустафин Д.Г., *Осложненная стафилококковая пневмония у взрослых*. Москва, Медицина, 1984.
24. Толузаков В.Л., Егиазарян В.Т., *Консервативное лечение острых нагноений легкого*. Ленинград, Медицина, 1985; 63-8.
25. Лукомский Г.И., Алексеева М.Е., *Лечение стафилококковых нагноений*. Гр. Хирургия, 1981; 2:40-2.
26. Колесников И.С., Лыткин М.И., Лесницкий Л.С., *Гангрена легкого и пиопневмоторакс*. Ленинград, Медицина, 1983.
27. *Хирургия легких и плевры*. Под ред. Колесникова И.С. и Лыткина М.И. Ленинград, Медицина, 1988; 109:153-4.
28. Пристайко Я.И., Мельник В.М., *Лечение септической эмпиемы плевры после резекции легкого и пневмонэктомии*. Грудная Хирургия, 1985; 3:58-61.
29. Бронская Л.К., Богомоллова Н.С., Пхакадзе Т.Я., *Послеоперационная инфекция в легочной хирургии*. Торакальная хирургия, Тезисы научной конференции, Москва, 1993.
30. Лебедева Р.Н., Бронская Л.К., Шереметьева Г.Ф., Бондаренко А.В., *Некоторые аспекты септического шока в легочной хирургии*. Грудная хирургия, 1989; 3:50-3.
31. Бронская Л.К., *Гнойно-воспалительные и септические осложнения в легочной хирургии*. Автореферат дисс. д. м. н., Москва, 1992.
32. Бронская Л.К., Бирюков Ю.В., Богомоллова Н.С. и др., *К вопросу о послеоперационном сепсисе при операциях на легких и трахее*. Тезисы 1-й Всесоюзной конференции „Актуальные

проблемы нозокомиальных инфекций и лекарственной устойчивости микроорганизмов”, Минск, 1986; 41-2.

33. Бронская Л.К., Бирюков Ю.В., Богомолова Н.С. и др., *Сепсис после операций на легких и трахее*. Хирургия, 1987; 12:78-83.

34. Бронская Л.К., Бирюков Ю.В., Богомолова Н.С., Драченникова А.А., *Диагностика и лечение сепсиса у больных оперированных на легких и трахее*. Тезисы Всесоюзной конференции „Актуальные вопросы сепсисологии”, Тбилиси, 1990; 365-7.

35. Бронская Л.К., Григорьева С.П., *Сепсис после операций на легких и трахее*. В трудах „Современные проблемы хирургии”, Воркута, 1991; 100-2.

36. Богдановская Т.Л., *Пульмогенный сепсис*. Диссертация к.м.н., Ростов на Дону, 1946.

37. Pile J.C., Malone J.D., Eitzen E.M., Friedlander A.M., *Anthrax as a Potential Biological Warfare Agent*. Arch. Intern. Med., 1998; 158:429-34.

38. Cote R.J., Rosenblum M., Telzak E.E. et al., *Disseminated Pneumocystis Carinii Infection, causing Extrapulmonary organ Failure: Clinical, Pathologic and Immunohistochemical Analysis*. Modern Pathology, 1990; 3(1):25-31.

39. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. et al., *Pneumonia : Cause or Symptom of Postinjury Multiple Organ Failure*. The Amer. J. Surg., 1993; 166:606-11.

40. Dorinsky P.M., Gadek J.E., *Mechanisms of Multiple non-Pulmonary Organ Failure in ARDS*. Chest, 1989; 96(4):885-91.

41. Niederman M.S., Fein A.M., *Sepsis Syndrome, the Adult Respiratory Distress Syndrome and Nosocomial Pneumonia. A common clinical sequence*. Clinics in Chest Medicine, 1990; 11(4):633-56.

Rezumat

Autorul analizează particularitățile infecției generalizate cu punct de origine pleuropulmonar conform criteriilor de Consens internațional 1991, 2001. În baza analizei tuturor cazurilor de pneumonie cu evoluție severă, a destrucțiilor pulmonare acute și a complicațiilor lor, tratate în secția toracică a SCR în anii 1995-2005, autorul a stabilit prezența tuturor fazelor sepsisului, inclusiv disfuncția de organe și șocul septic.

Summary

In this study are analyzed, according to International Consensus 1991,2001 criteria, clinical peculiarities of primary pleuropulmonary sepsis. By analysing all the cases of severe pneumonia, lung abscesses and pleural empyema, treated during 1995-2005 in general thoracic surgery department of the Republican Clinical Hospital, the author established the presence of sepsis criteria, also extrapulmonary organ dysfunction and septic shock.

OPERAȚIILE PLASTICE ÎN CORECȚIA VALVULOPATIILOR MITRALE

Aureliu Batrînac, dr. în medicină, **Vitalie Moscalu**, dr. în medicină,
Serghei Voitov, **Anatol Ciubotaru**, dr. h. în medicină,
IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Plastia valvei mitrale cu restabilirea arhitectonicii normale a valvei, la pacienții cu insuficiență mitrală de origine nonreumatic, a fost deja demonstrată ca fiind mai eficientă în comparație cu protezarea valvulară. În afară de prezervarea funcției ventriculare stângi, alte beneficii obținute în urma reconstrucției valvulare sunt: mortalitatea postoperatorie redusă, excluderea necesității administrării anticoagulantelor pe perioadă lungă și, respectiv, excluderea complicațiilor specifice legate de această terapie (tromboze, hemoragii, risc sporit de endocardită etc.).

Obținerea rezultatelor bune de lungă durată precum și perfecționarea tehnicii chirurgicale au determinat extinderea indicațiilor chirurgicale în reconstrucția valvei mitrale. Actualmente se optează

pentru corecțiile chirurgicale cât mai timpurii, până la apariția semnelor clinice severe, ceea ce permite o reabilitare excelentă a acestor pacienți pe o perioadă de lungă durată, chiar și în cazurile de afectare complexă a aparatului valvular.

Practica chirurgicală contemporană demonstrează că scopul principal al operațiilor plastice – înlăturarea stenozei sau corecția defectului de coaptare a cuspelor valvulare – poate fi atins numai prin reconstruirea corelării funcționale a tuturor elementelor anatomice ale valvei mitrale. O importanță decisivă în restabilirea funcției integrale a valvei are studierea și stabilirea mecanismului de dezvoltare a valvulopatiei, fapt care ar permite o corecție morfofuncțională adecvată.

Studiile anatomice existente permit elaborarea multiplelor variante de reconstrucție a cuspelor, cordajelor, mușchilor papilari și a inelului valvular, fapt care rezolvă problema restabilirii competenței valvulare mitrale, aplicând procedee tehnice inofensive, efective și durabile în timp.

În comparație cu alte valve, cea mitrală este unică în felul său. E important de subliniat că în timpul sistolei aparatul valvular suportă un stres hemodinamic semnificativ în urma diferenței presionale între cavitățile atrului și ale ventriculului stâng, care comparativ este cu mult mai mare decât la nivelul valvei aortice. La rândul său, specificul structurii anatomice a valvei influențează mult efectul hemodinamic, ce determină frecvența înaltă a deteriorării elementelor ei structurale.

Etiologic deosebim patologii congenitale și dobândite ale valvei mitrale (sau în combinație), care se manifestă prin stenoză ori insuficiență valvulară în urma reducerii suprafețelor cuspelor și mobilității lor, relaxare excesivă a aparatului subvalvular, rupturilor de cordaj sau ale mușchilor papilari, dilatarea excesivă a inelului fibros, ce în final determină repercusiuni hemodinamice semnificative la nivelul orificiului atrioventricular stâng.

Tactica intervenției chirurgicale este determinată de cauzele apariției maladiei, caracterul dezvoltării patologiei mitrale cu indicii ei caracteristici.

Decizia de a proteza sau de a repara valva mitrală în ultima instanță aparține chirurgului. El face această alegere doar cunoscând indicii clinici, morfometrici și hemodinamici în baza protocolului examinării ecografice, corelând aceste date cu informația obținută în timpul inspecției intraoperatorii a valvei, după care se apreciază volumul și caracterul intervenției chirurgicale.

Patologiile de bază care afectează valva mitrală, descrise pe larg în literatura de specialitate, se împart în următoarele tipuri:

I – anomalii congenitale ale valvei mitrale;

II – displazii valvulare ale cărui substrat este dereglarea țesutului conjunctiv al structurii valvei mitrale (degenerarea mixomatoasă sau sindromul Barlow, cauzat de înlocuirea colagenului cu acid mucopolisaharidic);

III – afecțiuni cardiace dobândite (reumatism, cardiopatie ischemică, endocardită infecțioasă, posttraumatică ș.a.).

Prioritatea plastiei mitrale față de protezare este evidentă, ea asigurând un prognostic favorabil de supraviețuire, permițând păstrarea funcției contractile a ventriculului stâng, reducerea complicațiilor infecțioase și tromboembolice, precum și micșorarea frecvenței hemoragiilor în urma administrării anticoagulantelor.

La o răspândire largă a acestor tipuri de operații a contribuit standardizarea tehnicilor chirurgicale de către fondatorii chirurgiei reconstructive a valvei mitrale, precum Carpentier, Duran, Alfieri ș.a.

Scopul studiului. De apreciat rezultatele operațiilor reconstructive ale valvei mitrale în funcție de etiologia viciului mitral (reumatic, ischemic, degenerativ, congenital).

Materiale și metode. În perioada 1995–2005 plastia valvei mitrale a fost efectuată la 66 de pacienți, inclusiv 31 de bărbați (47%) și 35 (53%) de femei, cu vârsta de la 1 an până la 67 de ani (media 34,4 ani). Preoperator clasa funcțională II NYHA a fost constatată la 15 (23%) pacienți, în clasa III erau 32 (48%) de pacienți și în clasa IV – 19 (29%).

În funcție de varianta morfologică valvulopatiile mitrale au fost divizate în următoarele subgrupuri:

- Cu predominare de stenoză - 36 (54%) cazuri:

- stenoza mitrală critică – 12;
 - stenoza mitrală considerabilă – 15;
 - stenoza mitrală ușoară – 9;
 - Cu predominare de insuficiență (gradele II - IV) - 30 (46%) de cazuri.
- Factorii etiologici care au determinat afectarea valvei mitrale sunt prezentați în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Etiologia valvulopatiilor mitrale

<i>Factorii etiologici</i>	<i>Nr. pacienților</i>	<i>%</i>
Malformații cardiace congenitale (anomalia valvei mitrale - prolaps de cusă, cleft ș.a.)	16	24,2
Reumatism	36	54,5
Cardiopatie ischemică	6	9,3
Endocardită infecțioasă	2	3,0
Traumatic	3	4,5
Degenerare mixomatoasă	2	3,0
Cardiomiopatie dilatativă	1	1,5

Diagnosticul valvulopatiilor mitrale a fost stabilit în baza datelor clinice și Echo-CG, care au permis constatarea variantei anatomice a viciului, mecanismul dezvoltării incompetenței valvulare și precizarea unor indici morfometrici (diametrul inelului fibros mitral, aria orificiului, mărimea cavităților AS, VS, AD, VD), hemodinamici (gradientul transvalvular, gradul de insuficiență mitrală și tricuspidiană, presiunea sistolică în ventriculul drept și artera pulmonară), ceea ce a permis întocmirea unui protocol integral, care corespundea stării pacientului.

Pentru a aprecia tactica și tehnica chirurgicală pacienții au fost distribuiți conform clasificării lui A. Carpentier (1980):

Tipul I – cu motilitate normală (dilatarea inelului fibros, perforații de cuspe) – 8(12,1%).

Tipul II – cu prolaps de cuspe – 22 (33,3%).

Tipul III – cu reducerea motilității cuspelor (stenoze și aglutinare de cordaje) –36(54,6%).

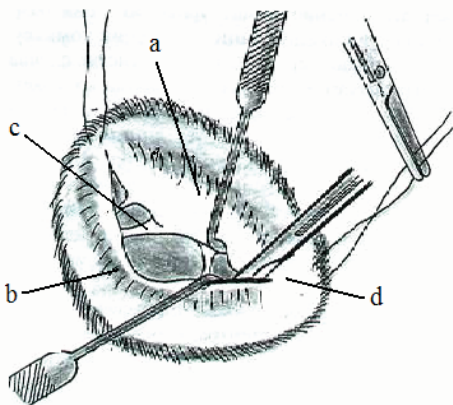
Tehnicile operatorii reconstructive aplicate sunt elucidate în *tabelul 2, figurile 1, 2*.

Tabelul 2

Tehnicile operatorii reconstructive aplicate

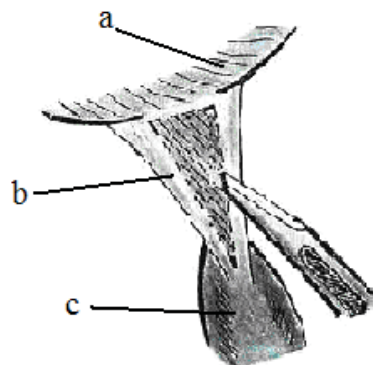
<i>Varianta anatomiei după A. Carpentier</i>	<i>Procedeele tehnice reconstructive</i>	<i>Nr. de tehnici reconstructive</i>	<i>%</i>
Tipul I	- anuloplastia cu inel de suport	32	43,8
	- anuloplastia Shore	11	15,1
	- comisurotomie	19	26,0
	- suturarea cleftului de cusă	11	15,1
	<i>Total proceduri tehnice reconstructive</i>	<i>73</i>	<i>100</i>
Tipul II	- rezecția triunghiulară a cuspei anterioare	4	23,5
	- rezecția quadrangulară a cuspei posterioare	5	29,4
	- translocare de cordaje	3	17,6
	- neocordaje	1	6
	- sutura Alfieri	4	23,5
<i>Total proceduri tehnice reconstructive</i>	<i>17</i>	<i>100</i>	
Tipul III	- comisurotomie	19	54,2
	- papilotomie	14	40
	- rezecție de cordaje	1	2,9
	- rezecție parietală	1	2,9
<i>Total proceduri tehnice reconstructive</i>	<i>35</i>	<i>100</i>	
<i>În total proceduri tehnice reconstructive</i>		<i>125</i>	<i>100</i>

Anuloplastia cu inel protetic de suport a fost efectuată la 32 de pacienți, în valvuloplastii complexe de tipul I – în 6 cazuri, de tipul II – în 5 cazuri, tipul III – în 21 cazuri.



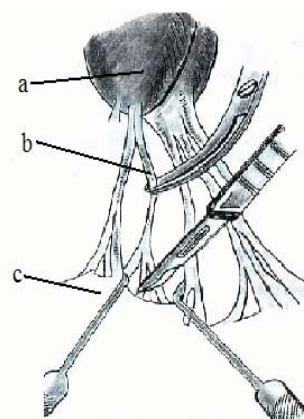
Comisurotomie deschisă

- a - cuspa mitrală anterioară
- b - cuspa mitrală posterioară
- c - cordaj
- d - comisura sudată



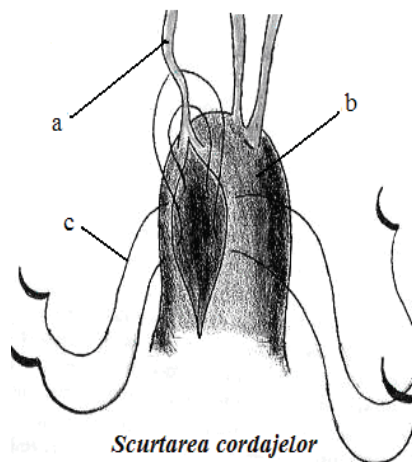
Fenestrarea cordajelor aglutinate

- a - cuspa
- b - cordaje aglutinate
- c - muschi papilar



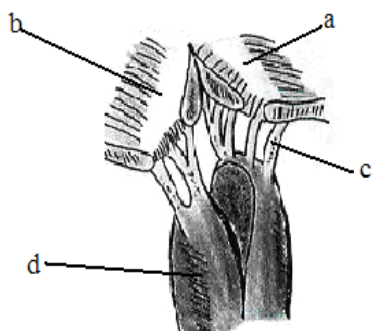
Rezeția de cordaje gr II la cuspa posterioară

- a - mușchi papilar
- b - cordaj de gr. II
- c - cuspa posterioară



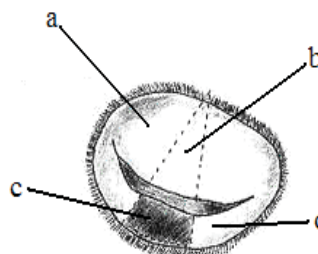
Scurtarea cordajelor

- a - cordaj alungit
- b - muschiul papilar
- c - sutură



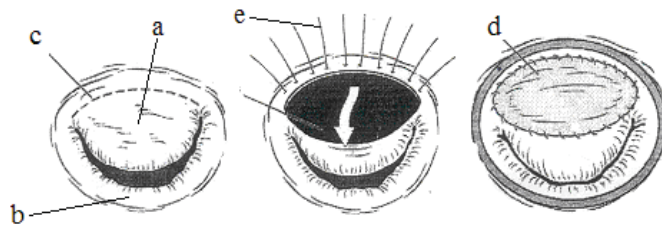
Papilotomie

- a - cuspa mitrală anterioară
- b - cuspa mitrală posterioară
- c - cordaje
- d - muschiul papilar



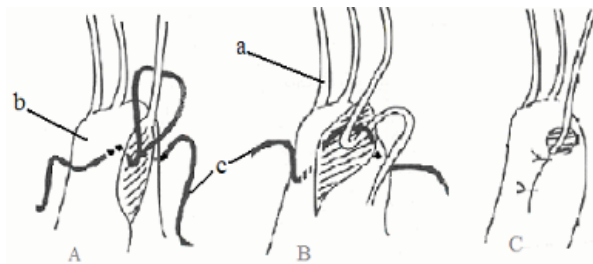
Rezeția triunghiulară a cuspei anterioare și quadrangulă a cuspei posterioare

- a - cuspa mitrală anterioară
- b - rezeție triunghiulară
- c - rezeție quadrangulă
- d - cuspa posterioară



Lărgirea cuspei anterioare cu petec din pericard

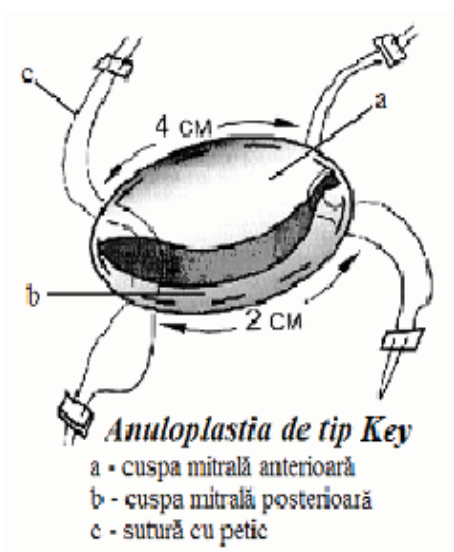
- a - cuspa mitrală anterioară
- b - cuspa mitrală posterioară
- c - incizia
- d - patch din pericard
- e - suturi



Tehnica de scurtare a cordajelor

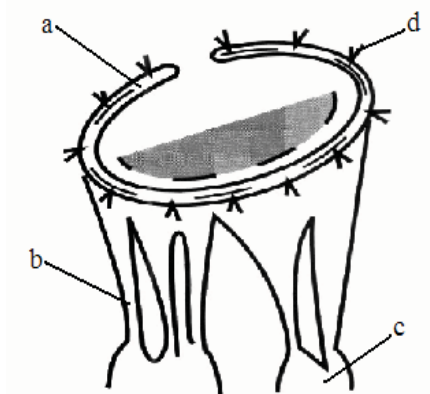
- a - cordaj
- b - muschiul papilar
- c - sutură

Figura 1. Tehnicile de reconstrucție a valvei mitrale



Anuloplastia de tip Key

- a - cuspa mitrală anterioară
- b - cuspa mitrală posterioară
- c - sutură cu petec



Anuloplastia cu inel de suport Carpentier

- a - inel de suport
- b - cordaje
- c - muschi papilar
- d - suturi

Figura 2. Tipurile de anuloplastie a valvei mitrale

Restabilirea competenței valvulare se analizează intraoperator prin proba hidraulică și postoperator – în baza datelor Echo-CG, Doppler.

Postoperator a fost apreciată o dinamică pozitivă a cavităților cordului, micșorarea vădită a volumelor de umplere, regresia semnificativă a presiunii sistolice în VD și AP (tab. 3).

Tabelul 3

Parametrii Echo-CG după reconstrucția valvei mitrale

<i>Indicii</i>	<i>Preoperator (medii)</i>	<i>Postoperator (medii)</i>	<i>p</i>
Atriul stâng (Diametrul ant-post)	44,71±1,9 mm	38,78±1,7 mm	p ≤ 0,05
Atriul drept (Diametrul sup-inf)	51,64±2,5 mm	46,5±2,1 mm	-
Ventriculul drept (Dd)	28,04±1,8 mm	24,96±1,6 mm	-
Ventriculul stâng			
Dd	56,93±2,01 mm	52,34±1,9 mm	p ≤ 0,05
Ds	39,6±1,9 mm	37,8±1,7 mm	-
Vd	168,7±13,8 ml	140,4±11,82 ml	p ≤ 0,01
Vs	78,3±9,0 ml	71,28±7,8 ml	-
Fs	31,08±0,9 %	28,2±5,8 %	p ≤ 0,01
FE	54,7±1,4 %	54,74±9,1 %	-

Mortalitatea postoperatorie a constituit 3% (2 cazuri). Decesele au fost cauzate de sindromul de debit cardiac, scăzut în urma insuficienței coronariene acute (un caz); în al doilea caz decesul a survenit în urma progresării insuficienței cardiorespiratorii și renale.

La externare s-a constatat o dinamică pozitivă a stării funcționale a pacienților operați.

Astfel, din 64 de pacienți, care se aflau la evidență după operație, au evaluat din clasa funcțională IV NYHA în III -12, din clasa funcțională III NYHA în II - 45 și în I – 7 pacienți.

Gradientul transvalvular postoperator în cazurile de stenoză mitrală a evoluat de la 14,07 mmHg la 8,34 mmHg. Gradul de regurgitare preoperator a constituit, în medie 3,2, îmbunătățindu-se considerabil postoperator și a alcătuit, în medie, 1,4 (fig. 3).

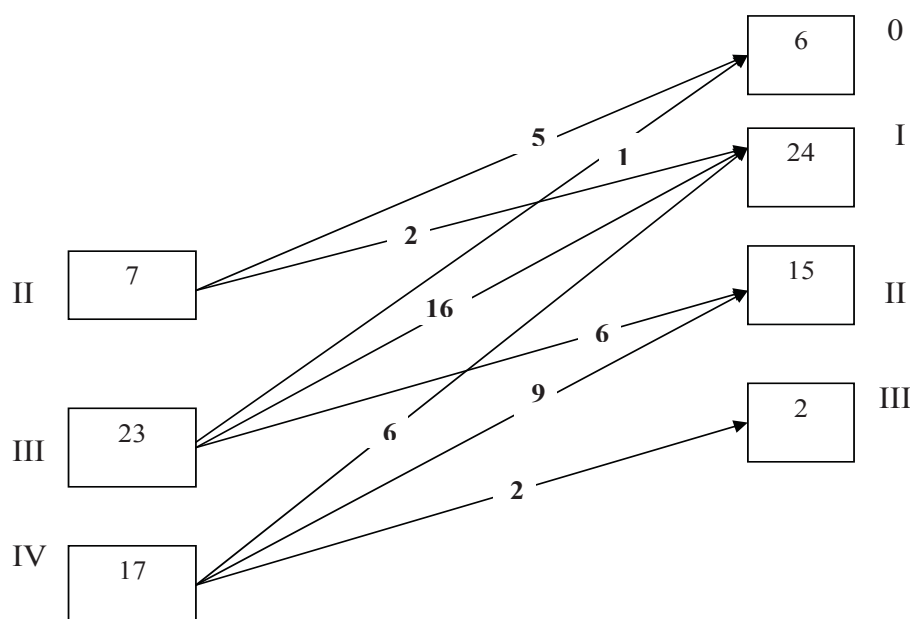


Figura 3. Evoluția postoperatorie a gradului de insuficiență mitrală după corecție reconstructivă

În perioada de la 6 luni până la 10 ani (în medie, 5,4 ani) au fost observați 64 de pacienți externati, care au fost examinați pe etape clinic și Echo-CG. S-au constatat 2 decese tardive (3,25%), cauzele lor fiind ictusul ischemic (1 caz) și decompensarea patologiilor somatice asociate (ciroză hepatică)–1 caz.

Cazuri de restenoză mitrală nu au fost înregistrate. Insuficiența mitrală a recidivat la 7 pacienți (10,9%), 5(7,8%), din ei au necesitat reoperații (a fost efectuată protezarea valvei mitrale).

Consecințele incompetenței valvulare au fost:

- supraaprecierea indicațiilor pentru reconstrucția valvulopatiei mitrale – 2 cazuri;
- activitatea reumatică – 1 caz;
- endocardită infecțioasă – 1 caz;
- dehiscenta suturilor – 1 caz.

Decese după reoperații nu s-au înregistrat.

Majoritatea pacienților liberi de recidive și reoperații se află în clasa funcțională I – II NYHA (78%) și nu necesită tratament profilactic cu anticoagulante.

Discuții. Chirurgia reconstructivă a valvei mitrale se efectuează indiferent de vârstă (dar de preferat la tineri) și etiologie (indicată în toate etiologiile) [2,4,10,15,25,29].

Realizarea tehnicilor reconstructive este determinată, în primul rând, de leziunile mitrale, calcificările masive extensive și valvele fibrozate intens, reprezentând principalele contraindicații [5,16].

Tehnicile reconstructive sunt mai dificil de efectuat în etiologia reumatică, eșecurile post-operatorii fiind mai frecvente față de alte etiologii datorită specificului leziunilor și progresiunii lor [5, 11, 15, 19].

Pacienții cu stenoză reumatică, ce au ecocardiografic caracteristici puțin schimbate ale cuspelor valvei mitrale, sunt candidați potențiali pentru efectuarea valvulotomiei percutane cu balon [20, 26, 27].

La o reconstrucție valvulară în cazul insuficienței mitrale de etiologie reumatică există riscul de recidiv al regurgitației, care poate fi cauzat de vârsta înaintată a pacientului și de acutizarea procesului reumatic [3, 15].

Gometza și coaut. [10] au publicat rezultatele obținute la pacienții tineri, care au fost supuși plastiei mitrale, în legătură cu dilatarea de inel și îngroșarea cuspelor fără a fi sudate la comisuri, cu cordaje alungite și îngroșate fără concreștere. Procentul supraviețuirii la asemenea pacienți a fost de 98%±2% la 78 de luni după plastie, în comparație cu 75%±19% - la 48 de luni după protezare. De menționat că 37% din pacienții după plastii au necesitat reintervenții chirurgicale, 81% din numărul lor au fost reoperați în primul an.

Grossi și coaut. [15] au relatat că 92% din pacienții cu vârsta de 55 de ani cu viciu mitral de etiologie reumatică, fiind supuși protezării, nu au necesitat ulterior timp de 8 ani intervenție chirurgicală, în comparație cu 86% din pacienții supuși plastiei. Prezența viciului mitral combinat reumatic mărește riscul de reintervenție după plastie.

Unii autorii susțin că 90% din cei supuși plastiei nu necesită reintervenții timp de 5 ani, iar 80% timp de 8 ani post operator. Acești pacienți au fost cu viciu mitral izolat stenoză sau insuficiență. În cazul viciului combinat (stenoză și insuficiență) doar 80% din bolnavii nu au necesitat reintervenții chirurgicale timp de 5 ani, iar 72% - timp de 10 ani [25, 26, 27, 28, 29].

În principiu, endocardita infecțioasă nu reprezintă contraindicații către plastia mitrală, dar este de preferat realizarea reconstrucției după un curs de tratament antibacterial bine orientat, de cel puțin 10 – 15 zile [30, 31, 32].

Cordajele tendinoase foarte subțiri constituiau până nu demult un semn de întrebare pentru durabilitatea reconstrucției, actualmente, după introducerea în practică a tehnicii de aplicare a neocordajului cu suturile „Gor–Tex”, acesta nu mai constituie o contraindicație pentru plastia mitrală [7].

În conformitate cu concluziile lui Carpentier chirurgia reconstructivă a valvei mitrale poate fi efectuată cu un succes de aproximativ 90% în etiologia degenerativă, 70 – 75% în etiologia reumatică și 70 – 75% în etiologia ischemică [8].

Concluzii

1. Operațiile plastice reconstructive pe valva mitrală prezintă o alternativă efectivă și durabilă în comparație cu substituirile valvulare. Ele sunt posibile în mare măsură, la o adresare cât mai precoce pentru tratamentul chirurgical, până la instalarea modificărilor anatomice majore ale complexului valvular.

2. Reconstrucția valvulară este o operație care lipsește pacientul de pericolul apariției complicațiilor specifice protezării valvulare (endocardită de proteză, tromboze și trombembolii, hemoragii, hemoliză etc.), având un beneficiu economic superior.

3. Pentru femeile de vârstă fertilă, reconstrucția valvulară oferă o șansă hotărâtoare în asigurarea cu succes a perioadei de gravitate și naștere.

Bibliografie selectivă

1. Rosen S.E., Borer J.S., Hochreiter C., *Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance.* Am J Cardiol., 1994; 74:374-80.
2. Carpentier A., Chavaud S., Fabiani F.T. et al., *Reconstructive surgery of mitral valve incompetence. Ten-year appraisal.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1980; 79:338-48.
3. Flameng W., Fferijgers P., Bogaerts K., *Recurrence of mitral valve regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease.* Circulation 2003; 107: 1609-13.
4. Fucci C., Sandrelli L., Pardini A., Torracca L., Ferrari M., Alfieri O., *Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques.* Eur J Cardiothorac Surg., 1995; 9:621-6.
5. Gateliene E., Voluckiene E., Tvaskeviciene L., Uzdavinys G., Semetiene G., *Early and late postoperative results of mitral and tricuspid valve insufficiency; surgical treatment using edge-to-edge central coaptation procedure.* Medicina (Kaunas), 2002; 38 (Suppl 2):172-5.
6. Weissman N.T., Pini R., Roman M.T., Kramer Fox R. et al., *In vivo mitral valve morphology and motion in mitral valve prolapse.* Am J Cardiol 1994; 73:1080-8.
7. Zussa C., Polesel E., Rocco F., Valfre, *Artificial chordae in the treatment of anterior mitral leaflet pathology.* Cardiovasc Surg., 1997; 5:125-8.
8. Carpentier A., *Cardiac valve surgery - the "French correction".* J Thorac Cardiovasc Surg., 1983; 86:323-37.
9. Cosgrove D.M., Arcidi J.M., Rodriguez L., Stewart W.J., Powell K., Thomas J.D., *Initial experience with the Cosgrove-Edwards annuloplasty system.* Ann Thorac Surg., 1995; 60:499-503.
10. Gometza B., Al-Halees Z., Shahid M. et al., *Surgery for rheumatic mitral regurgitation in patients below twenty years of age: an analysis of failures.* J Heart Valve Dis., 1996; 5:294.
11. Gillinov A.M., Cosgrove D.M., Shiota T., Qin J., Tsujino H. et al., *Cosgrove-Edwards annuloplasty system: midterm results.* Ann Thorac Surg., 2000; 69:717-721.
12. Bolling S.F., *Mitral reconstruction in cardiomyopathy.* J Heart Valve Dis., 2002; 11(Suppl 1):26-31.
13. Gillinov A.M., Cosgrove D.M., *Modified sliding leaflet technique for repair of the mitral valve.* Ann Thorac Surg., 1999; 68:2356-57.
14. Alfieri O., Maisano F., DeBonis M., Stefano P.L., Torracca L., Oppizzi M., La Canna G., *The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems.* J Thorac Cardiovasc Surg., 2001; 122:674-681.
15. Grossi E.A., Galloway A.C., Miller J.S. et al., *Valve repair versus replacement for mitral insufficiency: when is a mechanical valve still indicated?* J Thorac Cardiovasc Surg., 1998; 115:389.
16. Hirsh J., Fuster V., *Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants.* Circulation, 1994; 89:1469-80.
17. Carpentier A., *La valvuloplastie reconstitutive: une nouvelle technique de valvuloplastie mitral.* Presse Med., 1969; 77:251-3.
18. Duran C.G., Ubago J.L., *Clinical and hemodynamic performance of a totally flexible prosthetic ring for atrioventricular valve reconstruction.* Ann Thorac Surg., 1976; 22:458-63.

19. Mihaileanu S., Marino J.P., Chauvaud S., Perier P., Forman J., Vissoat J., Julien J., Dreyfus G., Abastado P., Carpentier A., *Left ventricular outflow obstruction after mitral valve repair (Carpentier's technique)*. *Circulation*, 1988; 78:178–84.
20. Reyes V.P., Raju B.S., Wynne J. et al., *Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis*. *N Engl J Med*. 1994; 331:961-7.
21. Komoda T., Hetzer R., Oellinger J., Sinlawski H., Hofmeister J., Hubler M., Felix R., Uyama C., Maeta H., *Mitral annular flexibility*. *J Card Surg.*, 1997; 12:102–9.
22. Green G.R., Dagum P., Glasson J.R., Daughters G.T., Bolger A.F. et al., *Semirigid or flexible mitral annuloplasty rings do not affect global or basal regional left ventricular systolic function*. *Circulation*, 1998; 10 (Suppl 19):128–36.
23. Okada Y., Shomura T., Yamaura Y. et al., *Comparison of the Carpentier and Duran prosthetic rings used in mitral reconstruction*. *AnnThoracSurg.*, 1995; 59:658-63.
24. Chotivatanapong T., Kasemsarn C., Sungkahapong V. et al., *Mitral valve repair with autologous pericardial ring*. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*, 2001; 9:10–3.
25. Nakano S., Kawashima Y., Hirose H. et al., *Reconsiderations of indications for open mitral commissurotomy based on pathologic features of the stenosed mitral valve*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1987; 94:336.
26. Hickey M.S.J., Blackstone E.H., Kirklin J.W. et al., *Outcome probabilities and life history after surgical mitral commissurotomy: implications for balloon commissurotomy*. *J Am Coll Card.*, 1991; 17:29.
27. Palacios I.F., Block P.C., Wilkins G.T. et al., *Follow-up of patients undergoing percutaneous mitral balloon valvuloplasty: analysis of factors determining restenosis*. *Circulation*, 1989; 79:573.
28. Yau T.M., El-Ghoneimi Y.A.F., Armstrong S. et al., *Mitral valve repair and replacement for rheumatic disease*. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2000; 119:53.
29. Herrera J.M., Vega J.L., Bernal J.M. et al., *Open mitral commissurotomy: fourteen-to-eighteen-year follow-up clinical study*. *Ann Thorac Surg.*, 1993; 55:641.
30. Muehrcke D.D., Cosgrove D.M., Lytle B.W. et al., *Is there an advantage to repairing infected mitral valves?* *Ann Thorac Surg.*, 1997; 63:1718.
31. Dreyfus G., Serraf A., Jebara V.A. et al., *Valve repair in acute endocarditis*. *Ann Thorac Surg.*, 1990; 49:706.
32. David T.E., Bos J., Christakis G.T. et al., *Heart valve operations in patients with active infective endocarditis*. *Ann Thorac Surg.*, 1990; 49:701.

Rezumat

Intervențiile reconstructive pe valva mitrală înregistrează o creștere tot mai rapidă. Răspândirea acestor operații a fost impulsionată de imperfecțiunile protezelor valvulare. Prioritatea plastiei mitrale față de protezare este evidentă. Ea asigură un prognostic favorabil de supraviețuire, permite păstrarea funcției contractile a ventriculului stâng, reduce complicațiile infecțioase și tromboembolice, se micșorează frecvența hemoragiilor în urma administrării anticoagulantelor.

În acest studiu analizăm prima noastră experiență de reconstrucție a valvei mitrale la 66 de pacienți. Au fost studiate cauzele apariției patologiei valvulare, tehnicile chirurgicale aplicate, precum și rezultatele postoperatorii precoce și tardive.

În concluzie, menționăm că efectuarea operațiilor plastice impune, în primul rând, depistarea într-un stadiu precoce a afectării valvulare, până la instalarea modificărilor anatomice semnificative. Rezultatele precoce și tardive obținute sunt foarte bune, ceea ce permite să extindem indicațiile pentru operațiile reconstructive pe valva mitrală.

Summary

The reconstructive interventions on the mitral valve register an ever-increasing number. The imperfections resulted from valvular prosthesis served as impetus for the spreading of these operations. The priority of mitral plastic surgery over prosthesis is evident. It assures a favorable prognosis for

survival, allows for the preservation of the contractible function of the left ventricle, and reduces the infectious and thromboembolic complications, simultaneously resulting in a decreasing frequency of hemorrhages as a consequence of administering anticoagulants.

In this study we analyze our first experience of reconstruction of the mitral valve conducted on 66 patients. There has already been undertaken research on the etiology of the valvular pathology, on the applied surgical techniques, as well as on the early and long-term postoperative results.

In conclusion, we recommend performing mitral valve repair early until significant anatomic modifications take place. The early and long-term results obtained are very good, which allow us to further extend recommendations for reconstructive operations on the mitral valve.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR CARDIACE

Gheorghe Manolache, dr. în medicină, **Vitalie Moscalu**, dr. în medicină, **Aureliu Batrînac**, dr. în medicină, **Andrei Ureche**, **Vladislav Moroza**, dr. în medicină, **Oxana Malîga**, **Nelea Ghicavîi**, **Anatol Ciubotaru**, dr. h. în medicină, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Tumorile cardiace, primare sau secundare, se pot dezvolta la nivelul oricărei structuri ale cordului: miocard, endocard sau pericard.

Incidența tumorilor cardiace este foarte mică și se explică, probabil, prin particularitățile metabolismului în miocard, circuitului sangvin coronarian și sistemului de legături limfatice redus [1, 3, 5]. După datele lui A. Hoffmeier, circa 75–80% din tumorile cardiace sunt benigne și se întâlnesc aproximativ de 100 ori mai rar decât metastazele cardiace ale tumorilor extracardiace.

Progresele tehnice obținute în ultimul timp în domeniul diagnosticului neinvaziv al tumorilor cardiace, în special ecocardiografia (ECO-CG) transesofagiană și rezonanța magnetică nucleară (RMN), au permis o depistare mai largă și la timp a neoplasmului cardiac cu posibilitatea luării unor decizii corecte în tactica de tratament chirurgical [2, 6, 7].

Tumorile benigne cel mai des întâlnite au o structură histologică foarte diversă, sunt, de obicei, unice și localizate, în special, pe peretele liber al atriului stâng, în cavitățile drepte cu extensie spre venele pulmonare și venele cave [4, 5, 7].

Scopul studiului. Determinarea prioritara a metodelor de diagnostic preoperator și aprecierea tacticii tratamentului chirurgical în funcție de forma clinico-morfologică a neoplasmului cardiac.

Materiale și metode. Au fost analizate protocoalele intervențiilor chirurgicale la 58 de pacienți cu tumori cardiace, care s-au tratat pe parcursul anilor 1983-2006 (primele 6 luni), vârsta bolnavilor a variat între 15–67 de ani (media 47,7 ani). La 53(91,4%) pacienți tumorile au fost benigne și la 5(8,6%) maligne.

Tabelul 1

Caracteristica clinică a pacienților, n = 58

<i>Caracteristica</i>	<i>n</i>
Bărbați	17 (31,3%)
Femei	41 (70,7%)
Tumori cardiace	
Benigne	53 (91,4%)
Maligne	5 (8,6%)
Vârsta medie	47,7 ani

În clinica noastră ne conducem de clasificarea tumorilor cardiace bazată pe criteriile anatomo-patologice, propusă de Г.Цукерман et al., 1999 [8].

I. Tumori cardiace primare:

A. Benigne: mixomul, lipomul, tumora papilară a valvelor, rabdomiomul, fibromul, hemangiomul, teratomul, mezoteliomul nodului atrioventricular, neurofibromul, limfangiomul, tumora celulelor granulare.

B. Maligne: sarcomul (angiosarcom, rabdomiosarcom, fibrosarcom, leiomiosarcom, liposarcom, sarcom neurogenic, teratom malign, mezoteliom).

Tabelul 2

Formele morfohistologice ale neoplasmului cardiac primar și localizarea lor

Forma morfo-histologică	Numărul cazurilor		Localizarea
	n	%	
Mixom	44+1 reoperat	77,6%	AS-41; VS-1; AD-3
Rabdomiom	2	3,4%	AS-1; AD-1
Mezoteliom	2	3,4%	AS-2
Hemangiom	1	1,7%	AS-1
Leiomiom	1+1 reoperat	3,4%	VCI+AD+VD-1
Fibrom	1	1,7%	VS
Sarcom	5	5,2%	VS-1; VS+SIV-1, AS-1; AD+AP-1; VCI+AD-1

Diagnosticul clinic al tumorilor cardiace, practic, nu este posibil. Acuzele sunt nespecifice și depind de localizarea neoplasmului și mai puțin de tipul histologic.

Cele mai frecvente manifestări clinice întâlnite în tumorile cardiace sunt:

- simptome generale: dispnee, febră, scăderea ponderală a greutateii, astenie;
- embolii arteriale: simptom frecvent de debit cardiac scăzut, în special în mixoame;
- tulburări de ritm sau de conducere, exprimate prin palpitații, sincope;
- tumorile localizate în atriu stâng debutează frecvent cu tabloul de stenoză mitrală, cu tuse, dispnee, uneori chiar cu simptomatologie supraacută (sincope sau moarte subită, declanșate de inclavarea tumorii în valva mitrală);
- tumorile din atriu drept se pot manifesta prin semne de insuficiență cardiacă dreaptă;
- tumorile ventriculare situate intramural, în majoritatea cazurilor sunt maligne, se pot manifesta prin fenomene de insuficiență cardiacă sau pericardită lichidiană, mergând până la tamponada cardiacă.

Examenul obiectiv poate fi în normă, alteleori la auscultația cordului pot fi semne sugestive de stenoză sau insuficiență mitrală ori clinica asemănătoare cu cea din cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

Diagnosticul paraclinic. Radiografia toracică este, de obicei, nespecifică, eventual poate apărea dilatarea unor cavități cardiace sau calcificări (fibrom, mixom).

Schimbările pe ECG sunt nespecifice pentru neoplasmul cardiac, foarte frecvent se menține ritmul sinuzal. În funcție de locul fixării tumorii și gradul de afectare a miocardului, schimbările pe ECG la majoritatea pacienților se caracterizează prin dereglări de ritm (extrasistolie, fibrilație atrială), la prezența pericarditei exudativ hemoragice – diminuarea voltajului QRS, schimbări ale segmentului ST și undei T. Schimbările difuze în miocard pe ECG sunt caracteristice la creșterea intramurală a tumorii.

Ecocardiografia transtoracică este metoda de screening în toate cazurile în care se suspectă o tumoare cardiacă. Ecocardiografia 2D vizualizează tumoarea și pune, de obicei, diagnosticul. Pentru diagnosticarea tumorilor ventriculare, sensibilitatea ecocardiografiei 2D transtoracică este extrem de

mare. Ecocardiografia transesofagiană se indică în toate cazurile, în special la tumorile atriale, care sunt diagnosticate cu foarte mare sensibilitate. Se apreciază: mărimea tumorii, structura (omogenă sau chistică), forma; în cazul tumorilor dense există pericolul confuziei cu trombi intracavitari (mixomul conține eventual zone ecolibere). Semne ecografice de malignizare sunt: creșterea intramurală, tumorile multiple, revărsatul lichidian pericardiac.

Examenul CT sau RMN sunt absolut necesare preoperator, extinderea intramurală sau infiltrarea pericardului în cazul tumorilor maligne fiind mult mai bine evidențiată decât prin ecocardiografie. Vasele tumorale evidențiabile angiografic prin coronarografia selectivă constituie un semn indirect de malignitate. O mare însemnătate în confirmarea diagnosticului tumorilor cardiace are scintigrafia miocardului.

Din totalul tumorilor primare, aproximativ 75% sunt tumori benigne, iar dintre acestea majoritatea sunt mixoame. Mixoamele sunt cele mai frecvente tumori benigne primare cardiace (30-50%). Au o incidență maximă la femei (70%) și predomină la adulți după vârsta de 50 de ani. Circa 90% dintre mixoame sunt tumori solitare, având ca localizare preferabilă 86% atricul stâng, și anume septul interatrial în dreptul fosei ovalis (fig. 1).



Figura 1. Mixom în atricul stâng cu prolaps în ventriculul stâng

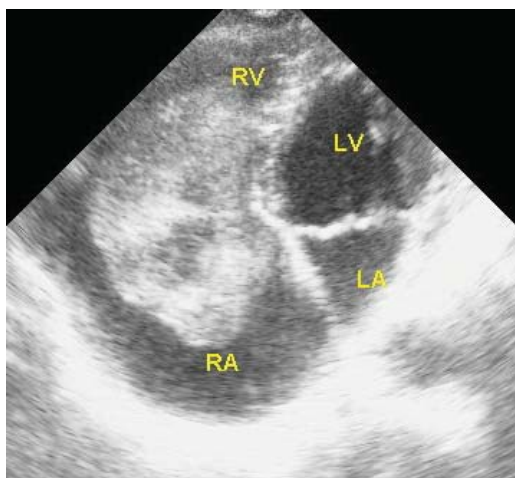


Figura 2. Mixom gigant în atricul drept cu prolaps în ventriculul drept

Alte localizări posibile sunt în ordinea descrescătoare a frecvenței: atricul drept (fig. 2), ventriculul drept sau stâng, valva mitrală (fig. 3,4). Rareori pot fi întâlnite mixoame multiple, având localizare în aceeași cavitate cardiacă sau în diferite cavități.

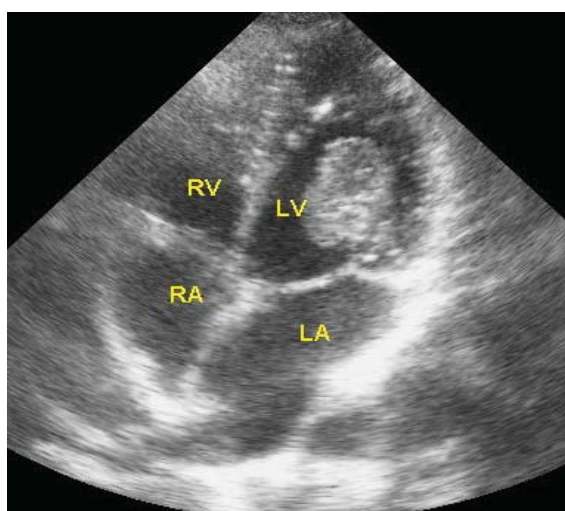


Figura 3. Mixom în ventriculul stâng fixat de cordajele valvei mitrale

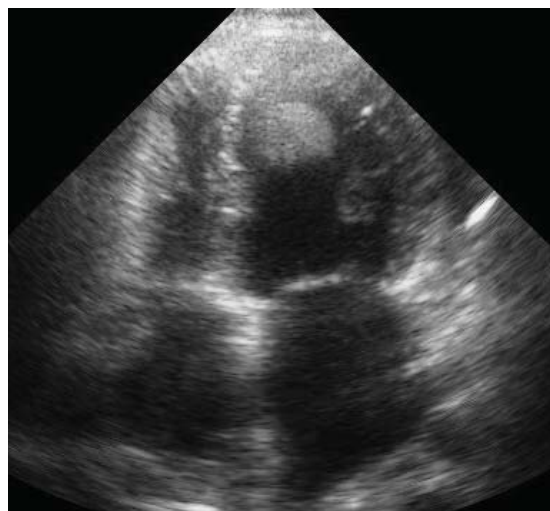


Figura 4. Mixom în regiunea apicală a ventriculul stâng fixat de septul interventricular

Morfopatologie. Mixoamele sunt tumori pediculate, piriforme sau în formă de limbă de clopot, regulate sau polilobate, cu aspect translucid și culoare gri-gălbuie. Pediculul de implantare este scurt sau lung, atașat, de cele mai multe ori, pe marginea anterioară a septului interatrial în dreptul fosei ovale.

Tumori cardiace primare maligne. Tumorile maligne se dezvoltă la nivelul endocardului sau pericardului, au o frecvență mult mai mică decât tumorile primare benigne (aproximativ 25% din cazuri). Tumorile maligne endomiocardice sunt, de cele mai multe ori, sarcoame de diferite tipuri histologice (în special, rhabdomyosarcom, angiosarcom, fibrosarcom). Pot să apară la orice vârstă, dar mai frecvent între 30-50 de ani. Atriile sunt mai des afectate decât ventriculii, iar cavitățile drepte mai frecvent decât cele stângi.

Simptomatologia clinică este determinată de localizarea tumorii și extensia sa. Tabloul clinic cel mai sugestiv este cel de insuficiență cardiacă predominant dreaptă, progresivă, apărut fără cauză.

Tumorile maligne pericardice sunt mult mai rare decât cele endomiocardice, fiind, de obicei, ori mezotelioame sau teratoame. Se manifestă prin pericardită hemoragică până la tablou clinic de tamponadă cardiacă.

Prognosticul este nefavorabil: chiar după excizia chirurgicală recidivează rapid.

Evaluarea diagnostică se face prin ecocardiografie, TC sau RMN, metode care permit analiza corectă a structurii tumorii, a localizării și a extensiei sale. Evoluția acestor tumori este însă gravă, în cele mai multe cazuri supraviețuirea fiind de maximum 2 ani de la debutul simptomatologiei.

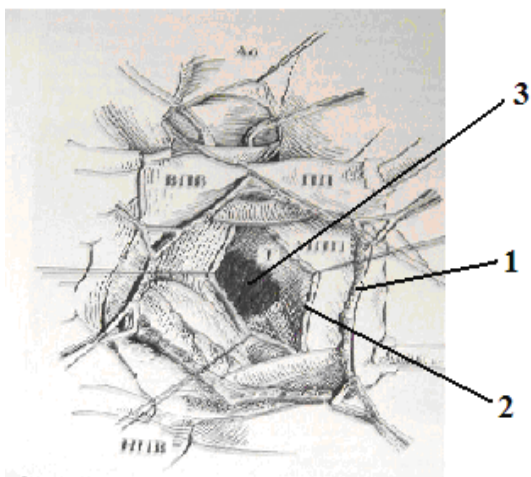
Tabloul clinic. Aproximativ 1/3 din pacienți prezintă microembolii. Mixomul din atrium stâng embolizează în circulația sistemică, în special în vasele cerebrale, arterele renale, dar și în circulația mezenterică, periferică sau în arterele coronare. Mixomul din atrium drept determină embolii în circulația pulmonară, iar evoluția poate fi spre hipertensiune pulmonară secundară și cord pulmonar.

Caracteristic pentru mixoame este mobilitatea cu posibilă prolabare în ventricul și friabilitatea cu risc mare de embolizare. Volumul mixomului este variabil și ocupă uneori aproape toată cavitatea atrială.

Frecvența simptomelor caracteristice în tumori cardiace primare:

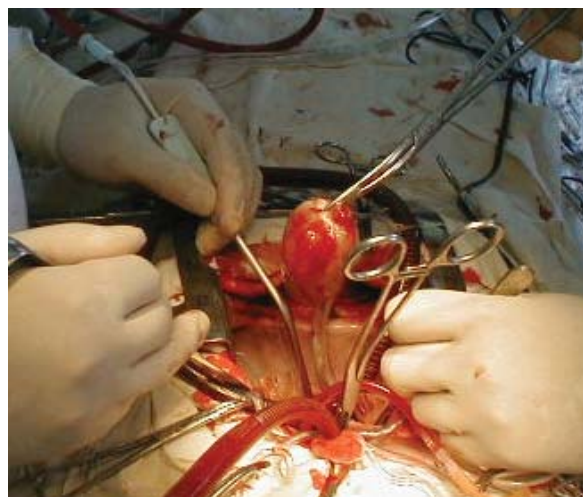
- dispnee - 72%
- subfebrilitate tranzitorie - 62%
- tulburări de ritm - 50%
- anemie - 50%
- accese de edem pulmonar - 47%
- episoade sincopale - 30%
- accident cerebral vascular, embolii arteriale periferice - 18%
- artralгии, cardialгии - 10%

Tratament. Înlăturarea chirurgicală a tumorii cu circulație extracorporală este tratamentul de elecție pentru mixoame (fig. 5,6). Intervenția este relativ ușoară, existând totuși două riscuri: embolii periferice perioperatorii în timpul mobilizării sau recidiva tumorii, dacă nu se excizează complet baza de implantare a tumorii. La majoritatea bolnavilor tratamentul chirurgical este curativ și fără recidivă.



Schema operației:

- 1 - Atriotomia dreaptă
- 2 - Septotomia
- 3 - Tumoare



Imagine intraoperatorie de înlăturare
a mixomului din atrium stâng:
1 - Mixom

Complicațiile postoperatorii:

- insuficiență cardiacă 5 (8,6 %);
- dereglări de ritm 7 (12,7 %);
- hemoragie 2 (3,4 %);
- letalitate 5 (8,6 %); dintre care pe masa de operație – unul de hemoragie și altul de insuficiență cardiacă acută, cauzată de trombembolia arterei pulmonare.

Concluzii

- Tumorile cardiace primare, odată identificate, trebuie înlăturate chirurgical.
- Vârsta pacienților și severitatea insuficienței cardiace nu poate servi drept contraindicație către operație.
- Tumorile cardiace maligne au un prognostic nefavorabil. În speranța prelungirii vieții pacientului tratamentul chirurgical este combinat cu tratamentul medicamentos specific.

Bibliografia selectivă

1. Hoffmeier A., Schmid C., Deiters S. et al., *Neoplastic heart disease -- the Muenster experience with 108 patients*. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2005, Feb.; 53(1):1-8.
2. Huang Z., Sun L., Du M., Ruan Y., Wang H., *Primary cardiac valve tumors: early and late results of surgical treatment in 10 patients*. Ann Thorac Surg., 2003, Nov., 76(5):1609-13.
3. Keeling I.M., Oberwalder P., Anelli-Monti M. et al., *Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients*. Eur J Cardiothorac Surg., 2002, 22(6):971-7.
4. Nechaenko M.A., Kuznetsova L.M., Ovchinnikov V.I., Cherepenin L.P., Sheremeteva G.F., *Primary tumors of heart*. Kirurgia (Moskova), 1999, (8):23-7.
5. Piazza N., Chughtai T., Toledano K. et al., *Primary cardiac tumours: eighteen years of surgical experience on 21 patients*. Can J Cardiol., 2004, Dec., 20(14):1443-8.
6. Selkane C., Amahzoune B., Chavanis N., Raisy O., Robin J., Ninet J., Obadia J.F., *Changing management of cardiac myxoma based on a series of 40 cases with long-term follow-up*. Ann Thorac Surg., 2003, Dec., 76(6):1935-8.
7. Stiller B., Hetzer R., Meyer R., Dittrich S., Pees C., Alexi-Meskishvili V., *Lange PE. Primary cardiac tumours: when is surgery necessary?.*, 2001 Nov; 20(5):1002-6.

8. Цукерман Г. И., Малашенков А. И., Ковсадзе В. Э., *Опухоли сердца (клиника, диагностика и результаты хирургического лечения)*. Издательство НЦССХ им. Бакулева РАМН, 1999, 269.

Rezumat

Au fost tratați chirurgical 58 de pacienți cu tumori cardiace. Diagnoza preoperatorie a fost stabilită analizând evoluția simptomelor clinice, rezultatele investigațiilor instrumentale (ecocardiografia, CT, RMN).

Morfologia tumorilor se prezintă în felul următor: mixoame – 45 de cazuri, rabdomioame – 2 cazuri, leiomioame - 2 cazuri, hemangiom – 1 caz, fibrom – 1 caz, mezoepitelioame – 2 cazuri, diferite sarcoame – 5 cazuri.

Recidiv al mixomului atrial stâng s-a întâlnit la doi pacienți (3,5%), care au fost cu succes reoperați. Mortalitatea postoperatorie constituie 8,6% (5 pacienți), fapt care demonstrează eficacitatea tratamentului chirurgical.

Summary

Here it is presented the surgical treatment of 58 patients who suffered of cardiac tumors. The preoperative has been effectuated complexly, analyzing the evolution of the characteristic clinical symptoms, instrumental investigations of Echocardiography, CT, MRI. The morphological site of the looks like: myxomas (45 cases), rhabdomyomas (2 cases), leiomyomas (2 cases), hemangiomas (1 case), fibromas (1 case), mesoepitheliomas (2 cases), various sarcomas (5 cases). Recurrences occurred in 2 cases (3,5%) successfully reoperated. Postoperative mortality constituted 8,6% (5 patients) This confirms the superiority of surgical treatment of all cardiac tumors.

EVOLUȚIA ECOCARDIOGRAFICĂ A OBSTRUCȚIEI VALVEI PROTEZATE PRIN FORMAȚIUNE DE TROMB SAU PANUS

Nelea Ghicavii, Oxana Malîga, Vitalie Moscalu, dr. în medicină,
IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Începând cu anul 1960, când a fost implantată prima proteză valvulară mecanică intracardiacă, s-a produs un progres considerabil în evoluția valvelor artificiale, ceea ce a avut ca urmare micșorarea complicațiilor specifice protezării valvulare. Cu toate aceste inovații, tromboza valvelor protezate rămâne o problemă comună, ce evaluează de la 0,1% până la 4% anual, depinzând de poziția anatomică a valvei implantate și de anticoagularea adecvată.

Manifestările clinice ale acestor complicații variază între embolism, obstrucție și regurgitație de proteză valvulară. Terapia trombolitică a apărut ca o alternativă de succes față de reoperare în cazurile selectate de tromboze de proteză. De aceea diferențierea dintre panus și tromb este esențială ca o linie de bază în etiologia disfuncției de proteză.

De regulă, cauza formării trombilor este terapia anticoagulantă proastă. Diferențierea dintre tromb și panus, bazată pe tabloul clinic, este dificilă, de aceea succesul trombolizei este imprecis. Ecocardiografia Doppler actualmente este metoda noninvazivă de elecție pentru evaluarea funcției protezelor valvulare. Această metodă ne dă posibilitatea să apreciem mecanismul disfuncției protezelor valvulare.

Scopul studiului este de a descrie semnele distinctive ecocardiografice în malfuncțiile valvelor protezate din cauza panusului și / sau trombozei. Parametrii ecocardiografici cantitativi și calitativi ai disfuncțiilor protezelor valvulare au fost evaluați pentru diferențierea panusului de tromb.

Materiale și metode. Grupul de studiu a constituit 24 de pacienți cu obstrucție de valve protezate, depistate cu Ecocardiografia Doppler în Laboratorul de diagnostic funcțional al Centrului de

Chirurgie a Inimii. Pacienții cu suspjecție de endocardită de proteză nu au fost incluși în studiu. Examenul ecocardiografic a fost efectuat în dinamică în funcție de starea pacienților.

Pentru protezele valvei aortice și mitrale a fost calculat gradientul maximal și mediu (mmHg). Prezența și severitatea regurgitărilor valvelor protezate au fost evaluate prin ecocardiografia bidimensională și în modul M, folosind criteriile convenționale ale protezei aortice și mitrale. Mișcarea valvelor a fost clasificată ca normală sau anormală în funcție de amplitudine și viteza deschiderii discului sau bilei valvulare.

Orice masă cu ecogenitate sporită vizualizată pe proteza valvulară trebuie tratată ca tromb. Prezentăm un caz clinic, unde pe imaginea obținută prin Ecocardiografie Doppler continuu din poziție apicală 4 camere se confirmă ocluzia trombotică a protezei în poziție mitrală, iar pe imaginea 2D se vizualizează un tromb mare pe fața atrială a protezei mitrale, gradientul maxim transprotețic fiind de 30,25 mmHg (fig. 1). Lungimea și aria formațiunii au fost calculate în funcție de vizualizarea lor ecocardiografică. Prezența sau absența părților mobile de mase suspecte în aria protezei valvulare, de asemenea, este un semn distinctiv important în aprecierea diagnosticului de tromb.

Se determină un jet diastolic excentric turbulent din ventriculul stâng, iar aspectul protezei în ecografia 2D apare ecodensă și cu umbra protezei mult modificată.



Figura 1. Imaginea ecocardiografică a trombozei proteză mitrală

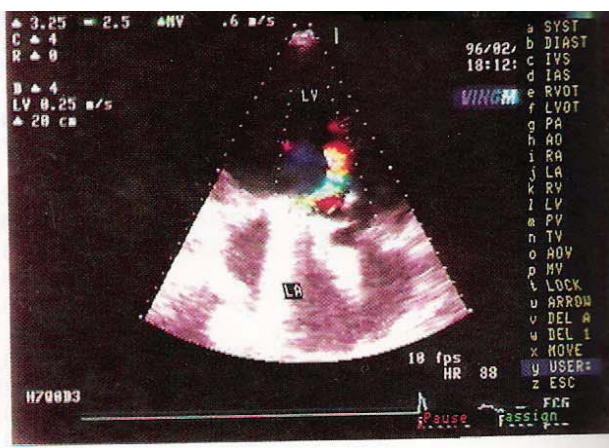


Figura 2. Imaginea ecocardiografică a panusului de proteză mitrală

În fig. 2 este prezentat un caz de panus al protezei mecanice în poziție mitrală, caracterizat printr-o ecogenitate sporită apărută în lumenul valvei, care împiedică excursia elementelor ei, astfel creând ocluzie.

Rezultate. Au fost examinați 24 de pacienți cu disfuncții ale protezelor valvulare - 14 au fost în poziție mitrală și 10 în poziție aortică. Intraoperator au fost obținute date despre cauzele inițiale ale disfuncțiilor de proteză: tromb - 12 cazuri, panus - 10 cazuri, combinate 2 cazuri. La 21 de pacienți protezele valvulare au avut obstrucții severe unice sau au fost asociate cu regurgitări minimale 1+ - 2+, iar în 3 cazuri, protezele valvulare au avut obstrucții severe în combinație cu regurgitări 3+ - 4+.

Rezultatele studiului hemodinamicii valvulare evaluate prin Ecocardiografia Doppler confirmă severitatea disfuncțiilor protezelor prin tromb sau panus diferențiat (tab. 1).

Indicii hemodinamici înregistrați prin Ecocardiografia Doppler transtoracică în tromboză și panus de proteză

Indicii calculați	Tromb (n=14)	Panus (n=10)
Proteză valvulară în poziție aortică	3	7
G p maximal (mmHg)	82±18	100±27
G p mediu (mmHg)	43±7	58±15
*****	*****	*****
Proteză valvulară în poziție mitrală	11	3
G p maximal (mmHg)	28±8	22±6
G p mediu (mmHg)	19±5	13±2

Legendă: Gp maximal – gradientul de presiune maximal.

Gp mediu – gradientul de presiune mediu.

Severitatea obstrucției a fost accentuată atât la panus, cât și la tromb. Gradientii presionali maximali și medii au fost similari pentru valvele aortice obstruate, indiferent de etiologie. Pentru valvele mitrale protezate gradientul mediu a fost mai mic la pacienții cu panus.

Discuții. Acest studiu este actual pentru evaluarea importanței parametrilor clinici și ecocardiografici în aprecierea etiologiei obstrucției protezelor valvulare, și anume diferențierea trombului de panus.

Clinic pacienții cu proteze valvulare trombozate au avut o durată a simptomaticii mai scurtă până la reoperare [2,15]. La acești pacienți au fost înregistrate episoade frecvente de anticoagulare neadecvată, cauzată de lipsa preparatelor anticoagulante, nivelul jos de educație sanitară etc.

Comparativ cu panusul, trombi au fost, de obicei, de dimensiuni mari și în cazul protezelor valvulare în poziție mitrală se extindeau mai des în AS. Diagnosticul de tromboză de proteză a fost confirmat prin prezența unei anticoagulari neadecvate și a gradientilor transvalvulari mari la examenul ecocardiografic.

Incidența obstrucției valvelor protezate este dependentă de câțiva factori, inclusiv: dimensiunile valvei, tipul, localizarea și anticoagularea adecvată [1].

În Centrul de Chirurgie a Inimii, a fost efectuat un studiu pe un lot de 818 de bolnavi cu valve implantate de diferit model și s-a calculat incidența trombozei de proteză și a complicațiilor tromboembolice în funcție de tipul și designul valvei. A fost depistată o tromboerezistență mai mare a tipurilor de proteză bidisc față de cele monodisc. Dintre protezele cu monodisc cea mai joasă incidență de tromboză de proteză și complicații tromboembolice au fost apreciate la valvele MIX (EMIX) și cea mai înaltă la cele de tip ELMAC, la care pe parcurs s-a refuzat în activitatea practică. Protezele cu bilă de tip MKU (modele „vechi”) au avut o incidență foarte înaltă de complicații trombotice comparativ cu protezele cu disc, îndeosebi, în poziție mitrală.

Rezultatele evaluării acestui studiu sunt reprezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Incidența trombozei de proteză și a complicațiilor tromboembolice (t/e) în funcție de tipul valvelor implantate

Tipuri de proteze valvulare	Nr. de proteze implantate	Tromboză de proteză		Complicațiile t/e	
		Nr.	P	Nr.	P
1. EMIX	179	2	< 0.05 (1-2), (1-3), < 0.01 (1-5)	5	< 0.01 (1-2), < 0.05 (1-5)
2. LIX	114	3	< 0.05 (2-3), (2-5)	8(1*)	<0.02(2-4),(2-6)
3. ELMAC	29	3(1*)	< 0.01 (3-4), < 0.05 (3-6)	5(1*)	<0.01(3-4),(3-6)
4. MIX	438	2	< 0.01 (4-5) < 0.05 (4-1,2,3,5)	10	< 0.01 (4-5)

5.	MKC	25	4	< 0.01 (5-1,2,3,4)	4(1*)	< 0.01 (5-6)
6.	Bileaflet	26	-	< 0.01 (6-1,2,3,4,5)	-	
7.	Bio	5	-	-		
În total		818	14		32	

Legendă: * poziție aortică.

Ulterior în activitatea Centrului au fost utilizate protezele mecanice cu o tromboză rezistență mai înaltă. Pentru pacienții de vârstă înaintată preferabile au fost protezele biologice. Frecvența dezvoltării panusului nu a depins de tipul și mărimea protezelor implantate.

În studiul lui Deviri et al. [3] sunt prezentate rezultatele chirurgicale ale 112 cazuri de implantare a valvelor mecanice, care s-au complicat cu obstrucție, inclusiv cu panus - 10,7% cazuri, panus în combinație cu tromb - 11,6%, tromb izolat sau în combinație cu panus minimal - 77,7%. Presupunerea trombului ca un mecanism predominant al obstrucției are o implicare clinică importantă, deoarece terapia trombolitică inițiată urgent este o alternativă a reoperării [4-6].

O valoare diagnostică înaltă are evaluarea ecocardiografică complexă, ce permite depistarea protezelor trombozate și identificarea pacienților cu panus, care necesită schimbarea regimului de anticoagulare și efectuarea reoperării imediate, în particular, când e prezentă o instabilitate hemodinamică.

Timpul de la inserția valvei până la instalarea malfuncției ei este mai lung la pacienții cu panus. Pacienții cu trombi au o durată mai scurtă a manifestărilor clinice până la momentul reoperării [5,7].

Totodată, Kontos et al. [7] au raportat o simptomătică mai prelungită la pacienții cu valve protezate malfuncționale din cauza trombozării (56% pacienți au avut simptomătică mai mult de 1 lună până la reoperare).

În lotul nostru 8 pacienți au avut o progresie a manifestărilor clinice de la o lună până la 2 ani, 3 pacienți au avut decompensare hemodinamică acută cu câteva zile până la reoperare, iar 3 pacienți au fost cu simptomătică moderată.

Manifestările clinice prolongate la pacienții cu disfuncție prin panus pot reflecta procesul de creștere a panusului lung în timp până la crearea unei obstrucții severe subvalvulare sau blocarea valvei. Panusul poate să crească în lumenul valvei și să împiedice excursia elementelor ei de ocluzie, creând obstrucții transprotetice. El se depistează ca un material ecodens, în special atașat de proteză cu sediul în calea fluxului sangvin, deseori având o ecogenitate identică cu proteza implantată.

Panusul are evoluție mai îndelungată a simptomăticii și creșterii gradientului, pe când tromboza protetică are o evoluție mai scurtă și o progresie rapidă a simptomăticii. Absența sau deteriorarea clicului de deschidere și închidere a protezei, asociat cu o anticoagulare neadecvată, pledează, într-o mare măsură, pentru tromb.

În cazul obstrucției patologice a protezelor aortice gradientul transvalvular se schimbă considerabil o dată cu schimbarea volumului bătaie (în special, la protezele mitrale). Volumul bătaie este determinat de aria suprafeței corpului pacientului, de aceea orice valvă de același tip și măsură în poziție aortică cu funcție normală are gradient diferit la un număr mare de pacienți [8]. Acest fapt este esențial la evaluarea pacienților prin Dopler-ecocardiografie în primele luni după implantarea valvei: ca o regulă de conduită este admisă creșterea gradientului mediu ≥ 20 mmHg între două examinări ECO Doppler făcute la un interval de 1-2 luni după implantarea valvei la același pacient. Acest indice este clinic acceptat și poate fi important în constatarea obstrucției patologice.

În poziție mitrală un gradient transvalvular mediu ≥ 10 mmHg semnifică o obstrucție patologică. În cazul protezelor mitrale o influență asupra gradientului transprotetic o are frecvența contracțiilor cardiace. La o frecvență sporită a contractilității deseori putem obține gradienti presionali înalți, care, de fapt, nu sunt cauzați de obstrucție.

Studiul prezentat este retrospectiv și conține date din înscriserile medicale, care ulterior au fost prelucrate statistic și prezentate în tabelele de mai sus.

Cea mai performantă și mai sensibilă metodă în determinarea etiologiei obstrucției protezei valvulare, la ora actuală, este ecocardiografia transesofagiană. Această metodă joacă un rol de vârf în aprecierea tacticii corecte de tratament, îndreptată în favoarea pacientului [9, 13, 14]. Ecocardiografia transesofagiană ne oferă cel mai important parametru care diferențiază trombul de panus, și anume intensitatea ultrasonoră a substratului [10,11]. În *figura 3* este prezentată o imagine obținută prin ecocardiografia transesofagiană în cazul trombozei de proteză valvulară mitrală.

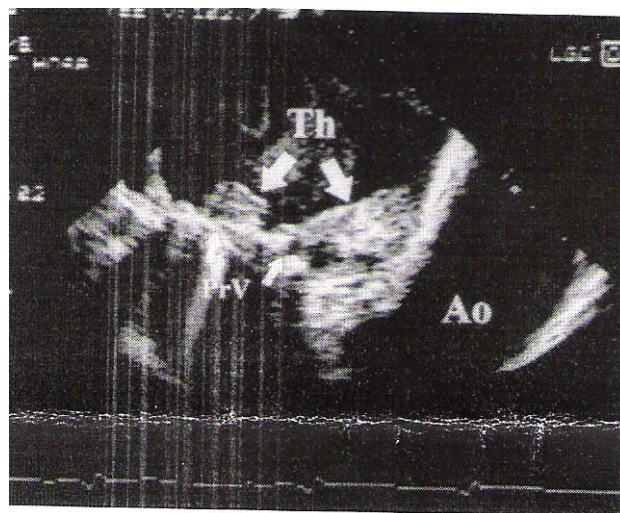


Figura 3. Tromb la proteză mitrală

În *figurile 4 și 5* avem imagini obținute prin aceeași metodă, unde se vede formarea panusului la proteza valvulară în poziție aortică.

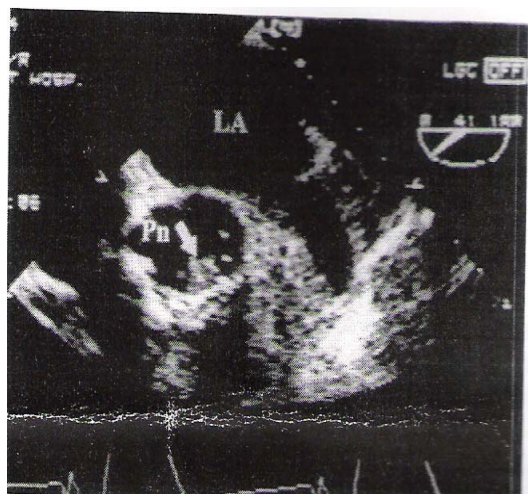


Figura 4. Panus la proteză valvulară în poziție aortică

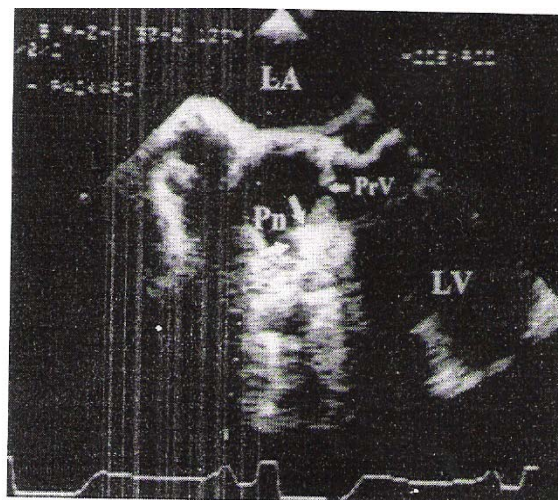


Figura 5. Panus la proteză valvulară aortică

Concluzii

1. În disfuncțiile de proteze valvulare durată simptomaticii și anticoagularea adecvată sunt esențiale în diferențierea trombului de panus.
2. Folosind metodele Eco-2D, Doppler, PW, CW, CD, putem aprecia mecanismul și etiologia obstrucției.
3. Metodele ecocardiografice integrate permit selecționarea pacienților cu disfuncții de proteze, la care este indicată tromboliza sau reintervenția chirurgicală, fără a mai fi necesară investigația invazivă.

4. Pentru o evaluare mai corectă și specificarea mai exactă a etiologiei disfuncției este necesară evaluarea valvelor protezate prin ecocardiografia transesofagiană. Cel mai important parametru în examenul ecocardiografic transesofagian, care diferențiază trombul de panus, este intensitatea ultrasonoră a substratului. Imaginile obținute prin ecocardiografia transesofagiană ne arată o sensibilitate mult mai bună, comparativ cu ecocardiografia transtoracică, în aprecierea exactă a etiologiei obstrucției protezelor valvulare.

Bibliografie selectivă

1. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briet E., *Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses*. Circulation, 1994; 89:635-41.
2. Wilkins G. T., Flachskampf A. F., Weyman A. E., *Principles and practice of echocardiography*. 2nd.Ed., Lea and Febiger, 1994; 1198-231.
3. Deviri E., Sareli P., Wisenbaugh T., Cronje S.L., *Obstruction of mechanical heart prostheses: clinical aspects and surgical management*. J Am Coll Cardiol., 1991; 17:646-50.
4. Roudaut R., Labbe T., Lorient-Roudaut M. F. et al., *Mechanical cardiac valve thrombosis. Is fibrinolysis justified?* Circulation, 1992; 86 suppl 2:II8-15.
5. Silber H., Khan S.S., Matloff J. M., Chaux A., DeRobertis M., Gray R., *The St. Jude valve. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis*. Circulation, 1993; 87:30-7.
6. Hurrell D. G., Schaff H.V., Tajik A.J., *Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves*. Mayo Clin Proc., 1996; 71:605-13.
7. Kontos G.J., Schaff H.V., Orszulak T.A., Puga F.J., Pluth J.R., Danielson G. K., *Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management*. Ann Thorac Surg., 1989; 48:60-5.
8. Wang et.al., *I Heart Valve Dis.*, 1995; 4:591-614.
9. Barbetseas J., Pitsavos C., Lalos S., Psaross T., Toutouzas P., *Partial thrombosis of bileaflet mitral prosthetic valve: diagnosis by transesophageal echocardiography*. J. Am Soc Echocardiography, 1993; 6:91-3.
10. Barbetseas J., Pitsavos C. et al., *Comparison of left atrial thrombus in patients with mechanical prosthetic cardiac valves and stroke versus transient ischemic attacks*. Am J. Cardiology, 1997; 80:526-8.
11. Nitter-Hauge S., Abdelnoor M., Svennevig J.L., *Fifteen year experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis. A follow-up study of 1104 consecutive patients*. Circulation, 1996; 94 suppl 90:105-8.
12. Khan S., Chaux A., Matloff J. et al., *The St. Jude Medical valve. Experience with 1000 cases*. J. Thorac Cardiovascular Surgery, 1994; 108:1010-20.
13. Alton M.E., Pasierski T.J., Orsinelli D.A., Eaton G.M., Pearson A.C., *Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography in evaluation of 47 Starr- Edwards prosthetic valves*. J. Am Coll Cardiology, 1992; 20:1503-11.
14. Habib G., Cornen A., Mesana T., *Diagnosis of prosthetic heart valves thrombosis. The respective values of transthoracic and transesophageal echocardiography*. European Heart J., 1993; 14(4):447.
15. Mohan J.C., *Evaluation of prosthetic valves function: utility and limitation of echoDoppler studies*. Indian Heart J., 1993; 45(2):93.

Rezumat

Metoda de elecție pentru diagnosticarea disfuncțiilor de proteze valvulare este ecocardiografia transtoracică și transesofagiană (Doppler și 2D). În cazul nostru pacienții cu obstrucții valvulare (panusuri și trombi) au fost examinați prin ecocardiografie transtoracică. Au fost cercetate jetul transvalvular cu calcularea GP maximal, mediu și orice formațiune cu ecogenitate sporită, care provoacă obstrucție valvulară la protezele mecanice în poziție mitrală și aortică. De asemenea, s-a efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de pacienți cu valve implantate de diferit model și a fost calculată incidența trombozei de proteză și a complicațiilor tromboembolice în funcție de tipul și designul val-

velor. Pentru a obține o evaluare mai corectă și o specificare mai exactă a etiologiei disfuncției este necesară evaluarea valvelor protezate prin ecocardiografie transesofagiană.

Summary

The best methods for the diagnostics of the valve prosthesis dysfunction are echocardiography transthoracic and the transesophageal (Doppler and 2D). In our case the patients with valve obstructions (thrombus or pannus formation) had been examined through the transthoracic echocardiography. The transvalvular jet had been evaluated by counting the maximum and the mean gradient and any section with intense echogenitives, which cause valve obstruction to the mitral and to the aortic mechanic prosthesis. It had also been done a retrospective study with a number of patients with implanted valves of different types, and afterwards it had been counted the prosthesis thrombosis frequency and the thrombembolical complications depending on the valve's type and design. To obtain a more precise result and a more exact specification of the dysfunction etiology it is necessary to evaluate the valve prosthesis through the transesophageal echocardiography.

ASPECTE MODERNE ÎN BY-PASS-UL AORTOCORONARIAN PE CORD BĂTÂND

Vladislav Morozan, dr. în medicină, **Andrei Ureche**,
Aureliu Batrînac, dr. în medicină, **Anatol Ciubotaru**, dr. h. în medicină, IMSP Centrul de
Chirurgie a Inimii

Revascularizarea chirurgicală în boala ischemică a cordului (BIC) prezintă un succes mare în medicina contemporană. La începutul folosirii acestei metode s-a stabilit că drept rezultat al operației dispar semnele anginei pectorale, se îmbunătățește toleranța la efortul fizic, se micșorează mortalitatea.

By-pass-ul coronarian influențează favorabil incidența și severitatea anginei pectorale, longevitatea vieții, cel puțin la pacienții cu leziuni de trunchi comun și triconariene. By-pass-ul coronarian reprezintă 75% din volumul total al intervențiilor pe cord efectuate în țările occidentale, iar rezultatele bune imediate și tardive ajută la îmbunătățirea calității vieții pentru un număr mare de pacienți, totodată, economisind resurse importante necesare pentru tratamentul BIC [10, 15].

Circulația extracorporală (CEC) este una dintre cele mai importante invenții ale chirurgiei cardiace. Cu ajutorul CEC revascularizarea miocardului a devenit o operație de rutină, cu o letalitate postoperatorie joasă. Dar stopul cardiac și înlocuirea temporară a funcțiilor cordului și ale plămânilor cu aparatul de CEC poartă un risc sporit pentru bolnav [2, 6, 12].

Este bine cunoscut că utilizarea CEC în metoda obișnuită de by-pass aortocoronarian poate provoca complicații serioase, ce includ afectarea creierului, insuficiența renală, insuficiența respiratorie, dereglări de coagulabilitate, fiecare din ele esențial prelungește timpul aflării în clinică a pacientului și cresc indicii letalității postoperatorii [1, 6, 7, 9, 11].

Metoda cea mai radicală de tratament al bolnavilor cu BIC este revascularizarea miocardului pe cale chirurgicală, iar publicațiile din ultimii ani convingător arată că revascularizarea miocardului fără CEC prezintă interes sporit și are perspective. Tendința de căutare a metodelor mai puțin periculoase și mai efective de tratament al BIC este aplicarea în practică a revascularizării miocardului pe cord bătând.

Mulți autori consideră că în comparație cu by-pass-ul coronarian tradițional, revascularizarea miocardului fără CEC este mai favorabilă pentru pacient. Ea are următoarele priorități: durată scurtă, micșorarea timpului de anestezie, micșorarea timpului de utilizare a ventilației artificiale pulmonare, hemoragie minimă, lipsa necesității hemotransfuziilor, numărul redus de complicații purulente, trezire mai rapidă a pacienților, lipsa complicațiilor specifice pentru CEC, reducerea termenelor de aflare în staționar, ce rezultă în micșorarea cheltuielilor pentru tratamentul bolnavilor [1, 3, 5, 14].

În afară de aceasta, asigurarea cu tehnică modernă și farmacologică a operațiilor permite a extinde posibilitățile chirurgului și micșorează riscul complicațiilor în timpul operațiilor pe cord bătând.

Progresul metodicii este determinat de dezvoltarea tehnicii chirurgicale și de producerea unor instrumente noi, inclusiv stabilizatoarele coronariene, care îmbunătățesc vizualizarea câmpului operator și micșorează mobilitatea miocardului.

O parte considerabilă a pacienților cu BIC, internați în staționar pentru tratament chirurgical, sunt pacienți în etate, cu un angor de durată, care au suportat unul sau câteva infarcte miocardice, având dereglări ale funcției contractile a miocardului, insuficiența circulatorie prezentând diverse patologii concomitente. Factorii de risc sus-numiți complică efectuarea intervenției chirurgicale în condiții de CEC, micșorează eficacitatea operației efectuate și majorează considerabil riscul dezvoltării formelor grave de insuficiență cardiacă acută și a altor complicații în perioada postoperatorie [1, 9, 12, 15].

La baza dezvoltării chirurgiei coronariene fără CEC au stat lucrările chirurgului rus V.I.Kolesov, care primul în februarie 1964 a efectuat operația by-pass mamaro-coronarian pe cord bătând și a formulat principiile ei de bază.

Experiența multianuală de efectuare a by-passului aortocoronarian în condiții de CEC le-a permis chirurgilor să atingă un nivel înalt de artă tehnică, ce le-a servit drept bază de reînnoire a concepțiilor pentru operațiile de revascularizare a miocardului pe cord bătând.

Inițial abordul pentru intervenție se efectua prin toracotomie anterioară pe stânga. Mai târziu apar relatări despre operațiile de by-pass aortocoronarian multiplu pe cord bătând cu utilizarea accesului tradițional – sternotomia mediană [5, 8].

Toate intervențiile chirurgicale pe cord bătând pot fi divizate în două grupe:

- 1) Revascularizarea miocardului prin abord minimal invaziv (MIRM, MIDCAB – *Minimally Invasive Direct Vision Coronary Artery Bypass*);
- 2) By-pass Ao – coronarian fără CEC cu abordul tradițional prin sternotomie mediană (OPCAB – *Off-Pump Coronary Artery Bypass*) [15].

O largă răspândire în MIDCAB a căpătat toracotomia din stânga – traumatism minim, păstrarea integrității cutiei toracice, procent redus de complicații infecțioase. Deși prezintă avantaje, accesul toracotomic are dezavantaje serioase – imposibilitatea revascularizării complete și adecvate în caz de afectare vasculară multiplă, imposibilitatea de a trece urgent la CEC. Revascularizarea miocardului prin toracotomie rămâne ca operație de elecție la pacienții cu recidivă de angină pectorală după by-pass coronarian fără folosirea arterei toracice interne, atunci când este necesar de a șunta numai artera descendentă anterioară. În așa cazuri mai rațional este a efectua toracotomia decât sternotomia repetată, care poartă un risc sporit de lezare a șunturilor funcționale.

Sternotomia mediană este un acces optimal și comod în caz de by-pass coronarian pe cord bătând, deoarece majoritatea pacienților cu BIC, care necesita tratament chirurgical, o constituie cei cu afectare multiplă a patului coronarian și implică revascularizare totală a miocardului, care poate fi efectuată numai prin sternotomie mediană [5, 11, 15].

Diferiți autori au studiat comparativ operațiile pentru by-pass-ul aortocoronarian efectuate cu și fără CEC. Rezultatele acestor studii se reduc la aceea că operațiile fără CEC sunt mai inofensive, economic prielnice, fiind indicate pacienților cu fracția de ejeție a VS joasă, cu hipertonie arterială, operații repetate, în caz de afectare aterosclerotică a aortei ascendente cu calcinoză, afectare a arterelor carotide și renale. Metoda este indicată pacienților cu risc sporit de complicații în prezența dereglărilor circulației cerebrale [3, 6, 7].

Condițiile de bază pentru îndeplinirea intervențiilor pe inima lucrândă sunt: câmp operator uscat și preîntâmpinarea ischemiei miocardului; expoziția cordului; stabilizarea câmpului operator [11].

Pentru asigurarea câmpului operator uscat în cazul operațiilor pe cord lucrând, chirurgii trebuie să clampeze arterele coronare, ceea ce provoacă ischemie regională. Sunt propuse mai multe metode: uscarea frecventă a zonei de arteriotomie; irigarea cu soluții; șunturi intraluminale și ocludere; insuflare de gaz [9, 13].

Utilizarea insuflării de CO₂ provoacă afectarea profundă a endoteliului vascular. O alternativă acceptabilă pentru asigurarea câmpului operator uscat poate fi utilizarea pulverizatoarelor cu amestec de gaze umezit, care afectează peretele vascular într-o măsură mai mică.

Utilizarea șuntului intracoronar (*fig. 1*) permite evitarea ischemiei miocardului și înrăutățirea funcției ventriculare în timpul aplicării anastomozei, asigură un câmp operator uscat și previne complicațiile provocate de clamparea arterei coronare (AC). Șuntul este utilizat în calitate de stabilizator al AC, previne suturarea peretelui posterior și, de asemenea, are rol în calibrarea anastomozelor: dacă șuntul se extrage ușor, anastomoza este permeabilă [5, 16].

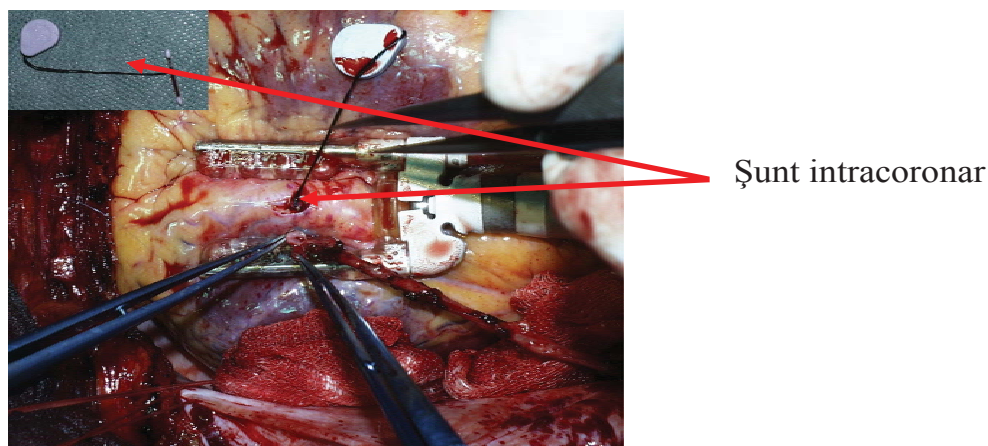


Figura 1. Șunt intracoronar «Clear View» (Medtronic)

Expoziția arterelor coronariene în timpul intervențiilor pe cord bătând este de importanță primordială pentru executarea anastomozei distale calitative. Astfel, pentru expoziția cordului se folosesc diferite metode, cum ar fi: suturi pericardice profunde; executarea ferestrei pleuropericardice largi; poziția Trendelenburg; poziționarea mesei de operație; se utilizează sistemele de vacuum “Xpose” sau “Starfish Heart Positioner” [4, 8].

Suturile pericardice profunde se aplică pentru rotația și “luxația” verticală a cordului. În prezent este utilizat pe larg sistemul de tracțiune după T.Spooner (*fig. 2*) – se aplică o sutură între vena pulmonară inferioară stângă și vena cavă inferioară, de care este suturată o meșă. Dacă este nevoie de expoziția peretelui posterior, marginile meșei sunt tracționate cefalic; dacă este necesară vizualizarea ramurilor marginale – la dreapta [4].

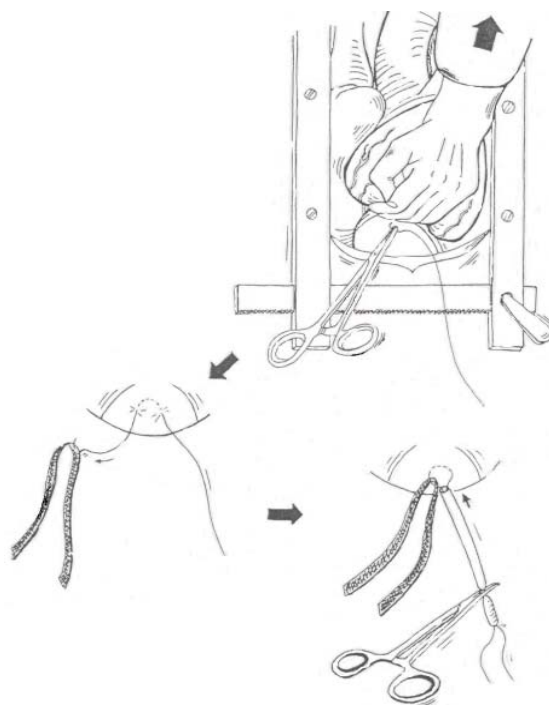
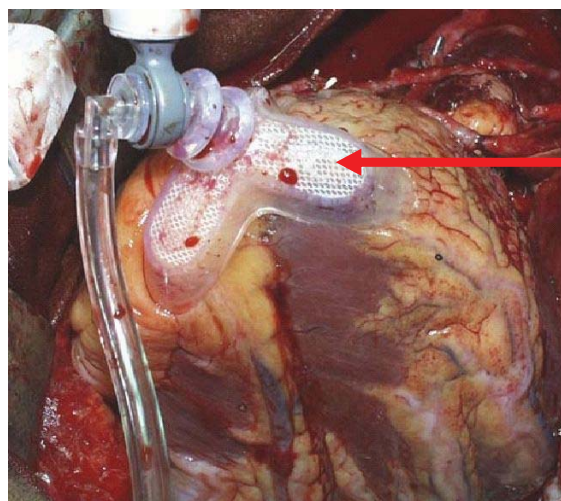


Figura 2. Sistemul de tracțiune după T.Spooner

Sistemele de vacuum “Xpose” și “Starfish Heart Positioner” (fig. 3) sunt unele dintre cele mai efective metode contemporane pentru expoziția pereților greu accesibili ai VS. Sistemele vacuum sunt fixate de apexul cordului și permit dislocarea și rotația cordului în direcția necesară. Utilizarea acestor sisteme nu influențează hemodinamica, deoarece compartimentele drepte ale inimii nu sunt supuse compresiei. Mai mult ca atât, dispăre necesitatea utilizării suturilor pericardice profunde [8].

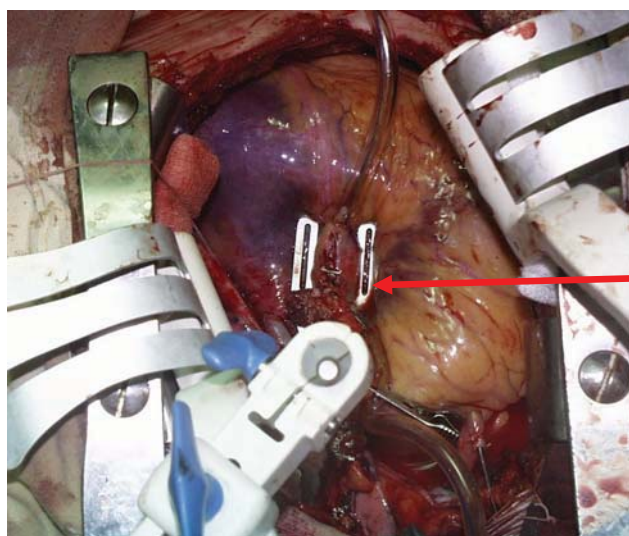


“Starfish Heart Positioner”

Figura 3. “Starfish Heart Positioner”

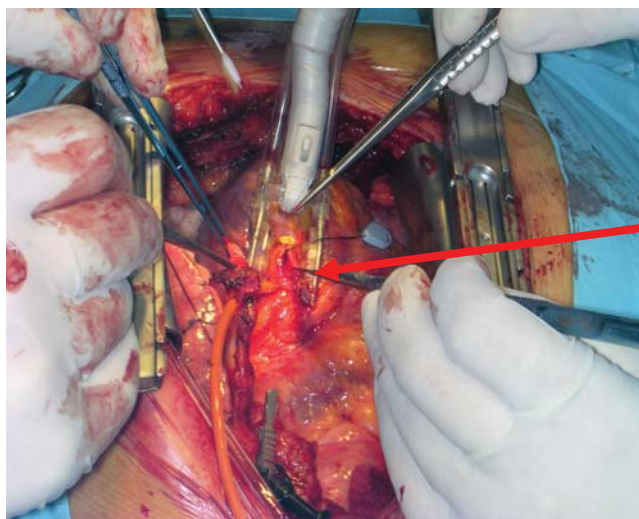
Stabilizarea vaselor este o condiție obligatorie în efectuarea operațiilor pe cordul bătând. Pentru prima dată tentativa de stabilizare a miocardului în caz de efectuare a anastomozei coronariene pe cordul în lucru a fost efectuată în 1980. Cu acest scop erau utilizate beta-blocatorii și turnichetele amplasate proximal și distal de locul arteriotomiei. Stabilizatoarele mecanice ale miocardului au fost utilizate pentru prima oară în 1994. În 1998, s-a raportat despre utilizarea clinică a stabilizatorului cu vacuum. O dată cu implementarea stabilizatoarelor contemporane a decăzut rolul utilizării stabilizatorilor farmacologici [5, 14].

Există două tipuri de stabilizatoare: 1) Compressive; și 2) Vacuum. Stabilizatoarele compressive (fig. 4 – stabilizator de compresie de tipul “CTS”) sunt dispozitive speciale, care se fixează de retractor, iar principiul de lucru, indiferent de model, constă în compresia miocardului în locul anastomozei. Stabilizatoarele cu vacuum, în afară de stabilizare, permit distensia miocardului în jurul AC și deschid orificiul de arteriotomie. Implementarea stabilizatoarelor a schimbat radical operațiile pe cord lucrând, iar acestea se perfecționează continuu. Cel mai răspândit este stabilizatorul vacuum “Octopus”, produs de firma “Medtronic” (fig. 5) [5, 8, 11].



Stabilizator de compresie “CTS”

Figura 4. Stabilizator de compresie de tipul “CTS”



Stabilizator vacuum „Octopus”

Figura 5. Stabilizator vacuum “Octopus”

Expoziția bună și stabilizarea vaselor întregii suprafețe a cordului permite chirurgilor a spori numărul vaselor șuntate până la asigurarea revascularizării complete. Utilizarea de rutină a stabilizatoarelor miocardului a făcut posibilă ameliorarea permeabilității șunturilor. Implementarea stabilizatoarelor a permis ca revascularizarea miocardului pe cord bătând să devină o procedură de rutină cu obținerea rezultatelor bune. Totuși majoritatea chirurgilor se conduc de unele indicații în alegerea strategiei de revascularizare miocardică. Criteriile de bază pentru efectuarea by-pass-ului coronarian pe cord bătând sunt:

- Ocluzia sau stenoza critică a arterei coronariene.
- Prezența circulației colaterale în bazinul arterelor afectate.
- Circulația periferică păstrată.
- Așezarea subepicardială a arterelor coronare care necesită a fi șuntate.
- Diametrul arterei coronare pentru șuntare să nu fie mai mic de 1,5 mm [15, 16].

În timpul operațiilor pe cord bătând sunt necesare monitorizarea continuă a hemodinamicii și a stării miocardului pe parcursul întregii operații, profilactica ischemiei locale a miocardului, controlul coagulabilității sângelui, menținerea normotermiei [15].

În concluzie, menționăm că revascularizarea miocardului pe cord bătând are o serie de priorități: durata mai scurtă a operației, micșorarea timpului de anestezie și de aflare la ventilația artificială, volumul de hemoragie redus și, respectiv, minimalizarea cantității hemotransfuziilor, reducerea frecvenței complicațiilor de plagă, excluderea complicațiilor specifice legate de CEC și drept rezultat micșorarea duratei spitalizării și a cheltuielilor legate de operație. Nu trebuie de uitat că această metodă are unele criterii de bază anatomice și hemodinamice pentru efectuarea ei, care trebuie respectate atunci când este planificată. Operația dată este de recomandat la pacienții cu maladii concomitente, cu ateroscleroză severă a aortei ascendente, ce fac dificilă utilizarea CEC, la cei cu fracție de ejecție scăzută [2, 3, 6, 7, 11, 15].

Bibliografie selectivă

1. Raimondo A., Caputo M., Gianni D., *Off-pump coronary artery bypass grafting: not a flash in the Pan.* Ann Thorac Surg., 2003; 75:306-13.
2. Bittner Hartmuth B., Michael A. Savitt., *Off-pump coronary artery bypass grafting decreases morbidity and mortality in a selected group of high-risk patients.* Ann Thorac Surg., 2002; 74:115-8.
3. Brown J., Poston R., Gammie J. et al., *Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in consecutive patients: decision-making algorithm and outcomes.* Ann Thorac Surg., 2006; 81(2):555-61.
4. De Jaegere Peter P. Th, Willem J., Suyker L., *Off-pump coronary artery bypass surgery.* Heart., 2002; 88:313-8.

5. Hart James C., Ted H. Spooner et al., *A review of 1,582 consecutive octopus off-pump coronary bypass patients*. Ann Thorac Surg., 2000; 70:1017-20.
6. Lund C., Sundet K., Tennoe B. et. al., *Cerebral ischemic injury and cognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery*. Ann Thorac Surg., 2005; 80 (6):2126-31.
7. Lee Jeffrey D., Shay J. Lee. et al., *Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a protective randomized trial*. Ann Thorac Surg., 2003; 76:18-26.
8. Stamou S., Bafi A., Boyce S. et al., *Coronary revascularization of the circumflex*. Ann. Thorac. Surg., 2000; 70: 1371-7.
9. Tatoulis James, Brian F. Buxton et al., *Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years*. Ann Thorac Surg., 2004; 77:93-101.
10. Акчури Р.С., Ширяев А.А., Бранд Я.Б., *Хирургия коронарных артерий- крайности и алгоритмы реваскуляризации*. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2001; 2:13-7.
11. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю., *Минимально инвазивная реваскуляризация миокарда*. М., Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2001; 274.
12. Гордеев М.Л., *Пути оптимизации операций прямой реваскуляризации миокарда у больных высокой степени риска*. Автореф., Санкт Петербург, 2001.
13. Гриненко О.А., *Аутоартериальное шунтирование коронарных артерий на работающем сердце*. Дисс. канд. мед. наук, Санкт Петербург, 2002.
14. Михеев А.А., Ключев В.М., Карпун Н.А. и др., *Операции на коронарных артериях на работающем сердце без искусственного кровообращения у больных ишемической болезнью сердца*. М. Медпрактика, М., 2001; 80.
15. Шабалкин Б.В., *Становление и развитие коронарной хирургии*. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2001; 2:4-7.
16. Шнейдер Ю.А., *Аутоартериальное шунтирование сосудов сердца без искусственного кровообращения*. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2001; 2:31-44.

Rezumat

By-pass-ul coronarian pe cord bătând a devenit un standard în tratamentul chirurgical al afecțiunilor coronariene alături de by-pass-ul coronarian convențional. By-pass-ul coronarian convențional este efectuat cu succes, dar rata complicațiilor sporită duce la o morbiditate și mortalitate mai mare comparativ cu revascularizarea pe cord bătând. Unele complicații sunt secundare, ca rezultat al folosirii circulației extracorporale (CEC), și includ disfuncțiile neurologice și sindromul de răspuns inflamator sistemic, care provoacă afectarea organelor interne. By-pass-ul coronarian pe cord bătând a devenit la momentul actual o alternativă atractivă în revascularizarea chirurgicală a miocardului.

Summary

Off-pump coronary artery bypass (OPCAB) challenges the conventional on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) as the standard of surgical therapy for coronary disease. Conventional coronary bypass surgery is associated with substantial morbidity caused by cardiopulmonary bypass. Conventional CABG has been performed with reproducible success, but complications cause significant morbidity and mortality. Some complications may be secondary to cardiopulmonary bypass (CPB) and include neurological dysfunction and a systemic inflammatory response syndrome ending in vital organ damage. Although OPCAB on a beating heart is an attractive alternative to conventional CABG on CPB, it also has drawbacks.

TRATAMENTUL CONTEMPORAN AL ENDOCARDITEI INFECȚIOASE

Andrei Ureche, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Endocardita infecțioasă (EI) este o boală infecțioasă gravă, în care grefe septice localizate pe endoteliu valvular ori pe alte structuri cardiace normale sau patologice produc vegetații, care determină deteriorări structurale și funcționale locale și embolii sistemice [2,6,18,34,38,50,71,77].

Spectrul clinic al bolii este foarte larg și variază de la tabloul unei boli subacute, indolente și deteriorante (EI subacută) la cel al unei boli infecțioase explozive, acute sau supraacute (EI acută). Bolii îi sunt caracteristice febra, semnele periferice, deteriorările valvulare cardiace, emboliile arteriale, anemia, splenomegalia și hematuria. În EI acute manifestările periferice clasice apar rareori sau sunt absente. Distrugerile valvelor mitrale și aortice pot produce insuficiență mitrală sau aortică acută. Embolii și anevrisme micotice pot apărea la nivelul arterelor cerebrale sau periferice. Diagnosticul precoce și terapia promptă și agresivă antiinfecțioasă și chirurgicală au o importanță majoră pentru supraviețuirea bolnavilor.

Clasificare - EI este, de obicei, clasificată în:

- 1) acută;
- 2) subacută.

EI acute apar cel mai frecvent pe valve normale, au un tablou clinic sever și, fiind netratate, duc la deces în mai puțin de șase săptămâni.

EI subacute apar, de obicei, la bolnavii cu boli valvulare sau congenitale, au o evoluție clinică trenantă și, dacă nu sunt tratate, duc la deces în 3-12 luni.

În ultimii ani au apărut forme noi de EI produse de extinderea unor modalități terapeutice invazive [12,34,41].

În raport cu particularitățile etiopatogene și clinice, EI sunt clasificate în:

- 1) *endocardite pe valve native*;
- 2) *endocardite pe proteze valvulare*;
- 3) *endocardita toxicomanilor*;
- 4) *EI nosocomială*;

5) *EI legată cu proceduri și investigații invazive* (cateterism cardiac, hemodializa, implantare de ECS cu electrozi endocardiali, alimentarea parenterală ș.a.).

La cei protezați valvular EI poate fi:

- a) precoce, când apare în primele 60 de zile de la operație;
- b) tardivă, când apare după 60 de zile de la protezare.

Incidența - în țările europene se înregistrează anual aproximativ 18-26 de cazuri la 1 mln. de locuitori. EI apare la 0,3%-5,4% dintre bolnavii spitalizați (un caz la 1000 de internați), la 10-15% dintre bolnavii cu valvulopatii, la 0,5-6% dintre bolnavii cu proteze valvulare și la 0,9-3,9% dintre bolnavii cu alte proteze cardiovasculare [27,29,73,81].

Vârsta medie a apariției EI este cuprinsă între 48 și 64 de ani. Mai mult de 50% dintre bolnavii cu EI au vârste peste 50 de ani și 20-25% peste 60 de ani. Boala apare mai frecvent la bărbați decât la femei (1,5:1), diferențele fiind mai mari la vârstele înaintate (2,5:1). Cazuri de boală în copilărie se întâlnesc rar (25-30 de cazuri la 1 mln. de copii/an) [17,18,19].

Agentii infecțioși care determină EI sunt prezentați în *tabelul 1*. *Streptococcus viridans* și stafilococul produc peste 75% dintre EI. EI acută este cel mai frecvent produsă de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pyogenes* și *Haemophilus influenzae*, iar EI subacută de către *Streptococcus viridans* sau *Staphylococcus epidermidis* [14,16,26].

Agenții etiologici al EI

<i>Agent</i>	<i>%</i>
Streptococi	60 – 80
Streptococ viridans	30 – 40
Enterococi	5 – 18
Alții	15 – 25
Stafilococi	20 – 35
Coagulazo-pozitivi	10 – 27
Coagulazo-negativi	1 – 3
Bacili gramnegativi	1,5 – 13
Fungi	2 – 4
Alte bacterii	< 5
Infecții mixte	1 – 2
Hemoculturi negative	5 – 24

O parte din microorganismele implicate în etiopatogenia EI nu pot fi depistate cu metode bacteriologice obișnuite și necesită tehnici speciale pentru descoperirea lor (tab. 2).

Tabelul 2

Microorganismele posibil implicate în apariția “endocarditelor cu hemoculturi negative”, care necesită tehnici de evidențiere speciale

<i>Bacterii</i>	<i>Bacterii filamentoase (paraziți intracelulari grampozitivi)</i>
Bartonella spp	Actinorayces israelii
Brucella spp	Mycobacterium tuberculosis
Campylobacter fetus	Mycobacterium chelonnei
Corynebacterium spp	Mycobacterium fortuitum
Coxiella burnetti	Nocardia asteroides
HACEK group	Organisme nebacteriene
Legionella spp	Chlamydia spp
Listeria monocytogenes	Mycoplasma spp
Neisseria spp	Fungi
Bacterii anaerobe	Aspergillus spp
Anaerobiospirillum succiniproducens	Candida spp
Peptococcus spp	Curvularia geniculata
Veillonella dispar	Torulopsis
Fusobacterium necrophorum	Glabr

Factorii predispozanți. Aproape toate bolile cardiace pot favoriza apariția EI, mai ales, dacă defectele structurale produc turbulența fluxului sangvin. În EI pe valve native leziunii cardiace predispozante sunt identificate la 42-98% din cazuri, fiind reprezentate în majoritatea cazurilor de bolile valvulare reumatismale. Infecția se localizează cel mai frecvent la nivelul valvei mitrale (28-45%), urmată de localizările pe valvele aortice (32-36%) sau pe ambele valve (0-35%). Afectările valvei aortice cresc în frecvență, concomitent cu creșterea EI acute, și sunt dominante la bărbați (51% din cazuri). Regurgitățile valvulare sunt valvulopatiile cel mai frecvent implicate. Endocardita cordului drept se întâlnește rar, iar cea a valvei pulmonare și mai rar [32,42].

Bolile congenitale de cord (persistența canalului arterial, defectul septal ventricular, valve aortice bicuspidale, coarctarea de aortă, tetralogia Fallot și stenoza pulmonară) sunt responsabile de apariția

unei EI la 4-13% din cazuri. *Prolapsul de valvă mitrală* este implicat în apariția bolii în 2-19% (în medie 8%) din cazuri. El apare numai la bolnavii cu insuficiență mitrală sau care au valve rigide. Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă și hipertrofia asimetrică a septului intraventricular favorizează apariția EI.

Bolile cardiace degenerative (stenoza aortică calcificată, calcificarea inelului mitral, sindromul Marfan, tromboza intraventriculară postinfarct miocardic ș.a.) sunt incriminate în apariția EI la 30-40% dintre bolnavii care nu au leziuni cardiace cunoscute. Ele apar frecvent la vârste peste 60 de ani și afectează predominant valva aortică.

Chirurgia cardiacă predispozează la dezvoltarea EI. Incidența EI este de 3-6% la bolnavii protezați valvular și după intervențiile chirurgicale sub circulație extracorporală. În unele proceduri chirurgicale, cum sunt cele pentru tetralogia Fallot, atrezia tricuspidiană sau transpoziții de vase mari, riscul de apariție EI este mai înalt. EI nu apare după intervențiile de by-pass aortocoronarian.

Administrarea intravenoasă a drogurilor constituie un factor de risc major, implicat în apariția EI în 7-44% din cazuri. Folosirea cocainei reprezintă un risc adițional. Vârsta medie a bolnavilor cu EI indusă prin administrarea de droguri este cu mult mai mică decât a bolnavilor cu EI comunitară (31 vs 64 de ani). EI la toxicomani este cel mai frecvent localizată (46-92% din cazuri) la nivelul valvei tricuspide.

Existența unei boli cardiace favorizante nu se poate evidenția la 30-40% dintre EI [1,6,8,10].

Diagnosticul pozitiv al EI se bazează pe conceptul oslerian, potrivit căruia pentru apariția bolii sunt fundamentale patru aspecte etiopatogene: 1) boli predispozante (inclusiv administrarea i.v. de droguri); 2) bacteriemia persistentă; 3) fenomene vasculare și 4) manifestări patologice intracardiace active (incluzând și criteriile ecocardiografice).

Corelând semnele clinice cardiace și periferice cu rezultatele hemoculturilor repetate și cu aspectele ecocardiografice, diagnosticul de EI poate fi cert, definit, posibil sau respins pe baza criteriilor lui Duke (1994) (tab. 3, 4) [25,26,30].

Tabelul 3

Criteriile Duke

Diagnostic de certitudine

A. Criterii anatomico-patologice (material recoltat intraoperator sau la necropsie)

- Microorganisme: demonstrate prin culturi sau examen histologic într-o vegetație sau într-o vegetație care a embolizat sau într-un abces intracardiac
- Leziuni anatomice: vegetații sau abcese intracardiace confirmate histologic, în care se demonstrează endocardită activă

B. Criterii clinice

- 2 criterii majore
- 1 criteriu major și 3 criterii minore
- 5 criterii minore

Endocardita bacteriană posibilă

- Date sugestive de endocardită bacteriană care nu îndeplinesc nici criteriile de diagnostic cert nici pe cele de excludere

Endocardita bacteriană este exclusă

- Diagnostic alternativ ferm, care să explice simptomele
- Dispariția sindromului clinic sugestiv de endocardită, după tratament antibiotic administrat 4 zile sau mai puțin
- Lipsa dovezilor de endocardită bacteriană intraoperator sau la necropsie, după tratament antibiotic administrat 4 zile sau mai puțin

Definirea termenilor folosiți în criteriile Duke

Criterii majore**A. Hemoculturi pozitive**

a. Izolarea unui microorganism tipic pentru endocardita bacteriană subacută:

i. Streptococ viridans, Streptococcus bovis, grupul HACEK*

ii. Stafilococ auriu sau enterococ în condițiile unei infecții „comunitare”, în absența unui focar primar

b. Bacteriemie persistentă, definită ca:

i. două hemoculturi pozitive, recoltate la cel puțin 12 ore interval

ii. trei sau mai multe hemoculturi pozitive cu același microorganism, prima și ultima hemocultură fiind recoltate la cel puțin o oră interval

B. Dovezi de interesare a endocardului

a. Ecocardiografia

i. formațiuni intracardiace mobile, atașate de valve, inele valvulare sau cordaje, sau în calea jeturilor de regurgitare ori pe materiale iatrogene, în absența altei explicații anatomice

ii. abcese

iii. dezlipire parțială a unei proteze valvulare, demonstrată ca fiind nou-apărută

b. Suflu de regurgitare valvulară nou-apărut

Criterii minore

- Factori predispozanți: leziuni cardiace sau administrare de droguri intravenos

- Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$

- Fenomene vasculare: embolie arterială, infarct pulmonar septic, anevrism micotic, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway

- Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, puncte Roth, factor reumatoid

- Ecocardiografie sugestivă de endocardită bacteriană, dar fără să îndeplinească criteriile majore (formațiuni imobile, fenestrări valvulare noi, îngroșări valvulare nodulare)

- Bacteriologie: hemoculturi pozitive, care însă nu îndeplinesc criteriile majore enumerate mai sus** sau dovezi serologice de infecție activă cu microorganisme tipice pentru endocardita bacteriană

* Grupul HACER: Haemophilus spp., Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella spp și Kingella kingae.

** Nu se includ: hemocultură pozitivă unică cu stafilococ coagulazo-negativ; hemoculturi pozitive cu germeni care nu produc endocardită bacteriană

Diagnosticul de EI certă (definită) se afirmă pe baza aspectelor histologice și a culturilor pozitive din valvele, vegetațiile sau emboliile extirpate chirurgical sau necropsie. Diagnosticul poate fi stabilit și în baza unor criterii clinice majore:

a) hemoculturi pozitive și persistente cu un microorganism tipic EI;

b) evidențierea ecocardiografică a vegetațiilor, abceselor și a dehiscentei valvelor protetice;

c) regurgitări valvulare recente și minore: boli cardiace predispozante, febră, fenomene periferice și imunologice, evidențe microbiologice, care nu sunt nici tipice și nici persistente și aspecte ecocardiografice sugestive, care nu îndeplinesc condițiile criteriilor majore (masă fără mobilitate, fenestrări valvulare noi, îngroșări valvulare nodulare) (tab. 5) [20,21,22,28,30,40].

Tabelul 5

Ecocardiografia în endocardita infecțioasă pe valve native

	<i>Indicația</i>	<i>Clasa</i>
1.	Depistarea și caracterizarea leziunilor valvulare, severitatea lor hemodinamică și/sau evaluarea funcției ventriculare	I
2.	Detectarea vegetațiilor și caracterizarea leziunilor la pacienții cu cardiopatii congenitale la care se suspectează endocardită infecțioasă	I
3.	Detectarea anomaliilor asociate (abcese, șunturi)	I

4.	Studii de reevaluare în endocarditele complexe (ex.: microorganisme virulente, leziuni severe hemodinamic, interesarea valvei aortice, persistența febrei sau a bacteriemiei, modificări clinice sau deteriorare simptomatică)	I
5.	Evaluarea pacienților cu mare suspiciune clinică de endocardită cu hemoculturi negative	I
6.	Evaluarea unei bacteriemii fără sursa cunoscută	IIa
7.	Stratificarea riscului în endocardita diagnosticată cu certitudine	IIa
8.	Reevaluarea de rutină în endocardita bacteriană necomplicată în timpul tratamentului antibiotic	IIb
9.	Evaluarea febrei și a suflurilor inocente, fără dovezi de bacteriemie	III

Diagnosticul de EI definită se face când sunt prezente două criterii majore, un criteriu major și 3 minore sau 5 criterii minore. Afirmarea diagnosticului impune începerea tratamentului antibiotic.

EI a cordului drept se întâlnește rar (5% dintre EI) și evoluează, de obicei, sub forma endocarditei acute. Este produsă de infecții cu stafilococi (50% din cazuri), fungi, germeni gramnegativi și gonococi, care apar la toxicomani, după avorturi septice, infecții cutanate, prostatice și respiratorii sau după cateterizări centrale. Apariția endocarditei este favorizată de boli congenitale de cord cu șunt (tetralogie Fallot, defect septal ventricular), dar la un număr important de cazuri nu se constată existența unor modificări cardiace anterioare. Tabloul clinic este sever, în evoluție producându-se complicații embolice pulmonare (pneumonii acute necrozate; abcese pulmonare), cardiace (micro-abcese miocardice) și renale.

Starea septică domină tabloul clinic; sufluri sistolice în focarul tricuspidian sunt depistate numai la 1/3-1/5 din cazuri. Examenul ecografic facilitează diagnosticul, evidențiind prezența vegetațiilor tricuspidiene, care, de obicei, sunt mari, deseori cu diametru mai mare de 10 mm. Tratamentul antiinfecțios este adesea puțin eficient și se impune excizia chirurgicală a valvei tricuspide și protezare valvulară [14,24,51].

Complicații. EI poate determina variate complicații cardiace și extracardiace (*tab.6*). Multe dintre acestea sunt, mai degrabă, expresia manifestărilor multisistemice ale bolii decât complicații.

Tabelul 6

Complicațiile EI

Cardiace	Insuficiența cardiacă produsă de insuficiențe valvulare Recidive ale EI Abcese și rupturi miocardice Miocardite Tulburări de conducere Infarct miocardic Pericardită
Extracardiace	Embolii Aneurisme micotice Metastaze septice Tulburări ale sistemului nervos central Tulburări musculare, scheletale și cutanate Tulburări renale Fenomene imunologice

Tratamentul EI

Obiectivele tratamentului sunt:

1. Eradicarea infecției prin mijloace medicale (substanțe antimicrobiene active) și chirurgicale (eliminarea valvelor native sau a protezelor valvulare infectate).
2. Tratamentul complicațiilor.
3. Prevenirea infecțiilor.

Tratamentul antimicrobian trebuie început cât mai repede posibil, pentru a putea realiza sterilizarea vegetațiilor. Dacă tratamentul nu este eficace, apar multiplicări locale ale germenilor și recidive de EI. Administrarea intravenoasă este aproape unanim folosită pentru a asigura absorbția adecvată a antibioticului. Frecvența administrării depinde de germeni și de sensibilitatea acestora la antibiotice.

Administrarea orală nu trebuie să fie folosită în tratamentul EI, iar în situațiile în care suntem obligați să recurgem la aceasta, ar trebui de respectat cu strictețe ritmul de administrare pentru a nu fi omisă nici o priză.

Tratamentul antimicrobian va fi început cât mai rapid posibil. În EI cu evoluție acută, deoarece distracțiile valvulare și abcesele apar foarte rapid, tratamentul se va începe cu o întârziere nu mai mare de 2-3 ore, timp în care vor fi efectuate cel puțin 3 hemoculturi.

În EI cu o evoluție subacută, mai ales dacă bolnavilor li s-a efectuat un tratament antibiotic imediat anterior, începerea tratamentului poate fi întârziată cu 2-3 zile, în acest timp recoltându-se 2-3 hemoculturi zilnic [1,17,20].

Izolarea din hemoculturi a unor germeni infecțioși va orienta regimul terapeutic în raport cu sensibilitatea microbilor la antibiotice (*tab. 7*) [12].

Tabelul 7

Tratamentul antibiotic al endocarditei infecțioase pe valve native

<i>Agent etiologic</i>	<i>Antibiotic</i>	<i>Doza/24 ore</i>	<i>Interval de administrare</i>	<i>Calea de administrare</i>	<i>Durata (săpt.)</i>
1. Streptococ viridans sensibil la penicilină, streptococcus bovis, alți streptococi CMI penicilină ≤ 0,1 mg/ml (CMI – concentrația minimă inhibitoare)	A. Penicilină G	12-18 mln U	4 ore	i.v.	4
	B. Penicilină G + Gentamicină	12-18 mln U	4 ore	i.v.	2
		1 mg/kg	8 ore	i.v./i.m.	2
	D. Ceftriaxone	2 g	doză unică	i.v./i.m.	4
	E. Vancomicină	30 mg/kg	12 ore	i.v.	4
2. Streptococ viridans și streptococcus bovis relativ rezistenți la penicilină CMI penicilină = 0,1-0,5 mg/ml	A. Penicilină G + Gentamicină	18-24 mln U	4 ore	i.v.	4
		1 mg/kg	8 ore	i.v./i.m.	2
	B. Vancomicină	30 mg/kg (maxim 2 g/24 ore)	12 ore	i.v.	4
3. Enterococi	A. Penicilină G + Gentamicină sau Streptomicină	18-30 mln U	4 ore	i.v.	4-6
		1-1,5 mg/kg	8 ore	i.v./i.m.	4-6
		9,5 mg/kg	12 ore	i.v./i.m.	4-6
	B. Ampicilină + Gentamicină	12 g	4 ore	i.v.	4-6
		1-1,5 mg/kg	8 ore	i.v./i.m.	4-6
	C. Vancomicină + Gentamicină	30 mg/kg	12 ore	i.v.	4-6
	1-1,5 mg/kg	8 ore	i.v./i.m.	4-6	

4. Stafilococi sensibili la meticilină	A. Nafcilină sau Oxacilină + opțional Gentamicină	12 g 1 mg/kg	4 ore 8 ore	i.v. i.v./i.m.	6 3-5 zile
	B. Cefazolin + opțional Gentamicină	6 g 1 mg/kg	8 ore 8 ore	i.v. i.v./i.m.	6 3-5 zile
	C. Vancomicină	30 mg/kg	12 ore	i.v.	6
5. Stafilococi rezistenți la meticilină	A. Vancomicină	30 mg/kg	12 ore	i.v.	6
6. Grupul HACEK	A. Ceftriaxone	2 g	doză unică	i.v./i.m.	4
	B. Ampicilină + Gentamicină	12 g 1 mg/kg	4 ore 8 ore	i.v. i.v./i.m.	4 4
7. Hemoculturi negative	A. Ampicilină + Gentamicină	12 g 1 mg/kg	4 ore 8 ore	i.v. i.v./i.m.	4-6 4-6
	8. Pseudomonas aeruginosa	Ticarcicilină/ piperacilină + Tobramicină	Experiența clinică în cazul acestor agenți patogeni este limitată.		4 4
9. Enterobacteriacee (E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus)	Cefalosporine de generația III + Un aminoglicozid	Pentru stabilirea schemelor terapeutice adaptate fiecărui caz în parte este util a consulta datele din literatura de specialitate și un specialist în boli contagioase.		4 2	
	10. Fungi	Amfotericina B sau 5-Fluorocitosina			4 4

Indicații operatorii în EI

Indicațiile operatorii în endocardita infecțioasă cu afectarea aparatului valvular al cordului sunt determinate de:

- insuficiența cardiovasculară progresivă, instalată în urma deteriorării aparatului valvular (60-81%);
- infecțiile nederivate la o antibioticoterapie masivă (10-19%).

O importanță deosebită au și factorii predispozanți ce complică evoluția procesului infecțios și pot cauza complicații fatale în debutul bolii:

- embolii arteriale periferice repetate;
- vegetații flotante în orificiile atrioventriculare;
- disfuncția cuspelor valvulare;
- răspândirea infecției în afara inelelor fibrozate;
- endocardită micotică.

Înlocuirea valvulelor este importantă în cazul în care terapia antimicrobiană nu este eficientă și hemoculturile rămân pozitive, când sunt prezente abcese miocardice sau ale inelelor valvulare (tab. 8) [30].

Indicații absolute	Insuficiența cardiacă moderată sau severă dată de disfuncții valvulare Proteze instabile Infecții necontrolate în urma unei antibioterapii optimale Absența unei terapii eficiente (EI date de fungi, Brucella) Pseudomonas aeruginosa (valve aortice sau mitrale) EVP cu stafilococ și complicații intracardiace Recădere după o terapie optimală Embolii semnificative
Indicații relative	Extinderea infecțiilor perivalvulare, fistule intracardiace Endocardita pe valve native cu stafilococ Recăderi ale EI pe valve native după o terapie optimală EI cu hemoculturi negative sau EVP cu febră peste 10 zile Vegetații hipermobile mai mari de 10 mm, cu/sau fără embolii arteriale EI produse de enterococci rezistenți la antibiotice

Indicațiile tratamentului chirurgical în EI

În EI cu localizare pe valvele tricuspide produse de fungi sau bacili gramnegativi rezistenți la tratament se recomandă înlocuirea valvei sau rezecția vegetațiilor și valvuloplastie. În mod ideal tratamentul chirurgical trebuie să fie efectuat după o terapie antibacteriană intensivă și adecvată situației clinice sau germenului bacterian izolat [30].

Tratamentul chirurgical al EI

Operația urmărește scopuri bine determinate în funcție de caracterul afecțiunilor infecțioase. De cele mai multe ori se recurge la:

I. Asanarea focarelor de infecție de pe suprafața cordului, ce prevede înlăturarea vegetațiilor, drenarea abceselor paraanulare, excizia cât mai radical posibilă a țesuturilor afectate, extragerea corpurilor străine purtători de infecție (electrod miocardial, cateter, valve artificiale, inele de suport etc.), prelucrarea antisepctică locală. Materialul intraoperator înlăturat se examinează obligator bacteriologic și morfologic.

II. Restabilirea competenței aparatului valvular. Aceasta se realizează prin:

1. Substituire cu o proteză mecanică ori biologică.

Ultima este preferabilă în afectarea infecțioasă cu distrucția bulbului aortic și în poziția anatomică tricuspidiană.

2. Efectuarea tehnicilor plastice reconstructive:

- Suturarea orificiilor perforative în cuspele valvulare.
- Rezecții de cuspe cu suturarea marginilor libere.
- Substituirea defectelor de cuspe cu materiale biologice (pericard autolog, xenopericard, homogrefe).
- Cordoplastia în ruptură de cordaje, translocarea lor.
- Comisuroplastia, anuloplastia circulară ori prin bicuspidalizare, formarea triplului orificiu după Alfieri.

Aceste operații dau posibilitate de a înlătura radical focarele de infecție și de a restaura aparatul valvular cu indici hemodinamici buni. Rămâne pericolul recurenței infecțioase, care deseori determină dehiscența suturilor aplicate, cu recidiva insuficienței valvulare. Letalitatea în urma reoperațiilor, după datele multor autori, este înaltă, de aceea argumentele pro- și contra în cea ce privește efectuarea acestor operații sunt discutabile.

Una din direcțiile noi care își capătă afirmare în corecția acestor patologii este utilizarea homogrefelor autologe, ca material de protezare și plastie valvulară. Aceasta experiență încă nu s-a afirmat și numai rezultatele de lungă durată pot confirma eficacitatea operațiilor.

3. Excizia totală a valvei în poziția tricuspidiană, fără protezarea ei.

Valvectomy poate fi tolerată bine de unii pacienți, deși în controversă unii autori menționează o dependență de tratament medicamentos insistent la 40-50% din ei în urma alterării contractilității VD. O parte din acești pacienți au necesitat protezare de valvă tricuspidiană în perioada de lungă durată.

4. Închiderea comunicărilor patologice între camerele cordului.

Corecția chirurgicală urmărește suturarea ori plastia perforațiilor spontane a continuității aortice ori a septului interatrial (intraventricular) [2,7,8,19,27,32, 41,47,80,86].

Evidența în perioada de lungă durată

Există o serie de criterii ale EI tratate, dacă se constată că timp de 2 luni fără tratament antibacterian sunt prezente următoarele semne clinice:

- lipsa simptomelor clinice de EI;
- temperatura corporală normală monitorizată la 2-3 ore;
- indici normali ai formulei leucocitare și VSH;
- hemoculturi sterile.

Una dintre cele mai importante complicații în perioada de lungă durată este endocardita de proteză valvulară. În context clinic, ce caracterizează recurența EI, prezența hemoculturilor pozitive, o importanță majoră are apariția semnelor de instabilitate a protezelor valvulare implantate, cu disfuncție ori dehiscentă progresivă constatată ecocardiografic (*tab. 9*) [30].

Tabelul 9

Ecocardiografia în endocardita infecțioasă pe proteze valvulare

	<i>Indicația</i>	<i>Clasa</i>
1.	Depistarea și caracterizarea leziunilor valvulare, severitatea lor hemodinamică și/sau evaluarea funcției ventriculare	I
2.	Detectarea anomaliilor asociate (abcese, șunturi)	I
3.	Studii de reevaluare în endocarditele complexe (ex.: microorganisme virulente, leziuni severe hemodinamic, interesarea valvei aortice, persistența febrei sau a bacteriemiei, modificări clinice sau deteriorare simptomatică)	I
4.	Evaluarea suspiciunii de endocardită cu hemoculturi negative	I
5.	Evaluarea unei bacteriemii fără sursa cunoscută	I
6.	Evaluarea unei stări febrile prelungite fără dovezi de bacteriemie sau de apariție de noi sufluri	IIa
7.	Reevaluarea de rutină în endocardita necomplicată în timpul tratamentului antibiotic	IIb
8.	Evaluarea unei stări febrile trecătoare fără dovezi de bacteriemie sau apariție de sufluri noi	III

Înlocuirea protezelor valvulare se recomandă și în endocarditele produse de stafilococi în perioada precoce postoperatorie, constatarea semnelor de fistule paraprotetice, ale abceselor anulare, comunicărilor patologice intracardiace (*tab.10*) [30].

Tabelul 10

Tratamentul chirurgical în endocardita pe proteze valvulare *

	<i>Indicația</i>	<i>Clasa</i>
1.	Endocardită precoce postoperatorie (primele două luni după operație)	I
2.	Insuficiență cardiacă cu disfuncție de proteză	I
3.	Endocardită cu fungi	I
4.	Endocardită stafilococică ce nu răspunde la tratamentul antibiotic	I
5.	Semne de leak paravalvular, abcese anulare sau aortice, anevrisme adevărate sau false aortice sau de sinusuri Valsava, fistule, tulburări de conducere nouapărute	I
6.	Infecții cu germeni gram-negativi sau cu microorganisme ce răspund slab la tratamentul antibiotic	I

7.	Bacteriemie persistentă după perioadă prelungită (7-10 zile) de tratament antibiotic corect, în absența unei cauze extracardiace de bacteriemie	IIa
8.	Embolii periferice recurente în pofida tratamentului	IIa
9.	Vegetații de orice dimensiune pe/sau lângă proteză	IIb

* Criteriile exclud alograftul sau autograftul mitral sau aortic.

Profilaxia EI se impune datorită morbidității, mortalității și costurilor ridicate ale tratamentului bolii constituite.

Infecțiile endoteliilor valvulare sau ale altor structuri cardiace apar ca urmare a bacteriemiiilor cu germeni, care colonizează mucoasele orofaringiene, respiratorii, genitourinare, gastrointestinale și tegumentele. Localizarea cardiacă a infecțiilor este favorizată de existența unor boli cardiace câștigate sau congenitale și de tulburările hemodinamice care produc leziuni endoteliale.

Riscul apariției EI depinde de tipul de afectări cardiace și de condițiile clinice care produc bacteriemii de durată variată. Afecțiunile cardiace care se asociază cu EI au grade de risc variabil și au fost împărțite convențional în categorii cu risc înalt (mare), risc mediu și risc foarte scăzut sau neglijabil (*tab. 11*). Afecțiunile cardiace cu risc foarte scăzut sau cu risc neglijabil nu sunt recomandate în profilaxia EI spre deosebire de primele două grupe de risc [43,62].

Tabelul 11

Riscul relativ de EI asociat cu afectarea cardiacă preexistentă

Categorii cu risc mare	Proteze ale valvelor cardiace Endocardită infecțioasă în antecedente Cardiopatii congenitale cianogene Stenoză și/sau insuficiență aortică Insuficiență mitrală sau boală mitrală Defect septal ventricular Coarctăție de aortă Șunturi sistemic-pulmonare chirurgicale Leziuni intracardiace rezolvate chirurgical cu anomalii hemodinamice reziduale
Categorii de risc mediu	Prolaps de valvă mitrală cu regurgitație sau foițe valvulare îngroșate Stenoză mitrală pură Stenoză tricuspidiană Stenoză pulmonară Hipertrofie septală asimetrică Boli degenerative valvulare la vârstnici
Categorii de risc foarte scăzut sau de risc neglijabil (profilaxie nerecomandată)	Prolaps de valvă mitrală fără regurgitare valvulară Defect septal atrial izolat (secundum) By pass aortocoronarian Stimulator cardiac, defibrilator implantabil Reumatism articular acut în antecedente, fără leziuni valvulare.

Procedurile medicale, pentru care se ia în considerare profilaxia EI, sunt foarte diverse (*tab. 12*). Prima categorie produce foarte frecvent bacteriemii tranzitorii și risc de EI, la persoanele cardiopate cu risc înalt sau mediu de boală; în această situație, în raport cu posibilia germeni patogeni implicați, se recomandă o profilaxie antibiotică specifică. A doua categorie de proceduri medicale nu are risc de bacteriemie semnificativă și, ca urmare, efectuarea acestora la persoanele cardiopate nu impune recomandarea profilaxiei endocarditei [30,62].

**Proceduri pentru care se ia în considerare profilaxia endocarditei infecțioase
(după AHA, 1997)**

Profilaxie recomandată	Proceduri dentare cunoscute, care produc sângerare gingivală sau mucoasă Tonsilectomie sau adenectomie Chirurgie gastrointestinală sau pe căile respiratorii superioare Bronhoscopie cu bronhoscop rigid Scleroterapie pentru varice esofagiene Dilatații esofagiene Colangiografie retrogradă endoscopică (cu obstrucție biliară) Chirurgia căilor biliare Cistoscopie, dilatații uretrale Cateterizare uretrală (dacă este prezentă infecția urinară) Chirurgie urologică, inclusiv a prostatei Infecția și drenajul unui țesut infectat
Profilaxie nerecomandată	Proceduri dentare care nu produc sângerare Infecții intraorale sau anestezie locală Inserție de tub timpanostomic Bronhoscopie cu bronhoscop flexibil, cu/sau fără biopsie Ecocardiografie transesofagiană Cateterism cardiac, angioplastie coronară Implantare de stimulator cardiac, defibrilator sau stent Operație cezariană Circumcizie în absența infecției: cateterizare ureterală, naștere pe cale vaginală necomplicată, avort terapeutic, proceduri de sterilizare, laparoscopie

Profilaxia EI, deși standardizată, trebuie să fie și individualizată, alegându-se metoda de profilaxie, în primul rând, în raport cu tipul de procedură sau de intervenție medicală de efectuat și implicit cu tipul de germen, care realizează bacteriemie. Identificarea căilor de intrare a germenilor nu este realizabilă decât la mai puțin de 25% din cazuri, ceea ce limitează mult eficiența terapiei profilactice corespunzătoare.

Regimurile terapeutice profilactice folosesc, în general, antibiotice recomandate pentru tratamentul curativ al EI, în condițiile etiologice precizate.

Regimurile terapeutice indicate pentru procedurile dentare, orale, pe tractul respirator sau esofagiene, sunt sintetizate în *tabelul 13* (după AHA, 1997) [52].

Tabelul 13

Regimuri profilactice pentru proceduri dentare, orale, respiratorii sau esofagiene

<i>Situație</i>	<i>Antibiotic</i>	<i>Regim terapeutic</i>
Profilaxie generală standard	Amoxicilină	Adulți: 2 g oral Copii: 50 mg/kgc oral Cu 1 oră înaintea procedurii
Cale orală indisponibilă	Ampicilină	Adulți: 2 g i.m. sau i.v. Copii: 50 mg/kgc i.m. sau i.v. Cu 30 min. înaintea procedurii
Alergie la penicilină	Clindamicina sau Cefalexin/ Cefadroxil sau Azitromicin/ Claritromicin	Adulți: 600 mg oral; Copii 20 mg/kgc oral Adult: 2 g oral Copii 50 mg/kgc oral Adulți: 500 mg oral Copii: 25 mg/kgc oral Cu 1 oră înaintea procedurii

Alergie la penicilină și cale orală indisponibilă	Clindamicină sau Cefazolin	Adulți: 600 mg i.v. Copii 20 mg/kgc i.v. Adulți: 1 g i.m. sau i.v. Copii: 25 mg/kgc i.m. sau i.v. Cu 30 min. înainte procedurii
---	----------------------------------	---

Pentru profilaxia EI în condițiile unor proceduri genitourinare și gastrointestinale, regimurile profilactice sunt diferite și țin seama de categoria de risc în care se încadrează pacienții cardiaci (tab. 14)(după AHA, 1997) [52].

Tabelul 14

**Regimuri profilactice pentru proceduri urogenitale și gastrointestinale
(exclusiv esofagiene)**

<i>Situație</i>	<i>Antibiotic</i>	<i>Regim terapeutic</i>
Pacienți cu risc crescut	Ampicilină + Gentamicină	Adulți: Ampicilină 2 g i.m. sau i.v. + Gentamicină 1,5 mg/kgc (fără a depăși 120 mg) cu 30 min. înainte procedurii. La 6 ore după procedură ampicilină 1 g i.m. sau i.v. ori amoxicilină 1 g oral Copii: Ampicilină 50 mg/kgc i.m. sau i.v. (fără a depăși 2 g) + Gentamicină 1,5 mg/kgc cu 30 min. înainte procedurii. La 6 ore după procedură Ampicilină 25 mg/kgc i.m. sau i.v. sau Amoxicilină 25 mg/kgc oral.
Pacienți cu risc crescut alergici la ampicilină / amoxicilină	Vancomicină + Gentamicină	Adulți: Vancomicină 1 g i.v. în 1-2 ore + Gentamicină 2,5 mg/kgc (fără a depăși 120 mg); cu 30 min. înainte procedurii Copii: Vancomicină 20 mg/kgc i.v. în 1-2 ore + Gentamicină 1,5 mg/kgc; cu 30 min. înainte procedurii
Pacienți cu risc moderat	Amoxicilină sau Ampicilină	Adulți: Amoxicilină 2 g oral 1 oră înainte procedurii, sau Ampicilină 2 g i.m. sau i.v. 30 min. înainte procedurii Copii: Amoxicilină 50 mg/kgc oral 1 oră înainte procedurii sau Ampicilină 50 mg/kgc i.m. sau i.v. 30 min. înainte procedurii
Pacienți cu risc moderat alergici la ampicilină / amoxicilină	Vancomicină	Adulți: Vancomicină 1 g i.v. în 1-2 ore terminat cu 30 min. înainte de procedură Copii: Vancomicină 20 mg/kgc i.v. în 1-2 ore; terminat cu 30 min. înainte de procedură.

În intervențiile chirurgicale pe cord se recomandă măsuri speciale pentru prevenirea infecțiilor cu stafilococ, administrându-se i.v. cefazolin 2 g și gentamicină 1,5 mg/kg imediat înainte operațiilor și la 8 și 16 ore după acestea [52].

Măsurile locale de prevenire pot fi eficiente, în special, în intervențiile locale care limitează riscul bacteriemiei. Aplicații antiseptice locale, cum sunt spălăturile bucale cu soluții iodate și irigațiile sulcurilor dentare cu soluție de gliceroliodat, pot reduce de 2-4 ori frecvența bacteriemiei cu streptococcus viridans. Deși nu s-a demonstrat că previn cu certitudine EI, măsurile antiseptice locale pot fi un adjuvant util în profilaxia EI.

Cu toate că administrarea antibioticelor este eficientă în prevenirea EI la aproximativ 40-50% din cazuri, complianța terapeutică atât a bolnavilor, cât și a medicilor practicieni este mică, în final, programele profilactice previn apariția EI numai la 10% de cazuri. Cu toate acestea, profilaxia cu antibiotice reprezintă un deziderat, în special, la bolnavii cu risc de apariție a bolii, deoarece EI are morbiditate și mortalitate importante.

Incidența EI poate fi semnificativ redusă prin corecția chirurgicală totală a unor leziuni congenitale, care în caz contrar predispun pacienții la EI, cum ar fi persistența canalului arterial, defectul septal ventricular, stenoza pulmonară și tetralogia Fallot. Pacienții cu leziuni congenitale persistente

și cei cu boală cardiacă valvulară dobândită, care rămân cu risc pentru EI, ar trebui instruiți în legătură cu riscurile lor pentru endocardită și potențialele beneficii ale profilaxiei antibiotice [23].

Bibliografie selectivă

1. Abe T., Tsukamoto M., Komatsu S., *Surgical treatment of active infective endocarditis - early and late results of active native and prosthetic valve endocarditis*. Jpn. Circ. J., 1996, vol. 57, №11, p. 1080-1088.
2. Acar J, Michel PL, Varenne O, Michaud P, Rafik T., *Surgical treatment of infective endocarditis*. Eur Heart J., 1995;16(suppl B):94 –98.
3. Akins E.W., Limacher M., Slone R.M., Hill J.A., *Evaluation of an aortic annular pseudoaneurysm by MRI: comparison with echocardiography, angiography and surgery*. Car-diovasc. Intervent. Radiol., 1987, vol. 10, №4, p. 188-193.
4. Antunes M.J., Sanches M.F., Fernandes L.E., *Antibiotic prophylaxis and prosthetic valve endocarditis*. J. Heart Valve Dis., 1992, vol. 1, № 2, p. 201-205.
5. Aranki S.F., Santini F., Adams D.H. et al., *Aortic valve endocarditis: determinants of early survival and late morbidity*. Circulation, 1994, vol. 90, № 5, p. 175-182.
6. Arbulu A & Asfaw I. *Management of infective endocarditis: 17 years' experience*. Ann Thorac Surg., 1987, 43:144-149.
7. Arena V., Gerometta P.S., Pompilio G. et al., *Preoperative management and surgical therapy in complicated acute infective endocarditis: A 5-year experience*. Cardiovasc. Surg., 1998, vol. 1, № 4, p. 419-425.
8. Arvay A., Lengyel M., *Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis*. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2:340, 1988.
9. Baddour L.M., *Longterm suppressive therapy for Candida parapsilosis-induced prosthetic valve endocarditis*. Mayo Clin. Proc., 1995, vol. 70, № 8, p. 773-775.
10. Bansal R.C., *Infective endocarditis*. Med Clin North Am., 1995; 79:1205–1240.
11. Blumberg E.A., Karalis D.A., Wahl J.M., *Endocarditis - associated paravalvular abscesses. Do clinical parametrs predict the presence of abscess?* Chest., 1995, vol. 107, № 4, p. 898 - 903.
12. Braunwald, Heart Disease, *A textbook of cardiovascular medicine*. Saunders, 1997, p. 1090-1093
13. Carpenter J.L. *“Perivalvular extension of infection in patients with infections endocarditis*. Rev. Infect. Dis. 1991, Vol. 13, № 1, p. 127-138.
14. Cecchi E., Parrini I., Chinaglia A., *New diagnostic criteria for infective endocarditis*. Eur. Heart J., 1997, vol. 18, № 7, p. 1149-1156.
15. Chastre J., Trouillet J.L., *Early infective endocarditis on prosthetic valves*. Eur. Heart J., 1995, vol. 16, Suppl. B, p. 32-38.
16. Choo P.W., Gantz N.M., Anderson C., Maguire J.H., *Salmonella prosthetic valve endocarditis*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 1992, vol. 15, № 3, p. 273-276.
17. Ciubotaru A., Manolache Gh., Borș P., *La chirurgie de l`endocardite valvulaire infectieuse tardive*. V Congres de l`entene medicale mediterraneanne et XXII semaene medicale Balcanique, Constanța, Romania, 1992, p 14.
18. Ciubotaru A. Repin O. Corcea V., *Endocardita bacteriană în cardiopatiile congenitale*. Parteneriat în sanatatea publica. Conferința practico-științifică Moldo-Americană. 18-22 Mai 1998, Chișinău, dep. Cardiologie, p. 19-20.
19. Colombo T., Lanfranchi M., Passini L. *Active infective endocarditis: surgical approach*. Eur. J. Cardio-thorac. Surg., 1998, vol. 8, № 1, p. 15-24.
20. Daniel W.G., Mugge A., Grote J., Nonnast-Daniel B., *Evaluation of endocarditis and its complicatiens by biplane and multiplane transesophageal echocardiography*. Am. J. Car-diac Imaging., 1995, vol. 9, № 2, p. 100-105.
21. Daniel W.G., Schroeder E., Mugge A., Lichtlen P.R., *Transesophageal echocardiography in infective endocarditis*. Am. J. Cardiac Imaging., 1988, vol. 2, № 2, p. 78-85.
22. De Castro S., d`Amati G., Cartoni D., *Valvular perforation in leftsided infective endocarditis:*

a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am. Heart J.*, 1997, vol. 134, № 4, p. 656-664.

23. DeGevigney G., Pop C., Delahaye J., *The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures.* *Eur Heart J.*, 16 (Suppl. B): 7, 1995.

24. DiNubile M.J., *Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in injection drug users.* *Ann Intern Med.*, 1994; 121:873–876.

25. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K., *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings.* *Am J Med.*, 1994, 96: 200-222.

26. Durack D.T., Beeson P.B., *Experimental bacterial endocarditis, I: colonization of a sterile vegetation.* *Br J Exp. Pathol.*, 1972; 53:44–49.

27. Fink A.M., *Endocarditis – after valve replacement surgery,* *AJN.* Febr. 2006, vol. 106, N 2.

28. Fowler N.O., *Diagnosis of heart disease,* New York: Springer-Verlag, 1991, 429 p.

29. Francioli P.B., *Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis.* *Infect Dis Clin North Am.*, 1993; 7:97–115.

30. *Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease).* *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.

31. Haydock D., Barratt-Boyes B., Kirklin J.W., Blackstone E., *Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients: a comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses.* *J Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992; 103:130–139.

32. Hendren W.G., Morris A.S., Rosenkranz E.R. et al., *Mitral valve repair for bacterial endocarditis.* *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1992; 103:124–128; discussion 128–129.

33. Horstkotte D., Bodhar E., *Infective endocarditis,* London: ICR, 1990, 365 p.

34. Hosenpud J.D., Greenberg B.H., *The preoperative evaluation in patients with endocarditis.* *Chest.*, 1993, vol. 84, № 6, p. 690-694.

35. Job F.P., France S., Lether H. et al., *Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assesment of active infective endocarditis.* *Am. J. Cardiol.*, 1995, vol. 75, № 15, p. 1033-1037.

36. Karchmer A.W., Gibbons G.W., *Infections of prosthetics heart valves and vascular grafts.* 2nd ed. Washington D.C., American Society of Microbiology, 1994, p. 213.

37. Kaye D., *Changing pattern of infective endocarditis.* *Am. J. Med.*, 1985, vol. 78, № 6, p. 157-162.

38. Kaye D., *Treatment of infective endocarditis.* *Ann Intern Med.*, 1996; 124: 606–608.

39. MacMahon, Roberts S.W., *Mitral valve prolaps and infective endocarditis.* *Am. Heart J.* 113:1291, 1987.

40. Manolache Gh., Moscalu V., Ciubotaru A., *Experiența de 5 ani în tratamentul chirurgical a endocarditei infecțioase.* Conferința practico științifică Moldo-Americană Parteneriat în sănătatea publică. Chișinău, 1996, p.VI, p. 10-11

41. Mestres Carlos-Alberto, Miro Jose Maria., *The surgical treatment of infective endocarditis: An overview.* *IJTCVS.*2006; 22: 28–35

42. McGiffin D.C., Galbraith A.J., McLachlan G.J., *Aortic valve infection.* *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, vol. 104, № 2, p. 511-520.

43. Millaire A., Leroy O., Gaday V., *Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis.* *Eur. Heart J.*, 1997, vol. 18, № 4, p. 677-684.

44. Moller J.H., Taubert K.A., Allen H.D., Clark E.B., Lauer R.M., *Cardiovascular health and disease in children: current status. A special writing group from the Task Force on Children and Youth, American Heart Association.* *Circulation*, 1994; 89:923–930.

45. Moscalu V., Manolache Gh., Ciubotaru A., *Tratamentul chirurgical al endocarditei de proteză valvulară. Actualități indidiagnosticul și tratamentul bolilor cardiovasculare.* Materialele conferinței a II științifică a cardiologilor. 11-12 octombrie, 1996, Chișinău, p. 130.

46. Muehrcke D.D., *Fungal Prosthetic valve endocarditis.* *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, vol. 7, № 1, p. 20.

47. Mullany C.J., McIsaacs A.I., Rowe M.H. & Hale G.S., *The surgical treatment of infective endocarditis*. World J Surg., 1989, 13:132-136.
48. Mullany C.J., Chua G.L., Schaff H.V., *Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis*. Mayo Clin. Proc., 1995, vol. 70, №6, p. 517-525.
49. Mylonakis E., Calderwood S.B., *Infective endocarditis in adults*. N Engl. J. Med., 2001; 345(18): 1318-30.
50. Nanda N.C., Cooper J.W., Mahan E.F. et al., *Echocardiographic assesment of prosthetic valves*. Circulation, 1991, Vol. 84, Suppl. II, p. 228.
51. Nunley D.L., Perlman P.E., *Endocarditis: changing trends in epidemiology, clinical and microbiologic spectrum*. Postgrad. Med., 1993; 93:235–238.
52. *Prevention of Bacterial Endocarditis*. Recommendations by the American Heart Association. Circulation, 1997; 96: 1794-1801.
53. Pesanti E.L., Smith I.M., *Infective endocarditis with negative blood cultures:an analysis of 52 cases*. Am J Med., 1979; 66:43–50.
54. Petrou M., Wong K., Albertucci M., Brecker S.J., Yacoub M.H., *Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis*. Circulation, 1994; 90:II-198 –II-204.
55. Rubinstein E., Lang R., *Fungal endocarditis*. Eur Heart J, 1995; 16(suppl B): 84–89
56. Seward J.B., Khanderia B.K., Oh J.K., *Critical appraisal of transesophageal echocardiography: limitations, pitfalls and complications*. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1992, vol. 5, № 2, p. 288-305.
57. Stull T.L., LiPuma J.J. *Endocarditis in children*. In Kaye D (e.d): Infective endocarditis. 2nd ed. NY, Raven Press, 1992, p. 313.
58. Sweeney M.S., Reul G.J., Cooley D.A., et al., *Comparison of bioprosthetic and mechanical valve replacement for active endocarditis*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1985; 90:676–680.
59. Terpenning M.S., Buggy B.P., Kaufman C.A., *Infective endocarditis: Clinical features in young and elderly patients*. Am. J. Med., 83:626, 1987.
60. Tribouilloy C., Shen W. F., Leborgne L., *Comparative value of Doppler echocardiography and cardiac catheterization for management decision-making in patients with left-sided valvular regurgitation*. Eur. Heart J., 1996, vol. 17, № 2, p. 272-280.
61. Van der Meer J.T., Thompson J., Valkenburg H.A., Michel M.F., *Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands*. Arch. Intern. Med., 1992, vol. 152, № 9, p. 1863-1868.
62. Van der Meer J.T., Thompson J., *Awareness of need and actual use of prophylaxis: Lack of patient compliance in the prevention of bacterial endocarditis*. J. Antimicrob. Chemother., 29:187, 1992.
63. Van Scoy RE., *Culture-negative endocarditis*. Mayo Clin Proc 1982; 57:149–154.
64. Verheul H.A., van den Brink RBA, van Vreeland T, Moulijn A.C., Duren D.R. & Dunning A.J., *Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period*. Am J Cardiol, 1993, 72: 682-687.
65. Zamorano J., Wallbridge D.R., Ge J., *Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodinamics*. Eur. Heart J., 1997, vol. 18, № 2, p. 330-339.
66. Yu V.L., Fang G.D., Keys T.F. et al., *Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only*. Ann Thorac Surg., 1994; 58:1073–1077.
67. Wilson W.R., Karchmer A.W., Dajani A.S., et al., *Antibiotic treatment of adultswith infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms*. American Heart Association. JAMA, 1995; 274:1706 –1713.
68. Барт Б.Я., Пашкова Т.Л., *Клиника, диагностика и лечение первичного подострого инфекционного эндокардита в современных условиях // Кардиология*, 1986, Т. 26, № 10, с. 115-119.
69. Белов Б.С., *Ревматология*, 1997; 5 (15): 966-9.
70. Гуревич М.А., Тазина С.Я., *Особенности современного инфекционного эндокардита*.

<http://www.rmj.ru/rmj/t6/n16/1.htm> РМЖ, Том 6 № 16, 1998, *Особенности современного инфекционного эндокардита.*

71. Голочевская В.С., *Трудности диагностики подострого инфекционного эндокардита* // Клиническая медицина, 1991, № 6, с. 108-113.

72. Дземешкевич С.Л., Иванов В.А., Шевелев И.И., *Новые методические подходы к хирургии инфекционного протезного эндокардита.* Второй Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. и сообщ. СПб., 1993, ч. 1, с. 45-46.

73. Манолаке Г., Москалу В., Чуботару А., *Хирургическое лечение клапанного инфекционного эндокардита.* III Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, Москва, 1996, с. 38.

74. Матвеев С.А., *Хирургическое лечение абсцессов сердца.* Автореф. дис. доктора мед. наук. СПб., 1994, 33 с.

75. Маслянюк О.В., *Роль эхокардиографии в комплексной диагностике и определении тактики хирургического лечения инфекционного эндокардита.* Автореф. дис. кандидата мед. наук. СПб., 1999, 22 с.

76. Николаевский Е.Н. Ремедиум-Поволжье, *Инфекционный эндокардит: современная клиническая картина* // Кардиология (Журнал для практикующих врачей), 2004; 10:23-7

77. Савельев В.С., *Проблема ангиогенного сепсиса в сердечно-сосудистой хирургии.* Гр. хирургия, № 1, 1988, с. 8-12.

78. Траянова Т.Г., *Особенности инфекционного эндокардита у наркоманов* // Журнал Топ Медицина, № 4, 1998.

79. Фарулова И.Ю., Фаминский Д.О., Соболева Н.Н., Иваницкий А.В., *Возможности чреспищеводной эхокардиографии в оценке функции механических протезов в митральной позиции* // Грудная хирургия, 1995, № 4, с. 43-47.

80. Шевченко Ю.Л., *Хирургическое лечение инфекционного эндокардита.* СПб.: Наука, 1995, 230 с.

81. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Халак Н.И., *Абсцессы сердца: причины и диагностика.* Кардиология, 1993, № 2, с. 91-95.

82. Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г., *Инфекционный эндокардит правых камер сердца.* СПб., Наука, 1996, 170 с.

83. Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г., Черепанин И.М., Прокофьев А.В., Пырьев В.Б., Маслянюк О.В., *Современные возможности и роль эхокардиографии в диагностике инфекционного эндокардита* // Вестник хирургии, 1998, № 4, с. 17-23.

84. Шевченко Ю.Л., Черепанин И.М., Прокофьев А.В., Маслянюк О.В., *Роль эхокардиографии в комплексной диагностике инфекционного эндокардита.* Вестник хирургии, 1997, № 3, с. 97-100.

85. Шумаков В.И., Семеновский М.Л., Мякишев В.Б. и др., *Реоперации после имплантации искусственных клапанов сердца.* Второй Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. и сообщ. СПб., 1993, ч.1, с. 44.

86. Цукерман Г.И., Скопин И.И. и др., *Реконструктивные вмешательства на трикуспидальном клапане при активном септическом эндокардите* // Грудн. и сердечно-сосудистая хирургия, 1993, 5, с. 53-57.

Rezumat

Deși în tratamentul chirurgical și antibacterian, au fost obținute rezultate considerabile incidența endocarditei infecțioase rămâne a fi în creștere. Evoluția progresivă a rezistenței antibacteriale înaintea cerințe noi în tratamentul acestei patologii severe. Recomandările, din această lucrare sunt bazate pe standarde internaționale de ultima oră și pot fi aplicate de medici în diagnosticarea, tratamentul medicamentos și chirurgical al endocarditei infecțioase.

Summary

Despite advances in medical, surgical, and critical care interventions, infective endocarditis remains a disease that is associated with considerable morbidity and mortality. The continuing evolution of antimicrobial resistance among common pathogens that cause infective endocarditis creates additional therapeutic issues for

physicians to manage in this potentially life-threatening illness.

The recommendations outlined in this work, based on the last updates, should assist physicians in all aspects of patient care in the diagnosis, medical and surgical treatment, and follow-up of infective endocarditis, as well as management of associated complications.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ A PĂRȚILOR DREPTE ALE CORDULUI

Vitalie Moscalu, dr. în medicină, **Gheorghe Manolache**, dr. în medicină, **Oleg Repin**, dr. în medicină, **Andrei Ureche**, **Liviu Maniuc**, **Vasile Corcea**, **Oxana Malîga**, **Anatol Ciubotaru**, dr. h. în medicină,
IMSP Centrul de Chirurgie al Inimii

Endocardita valvei tricuspidiene este relatată în creștere și ocupă 14 % din numărul total de pacienți cu endocardită infecțioasă. Spre deosebire de endocardita părților stângi ale cordului, endocardita părților drepte deseori implică în procesul inflamator valva tricuspidiană, inițial normală [6, 9, 13, 18]. Infecția este cauzată de microorganisme neobișnuite și foarte virulente, *Stafilococul aureus* fiind cel mai răspândit germene [22].

Incidența endocarditei de valvă tricuspidiană este în creștere dramatică. În articolele de sinteză prezentate în literatura de specialitate în ultimii ani [3, 11, 18] se deosebesc 3 cauze de bază ale acestei creșteri:

- mărirea numărului de explorări electrofiziologice intervenționale, care prelungesc considerabil supraviețuirea pacienților cu patologii cardiovasculare dobândite;
- mulți pacienți cu tumori maligne se tratează chimioterapeutic, utilizând cateterelor venoase centrale;
- administrarea i/v a drogurilor de către narcomani.

Mai mult de 80% din cazurile de endocardită infecțioasă a părților drepte sunt tratate cu succes medicamentos. Necesitatea tratamentului chirurgical apare în infecțiile incurabile, cu hemodinamică compromisă ori în infecții concomitente ale părților stângi ale cordului [6, 10, 16]. El urmează să înlăture focarul de infecție de pe aparatul valvular cât mai radical și să restaureze competența valvei cu indici hemodinamici buni, însă în aceste cazuri rămâne pericolul recurenței infecției, care deseori determină dehiscenta suturilor aplicate cu recidivul insuficienței tricuspidiene.

Materiale și metode. Studiul este bazat pe analiza retrospectivă a datelor ale 28 de pacienți operați consecutiv între anii 1993-2005, care au necesitat corecția chirurgicală a endocarditei infecțioase de valva tricuspida.

Endocardita infecțioasă (EI) a fost stabilită în baza următoarelor criterii de diagnostic:

- prezența hemoculturilor pozitive;
- ecocardiografia caracteristică EI (mase intracardiace oscilante pe valve și structurile cordului, abcese ori dehiscente ale protezelor valvulare).

O însemnătate deosebită are și prezența criteriilor minore: condiții cardiace predispozante (VCC, reumatism, boli de colagen etc.), administrarea intravenoasă de droguri, febră $> 38^{\circ}$, refractară la antibioticoterapie, prezența fenomenelor vasculare - embolii arteriale, infarcte pulmonare septice, hemoragii intracraniene, anevrisme micotice, fenomene imunologice - dezvoltarea glomerulonefritei

cu semne de insuficiență renală progresivă, nodulii Osler, pete Roth, factor reumatoid pozitiv, confirmări serologice de infecții cu microorganisme ce determină EI.

Indicii de bază ce caracterizează grupul de pacienți incluși în lotul de studiu sunt prezentați în *tabelul 1*.

Agenți infecțioși, ce au determinat dezvoltarea EI, au fost stabiliți în hemoculturi la 16 (57,1%) din pacienții incluși în lotul de studiu, inclusiv: *Stafilococ aureus* – 4, *Stafilococ epidermal* – 4, *Streptococ viridans* – 3, *Enterococ* – 2, *Bacili gramnegativi (Escherichia coli, Klebsiella)* – 2, asociere de microbi *Stafilococ epidermal/Enterobacter* – 1. Gradul scăzut de hemoculturi pozitive este determinat de adresarea târzie a pacienților, după multiple cure de antibioticoterapie, multe din ele efectuate fără un control bacteriologic.

Afectarea infecțioasă a valvei tricuspidiene a fost constatată primară în 9 (32,1%) cazuri și secundară în 19 (67,9%). Au fost stabiliți o serie de factori etiologici predispozanți în evoluția procesului endocardic (*tab. 2*).

Tabelul 1

Caracteristica preoperatorie a pacienților

<i>Variația de vârstă (medie)</i>	<i>1-59 de ani (34)</i>
Bărbați/femei	19/9
Clasa funcțională NYHA	
II	2
III	14
IV	12
Endocardită infecțioasă:	
- activă	8
- subacută	14
- remisie	6
Febră > 38°	7
Embolii pulmonare	12
Vegetații pe valve apreciate ecocardiografic	28
Hemoculturi pozitive	16
Insuficiență cardiacă progresivă	25
Aritmii	16
Creatinina ≥ 2 mg/dl	9
Ureea ≥ 30 mg/dl	7
Hemoliza	2

Tabelul 2

Cauzele afectării infecțioase a valvei tricuspidiene (N 28)

<i>Formele clinice</i>	<i>Factorii etiologici</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
EI Primară	- narcomanie	5	9 (32,1%)
	- cateter venos	1	
	- infecții ginecologice (avort)	1	
	- pneumonie	1	
	- neidentificat	1	
EI Secundară	- asociere cu MCC	8	19 (67,9%)
	- reumatism	5	
	- endocardită de proteză valvulară *	5	
	- implantare de ECS	1	

* 2 cazuri cu implantare de ECS cu prezența vegetațiilor pe electrodul miocardial.

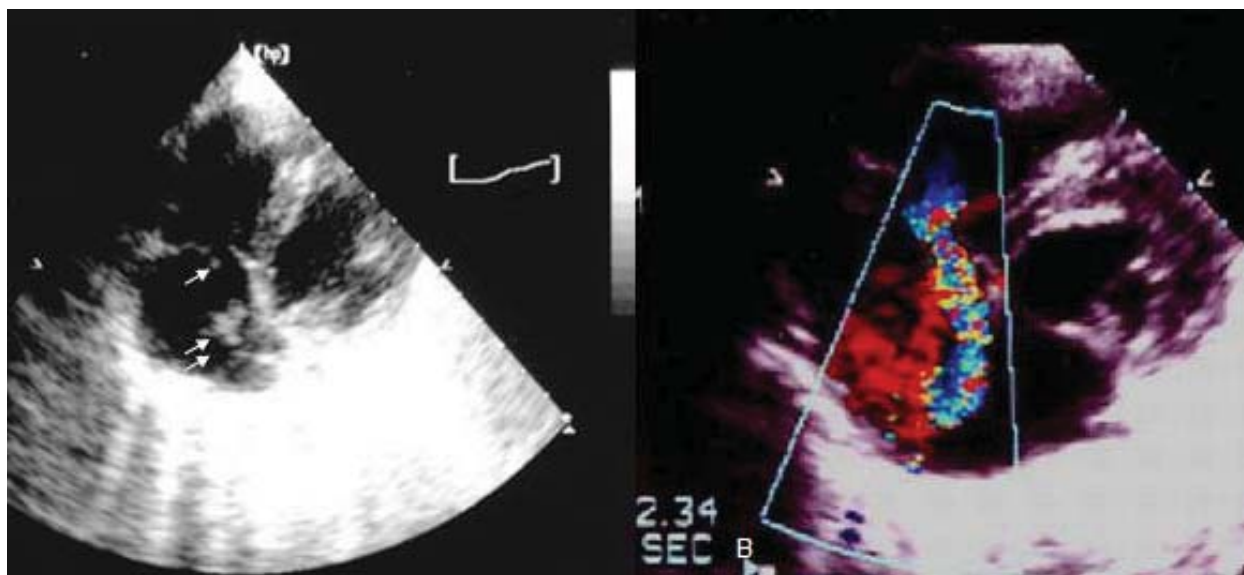
Preoperator în baza datelor de ecocardiografie a fost constatată o insuficiență tricuspidiană de gr. II–III la 11 pacienți și de gr. III–IV la 17 din pacienții incluși în lotul de studiu.

Indicațiile operatorii au fost determinate de:

- insuficiența cardiovasculară progresivă – 21 (75%) de cazuri;
- infecții nedirijate – 7 (25%) cazuri.

O importanță deosebită au avut depistarea unei serii de factori predispozanți, ce puteau influența decisiv debutul și prognosticul procesului infecțios:

- embolii sistemice repetate – 12 cazuri;
- vegetații hipermobile > 10 mm – 23 de cazuri;
- extinderea infecțiilor perivalvular, fistule intracardiace – 6 cazuri;
- constatarea disfuncțiilor de proteze valvulare implantate în antecedente – 5 cazuri (fig. 1).



a) vegetații multiple, prolabare de cuspe;
b) jet regurgitant gr. III-IV.

Toți pacienții au fost operați în condiții de circulație extracorporală cu protecție farmacologică și hipotermie moderată.

Rezultate. Au fost tratați chirurgical 28 de pacienți, cărora li s-au efectuat 32 de operații la aparatul valvular al cordului.

Intraoperator morfologia valvei tricuspidiene se caracterizează prin afecțiuni infecțioase severe cu prezența vegetațiilor la cuspa anterioară – 16, posterioară – 3, septală – 3, multiple – 8, rupturi de cuspe, cordaje – 22, abcese perianulare – 6 (fig. 2).

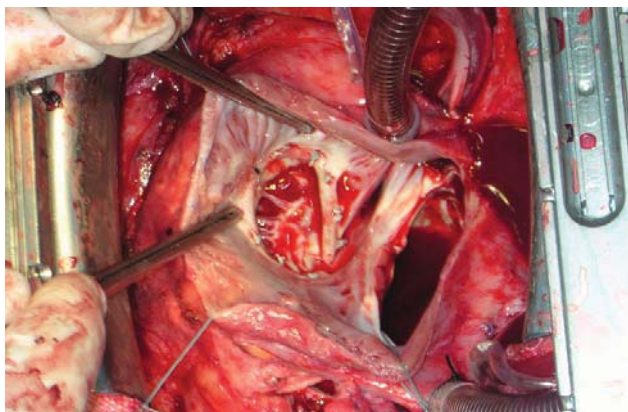


Figura 2. Aspect intraoperator al VTr (vegetații pe cuspa posterioară și pe cea septală)

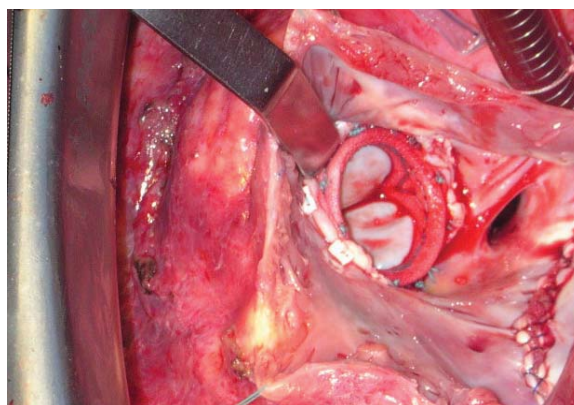


Figura 3. Substituirea VTr cu proteză (proteza biologică BIOLAB 32)

Tehnicile operatorii au fost împărțite în substituirii valvulare cu proteze biologice (fig. 3), mai rar mecanice și operații reconstructive de asanare cu restabilirea competenței complexului valvular tricuspidian (tab. 3).

Tabelul 3

Structura operațiilor efectuate în EI valvei tricuspidiene

<i>Operațiile efectuate</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Vegetectomia + suturarea ori plastia defectelor + anuloplastia tricuspidiană	16	50
Proteizarea valvei tricuspidiene cu valve:		
- mecanice – MEDINJ	2	6,3
- biologice – BIOLAB	7	
– Carpentier Edwards	2	43,7
– Ionescu Shilly	2	
– Hankok	1	
– Sorin Biomedica	1	
– BAKC	1	

Concomitent au fost efectuate operații de corecție a patologiilor asociate cu insuficiența tricuspidiană de etiologie endocarditică: plastia DSV – 6 (1 replastie), protezare mitrală – 8 (3 reprotzare), protezare aortică – 3 (2 reprotzare), protezare mitroaortică – 3.

A fost înregistrat un deces postoperator, ce a alcătuit o letalitate de 3,6%. Cauza decesului a fost dislocarea electrodului miocardial după implantare de ECS.

Din grupul de pacienți operați au mai necesitat implantare de ECS permanent încă 4 pacienți, la care postoperator s-a instalat un bloc atrioventricular complet.

Deși starea inițială a pacienților era gravă, după corecția viciilor s-a observat o evoluție favorabilă a funcției organelor vital însemnate. Semne de reactivare a focarelor infecțioase pe fond de tratament antibacterian prolongat nu s-au semnalat.

În 16 (50%) cazuri au fost aplicate procedee tehnice reconstructive, ca o alternativă a protezării valvulare. Intraoperator s-au înlăturat vegetațiile de pe cuspa anterioară la 4 pacienți, cuspa posterioară la 3, septală la 2 pacienți, în 7 cazuri în proces infecțios au fost implicate 2-3 cuspe și focarele se extindeau intra- și periinelar (2 cazuri).

Defectele și rupturile de cuspe s-au înlăturat prin suturarea lor acolo unde era posibil ori au fost reconstruite, aplicând un petec de pericard autolog.

Competența valvulară a fost restabilită prin efectuarea: comisuroplacției anteroseptală ori posteroseptală (6 cazuri), bicuspidalizării (2 cazuri) și anuloplastiei De Vega (20 de cazuri). Prima metodă de anuloplastie a fost mai des aplicată la grupul de pacienți cu malformații cardiace congenitale asociate, unde inelul fibros nu a fost supus dilatării considerabile. Bicuspidalizarea s-a practicat după vegetectomie din regiunea cuspei posterioare și a comisurii posteroseptale. Anuloplastie semicirculară De Vega au necesitat pacienții cu dilatare excesivă de VD și inel fibros tricuspidian.

La toți acești pacienți s-a obținut o competență adecvată a valvei tricuspidiene cu micșorarea considerabilă a gradului de regurgitare postoperator în medie de la $3,3 \pm 0,4$ la $1,2 \pm 0,5$.

În perioada de lungă durată au fost observați 27 de pacienți externați, în termen de la 0,5– 2 ani (media $5,6 \pm 1,2$ ani). Au fost înregistrate 7 (25,0%) decese tardive, cu o supraviețuire cumulativă la 5 ani de $76,5 \pm 3,2\%$.

Cel mai frecvent au fost înregistrate decese în grupul pacienților cu proteze în valva tricuspidiană (6 cazuri), față de cei cu reconstrucție valvulară (1 caz). Cauzele deceselor tardive au fost: reactivarea infecției cu clinica de septicemie – 1, disfuncții de proteză a valvei mitrale – 1, insuficiența cardiovasculară progresivă – 1, ciroza de ficat cu hemoragie din venele esofagului – 1, tromboembolie pulmonară – 1, narcomania – 1.

În rândul pacienților cu protezare de valvă tricuspidiană cu valvă mecanică a fost înregistrat un caz de trombendocardită de proteză, ce a necesitat reprotzare cu valvă biologică. La 2 pacienți cu

valve biologice implantate s-au înregistrat perforații și deteriorări ale țesuturilor cuspelor valvulare cu disfuncția lor, care au necesitat reprotzare cu valvă mecanică și biologică.

La 3 din pacienții după anuloplastia De Vega a fost depistată dehiscență a suturilor, care au avut loc pe fond de disfuncții ale protezelor implantate în părțile stânga ale cordului și modificări postinflamatorii ale țesuturilor. Ei au necesitat reanuloplastie De Vega, efectuată în modificare Cabrol, cu rezultate funcționale bune.

Majoritatea pacienților (87,2 %) au fost liberi de reoperații, cu o stabilitate cumulativă a rezultatelor bune postoperatorii la 5 ani de $68,1 \pm 4,8$ %. În lipsa tratamentului antibacterian ei nu prezentau simptome clinice de EI, cu indici normali ai formulei leucocitară și VSH și hemoculturi sterile.

Discuții. Pe parcursul ultimilor 10 ani se observă o creștere vădită a afecțiunilor infecțioase ale endocardului. Anual se atestă o morbiditate de 3,8 cazuri la 10000 populație, în 86% cazuri este afectată populația în vârstă de 21-50 de ani, mai frecvent (de 3 ori) bărbații față de femei [18].

Cauzele principale sunt legate de un număr impunător de persoane afectate de narcomanie, boli imunodeficitare, de diverse infecții netratate. Comunitatea medicală este atenționată de pericolul apariției infecțiilor pe endocard în urma focarelor cronice de infecție netratate, exploatării îndelungate a cateterelor venoase, utilizării cateterelor Swan Ganz, cistoscopiei, avortului medicinal, extracției dentare [6, 11, 18].

La etapa actuală se observă un salt în numărul de investigații și manipulații intracardiace intervenționale, care treptat înlocuiesc operațiile cu aborduri largi – angioplastii, dilatări cu balon de valve, implantare de pacemaker cu electrod transventricular ori transatrial, aplicarea în DSA a ocluderului septal de tip Amplatezer etc. [6, 16].

Endocardita părților drepte ale cordului este diferențiată ca o nosologie aparte, având unele particularități distinctive, ca: rezistența sporită a infecției la antibioticoterapie, tabloul clinic netipic, asocierea cu procese inflamatorii severe în plămâni (consecință a emboliilor pulmonare recidivante), manifestări clinice de intoxicare și septicemie accentuate, tendință spre recidivare și apariția simptomelor de insuficiență poliorganică foarte precoce.

Cel mai frecvent s-au depistat agenții patogeni *Stafilococcus aureus*, *Stafilococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Bacillus fragilis* etc. Hemoculturile pozitive au fost obținute după datele multor autori în 45-79,2% cazuri [15, 22].

Semnele clinice distinctive ale endocarditei infecțioase sunt descrise amănunțit în numeroase culegeri de articole de medicină [4, 15]. Referitor la debutul infecției în părțile drepte ale cordului, se prezintă 3 variante caracteristice: cu evoluție fulminantă, lentă și asimptomatici. La suspiciune de afectare infecțioasă a valvei tricuspidiene în 80% de cazuri o ecocardiografie clasică poate confirma prezența vegetațiilor și a deteriorării valvulare.

Tratamentul începe cu o tentativă de rezolvare conservativă. După datele lui M.J. Robbins [18], coloniile cu diametrul mai mic de 1 cm sunt destinate în expectativă tratamentului antibacterian. Chiar dacă focarele infecțioase sunt > 1 cm, dar pacientul răspunde pozitiv la antibioticoterapie, este continuată medicația antibacteriană.

Rata proceselor infecțioase în părțile drepte și stânga este de 24 și 43% corespunzător [6, 18], ce lasă o nădejde în ceea ce privește posibilitatea tratamentului conservativ al endocarditei părților drepte ale cordului. Apariția insuficienței tricuspidiene, de asemenea, este tolerată timp îndelungat mai ușor ca insuficiențele valvulare în părțile stânga ale cordului.

Indicațiile predominante pentru tratamentul chirurgical sunt infecțiile intratabile [4, 15]. După datele lui D.Kaye [13], la operație se recurge în 25% de cazuri din această categorie de pacienți.

Tratamentul chirurgical acceptat recurge la 2 tehnici clasice de operație: excizia simplă a valvei fără substituție și protezarea valvulară [9, 17, 12, 21]. Recent procedeele reconstructive au căpătat un statut de chirurgie adițională [1, 2, 5, 7, 14, 19, 23, 24].

Exciziile de valve pot fi tolerate de unii pacienți bine. În controversă A.Arblu [3] menționează că în seria de pacienți cu excizii valvulare s-a observat o dependență de tratamentul medicamentos insistent în 49% de cazuri, ceea ce a determinat 29% de cazuri letale în primele 45 de zile după operație. Cauza deceselor a fost alterarea marcantă a hemodinamicii părților drepte cu ventricularizarea

presiunii în AD. După datele lui Robin [17], 30% din acești pacienți prezintă semne de insuficiență cardiacă majoră, iar 20% au necesitat protezare de valvă în perioada tardivă.

Rezultatele protezării tricuspidiene, după datele multor autori, sunt anevoioase, având o letalitate postoperatorie între 10-50% și o supraviețuire la 15 ani de 33-50%. Cauzele deceselor, chiar și la o asanare calitativă a procesului infecțios, sunt legate, de cele mai multe ori, de particularitățile anatomice și hemodinamice ale părților drepte ale cordului. Pe parcursul mai multor ani preferabil au fost implantate proteze biologice în poziția tricuspida, având o incidență mai joasă de complicații tromboembolice, dar deteriorările țesutului biologic în timp dictează un număr înalt de reoperații, ce influențează rata letalității tardive [12]. Preferabile rămân totuși operațiile reconstructive, tehnicile cărora se perfectează, atitudinea chirurgilor față de ele fiind mai îndrăzneată și în endocardita infecțioasă. Ele au un avantaj în restabilirea competenței valvulare după procedeele de asanare, fără a folosi material sintetic.

Pe parcurs au fost descrise următoarele tehnici reconstructive ale valvei tricuspide în afectarea ei infecțioasă: comusuroplastia după rezectarea fragmentelor de cuspe afectate, excizarea suprafețelor inelului fibros, infectate cu restaurarea lor cu ajutorul unui petec de pericard autolog [1, 2, 5, 24], reducerea inelului fibros în grupul de pacienți pediatrici [20, 23], rezecțiilor qwandragulare ale cuspei anterioare și exciziei complete a cuspei posterioare finalizate cu anuloplastia De Vega [14], tehnica de formare a orificiului triplu cu o sutură plasată pe marginea liberă a cuspelor [20], restaurarea defectelor cu pericard autolog, inclusiv formarea de neocordaje și conversia la bicuspidalizare [5]. Rezultatele acestor operații sunt urmărite de autori în perioada de până la 5 ani și par promițătoare.

Unii autori [8] utilizează ca material de plastic un fragment de cusă mitrală ca homogrefă, cu rezultate funcționale excelente.

Toate acestea ne permit să afirmăm că diagnosticul precoce și terapia promptă și agresivă antimicrobiană, asanarea chirurgicală a focarelor de infecție majore au o importanță hotărâtoare pentru supraviețuirea pacienților cu EI a părților drepte ale cordului.

Bibliografie selectivă

1. Allen M.D., Slachman F., Eddy A.C. et al., *Tricuspid valve repair for tricuspid valve endocarditis: tricuspid valve "recycling"*. Ann Thorac Surg; 1991; 51:593-8.
2. Anderson J.R., Scott P., Nair R.U., *Conservative surgery in multiple cusp involvement in tricuspid valve endocarditis*. British Heart Journal, 1991; 66 (3):244-5.
3. Arbulu A., Holmes R.J., Asfaw I., *Surgical treatment of intractable rightsided endocarditis in drug addicts: 25 years experience*. J Heart Dis, 1993; 2:129-37.
4. Bayer A.S., Ward J.I., Ginzton L.E. et al., *Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis*. The American Journal of Medicine, 1994; 96(2):211-19.
5. Carozza A., Renzulli A., Ismeno M. et al., *Tricuspid Repair for Infective Endocarditis Clinical and Echocardiographic Results*. Tex Heart Inst. J, 2001; 28(2):96-101.
6. Chan P., Ogilby J.D., Segal B., *Tricuspid valve endocarditis*. Am Heart J, 1989; 117:1140-46.
7. Chandraratna A.N., Reagan R.B., Imaizumi T., *Infective endocarditis cured by resection of a tricuspid valve vegetation*. Ann Intern Med, 1978; 89:517-8.
8. Couetil J.P., Argyriadis P.G., Shafy A. et al., *Partial Replacement of the Tricuspid Valve by Mitral Homografts in Acute Endocarditis*. Ann Thorac Surg, 2002; 73:1808-12.
9. Dehler S., Elert O., *Early and Late Prognosis Following Valve Replacement for Bacterial Endocarditis of the Native Valve*. Thorac.cardiovasc.Surgeon, 1995; 43:83-9.
10. Doty D.B., *Surgical Aspects of Endocarditis*. Heart Lung and Circulation, 2000; 9-15.
11. Hecht S.R., Berger M., *Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes*. Annals of Internal Medicine, 1992; 117(7):560-6.
12. Jegaden O., Perinetti M., Barthelet M. et al., *Long term results of porcine bioprostheses in the tricuspid position*. Eur J Card. Surg, 1992; 6:256-60.
13. Kaye D., *Treatment of Infective Endocarditis*. Annals of Internal Medicine, 1996; 124(6):606-8.
14. Lange R., De Simone R., Bauernschmitt R. et al., *Tricuspid valve reconstruction, a treatment option in acute endocarditis*. Eur. J. Cardio-thorac Surg, 1996; 10:320-6.

15. Lai J.S., Sexton D.J., Mick N. et al., *Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis*. Clinical Infectious Diseases, 2000; 30:633-8.
16. Magilligan D.J., *Cardiac surgery in acute infective endocarditis*. In: Horstkotte D., Bodnar E. (eds) *Infective endocarditis*. ICR Publishers, London, 1991; 206-15.
17. Robin R., Thoms N.W., Arbulu A. et al., *Hemodynamic consequences of total removal of the tricuspid valve without prosthetic replacement*. Am J. Cardiol, 1975; 35:481-6.
18. Robbins M.J., Soeiro R., Frishman W.H. et al., *Right-sided valvular endocarditis: etiology, diagnosis and an approach to therapy*. Am Heart J, 1986; 111:128-35.
19. Sasaki H., Ihashi K., Ishikawa K., *Sliding Plasty Using the Triple-Orifice Technique for Tricuspid Endocarditis*. Ann Thorac Surg, 2005; 80:721-2.
20. Shu-Chien Huang, Nai-Hain Chi, I-Hui Wu. et al., *Incorporating a pediatric concept into tricuspid valve endocarditis : One and a half ventricle repair*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2006; 131(1):228-9.
21. Thorburn C.W., Morgan J.J., Shanahan M.X. et al., *Long-term results of tricuspid valve replacement and the problem of prosthetic valve thrombosis*. Am J Cardiol, 1994; 51:1128-32.
22. Thuan Le and Arnold S. Bayer, *Combination Antibiotic Therapy for Infective Endocarditis*. Clinical Infectious Diseases, 2003; 36:615-21.
23. Udekem Y., Sluysmans T., Rubay J.E., *Tricuspid Valve Repair for Tricuspid Valve Endocarditis After Fallot Repair*. Ann Thorac Surg, 1997; 63:830-2.
24. Yee E.S., Khonsari S., *Right-sided infective endocarditis: Valvuloplasty, valvectomy or replacement*. J Cardiovasc. Surg, 1989; 30:744-8.

Rezumat

Studiul este bazat pe analiza datelor ale 28 de pacienți operați cu clinică de endocardită infecțioasă de valvă tricuspidiană. În afecțiunile primare (9 cazuri) cauzele afectării infecțioase au fost narcomania, prezența îndelungată a cateterelor venoase, electroadele intracardiace ale sistemelor de ECS, infecțiile ginecologice și nazocomiale, iar în cele secundare (19 cazuri) asocierea cu MCC, reumatismul, endocardita de proteză valvulară.

Necesitatea tratamentului chirurgical a apărut în infecțiile incurabile cu hemodinamică grav compromisă.

Au fost efectuate 32 de operații: 16 – vegetectomie cu procedee reconstructive valvulare, 14 – substituirii valvulare cu proteze biologice și 2 mecanice. Letalitatea postoperatorie a alcătuit 3,6 % (1 caz).

Diagnosticul precoce, terapia agresivă antimicrobiană și asanarea chirurgicală a focarelor de infecție majore au o importanță decisivă pentru supraviețuirea pacienților cu endocardită infecțioasă a părților drepte ale cordului.

Summary

The study is based on data analysis of 28 operated patients with a clinic of infectious endocarditis of tricuspid valve. In primary affections (9 cases) the causes of infectious affection was drugs addiction, presence for a long period of venous catheters, intracardial electrodes of the ECS system, gynecological and nazocomial infectious, but secondary (19 cases) were associated with MCC, rheumatic fever, endocarditis of valvular prothesis.

Surgical treatment necessity appeared in incurable infections with a severe compromised hemodynamics.

32 surgical interventions: -16- vegetectomy with valve reconstruction procedures, 14- valvular substitution with biological prothesis and 2- mechanic were performed. Postoperative lethality was 3,6% (1 case).

In conclusion we affirm that early diagnosis, antimicrobial aggressive therapy and surgical cleaning of the major infection sources, have a decisive importance for the surviving of patients with infectious endocarditis.

FIBRILAȚIA ATRIALĂ DUPĂ INTERVENȚII PE CORD DESCHIS ȘI METODELE CONTEMPORANE DE PROFILAXIE

Sergiu Manolachi, Aureliu Batrînac, dr. în medicină; **Gheorghe Cozonac, Anatol Ciubotaru**, dr. h. în medicină,
IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Profilaxia farmacologică

Practic, toate medicamentele din fiecare clasă a clasificării Vaughan-Williams a antiaritmiceilor au fost studiate ca mijloace de prevenire a fibrilației atriale (FA) după chirurgia cardiacă. Majoritatea trialurilor care au studiat preparatele din clasa I (de ex., procainamida, flecainida etc.) au avut limitări care împiedică formularea unor concluzii ferme despre eficacitatea și siguranța utilizării lor. Luând în considerare faptul că majoritatea acestor preparate posedă efecte proaritmice la pacienții cu afecțiuni cardiace organice, eficacitatea lor în profilaxia FA nu a fost recent investigată. Mai multă atenție a fost acordată studierii medicamentelor ce posedă proprietăți β -blocante.

β -blocantele convenționale

Ținând cont de rolul tonusului simpatic crescut în dezvoltarea FA postoperatorie, un interes major prezintă folosirea profilactică a β -blocantelor la pacienții după chirurgia cardiacă. Mai multe studii au demonstrat cert că β -blocantele reduc eficient incidența de FA în perioada postoperatorie în comparație cu placebo [2, 3]. Într-o metaanaliză recentă s-a arătat că β -blocantele au redus frecvența FA de la 33% la 19%, dar cu devieri considerabile între trialuri [4]. Rezultatele date sunt folosite pentru toate formele de administrare a acestor preparate, sugerând efectul pozitiv al acestei clase. Chiar dacă nu sunt eficiente pentru prevenirea FA, administrarea β -blocantelor permite a controla mai bine frecvența cardiacă în cazurile apariției FA. Astfel, datele disponibile sugerează că β -blocantele sunt eficiente în tratamentul dereglărilor de ritm supraventriculare după chirurgia cardiacă.

În pofida prevalării datelor pozitive despre eficacitatea β -blocantelor, un șir de trialuri, referitor la profilaxia FA în perioada postoperatorie cu folosirea lor, posedă și anumite restricții. De exemplu, pacienții cu FA forma normo- sau bradisistolice (cei care primesc β -blocante) pot rămâne asimptomatice și deci deseori nediagnosticsați, iar cei cu FA forma tahisistolice prezintă semne clinice de diferită intensitate, din care considerente FA este mai des depistată.

Ali ș.a. [5] au demonstrat la un grup de pacienți care primeau β -blocante preoperator că FA postoperatorie s-a dezvoltat în 38% cazuri atunci când s-au suspendat β -blocanții în comparație cu numai 17% din cazuri la care β -blocantele au fost continuate după operație. Este important că în pofida acestor date apariția FA nu poate fi total prevenită prin administrarea de β -blocante. De fapt, trialul ARCH (*the Amiodarone Reduction in Coronary Heart*) a arătat că FA a apărut totuși la 25-33% din pacienții care primeau β -blocante [10]. Nu a fost posibil de explicat aceste date, s-ar cere de luat în considerare etiologia multifactorială a FA. La momentul actual se discută tot mai des despre rolul sindromului inflamator sistemic în apariția dereglărilor de ritm în perioada postoperatorie. Este clar că β -blocantele nu sunt efective în cazurile în care FA survine datorită mecanismului sus-numit.

Totuși β -blocantele sunt, în general, bine tolerate, fiind o clasă de medicamente bine cunoscute pentru majoritatea medicilor. Luând în considerare multiplele afirmații despre eficacitatea lor, administrarea β -blocantelor poate fi recomandată ca metodă de profilaxie a incidenței FA în perioada postoperatorie, dacă nu sunt contraindicații [6]. Există diverse concluzii referitor la utilizarea acestei clase de medicamente la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă.

Un studiu recent asupra pacienților ce primeau carvedilol după by-pass coronarian a demonstrat eficiența considerabilă a acestui preparat comparativ cu β -blocantele convenționale în reducerea incidenței FA postoperatorii (8% vs 32%) [7]. Proprietățile mixte ale carvedilolului de a bloca α - și β -adrenoreceptorii impune administrarea lui, mai ales, la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă.

Sotalolul

În ultimul timp, sotalolul prezintă interes considerabil în profilaxia FA postoperatorie, posedând proprietăți de β -blocant și antiaritmice din clasa III [8]. O metaanaliză a trialurilor recente a arătat că sotalolul poate reduce incidența FA de la 37% la 17% ($P < 0.0001$) [4]. Sunt prezentate păreri diferite referitor la eficacitatea utilizării sotalolului în FA postoperatorie.

Din păcate, trialurile atribuite utilizării sotalolului în profilaxia FA nu sunt suficient de profunde pentru a stabili riscul și beneficiul real ale tratamentului cu acest medicament. În baza dovezilor existente la moment, sotalolul nu poate fi recomandat pentru utilizarea de rutină în prevenirea FA postoperatorie.

Amiodarona

Amiodarona posedă proprietăți antiaritmice din toate clasele Vaughan-Williams, inclusiv clasa III și β -blocante. Datorită acestor mecanisme de acțiune și rezultatelor pozitive prezentate din câteva trialuri, s-a impus studierea eficacității amiodaronei în profilaxia FA postoperatorii.

Daoud ș.a. au stabilit că administrarea amiodaronei cu 7 zile înainte de operație și continuată până la externare se soldează cu reducerea semnificativă a FA postoperatorii (25% vs 53%, $P < 0,003$) [9]. În trialul ARCH, frecvența FA a fost redusă de la 47% la 35% prin folosirea unui regim de tratament i/v, începând cu 2 zile preoperator ($P = 0,01$). În total 9 trialuri randomizate au demonstrat cert eficacitatea amiodaronei în profilaxia FA postoperatorie [9,10,11,12].

Este important de menționat că există puține date despre eficacitatea administrării amiodaronei în comparație cu administrarea unui β -blocant pur, iar problema suspendării β -blocantelor postoperator nu este abordată în majoritatea trialurilor. De exemplu, în studiul lui Daoud ș.a. pacienții care au primit β -blocante preoperator au fost randomizați în grupul placebo al trialului, unde incidența FA a fost de două ori mai mare, decât la pacienții similari, care au primit amiodaronă postoperator (61% vs 27%) [9]. Faptul dat sugerează ideea că unele rezultate pozitive sunt atribuite efectului amiodaronei, dar, de fapt, este vorba despre mărirea incidenței FA în grupul de control în urma suspendării β -blocantului postoperator.

Giri ș.a. [11] au comparat amiodarona vs placebo la pacienți cu vârsta de peste 60 de ani, care au suportat by-pass coronarian sau chirurgie valvulară ori ambele. Majoritatea pacienților în ambele grupe au primit concomitent și β -blocante atât preoperator (aproximativ 90%), cât și postoperator (cca 70%). Ei au menționat că frecvența FA a fost redusă în grupul cu amiodaronă, comparativ cu grupul placebo (22,5% vs 38%, $P = 0,01$). Totuși efectul amiodaronei a fost cel mai pronunțat în sub-grupa mică de pacienți, la care s-a întrerupt administrarea β -blocantelor postoperator. Amiodarona, în doze uzuale și pe perioada de timp, în care se folosește pentru profilaxia FA postoperatorie, este, în general, bine tolerată.

Efectele adverse menționate, ca urmare a utilizării îndelungate a amiodaronei, sunt puțin probabile prin administrarea ei pe termen scurt. Lipsa datelor certe despre siguranța amiodaronei și eficiența ei net superioară unui β -blocant pur nu este în favoarea utilizării de rutină a ei în profilaxia FA după chirurgia cardiacă. Eficacitatea în grupurile selective de pacienți trebuie analizată în mod individual, cântărind bine toate beneficiile și riscurile efectelor adverse.

Magneziu (Mg^{++})

By-passul cardiopulmonar reduce concentrația totală și ionizantă a Mg^{++} seric, ceea ce mărește susceptibilitatea pentru FA în timpul intervenției și după. Mg^{++} este al doilea cation cu cea mai mare concentrație intracelulară după K^+ , fiind un cofactor pentru enzime $Na^+-K^+-ATPaze$, care reglează potențialul transmembranar. Mg^{++} , de asemenea, poate proteja de supraactivarea simpatică prin inhibarea creșterii automatismului de către nivelurile înalte de catecolamine, prezentă în chirurgia cardiacă.

Multe studii au demonstrat faptul că după administrarea de Mg^{++} s-ar putea reduce incidența de FA postoperatorie, dar rezultatele sunt controversate [13,14]. Eficacitatea lui poate depinde de doză și durata tratamentului.

Toraman ș.a. [13] au studiat efectul administrării Mg^{++} înainte de intervenție și după 4 zile postoperator și au menționat o reducere semnificativă a FA de la 21% la 2%, cu toate că pacienții care

primeau β -blocanți au fost excluși din lotul de studiu. Forlani ș.a. [14], de asemenea, au demonstrat o reducere a incidenței FA postoperatorie de la 38% la 14,8%, după terapie cu Mg^{++} , iar la asocierea sotalolului, o reducere și mai pronunțată, până la 1,9%.

Tratamentul cu Mg^{++} este sigur. Hipomagneziemia trebuie evitată postoperator.

Ameliorarea pronosticului pacienților după profilaxia medicamentoasă cu antiaritmice

Daoud ș.a. [9] au prezentat o micșorare considerabilă a costurilor spitalicești, practic, îndoit, prin utilizarea amiodaronei cu scop de profilaxie a FA.

Nici un studiu n-a demonstrat o reducere semnificativă a incidenței ictusului prin profilaxia FA postoperatorii. Există puține date care demonstrează faptul că tratamentul profilactic al FA ameliorează pronosticul pacienților postoperator. O explicație ar fi că FA este deseori un marker pentru alte patologii (de ex., insuficiența cardiacă congestivă, afecțiuni pulmonare cronice obstructive), care pot fi cauza etiologică în dezvoltarea FA și majorează durata de spitalizare.

Anestezia/analgizia epidurală toracică (AAET)

Legătura presupusă între stimularea simpatică a cordului și FA postoperatorie demonstrează eficiența simpatolizei obținute prin AAET. Scott ș.a. au randomizat prospectiv 420 de pacienți, care au suportat by-pass coronarian cu CEC, unde s-a folosit un anesthetic general standardizat combinat fie cu AAET (timp de 72 de ore), fie cu analgetice opioide (timp de 96 de ore). Incidența tahicardiei supraventriculare postoperatorii a fost redusă în grupul cu AAET comparativ cu grupul cu analgetice opioide i/v (10,2% vs 22,3%, $P=0,001$) [16].

Aceste date au sugerat și faptul că efectele benefice ale β -blocantelor în prevenirea FA postoperatorii s-au datorat mecanismului de blocare a receptorilor spinali sau altui efect direct asupra miocardului.

Profilaxia nonfarmacologică

„Pacing”. Substratul pentru FA postoperatorie include întârzierea conducerii interatriale și refracteritate heterogenă (diferită). Prin intermediul pacing-ului atrial se poate depăși aceste condiții electrofiziologice, îndeosebi stimularea simultană a ambelor atri (pacing biatrial).

Câteva trialuri au examinat efectele pacing-ului atrial stâng, drept și biatrial asupra frecvenței FA postoperatorii, folosind diverse modalități, frecvențe de stimulare și diferită durată [17,18]. În ultimul timp, au fost obținute mai multe date despre eficiența pacing-ului biatrial. Daoud ș.a. [17] au randomizat 118 pacienți, operați cu by-pass coronarian, chirurgie valvulară sau ambele, la pacing-ul biatrial sau atrial drept. Frecvența FA postoperatorie a fost redusă în grupul cu pacing biatrial, comparativ cu grupul de control (10% vs 32%, $P=0,02$).

Metaanalizele acestor trialuri arată un beneficiu esențial al pacing-ului biatrial utilizat postoperator în reducerea incidenței FA, precum și o micșorare a duratei de spitalizare cu 1,5 zile [4, 20].

În *tabelul 1* sunt prezentate recomandările pentru prevenirea FA după chirurgia cardiacă, în funcție de eficacitatea individuală a metodei și profilul ei de siguranță.

Tabelul 1

Recomandările pentru prevenirea FA după chirurgia cardiacă, în funcție de eficacitatea individuală a metodei și de profilul ei de siguranță

<i>Metoda</i>	<i>Eficacitatea</i>	<i>Siguranța</i>
β -blocante	Multe trialuri arată eficacitatea lor	De obicei, bine tolerate, dar cu risc înalt de FA la suspendarea lor, în special după utilizare cronică
Amiodarona	Câteva trialuri arată eficacitatea ei, dar nu este superioară β -blocantelor. Nu sunt date convingătoare despre siguranță	Risc mic de proaritmii ventriculare și prelungirea intervalului QT. Efecte adverse considerabile, inclusiv risc de fibroză pulmonară

Sotalol	Eficacitate controversată, în deosebi, comparativ cu β -blocantele pure	Risc de aritmii ventriculare și prelungirea intervalului QT. Studii insuficient de profunde pentru a evalua riscul utilizării pe scară largă
Mg ⁺⁺	Eficacitate controversată în multe trialuri	De obicei, bine tolerat, necesită monitorizarea nivelului plasmatic dacă se administrează repetat
AAET	Reducere variabilă a FA postoperatorii; nu prezintă încredere	Riscuri asociate cu tehnica procedurii și sistemul de coagulare
Pacing atrial	Beneficii mai clare la pacing-ul biatrial; neconcludent pentru pacing-ul atrial drept sau stâng	Risc suplimentar de hemoragie la înlăturarea firelor. Nu este clară modalitatea și durata de pacing

Concluzii

FA rămâne o complicație frecventă a chirurgiei cardiace și este asociată cu o morbiditate și mortalitate sporită, inclusiv prelungirea duratei de spitalizare și creșterea costului tratamentului. O revedere a datelor existente sugerează că β -blocantele sunt eficiente în reducerea frecvenței FA, dar nu exclud deplin apariția ei. Respectiv, amiodarona nu trebuie utilizată de rutină în profilaxia FA, ci este necesar să fie administrată individual după analiza prudentă a riscului și beneficiilor.

Rolul Mg⁺⁺ în profilaxia FA nu este clarificat, dar în majoritatea cazurilor este bine tolerat și prezintă efecte benefice. Pacing-ul biatrial poate reduce incidența FA postoperatorie, dar strategia de pacing ideal și fiabilitatea trebuie clarificate.

În general, în pofida numeroaselor opțiuni de a reduce FA postoperatorie, nu există date convingătoare despre o anumită strategie pentru a reduce durata și costul tratamentului.

Bibliografie selectivă

1. Stanley T.O., Mackensen G.B., Grocott H.P. et al, *The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery*. *Anesth Analg.*, 2002; 94:290-5.
2. Andrews T.C., Reimold S.C., Berlin J.A., *Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials*. *Circulation*, 1991; 84:236-44.
3. Kowey P.R., Taylor J.E., Rials S.J. et al, *Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting*. *Am J Cardiol.*, 1992; 69:963-5.
4. Crystal E., Connolly S.J., Sleik K. et al, *Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: A meta-analysis*. *Circulation*, 2002; 106:75-80.
5. Ali I.M., Sanalla A.A., Clark V., *β -Blocker effects on postoperative atrial fibrillation*. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 1997; 11:1154-7.
6. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al, *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Board. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary*. *J Am Coll Cardiol.*, 2001; 38:1231-66.
7. Merritt J.C., Niebauer M., Tarakji K. et al, *Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary artery bypass grafting or cardiac valve operation*. *Am J Cardiol.*, 2003; 92:735-6.
8. Gomes J.A., Ip J, Santoni-Rugiu F. et al., *Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Am Coll Cardiol.*, 1999; 34: 334-9.
9. Daoud E.G., Strickberger S.A., Man K.C. et al., *Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery*. *N Engl J Med.*, 1997; 337:1785-91.
10. Guarnieri T., Nolan S., Gottlieb S.O. et al., *Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: The Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial*. *J Am Coll Cardiol.*, 1999; 34:343-7.

11. Giri S., White C.M., Dunn A.B. et al., *Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST)*. Lancet., 2001; 357:830-6.
12. White C.M., Caron M.F., Kalus J.S. et al., *Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II)*. Circulation, 2003; 108:200-6.
13. Toraman F., Karabulut E.H., Alhan H.C. et al., *Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg., 2001; 72:1256-61.
14. Forlani S., De Paulis R., de Notaris S. et al., *Combination of sotalol and magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg., 2002; 74:720-5.
15. Zimmer J., Pezzullo J., Choucair W. et al., *Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery*. Am J Cardiol., 2003; 91:1137-40.
16. Scott N.B., Turfrey D.J., Ray D.A. et al., *A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. Anesth Analg., 2001; 93:528-35.
17. Daoud E.G., Dabir R., Archambeau M. et al., *Randomized double-blind trial of simultaneous right and left epicardial pacing for prevention of post-open heart surgery atrial fibrillation*. Circulation, 2000; 102:761-5.
18. Fan K., Lee K.L., Chiu C.S.W. et al., *Effects of bi-atrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery*. Circulation, 2000; 102:755-60.
19. Levy T., Fotopoulos G., Walker S. et al., *Randomized controlled study investigating the effect of bi-atrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. Circulation, 2000, 102:1382-7.
20. Daoud E.G., Snow R., Hummel J.D. et al., *Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: A meta-analysis*. J Cardiovasc Electrophysiol., 2003; 14:127-32.

Rezumat

Fibrilația Atrială (FA) postoperatorie apare la 25-40% din pacienți după chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală (CEC). Această aritmie este asociată cu o evoluție postoperatorie mai complicată, cu risc crescut de ictus, creșterea duratei de aflare în staționar și, respectiv, creșterea costului spitalizării. Datele mai recente arată că FA este ulterior asociată cu mortalitate înaltă, pentru termen de lungă durată.

Au fost efectuate numeroase studii pentru a evalua capacitatea diferitor agenți farmacologici și a „pacing”-ului cu scop de prevenire a FA în perioada postoperatorie. Majoritatea trialurilor recente au evaluat β -blocații convenționali, sotalolul, amiodarona și „pacing”-ul atrial.

Acest articol se focusează, în primul rând, asupra diferitor opțiuni disponibile pentru prevenirea FA după chirurgia cardiacă. Siguranța este foarte mare, deoarece numai o parte din pacienți vor dezvolta FA, iar majoritatea din ei vor fi expuși unor efecte adverse potențiale ale tratamentului, având un risc minor de a dezvolta FA.

Summary

Postoperative atrial fibrillation (AF) occurs in 25% to 40% of patients after cardiac surgery with CPB. This arrhythmia has been associated with a more complicated postoperative course, increased risk of stroke, increased length of hospital stay, and increased hospital costs. More recent data show that AF is further associated with long-term mortality. Many studies have been conducted to evaluate the ability of different pharmacologic and pacing interventions to attenuate the burden of postoperative

AF. Most of the recent trials have evaluated conventional β -blockers, sotalol, amiodarone, and atrial pacing. This article focuses primarily on the various options available for the prevention of AF postcardiac surgery. The latter critique is important, given that only a minority of patients will develop AF. Thus, many patients will be exposed to potential side effects of a treatment when they are at low risk of developing AF.

PARTICULARITĂȚILE ANESTEZIEI CU PROPOFOL LA PACIENȚII CU VICII CARDIACE DOBÂNDITE

Mariana Zastavnițchi, Sergiu Manolachi, Serghei Kalâmaghin, Anatol Ciubotaru,
dr. h. în medicină, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

În ultimii ani propofolul este tot mai des utilizat în timpul anesteziei în diferite domenii ale chirurgiei, însă doza optimală a preparatului administrat în infuzie prelungită la momentul actual este discutabilă. Conform literaturii de specialitate [1, 4], doza preparatului administrat în perfuzie continuă variază de la 1 la 7 mg/kg/h. Mai multe publicații menționează avantajele anesteziei cu propofol, și anume: inducție lentă prin doze reduse de preparat, dirijarea sigură a profunzimii anesteziei, restabilirea rapidă a cunoștinței pacientului postoperator în cazul intervențiilor cu circulație extracorporeală (CEC) [2, 4].

Scopul prezentului studiu a fost determinarea dozei optimale de propofol administrat în perfuzie continuă în timpul intervențiilor pe cord cu CEC, efectelor anesteziei cu propofol asupra hemodinamicii și duratei de ventilare artificială.

Materiale și metode. Pentru soluționarea acestei probleme au fost studiate retrospectiv fișele ale 100 de pacienți, care au beneficiat de anestezie cu propofol în perfuzie continuă și fentanil în Centrul de Chirurgie a Inimii în perioada 2005-2006. Caracteristica lotului de studiu: B – 53 (53 %), F – 47 (47 %), vârsta medie – 50 ± 05 (de la 20 până la 93 de ani), masa corporală medie $71 \pm 0,8$ kg. Au fost efectuate următoarele operații (*tab.1*):

Tabelul 1

Tipuri de intervenții chirurgicale efectuate cu anestezie cu propofol

<i>Denumirea intervenției</i>	<i>Numărul</i>
Protezare de valvă mitrală (VM) și plastie de valvă tricuspida (VT)	35
Protezare de valvă aortală (VAo) cu protezare de VM și plastie de VT	18
Protezare de VM	8
Plastie de VM	5
Protezare de VAo și plastie de VT	2
Șuntare aortocoronariană (ȘAo-C)	16
ȘAo-C cu protezare de VAo	2
ȘAo-C și plastia anevrismului de ventricul stâng	4
Excizia mixomului atriului stâng	3
Protezare VAo	3
În total	100

Durata medie a intervenției chirurgicale a constituit 328,67 min. (5h 47 min.). Durata medie a CEC a fost de 176,2 min. (2h 56 min.).

Anestezia a fost efectuată conform următorului algoritm:

1. Premedicare: fentanil – 100 μ g și dimedrol – 20 mg, administrarea atropinei a depins de frecvența contracțiilor cardiace (FCC).

2. Inducția: propofol 0,7 – 1 mg/kg.

3. Mioplegia: arduan – 0,1 µg/kg cu administrarea ulterioară a dozelor de arduan reduse cu 25–50% din doza inițială. Doza totală medie de arduan a constituit $32 \pm 1,5$ mg.

4. Menținerea anesteziei:

- perioada preperfuzională – propofol - 3 µg/kg/h;
- perioada perfuzională – propofol – 1,5 µg/kg/h;
- perioada postperfuzională – propofol - 2 µg/kg/h;

Doza totală medie de propofol a alcătuit 1180 ± 50 mg:

• analgezia a fost efectuată prin administrarea de fentanil în modul următor: doza de încărcare – 15 µg/kg, fiind urmată de administrarea fentanilului în perfuzie continuă. Doza totală medie de fentanil a constituit 48 – 52 µg/kg pe durata intervenției.

Au fost monitorizați următorii parametri ai hemodinamicii (*tab.2*): TA (sistolică, diastolică, medie) prin metoda invazivă, PVC, FCC, ECG, t° esofagiană și rectală, SO₂ periferic. La 10 pacienți a fost efectuată monitorizarea intracardiacă prin metoda termodiluției cu aprecierea următorilor parametri: debitul cardiac (DC), presiunea de inclavare a capilarelor arterei pulmonare (PICAP), rezistența vasculară sistemică periferică (RVSP). La toate etapele intervenției chirurgicale a fost efectuată monitorizarea de laborator a homeostazei pacientului.

Tabelul 2

Parametrii hemodinamicii pe parcursul anesteziei cu propofol la diferite etape chirurgicale

Indicii hemodinamici	Doza propofolului/etapa anesteziei		
	3µg/kg/h – preperfuzională	1,5µg/kg/h – perfuzională	2µg/kg/h postperfuzională
PAm mmHg	80 ± 3.5	65 ± 2.7	75 ± 1.6
PVC mmHg	-1 ± 0.5	- 4 – 8 ± 0.5	+ 3 ± 0.3
FCC	70 ± 2		72 ± 2
t° esofagiană	36.6 ± 0.5	28 ± 0.5	37.4 ± 0.5
t° rectală	37.1 ± 0.5	30 ± 0.5	36.1 ± 0.5
DC l/m ²	2.9 ± 0.2		3.7 ± 0.3
PICAP mmHg	7 ± 0.5		10 ± 0.5
RVSP din/cm ²	1020 ± 2		840 ± 2

Rezultate și discuții. Pacienții care beneficiază de anestezie cu utilizare de propofol necesită doze reduse de fentanil (până la 20 µg/kg) [5], iar în grupul nostru de pacienți aceasta a constituit 15 µg/kg. În timpul anesteziei cu propofol sunt necesare doze reduse de vasodilatatori pe durata CEC [5], ceea ce face posibilă menținerea gradientului de temperatură nu mai mare de 1,5 în timpul intervenției.

Din datele prezentate în *tabelul 2* se observă menținerea stabilă a hemodinamicii la toate etapele intervenției chirurgicale. Administrarea de propofol în dozele menționate a permis ameliorarea raportului pre- și postsarcinii în perioada postperfuzională. Diureza a constituit 6–8 ml/kg/h la toate etapele intervenției chirurgicale. Anestezia cu propofol asigură restabilirea mai rapidă a pacientului, reduce durata ventilației artificiale (VA) și ameliorează circulația periferică la pacienții cardiochirurgicali [4, 5], însă anestezia cu propofol nu influențează instalarea intraoperatorie a ischemiei miocardului, asupra ratei dezvoltării infarctului miocardic în perioada perioperatorie și a duratei de aflare a pacientului în secția ATI [6]. Aceste efecte ale anesteziei cu propofol au fost observate și de noi. În perioada p/o a fost semnalată reducerea duratei VA până la 352 ± 20 min comparativ cu pacienții la care s-a efectuat neuroleptanalgezie și ataranalgezie, la care durata VA a constituit 536 ± 10 min.

Concluzii

1. Perfuzia prelungită cu propofol în dozele menționate asigură anestezia și analgezia adecvată, precum și stabilitatea hemodinamicii în timpul intervenției chirurgicale.

2. Indicii hemodinamicii intracardiacă demonstrează o ameliorare a parametrilor pre- și postsarcinii în perioada postperfuzională.

3. În perioada de încălzire gradientul de temperatură între t° esofagiană și t° rectală (Δt°) nu a depășit $1,5^{\circ}\text{C}$.

4. Este redusă durata de VAP în perioada p/o.

Bibliografie selectivă

1. Barvais L., Rausin I., Glen J.B. et al., *Administration of propofol by target-controlled infusion in patients undergoing coronary artery surgery*. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 1996; 10:877-83.

2. D'Atellis N., Nicolas-Robin A., Delayance S. et al., *Early extubation after mitral valve surgery: A target controlled infusion of propofol and low-dose sufentanil*. J. Cardiothorac. Vasc. Anaesth., 1997; 11:467-73.

3. Jain U., Body S.C., Bellows W. et al., *Multicenter study of target controlled infusion of propofol-sufentanil or sufentanil-midazolam for coronary artery bypass graft surgery*. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Anesthesiology, 1996; 85:522-35.

4. Olivier P., Sirieix D., Dassier P. et al., *Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation*. J. Cardiothorac Vasc. Anesth., 2000; 14:29-35.

5. Sugahara M., Mukaida K., Kurata J., Mishima S., Fukui M., *General anesthesia with propofol and fentanyl for adult cardiac surgery*. Masui, 1999; 48(2):162-7.

6. Myles P.S., Buckland M.R., Weeks A.M., Bujor M.A., McRae R., Langley M., Moloney J.T., Hunt J.O., Davis B.B., *Hemodynamic effects, myocardial ischemia, and timing of tracheal extubation with propofol-based anesthesia for cardiac surgery*. Anesth Analg., 1997; 85(1):228-9.

Rezumat

Au fost studiate retrospectiv fișele pacienților cu vicii cardiace dobândite supuși intervențiilor chirurgicale cu circulație extracorporală sub protecția anesteziei cu propofol în Centrul de Chirurgie a Inimii în perioada 2005-2006. S-a constatat că utilizarea propofolului în cadrul anesteziei la acești pacienți reduce durata ventilației artificiale, asigură anestezia și analgezia adecvată, precum și stabilitatea hemodinamicii în timpul intervenției chirurgicale, indicii hemodinamicii intracardiace arată o ameliorare a parametrilor pre- și postsarcinii în perioada postperfuzională, în perioada de încălzire gradientul de temperatură între t° esofagiană și t° rectală (Δt°) nu depășește $1,5^{\circ}\text{C}$.

Summary

A retrospective study of 100 patients who underwent surgery for acquired cardiac valvular disease under cardio-pulmonary by-pass with propofol anesthesia during 2005-2006 in the Cardiac Surgery Center. Using propofol anesthesia permitted early extubation, provides adequate anesthesia as well as homodynamic stability during surgery, improves the pre- and afterload in the postperfusional period and provides maintenance of the temperature gradient up to $1,5^{\circ}\text{C}$.

DIGITALIZAREA MODERNĂ ȘI FACTORII DE RISC AL INTOXICAȚIILOR DIGITALICE ÎN TRATAMENTUL DE LUNGĂ DURATĂ CU DIGOXINĂ A INSUFICIENȚEI CARDIACE CONGESTIVE LA PACIENȚII CU VALVULOPATII MITRALE

Aurel Dănilă, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Descreșterea incidenței reumatismului articular acut și prevalența joasă a valvulopatiilor reumatismale în unele țări industrializate la sfârșitul secolului trecut și la începutul mileniului trei au determinat mai mulți medici interniști, cardiologi, savanți etc. să concluzioneze incorect că aceste afecțiuni nu mai reprezintă o ecuație dificilă. Totuși în regiunile mai puțin dezvoltate economic, în special pe subcontinentul indian, în America Centrală, Orientul Mijlociu și Europa de Est, din care

face parte și republica noastră, febra reumatică este o afecțiune destul de frecventă, ceea ce prezintă o problemă majoră de sănătate publică în aceste țări, populația cărora reprezintă aproximativ două treimi din populația lumii. Subliniem că această chestiune trebuie revăzută nu numai în aspect social, ci și în alte contexte, ca: neglijarea sau chiar lipsa tratamentului profilactic de durată cu Bicilină-5, Retarpen ș. a., selectarea minuțioasă a pacienților cu valvulopatii reumatismale pentru tratamentul chirurgical, aplicarea corespunzătoare a profilaxiei și a tratamentului modern în ICC, ridicarea responsabilității pacienților pentru propria sănătate și propriul destin etc. Atrăgând o atenție mai mare în ultimii 15-20 ani schimbărilor clinico-biologice ale decurgerii bolilor reumatismale, am constatat că și aceste afecțiuni își schimbă manifestările clinice, decurgând mult mai lent, mascat, comparativ cu secolul trecut, din care cauză unii cercetători de trialuri reumatismale, involuntar, au constatat micșorarea globală a acestei patologii [6]. În legătură cu acest fapt a avut loc și o oarecare justificare, fără voință, referitoare la metodele de tratament cu glicozizi cardiaci, micșorându-se administrarea digoxinei în tratamentul de întreținere al ICC [7].

Totuși asocierea digoxinei în tratamentul complex al pacienților cu ICC și valvulopatii mitrale asociate cu fibrilație atrială tahisistolică și disfuncții ventriculare prezintă un concept clinico-farmacochinetic actual și primordial.

Scopul acestei comunicări este studiul profund în digitalizarea și tratamentul de întreținere cu digoxină al ICC și al frecvenței intoxicațiilor digitale la acești pacienți, determinând și factorii de risc al acestora.

Materiale și metode. În studiu au fost luați 165 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate și ICC, în tratamentul cărora au fost prezente și glicozidele cardiace. Concentrația digoxinei în ser s-a efectuat prin metoda radioimunologică, folosind complexul firmei Cea-Ire-Sorin (Franța), care ne-a permis aprecierea digoxinei în ser de la 0,1 până la 0,5 ng/ml. Explorările s-au efectuat după 5 zile de repaus în tratamentul cu digoxină, β-blocanților, drogurilor antiaritmice. Digitalizarea cu digoxină s-a efectuat intravenos sau oral în doze de la 0,25 până la 0,5 mg/24 ore pe parcursul a 5-6 zile, cu aprecierea ulterioară a dozei de susținere în tratamentul de durată. Pacienții au fost clasificați în următoarele loturi în funcție de vârstă și stadiul de ICC (clas. NYHA): 48 de bolnavi până la vârsta de 60 de ani (vârsta medie 41,4±1,1 ani) cu ICC st. I-II și 41 cu ICC st. III-IV (vârsta medie 45,5±1,1 ani); loturile trei și patru au fost alcătuite din pacienții cu vârsta > 60 de ani, 41 de bolnavi (vârsta medie 61,8±0,5 ani) cu ICC st. I-II și 35 (vârsta medie 62,5±0,6 ani) cu ICC st. III-IV. Bolnavii cu clirensul creatininei mai jos de 50 ml/min. au fost excluși din lotul de cercetare, iar clirensul creatininei în loturile celor explorați a fost concomitent: 90,5±6,2 ml/min., 76,4±1,9; 82,1±1,7 și 76,7±1,6 ml/min. Pacienții au mai fost grupați în loturi și în funcție de dozele perorale sau i/v de digoxină, concentrația drogului în ser, greutatea ponderală și a dozelor de susținere în tratamentul de durată. Majoritatea bolnavilor (152 din 165) aveau o fibrilație atrială forma tahisistolică și numai 13 erau cu o tahicardie sinusală și insuficiență ventriculară.

Rezultate. Este firesc faptul că în era modernă tratamentul ICC permanent se perfecționează, însă glicozidele digitale rămân mai multe secole droguri de elită în tratamentul tahicardiilor paroxistice din fibrilația atrială și al altor tahicardii cu disfuncții ventriculare. Astfel, în SUA administrarea digoxinei în cardiologie constant ocupă locul patru din tot tratamentul cardiovascular. Farmacochinetic digoxina se reabsoarbe cel mai mult în stomac, duoden și în partea proximală a intestinului subțire, iar excreția medie de 30 la sută din totalul cumulat în ser/24 ore se efectuează în majoritate prin rinichi.

Cât privește saturabilitatea (digitalizarea) intravenoasă și perorală a celor 165 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vârstă, stadiul de ICC și doza nictimerală a digoxinei, acestea sunt prezentate în *tabelul 1*.

Digitalizarea intravenoasă și perorală cu digoxină la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vârstă, stadiul de ICC și doza nictimerală a drogului

Vârsta (ani)	Stadiul de ICC (NYHA) și concentrația digoxinei în ser (ng/ml)	Digitalizarea intravenoasă			P ₁₋₂ 2-3	Digitalizarea perorală		P ₄₋₅
		Doza de cumulare (mg)				Doza de cumulare (mg)		
		0,50-0,99	1,0-1,49	1,5-2,0		0,25-0,375	0,50-0,725	
		1	2	3		4	5	
36-59 ani	I-II st. (n=48)	1,22±0,12 ng/ml (n=8)	1,95±0,07 (n=10)	3,7±0,29 (n=6)	<0,001 <0,001	0,90±0,09 (n=9)	1,46±0,12 (n=15)	<0,001
	III-IV st. (n=41)	1,44*±0,07 ng/ml (n=9)	2,11*±0,08 (n=6)	3,08±0,2 (n=10)	<0,001 <0,001	1,05±0,12 (n=6)	1,75*±0,17 (n=10)	<0,01
	P:I-II-III-IV	> 0,1	> 0,1	> 0,1		> 0,1	> 0,1	
60-74 ani	I-II st. (n=41)	1,08±0,09 ng/ml (n=9)	1,90±0,09 (n=7)	2,98±0,21 (n=5)	<0,001 <0,05	0,82±0,05 (n=10)	1,63±0,10 (n=10)	<0,001
	III-IV st. (n=35)	1,74**±0,08 ng/ml (n=8)	2,38**±0,07 (n=10)	-	<0,001	0,86±0,12 (n=8)	2,20**±0,12 (n=9)	<0,001
	P:I-II-III-IV	<0,001	<0,001			> 0,1	< 0,01	

Notă: „n” – numărul pacienților explorați.

* - veridicitate ICC, stadiile I-II și III-IV după vârstă.

**

În ultimul timp digitalizarea intravenoasă se face mult mai rar și numai atunci când este necesară o cumulare a digoxinei mai rapidă, iar dozele de saturație aproape că nu depășesc 1,5-2,0 mg. Această digitalizare se face mai mult în urgența cardiologică, când este necesară creșterea rapidă în ser a drogului. Din tabelul de mai sus se observă că numai în 3 din 11 loturi saturabilitatea cu digoxină în ser a fost egală sau a depășit 3 ng/ml. S-a observat că la pacienții vârstnici, veridic concentrația drogului în ser a fost mai mare decât la acei maturi ($p < 0,001$). Astfel, în loturile de pacienți cu ICC st. III și IV concentrația digoxinei în ser a crescut până la 1,74±0,08 și 2,38±0,07 ng/ml, provocând la unii bolnavi intoxicații ușoare, deoarece excreția drogului prin urină la acești pacienți a fost mai mică ($p < 0,05$).

Digitalizarea perorală la 33 de pacienți cu doze mai mici de digoxină (0,25-0,375 mg) a depistat o concentrație a drogului în ser mult mai moderată, însă cu efect inotrop pozitiv și fără semne de intoxicații digitale ($p < 0,001$). Astfel, am ajuns la concluzia că digitalizarea cu doze între 0,25 și 0,375 mg de digoxină este mult mai benefică pentru pacienții vârstnici cu stadii avansate de ICC.

Tratamentul de întreținere și de lungă durată (luni de zile) și concentrația digoxinei în ser cu dozele eficiente de susținere în funcție de vârstă, stadiile de ICC și dozele nictimerale a digoxinei sunt prezentate în tabelul 2.

Tratamentul de lungă durată și concentrația digoxinei în ser cu dozele de susținere în funcție de vârstă, stadiul de ICC și doza nictimerală a drogului

Vârsta (ani)	Stadiul de ICC (NYHA) și concentrația digoxinei în ser (ng/ml)	Dozele nictimerale ale digoxinei (mg)					P 1-2 2-3 3-4 4-5
		0,125	0,25	0,375	0,50	0,625	
		1	2	3	4	5	
36-59 ani	I-II st. (n=48)	0,42*±0,04 ng/ml (n=5)	0,71*±0,05 (n=14)	1,10*±0,07 (n=13)	1,45*±0,06 (n=10)	2,01*±0,14 (n=6)	<0,001 <0,001 <0,001 <0,05
	III-IV st. (n=41)	0,45*±0,02 ng/ml (n=5)	0,80*±0,05 (n=12)	1,16*±0,05 (n=11)	1,50*±0,10 (n=8)	2,46*±0,15 (n=5)	<0,05 <0,05 <0,01 <0,001
	P:I-II-III-IV	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	
60-74 ani	I-II st. (n=41)	0,54**±0,04 ng/ml (n=8)	0,90**±0,04 (n=15)	1,30**±0,06 (n=8)	1,66**±0,07 (n=5)	2,38**±0,10 (n=5)	<0,01 <0,001 <0,001 <0,001
	III-IV st. (n=35)	0,57**±0,03 ng/ml (n=8)	0,96**±0,04 (n=12)	1,36**±0,07 (n=10)	1,82**±0,10 (n=5)	-	<0,001 <0,001 <0,001
	P:I-II-III-IV	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1		

Notă: „n” – numărul pacienților explorați.

* veridicitate ICC, stadiile I-II și III-IV după vârstă.

**

De la bun început este necesar de menționat că digoxina în doze chiar minimale (0,125 mg/24 ore) la 5 pacienți cu ICC st. I-II și la alți 5 cu ICC st. III-IV a realizat o concentrație a drogului în ser cu o acțiune inotrop pozitivă numai de 0,42±0,04 și, corespunzător, 0,45±0,02 ng/ml, iar la 8 bolnavi cu vârsta >60 de ani cu ICC st. I-II și la alți 8 – cu ICC st. III-IV concentrația digoxinei în ser a fost de 0,54±0,04 și, respectiv, 0,57±0,03 ng/ml, concentrații, care, comparativ cu pacienții mai tineri, sunt mai mari (p<0,05), demonstrând că în ambele loturi, din punct de vedere clinic, este prezentă o acțiune eficace inotrop pozitivă cu reducerea frecvenței ventriculare și cu alte schimbări pozitive la bolnavii cu valvulopatii mitrale. Digoxina în doză nictimerală numai de 0,125 mg (jumătate de pastilă) în condiții clinice de digital a pacienților tineri a redus frecvența ventriculară cu 26,1±1,8 la sută în ICC st. I-II și 33,6±3,0 la sută în ICC st. III-IV, iar la cei în vârstă, corespunzător cu 20,8±2,2 și 21,8±2,7 la sută, argumentând, astfel, eficacitatea tratamentului cu doze mici al glicozidelor digitalice. Cum se vede clar și veridic din tabelul 2, o dată cu creșterea dozelor de susținere în terapia de lungă durată, crește și concentrația drogului în ser, evidențiindu-se că la pacienții cu vârsta între 60-75 de ani concentrația digoxinului în ser este semnificativ mai mare decât la cei cu vârstă între 36-59 de ani. Această legitate, după părerea noastră este foarte impresionantă, deoarece cu cât mai mult înaintează pacientul în vârstă, proporțional scade și funcția excretorie a rinichilor, astfel după 30 de ani filtrația glomerulară scade aproximativ cu 1 la sută anual, din care cauză concentrația în ser a drogurilor este mai mare, comparativ cu tinerii, iar excreția glomerulară este mai lentă, uneori chiar anevoioasă. Din aceste considerente noi recomandăm ca dozele de întreținere a digoxinei în tratamentul de durată la vârstnici să nu depășească 0,25-0,375 mg/24 ore (1-1,5 pastilă). Aici mai menționăm că concentrația digoxinei în ser până la 1,0 ng/ml acționează benefic, micșorând și dereglările de ritm ventricular de gradații înalte, prin acțiunea antiaritmă a drogului în asemenea concentrații, argumentate de noi în publicațiile anterioare [4,5].

Din cele menționate mai sus se observă că în digitalizarea și tratamentul modern de susținere cu digoxină la cei 165 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate și ICC un rol important în prognosticul pacienților îl joacă și alți factori ca: ponderea corporală, obezitatea, dieta cu reducerea sării de bucătărie până la 5-7g /24 ore, cantitatea mică consumată de proteine animale etc. Deoarece o dată cu vârsta se micșorează masa musculară, iar obezitatea la bătrâni persistă și știind că digoxina și concentrația acesteia în mușchii schilețali este de 20 de ori mai înaltă, iar în miocard chiar de 50 ori mai mare, decât în serul sangvin, neacumulându-se aproape deloc în stratul adipos subcutanat și în grăsimile depozitate, riscul de intoxicație cu glicozidele digitale la bătrâni este cu mult mai mare decât la pacienții tineri. Luând în considerare aceste deziderate, noi am studiat indicii de digitalizare și concentrația de digoxină în ser cu tratamentul de lungă durată în funcție de vârstă, ponderea corporală și stadiul de ICC (tab. 3) la cei 165 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate.

După cum reiese din tabel, dozele digoxinei la digitalizare, comparativ cu dozele de întreținere la tratamentul de durată, cât și concentrațiile de drog în ser sunt veridic mai mari în toate loturile de explorări ($p < 0,05$). Aceste date demonstrează că selectarea dozei optimale imperice de digoxină atât la saturabilitate, cât și la tratamentul de întreținere au fost selectate imperic bine, luându-se în considerare, desigur, și cantitatea de drog excretată prin rinichi/24 ore.

Luând în considerare că doza de digitalizare la pacienții din lotul 36-59 de ani cu ponderea normală sau puțin mărită a fost aproape identică – $0,53 \pm 0,03$ și $0,57 \pm 0,04$ mg/24 ore, concentrația digoxinei în ser la pacienții cu ponderea scăzută ($57,6 \pm 1,6$ kg) a fost mult mai mare ($2,16 \pm 0,15$ ng/ml) comparativ cu lotul martor cu greutatea corporală $78,0 \pm 2,1$ kg, unde concentrația în ser a drogului a fost numai de $1,4 \pm 0,08$ ng/ml ($p < 0,001$). Aceeași legitate s-a păstrat și în celelalte loturi comparabile. Este necesar de atenționat că concentrația digoxinei în ser la digitalizare în loturile de pacienți cu ponderea scăzută a fost mai mare decât $2,0$ ng/ml, doză ce poate provoca o intoxicație digitalică. Iată din ce cauză acești pacienți în perioada degitalizării și la tratamentul de susținere periodic trebuie cântăriți, iar tratamentul cu digoxină – corijat la kg de greutate.

Așadar, ponderea scăzută a pacienților, precum și obezitatea, vârsta înaintată și insuficiența cardiacă refractară, în baza legităților expuse mai sus pot fi menționate ca factori de risc principali în intoxicațiile digitale.

Simptomatica clinică a intoxicațiilor cu digoxină la 47 de pacienți din cei 165 explorați a apărut în timpul digitalizărilor sau la tratamentul de întreținere, bolnavii fiind repartizați pe loturi în funcție de vârstă, gradul de ICC și ponderea corporală, alcătuind 28,5 la sută dintre toți cei examinați (tab. 4). Examinând datele intoxicațiilor cu digoxină, observăm că jumătate din intoxicații s-au produs la pacienții cu ponderea corporală scăzută ($58,4 \pm 0,96$ kg), iar la o treime din intoxicați ponderea a fost mărită ($86,5 \pm 1,96$) și numai la 7 bolnavi greutatea corporală a fost în limitele normei. Concentrația digoxinei în ser la pacienții cu ponderea scăzută a fost $2,6 \pm 0,16$ ng/ml, iar la cei cu obezitate – $1,68 \pm 0,13$ ng/ml ($p < 0,001$). Această legitate s-a păstrat și în tratamentul de durată cu digoxină. Astfel, concentrația drogului în serul pacienților cu ponderea mică și ICC de stadiul I-II a fost $1,32 \pm 0,08$ ng/ml, iar la cei cu ICC de st. III-IV – $1,66 \pm 0,15$ ng/ml. La bolnavii maturi cu ponderea mărită și aceeași insuficiență cardiacă concentrația a fost corespunzător de $1,08 \pm 0,07$ și $1,22 \pm 0,1$ ng/ml ($p < 0,05$). Este foarte important de reliefat că doza concentrației digoxinei în ser la pacienții cu ponderea scăzută și mărită cu intoxicații a fost mai mare de $2,0$ ng/ml.

Prezentăm curbele concentrației zilnice ale pacientului „L” de 46 de ani, cu ponderea corporală numai de 55 kg și ale bolnavului „D” de 40 de ani, însă cu ponderea de 91 kg, ultimul primind doza zilnică de saturație 0,625 mg, adică de două ori și ceva mai mare decât a primului. În finalul cumulării drogului exprimat prin 2 curbe pe parcursul a 6 zile, clar se demonstrează concentrația digoxinei în ser de 4,7 ng/ml la pacientul cu ponderea de 55 kg comparativ cu celălalt, ponderea căruia este de 91 kg, care, primind o doză mult mai mare și fiind mai tânăr, a avut concentrația drogului în ser la a 6 zi numai de 1,8 ng/ml (fig. 1).

Alt factor de risc important în digitalizarea bolnavilor este vârsta pacientului supus saturației cu digoxină (fig. 2). Prin curbele acumulării zilnice a digoxinei în ser la pacienta „M” de 60 de ani (75 kg), care a început cumularea cu digoxină în doză 0,375 mg, iar din a 3-a zi din cauza unei anorexii și a greții ușoare s-a trecut la doza de 0,25 mg, ca la a 6 zi să se depisteze concentrația drogului în ser

de 2,8 ng/ml, concentrație ce poate ușor devia într-o intoxicație glicozidică. Deoarece pacienta de o așa vârstă nu trebuie să primească doza maximă tolerată, pentru a obține un efect benefic îndelungat, am recurs la doza de susținere numai de 0,125 mg/24 ore (1/2 pastilă), care ulterior în timp de durată păstra concentrația drogului în ser între 0,56 și 0,88 ng/ml cu un efect inotrop pozitiv, iar curba digitalizării pacientului „T” de 49 ani (77 kg), care a primit digoxină în doză de 0,75 mg/24 ore, la a 6 zi concentrația drogului în ser a fost numai de 1,9 ng/ml, concentrație care n-a avut semne de toxicitate și ne-a permis să menținem doza de întreținere timp îndelungat între 0,25 și 0,375 mg/24 ore, de asemenea cu efect inotrop pozitiv.

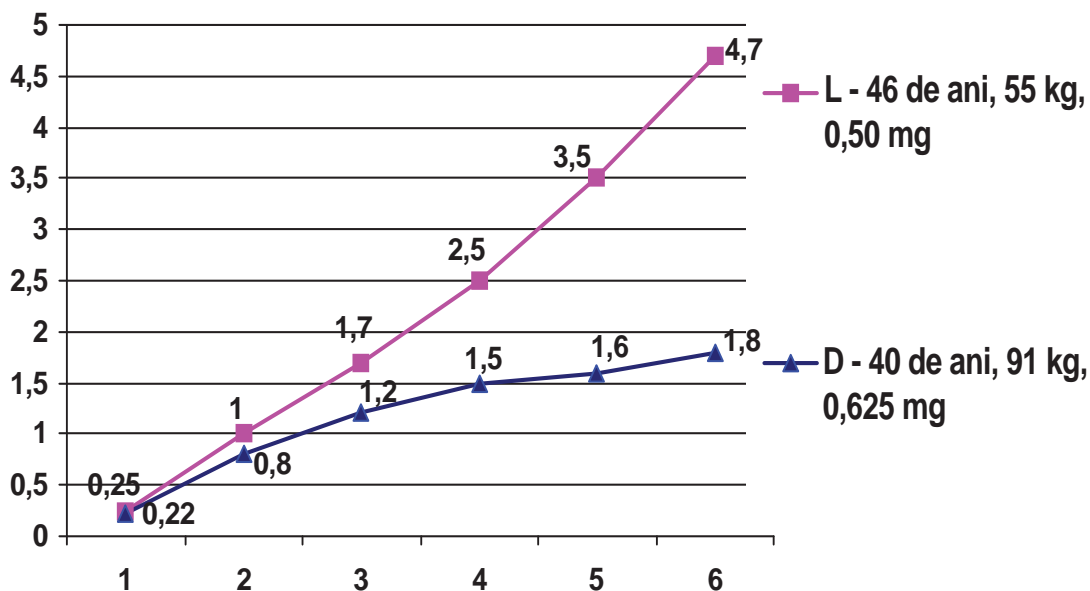


Fig. 1. Concentrația digoxinei în ser în funcție de ponderea pacienților

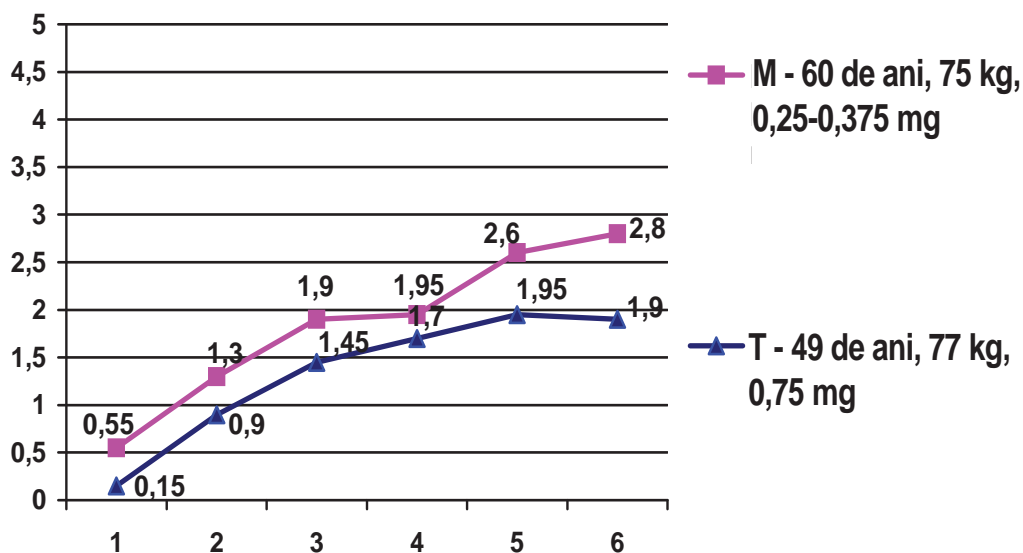


Fig. 2. Concentrația zilnică a digoxinei în ser în funcție de vârsta pacienților

Așadar, diferența numai de 11 ani demonstrează cât de problematică este ecuația digitalizării în funcție de vârsta pacientului.

**Repartizarea pe grupe de vârstă, gradul de ICC și ponderea corporală a bolnavilor
cu intoxicații glicozidice**

Vârsta (ani)	Stadiul ICC	Greutatea corporală a bolnavilor cu intoxicații glicozidice (kg)			În total bolnavi
		Mărită 86,5±1,96 kg	Normală 72,0±0,55 kg	Scăzută 58,4±0,96 kg	
36-59	I-II	3	1	9	13
	III-IV	6	1	6	13
60-74	I-II	3	2	1	6
	III-IV	5	3	7	15
		17	7	23	47

Făcând bilanțul rezultatelor obținute în această comunicare, am vrea să subliniem în baza datelor din tabelele de mai sus că pacienții cu ICC de st. III-IV, mulți dintre ei cu o insuficiență cardiacă refractară, chiar la tratamentul complex contemporan, sunt foarte frecvent expuși la intoxicații glicozidice, astfel că acest factor de risc se întâlnește mult mai des, comparativ cu cele prezentate în finalul acestor rezultate. Ar fi necesară și o altă concluzie deseori nebanuită, că în orice agravare a stării bolnavului care primește glicozizi cardiaci în complexul tratamentului insuficienței cardiace congestive cauza acestei agravări poate fi și o intoxicație glicozidică mascată.

Discuții. În urma unei analize minuțioase a 643 de pacienți cu valvulopatii mitrale reumatismale, am selectat 165 de bolnavi pentru efectuarea digitalizării lente și tratamentul de lungă durată cu digoxină al insuficienței cardiace cronice.

Este arhicunoscut faptul că glicozidele digitalice se folosesc în tratamentul ICC mai mult de 200 de ani, fiind și astăzi medicamentul de elită în tratamentul tahicardiilor paraxistice din fibrilația atrială cu disfuncții ventriculare, care au fost prezente la majoritatea pacienților noștri cu valvulopatii mitrale asociate. Deși în SUA administrarea digoxinei în practica cardiologilor constant ocupă locul 4 din tot arsenalul medicamentos cardiovascular, rolul și scopul tratamentului cu glicozidele digitalice mai rămâne și astăzi în discuție. Astfel, în majoritatea ultimilor tratate de cardiologie, digitalicile ocupă aproape ultimile locuri după importanță în tratamentul insuficienței cardiace, trecând uneori nejustificat pe primele locuri tratamentul cu diuretice, β -adreno-blocante, vasodilatatoare și inhibitorii enzimei de conversie. După părerea noastră, în toate stadiile de insuficiență cardiacă, tratamentul de susținere al acesteia trebuie început cu doze mici de glicozizi cardiaci și diuretice, apoi o dată cu creșterea gradului de insuficiență cardiacă se adaugă la tratament și celelalte droguri, în funcție de epuizarea sistemelor de compensare (simpatico-adrenegic, renină, angiotensină, aldosteron, vazopresină etc.), ulterior adăugându-se pe rând și celelalte droguri cu năzuința de susținere a unei hemodinamici adecvate.

Glicozidele digitalice rămân medicamentul de elită în tratamentul tahicardiilor paroxistice din fibrilația atrială și al tahicardiei sinuzale cu disfuncții ventriculare (2,5,7,8). Digitalizarea perorală cu doze mici de digoxină (0,25-0,375 mg) este mult mai benefică pentru pacienții cu valvulopatii mitrale și fibrilație atrială forma tahisistolică (5,9,10), iar tratamentul de întreținere de lungă durată este mai avantajos în doze nictimerale de numai 0,125-0,25 mg (2,4,5,9), când concentrația digoxinei în ser se menține între 0,59 și 0,96 ng/ml (în medie 0,9±0,17 ng/ml). Această concentrație în ser mai are și o acțiune antiaritmică ventriculară, micșorând numărul de extrasistolii ventriculare cu 76,8±4,47%, cu devieri de la 54,3 până la 91,1 la sută [4,5]. De asemenea, se menționează că digoxina în doze minimale (0,25 mg/24ore) cu o concentrație a drogului în ser numai de 0,42±0,04 și 0,45±0,02 ng/ml la pacienții cu ICC st. I-II și st. III-IV a avut o acțiune inotrop pozitivă cu reducerea frecvenței ventriculare semnificative [4,5].

Unii autori [1,2,8,11] au demonstrat prin randomizare că pacienții care primesc un asemenea tratament de durată cu digoxină și concentrația serică a lui de la 0,5 până la 1,2 ng/ml mult timp (ani

de zile) nu fac decompensări hemodinamice, menținându-se fără agravări și fără creșterea gradului de insuficiență cardiacă.

Cât privește riscul de intoxicație cu digoxină, noi am constatat că acest risc crește când concentrația serică a drogului depășește 2,0 ng/ml, mai ales la pacienții geriatrici și cu stadii avansate (III-IV) de insuficiență cardiacă, cu ce sunt de acord și alți autori [2,3,5,6,10,11]. Trialurile efectuate pe mii de pacienți nu au demonstrat influența digoxinei asupra mortalității, iar intoxicațiile cu digoxină se mențin aceleași, deși folosirea drogului în tratamentul complex a scăzut de la 31,4% în 2001, până la 23,5 la sută în 2004 [7,8]. O serie de autori menționează că intoxicațiile cu glicozizi cardiaci în ultimul timp se micșorează din următoarele motive: asocierea în medicația modernă și a altor droguri ce diminuează riscurile de toxicitate a digoxinei, aprecierea drogului în ser, recomandările tratamentului cu doze mici de întreținere, folosirea antidotului antidigoxin Fab et al.[1,3,5,7].

Atenționăm medicii practici că intoxicațiile glicozidice cel mai frecvent se întâlnesc la vârstnici, pacienții cu ponderea scăzută sau cu obezitate, la bolnavii cu patologii renale și filtrația renală micșorată cu stadii avansate de ICC și insuficiență cardiacă refractară la tratamentul modern.

Astfel, după mai mult de două secole de aplicare a digitalicilor în tratamentul cardiovascular, studiul tonicardiac farmochinetic, digitalizarea și tratamentul de întreținere, supradozajul, acțiunile medicamentoase ale glicozidelor cardiace sunt actuale și în prezent.

Concluzii

1. Digitalizarea intravenoasă cu digoxină se recomandă mai rar și numai atunci când avem nevoie de o acumulare mai rapidă a drogului cu doze de saturație ce nu depășesc 2,5 mg/24 ore.

2. Digitalizarea perorală se face mai lent (5-6 zile) cu doze de la 0,25 până la 0,725 mg/24 ore în funcție de vârsta pacientului, ponderea corporală și stadiul de insuficiență cardiacă, ținând cont de ponderea scăzută, obezitatea prezentă, stadiul avansat de ICC (III-IV) și de bătrânețe, care sunt și principalii factori de risc în intoxicațiile glicozidice.

3. Tratamentul de întreținere la pacienții vârstnici în prezența măcar a unui factor de risc se face cu doze mici (0,125-0,25 mg) de digoxină sub controlul frecvenței cardiace și al concentrației drogului în ser.

4. Toleranța pacienților la digoxină, cel mai frecvent factor precipitant al intoxicației digitalice, predomină la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate și scăderea ponderală, la o vârstă mai mare de 60 de ani cu nivelurile serice ale digoxinei peste 2,0 ng/ml.

Bibliografie selectivă

1. Adams K.F., Gheorghide M., Uretsky B.E. et al., *Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure*. J.Am. Coll Cardiol.,39(6), 2002, p.946-956.

2. Ahmed A., Allman R.M., De Long JF., *Inappropriate use of digoxin in older hospitalized heart failure patients*. J.Gerontol a Biol Sel Med Sel., 57(2).M.,2002, p. 138-143.

3. Bauman I.L., Didomenico R.I., Galanter W.L., *Mechanisms, manifestations and management of digoxin toxicity in the modern era*. Am J Cardiovasc Drugs, 6(2), 2006, p. 77-86.

4. Данилов А.А., *Митральный порок сердца в возрастном аспекте(клинико-морфологические сопоставления некоторые механизмы компенсации сердечной недостаточности, особенности лечения дигоксином)*. Дисс. доктора мед. наук. Москва, 1991, с. 234-280.

5. Dănilă A.A., *Glicizidele digitalice și dereglările ritmului cardiac la pacienții cu valvulopatii mitrale*, în „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale”, nr. 2(2), Chișinău, 2005, p. 90-98.

6. Harrison T.K., *Principiile medicinei interne*, vol.I, ediția II., București, 2001, p.1410-1461.

7. Hussain Z., Swindle J., Hauptman P.J., *Digoxin use and digoxin toxicity in the post.DIG trial era*. J Card Fail., 2006,12(5), 343-346.

8. Lader E., Egan., Hunsberger S. et al. *The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure*. J Card Fail., 2003,9(1), 4-12.

9. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю., *Лечение хронической сердечной недостаточности*. М., Медицина, 1985, 156 с.

10. Rajska-Neumann A., Chmielewski Z., Jowiak A et al., *Simptoms of severe digoxin intoxications in patients hospitalized in geriatric ward*. Prezegl Lek., 2004; 61(4); 401-404.

11. Rich M.W., McSherry F., Williford W.C. et al., *Effect of age on mortality, hospitalizations and respons to digoxin in patients with heart failure, the DIG study*. J Am Coll Cardiol., 2001; 38(3): 806-813. T.

Rezumat

Drept rezultat al unei analize scrupuloase a 165 de pacienți selectați dintre 643 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate și insuficiență cardiacă congestivă (ICC), tratați cu digoxină mai mult timp, am constatat prin determinarea drogului în serul sangvin că dozele mici de 0,125-0,25 mg/24 ore în tratamentul de întreținere au avut o acțiune inotrop pozitivă, cu reducerea frecvenței ventriculare semnificative ($p < 0,05$) și cu concentrația drogului în ser numai de la 0,59 până la 0,96 ng/ml (în medie $0,9 \pm 0,17$ ng/ml). Pe fundalul acestui tratament de luni de zile cu concentrații mici de digoxină în ser nu s-au sesizat nici un fel de intoxicații cu glicozizi cardiaci. Examinând în detaliu frecvența intoxicațiilor cu digoxină la 47 din 165 de pacienți (28,5%), am determinat următorii factori de risc: ponderea corporală scăzută, vârsta pacienților mai > 60 de ani, ICC crescută $> \text{st. III-IV}$, obezitatea mărită și concentrația de digoxină în ser $> 2,0$ ng/ml.

Summary

A study of 165 patients selected from 643 patients with mitral valvular rheumatic heart diseases and congestive heart failure evaluated the effect of digoxin therapy. While analyzing the level of digoxin in the blood serum, we concluded, that low drug dose (0,125-0,25 mg/24 hours) have an inotrop positive action and the reduction of tachycardia ($p < 0,05$) at blood serum concentration of digoxin 0,59-0,96 ng/ml (medium $0,9 \pm 0,17$ ng/ml).

Digoxin toxicity occurred at 47 patients from 165 (28,5%) who continued digoxin administration. Old age > 60 years, obesity, malnutrition, refractory heart failure, blood concentration of digoxin $> 2,0$ ng/ml are the reasons of digitalis intoxication in our category of patients.

PERTURBĂRILE SISTEMULUI CARDIOVASCULAR SUB INFLUENȚA INFECȚIEI INTRAUTERINE: ASPECTE ETIOPATOGENETICE, CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI VIZIUNI TERAPEUTICE

Nelia Mătraguna, dr. în medicină, **Lilia Bichir**, colab. științific, **Svetlana Cojocari**, colab. științific, IMSP Institutul de Cardiologie

Patologia infecțioasă în perioada perinatală prezintă interes atât din punct de vedere medico-social, cât și în ceea ce privește nașterea unor copii sănătoși. Problema dată are o importanță majoră, în multe studii efectuate [1,2,4,6,10,11,16] fiind demonstrată semnificația prioritară a agenților infecțioși, hipoxiei intrauterine și a altor factori în apariția și manifestarea diferitor maladii. Multe boli cronice, invalidizante, uneori fatale ale adultului, inclusiv patologia sistemului cardiovascular, debutează în perioada peri- și neonatală, agenților infecțioși revenindu-le un rol deosebit în manifestarea acestor maladii. Așadar, depistarea și tratamentul precoce al infecției intrauterine au o importanță deosebită.

Încă în 1971 a fost evidențiată o grupă de infecții, care, în pofida deosebirilor structurale și ale proprietăților biologice, aveau manifestări clinice similare, care provocau defecte structurale stabile în diverse organe ale fătului. Astfel, infecția virală congenitală a fost denumită TORCH (T-toxoplazmoză, care, de fapt, nu este virus; O-others (altele); R-rubeolă, C-virusul citomegalic, H-herpetic) [7,8,16] (*tab.1*).

Infecția virală congenitală (TORCH)

T	Toxoplazmoză
O (others)	Alte infecții: <ul style="list-style-type: none"> • absolute: sifilis, clamidioză, infecții enterovirale, hepatitele A și B, gonoree, listerioză • probabile: rujeolă, parotită epidemică • ipotetice: gripa A, coriomeningită limfocitară, infecție papilomatoasă
R	Rubeolă
C	Infecție citomegalo virotică
H	Infecție herpesvirotică

Actualmente, datorită cercetărilor științifice efectuate, tehnologiilor moderne de depistare a maladiilor, posibilităților de laborator mai extinse, s-a lărgit gama agenților infecțioși, pe care nou-născutul îi poate dobândi perinatal, astfel TORCH devenind un concept mai mult de interes istoric.

După datele autorilor I.Fuier, V.David (2002), printre factorii etiologici ai infecției intrauterine o incidență majoră le revine agenților de origine virală [5].

Sunt cunoscuți cca 500 de viruși, capabili să afecteze organismul uman și să provoace procese infecțioase acute sau forme persistente de infecție. Restructurarea imună, care are loc în organismul femeii în timpul gravidității, creează condiții pentru activarea infecției latente, ceea ce sporește posibilitatea infectării intrauterine a fătului [1].

În perioada antenatală infecția este transmisă, mai ales, pe calea transplacentară:

1) în urma pătrunderii agentului patogen din sângele matern în sângele fetal, în lipsa focarelor inflamatoare în placentă;

2) în cazul pătrunderii agentului patogen în porțiunea maternă a placentei și formării aici a focarului inflamator cu pătrunderea ulterioară a agentului patogen în sângele fetal;

3) în cazul afectării corionului și declanșării procesului inflamator în porțiunea fetală a placentei, membranei și infectării lichidului amniotic [5].

O altă cale de infectare a fătului este infectarea ascendentă din vagin și colul uterin prin pungea fetală afectată sau intactă. Există și o cale descendentă de infectare intrauterină, în acest caz pătrunderea agentului patogen la oul fetal are loc prin trompele uterine la pacientele cu patologie chirurgicală acută a organelor peritoneale. Se cunoaște și calea transdeciduală de infectare în prezența focarului inflamator sub endometru. Totodată, nu se exclude posibilitatea căii mixte de infectare intrauterină [5].

A fost demonstrat faptul că fătul este cel mai sensibil la infecții în primele trei luni de gestație, dintre care perioadele critice sunt: implantarea (zilele 5-6 după fecundație) și placentăția (aproximativ săptămânile 6-7 de gestație) [5].

În patogenia infectării intrauterine a fătului un rol esențial îl are interacțiunea directă dintre agentul patogen și embrion (făt). Spectrul afecțiunilor depistate în infectarea intrauterină este foarte variat, deoarece caracterul defectelor depinde de o mulțime de factori: particularitățile morfogenezei și ale reacțiilor tipice de răspuns ale embrionului și fătului, durata de acțiune a factorului lezant, acțiunea specifică a agentului patogen [5].

În ceea ce privește sistemul cardiovascular, influența agenților infecțioși este foarte diversă, iar opiniile diferitor autori sunt controversate. Conform datelor din literatura de specialitate [1,2,11,16], prioritate în tropismul către sistemul cardiovascular se acordă virușilor enterovirali, gripali, virusului rubeolei, citomegalovirusului, virusului herpes simplex.

Un indice al riscului înalt de transmitere verticală a virușilor constituie hipoxia intrauterină a fătului, care creează condiții pentru replicarea virușilor în țesuturi, cu pătrunderea ulterioară a lor în organismul fătului în perioada gravidității [1,2,3]. Acest fapt contribuie la afectarea cordului nou-născutului, la dereglarea reglării vegetative a vaselor coronariene, ulterior cu modificarea metabolismului energetic, scăderea bruscă a formării macroergilor în mitocondriile cardiomiocitelor și celu-

lele nodului sinusal și, ca rezultat, are loc scăderea funcției contractile a miocardului și dereglarea conductibilității. Consecință a afectării hipoxice a inimii poate fi distrofia focală sub 2 variante de rezolvare: prin restabilirea totală a funcției sau formarea cardiosclerozei focale [2,3].

Importanța vitală a influenței infecției intrauterine rezidă în formarea de maladii cardiace, care au un substrat organic grav, cu diverse schimbări structurale în structura cordului și, ca urmare, contribuie la majorarea morbidității și mortalității infantile prin patologia cardiovasculară.

Incidența viciilor congenitale induse de infecția virală intrauterină, conform unor autori [1,2,3], variază între 60%-80%. După datele lui E. V. Nagovițina și coaut., enterovirusii s-au determinat la 75% copii cu vicii cardiace. În anamneză la mamele acestor copii s-a determinat persistența infecției enterovirale prin virusul Coxachi [1]. Alt studiu efectuat de E.L. Korolikova și coaut. în baza rezultatelor virusologice și clinico-epidemiologice ale 62 de copii cu vicii congenitale cardiace a confirmat, de asemenea, formarea acestora ca rezultat al transmiterii transplacentare a enterovirusilor grupei Coxachi de la mamele cu infecția respectivă virală persistentă [1]. Infecția postnatală cu enterovirusul Coxachi B trebuie suspectată la nou-născuții care realizează miocardită (cardiomegalie, insuficiență cardiacă, aritmie) cu hepatită neonatală și / sau meningoencefalită [9].

Studiul realizat pe un lot de 80 de copii în primul an de viață cu diverse maladii și pe un lot de 20 de copii practic sănătoși de aceeași vârstă, efectuat de către un grup de autori, a determinat prevalența infecției virale mixte (de la 2 la 6 virusi) în 97,5% cazuri. Din cei 80 de copii incluși în studiu, viciile congenitale s-au determinat la 31 de copii, predominând viciile cardiace în 21 de cazuri. Din alte malformații mai rar înregistrate – la 6 copii s-a depistat malformații ale sistemului urinar, iar la 4 copii malformații ale sistemului nervos central (SNC). La toți copiii cu vicii de dezvoltare s-a determinat infecția enterovirală în asociere cu infecțiile citomegalovirală, herpetică și gripală. În viciile cardiace la 42,8% s-a depistat virusul rubeolei [1] (tab.2).

Tabelul 2

Poziția malformațiilor congenitale cardiace, vizavi de alte malformații congenitale, în funcție de agentul infecțios (după Ohotnikov și coaut.)

<i>Infecția virală</i>	<i>Vicii de dezvoltare a SNC (n = 4)</i>	<i>Malformații congenitale ale cordului (n = 21)</i>	<i>Malformații ale sistemului urinar (n=6)</i>
Enterovirusi	4	21	6
V. gripei	1	11	3
Herpes simplex	2	12	4
Citomegalovirus	3	18	6
Rubeolă	1	9	-

Un alt studiu alternativ pe un lot de nou-născuți și copii de vârstă fragedă (până la 2 ani), cu patologie cardiacă, a urmărit influența infecției intrauterine asupra gravității stării copiilor cu patologie organică cardiacă (vicii cardiace, cardiomiopatii) și neorganice (sindromul dezadaptării post-hipoxice). În urma analizei datelor obținute s-a constatat că gravitatea afectării cordului este direct proporțională cu activitatea infecției virale [2]. Scringul virusologic al acestui studiu s-a efectuat în baza determinării antigenelor virale în celulele epiteliale ale rezidului urinar, prin reacția de imunofluorescență indirectă cu un complex tipospecific de anticorpi față de 45 de virusi. Acest scring a evidențiat, practic, la toți copiii cu patologie cardiacă asociații virale de la 2 la 10 virusi, predominând infecția enterovirală (la 91,1% nou-născuți și 83,3 % copii din primii doi ani de viață), mai rar s-a determinat virusul gripal, citomegalovirusul, virusul herpes simplex, rubeolă, rugeolă. În cadrul aceluiași studiu au fost examinate și mamele acestor copii prin testări analoage, în urma cărora s-a depistat același spectru viral, ceea ce demonstrează transmiterea transplacentară absolută a majorității virusilor. Efectuând examinări virusologice în dinamică pe parcursul primelor 6-12 luni de viață la copiii luați în studiu, s-a demonstrat persistența majorității virusilor din categoria celor depistați în perioada de nou-născut, inclusiv virusii cardiotropi Coxachi B și A-13, cu decurgere latentă. După

părerea unor autori, nu se exclude posibilitatea manifestării clinice a acestor infecții până la letalitate pe fond de scădere a imunității, patologie genetică sau stres [2].

O altă infecție virală congenitală care poate contribui la dezvoltarea viciilor congenitale, inclusiv viciile cardiace, este virusul rubeolic. După L.L.Nisevici, viciilor congenitale în infecția rubeolică le revine 75 %. Îmbolnăvirea mamei înainte de 3 luni de sarcină majorează riscul infecției congenitale la 80%, iar fătul suferă de malformații congenitale de cord și surditate în 100% din cazuri. Cunoscutul sindrom Gregg al rubeolei congenitale este evident după perioada neonatală și constă din surditate (87%), boală congenitală de cord (46%), retard mental sever (38%) și cataractă sau glaucom (34%). Dintre viciile cardiace cel mai frecvent se instalează persistența canalului arterial. Dar în rubeola congenitală se mai întâlnesc și alte malformații congenitale de cord, ca defectul de sept ventricular, stenoza arterei pulmonare, anomalii ale arcului aortic [5,7,8].

Infecția citomegalovirală acută sau reactivarea infecției cronice în perioada de sarcină poate, de asemenea, contribui la dezvoltarea viciilor cardiace (defecte de sept și malformații ale vaselor magistrale) [15,16]. Însă efectul teratogen al virusului citomegalic (dezvoltarea de dis- și hipoplazii ale organelor) este mai slab în comparație cu alți viruși (enterovirusi, virusul rubeolic) [15].

O altă consecință a influenței infecției virale congenitale asupra patologiei cardiace poate fi dezvoltarea în primele luni după naștere, mai rar până la vârsta de doi ani, a fibroelastozei endocardice. Această miocardită congenitală precoce este o afecțiune rară, dar gravă și uneori se poate complica cu infarct miocardic [11,12,13]. Încă în anii '60 ai secolului trecut R.Franciosi, W. Blanc au constatat la autopsiile copiilor decedați de malformații congenitale de cord, în 75% cazuri, prezența semnelor de suportare a infarctului miocardic, nediagnosticate în timpul vieții. Prin examinarea retrospectivă a electrocardiografeii, infarctul miocardic putea fi suspectat la jumătate din copii [13]. În literatura de specialitate în prezent găsim tot mai multe date de manifestare a infarctului miocardic la copii ca o complicație preponderentă a malformațiilor congenitale de cord sau a miocarditei congenitale [11,12,13,19]. După autoarea L. Țaregorodțeva, cauza cea mai frecventă a infarctului miocardic la copii o constituie coronarita sau anomalia de dezvoltare a arterelor coronare, care se poate întâlni izolat sau în combinație cu alte malformații cardiace (stenoza și coartația aortică, tetrada Fallo ș.a.) [19]. Un grup de autori au publicat un caz de deces al unui copil născut de mamă cu infecție herpetică, având diagnosticul de fibroelastoză endocardică, complicată cu infarct miocardic (depistat în urma autopsiei). Analizând retrospectiv acest caz, autorii au ajuns la concluzia că etiologia carditei congenitale constituie infecția herpetică, iar cauza infarctului este stenoza lumenului arterei coronare ca rezultat al carditei congenitale precoce și / sau vasculitei coronare pe fond de infecție intrauterină [11].

Toxoplasmoza este una dintre cele mai frecvente parazitoze umane. Această patologie duce la moartea in utero, mortalitate infantilă precoce, malformații congenitale grave [16,17,18]. Un studiu recent efectuat (2006) a confirmat că în toxoplasmoza congenitală cronică afectarea cordului sub formă de cardiopatie s-a înregistrat la 26 de bolnavi (37,7%) [10].

O problemă dificilă a cliniciștilor constă în diagnosticarea maladiei infecțioase la gravide, aprecierea ei din punctul de vedere al riscului pentru fătul intrauterin, începutul oportun al tratamentului și, nu în ultimul rând, în profilaxia infecției intrauterine.

Diagnosticul include trei etape:

- 1) în perioada intrauterină;
- 2) la momentul nașterii copilului;
- 3) diagnosticul infecției intrauterine (IIU) la apariția semnelor clinice [5].

O atenție deosebită se acordă anamnezei obstetricale (avorturi în antecedente, mortalitate perinatală, nașterea copiilor cu vicii de dezvoltare etc.). Merită atenție maladiile infecțioase suportate de femei în trecut și în timpul prezentei sarcini [5,16].

Examinările de laborator pentru depistarea infecției intrauterine includ metode de identificare a agentului patogen sau a genomului (metode directe), precum și metode de depistare a markerilor specifici ai răspunsului imun (metode indirecte). La metodele directe se referă metodele microbiologice clasice (virusologice, bacteriologice) și metodele contemporane (reacția de polimerizare în lanț, ADN hibridizația), reacția de imunofluorescență. Prin metodele indirecte de diagnostic se apreciază

în serul copilului anticorpi specifici către agentul patogen. În ultimii ani pe larg se utilizează în acest scop analiza imunofermentativă [15].

Tratament efectiv al infecției virale congenitale până în prezent nu există, iar părerile diferitor autori privind utilizarea preparatelor antivirale sunt controversate. Este știut faptul că nu toate infecțiile virale se pot supune tratamentului etiotrop, iar prețul înalt și toxicitatea sporită a unora din ele limitează utilizarea lor în perioada gravidității, precum și aplicarea lor în tratamentul copiilor.

Problema influenței infecției intrauterine asupra sistemului cardiovascular rămâne actuală, păstrându-și importanța practică, social-economică din cauza dificultății diagnosticului, tratamentului și profilaxiei maladiei.

Bibliografie selectivă

1. Охотникова И.М., Агейкин В.А., Лозовска Л.С., *Значение внутриутробной вирусной инфекции в органической патологии детей грудного возраста*// Медицинский научный и учебно-методический журнал, N 5 [декабрь 2001 года] с 81 - 87.
2. Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Жданова Л.И., *Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста*// Российский вестник перинатологии и педиатрии, 3, 2003.
3. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е. и др., *Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы, у новорожденных и детей раннего возраста*// Педиатрия, 2001, 3: 17—21.
4. Вельтищев Ю.Е., *Проблемы охраны здоровья детей России*// Рос. вестн. перинатол. и педиат., 2000; 1: 12—17.
5. Ștemberg M.I., Gladun E.V., Friptu V.G., *Patologia sarcinii*, Chișinău, 2002.
6. Серов В.Н. Гютюник В.Л., Зубков В.В., Зайдиева З.С., *Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью*// Акуш. и гин., 2002, №3, с. 16-21.
7. Ciofu E.P., Ciofu C., *Tratat de pediatrie*. Editura Medicală, București, 2001.
8. Diaconu G., *Patologie pediatrică*, Editura „Spiru Haret”, Iași, 2003; Editura Tehnica-Info, Chișinău, 2003.
9. Popescu V., *Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie*. Editura medicală „Amaltea” București, 1999.
10. Pobedinschi-Mihnevici Natalia, *Aspecte clinice și menajmentul toxoplasmozei*, 2006.
11. Белозеров Ю.М., *Инфаркт миокарда у детей*// Росс. вестник перинатол. и педиатр., 1996; 41/3 36-40.
12. Johnstrude C.L., Perry J.C., Towbin J.A., *Myocardial infarction in children*. Prim. Cardiol., 1994; 20/5 (23-26+29-30+32).
13. Franciosi R.A., Blanc W.A., *Myocardial infarcts in infants and children*. In: „A necropsy study in congenital heart disease” J. pediatr., 1960; 73; 309-314.
14. Володина Н.Н., *Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей*// Под ред. Володина Н.Н. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002, 100 с.
15. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В., *Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика*// Лечащий врач, 2005.
16. Чакветадзе С.С., *Внутриутробные инфекции и гнойно-септические заболевания у детей грудного возраста*// Медицинский научный и учебно-методический журнал, 2004, с. 3-18.
17. Лобзин Ю.В., Васильев В.В., *Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза*// Рос. мед. журн., № 5, 2001 с 40-41.
18. Remington J.S., Thulliez P., Montoya J.G., *Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis*// Journal of Clinical Microbiology, 2004; 42; 3: 941-945.
19. Царегородцева Л.В., *Диагностика инфаркта миокарда у детей*// Лечащий врач, №2, 2004.

Rezumat

Publicația dată reflectă perturbările sistemului cardiovascular sub influența infecției intrauterine, determinate de enterovirusi, virusul rubeolei, cytomegalovirus, virusul herpetic, toxoplasma etc., precum și unele aspecte etiopatogenetice, clinico-diagnostice și viziuni terapeutice.

Summary

The following publication reflects the perturbations from the cardiovascular system under the influence of intrauterine infection determined by enteroviruses, virus of rubella, cytomegalovirus, toxoplasma, etc., as well as some etiopathogenic aspects.

SINDROMUL CORONARIAN ACUT LA PACIENȚII NONDIABETICI: TULBURĂRILE METABOLISMULUI GLUCIDIC

Veronica Țurcanu, doctorand, **Lilia David**, dr. în medicină, **Aurel Grosu**, dr. h. în medicină, prof. univ., IMSP Institutul de Cardiologie

Diabetul zaharat (DZ) este un factor de risc cardiovascular major asociat cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară înaltă. Diabetul a atins în prezent proporții epidemice, fiind prognozată dublarea numărului pacienților diabetici în următorii 20 de ani, așteptându-se ca această cifră să ajungă la 300 milioane. Datele statistice din Europa presupun creșterea numărului subiecților cu diabet de la 32,9 mln. pînă în 2010 [1]. Problema diabetului și a complicațiilor lui micro- și macrovasculare, inclusiv cardiovasculare, constituie o problemă stringentă de sănătate publică, care necesită o atenție și o abordare deosebită.

Pacienții diabetici au un risc de 2-4 ori mai mare de apariție a complicațiilor cardiovasculare comparativ cu pacienții nondiabetici [2,3]. Probabilitatea apariției infarctului miocardic acut (IMA), insuficienței cardiace și a decesului este sporită semnificativ chiar și la subiecții cu valori modest majorate ale glicemiei [1,4,5,6]. Riscul complicațiilor cardiovasculare crește continuu în paralel cu cifrele glucozei plasmatică. Un șir de studii au demonstrat că valorile crescute ale glicemiei pot fi considerate un factor de risc independent pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [2,7,8].

Publicațiile din ultimii ani aduc date despre prevalența DZ anterior nediagnosticat și a toleranței alterate la glucoză (TAG) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), inclusiv IMA.

Studiul GAMI a fost primul în care s-au evaluat tulburările metabolismului glucidic la pacienții cu IMA prin aplicarea testului oral de toleranță la glucoză (TOTG). Rezultatele acestui studiu au confirmat ipoteza prevalenței tulburărilor metabolismului glucidic (TAG și DZ primar depistat) la pacienții internați cu IMA, fără DZ cunoscut în anamneză.

Incidența înaltă a tulburărilor statutului glicometabolic în boala ischemică a cordului este confirmată și de rezultatele studiului Euro Heart Survey „diabetes and the heart” [1].

TAG este considerată un mesager al dezvoltării DZ. În medie circa 5% din persoanele cu TAG dezvoltă anual DZ (9,10). Iar pe parcursul a 10 ani 50% din cei cu TAG devin diabetici [11].

Conform rezultatelor studiilor efectuate în ultimii 20 de ani, TAG indică nu numai existența unei predispoziții pentru apariția DZ, ci și incidența crescută de evenimente cardiovasculare și un prognostic nefavorabil [3,7].

Scopul studiului este evaluarea dereglărilor metabolismului glucidic la pacienții nediabetici internați cu sindrom coronarian acut.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 184 de pacienți cu SCA spitalizați în blocul de terapie intensivă al Clinicii Institutului de Cardiologie în perioada noiembrie 2004 - ianuarie 2006. Au fost excluși pacienții cu DZ cunoscut în anamneză și cei care au prezentat pe parcursul spitalizării valori ale glicemiei bazale > 7,0 mmol/l.

În baza criteriilor clinice (durata crizei anginoase), electrocardiografice (semne de ischemie miocardică evolutive) și biochimice (creșterea nivelurilor sangvine ale biomarkerilor cardiaci – tro-

ponina și creatininfosfokinaza MB) au evoluat spre IMA cu și/fără unda Q – 101 pacienți (54,9%) și au rămas la nivelul anginei pectorale instabile (AI) – 83 de pacienți (41,1%).

Pentru evaluarea statutului glicometabolic a fost apreciată glicemia la internare și glicemia bazală repetată pe parcursul spitalizării prin metoda de glucozoxidare.

TOTG s-a efectuat la stabilizarea clinică a pacientului, în orele dimineții, pe nemâncate în medie la ziua 5-7 de spitalizare. Nivelul glicemiei serice s-a determinat inițial și la 2 ore după consumul a 75,0 gr glucoză, dizolvate în 250 ml apă [12]. Rezultatele TOTG au fost interpretate conform recomandărilor OMS din 1999 [13].

Pentru asigurarea veridicității rezultatelor TOTG au fost respectate următoarele condiții:

- întreruperea oricărei medicații potențial hipo- sau hiper- glicemiante;
- regim alimentar fără restricție de hidrați de carbon în timpul ultimilor 3 zile ce au precedat testul;

- repaus la pat în timpul testului.

Spectrul lipidic a fost determinat pe o probă de sânge colectată dimineața după 12 ore de post alimentar. Colesterolul total și HDL colesterolul s-au determinat prin metoda enzimatică fotometrică, LDL colesterolul a fost calculat după formula Friedwald: LDL -colesterolul = colesterol total – HDL-colesterol – trigliceride/5.

Dislipidemia a fost constatată la pacienții cu valori ale colesterolului total <4,5 mmol/l, HDL colesterolului < 1,0 pentru bărbați și < 1,2 pentru femei, trigliceridelor >1,7 mmol/l, LDL colesterolului >2,5 mmol/l sau dacă pacientul administrează tratament hipolipemiant [14].

Au fost analizați istoricul medical, factorii de risc, anamneza familială, totodată, au fost determinate talia, masa corporală, circumferința abdominală și indicele masei corporale (IMC = kg/m²).

S-a urmărit evoluția clinică a bolii, complicațiile apărute pe parcursul spitalizării și datele ECG, EcoCG.

Rezultate. Pe perioada studiului în blocul de terapie intensivă au fost spitalizați 207 pacienți cu sindrom coronarian acut, 23 pacienți din cei internați au decedat în spital. Astfel, a fost evaluat statutul glicometabolic la 184 de pacienți prin aplicarea TOTG. Particularitățile clinice ale pacienților incluși în studiu sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Caracteristica clinică a pacienților cu SCA

<i>Parametri</i>	<i>SCA (n=184)</i>
Vârsta medie (ani)	62,5 ± 11
Bărbați	73%
Femei	27%
DZ la rude	11,4%
HTA	65,7%
IM în anamneză	27,17%
IMC (kg/m ²)	28,4 ± 0,3
Circumferința abdominală (cm)	100,4 ± 0,7
Masa corporală (kg)	81,6 ± 0,8
Fumător curent	32%

Legendă: IM – infarct miocardic.

HTA – hipertensiune arterială.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a constituit 62,5 ± 11 ani, 73% erau bărbați. Istoric familial de DZ au prezentat 11,4%. HTA a fost constatată la 65,7%. IM suportat anterior au indicat 27,17%.

Rezultatele TOTG au evidențiat tulburări ale metabolismului glucidic la 62 de subiecți (33,7%) din 184 incluși în studiu. TAG s-a determinat la 50 de pacienți (27,2%) și la 12 pacienți (6,5%) a fost evidențiat DZ primar depistat (*tabelul 2*).

Tulburările metabolismului glucidic în SCA

	TNG	TAG	DZ primar depistat
SCA n=184	122 (66,3%)	32 (27,2%)	12 (6,5%)
TOTTG (2h) mmol/l	< 7,8	≥ 7,8 și < 11,1	≥ 11,1
TOTG (0 min) mmol/l	< 6,1	< 7,0	≥ 7,0

Legendă: TNG - toleranța normală la glucoză

Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu în funcție de rezultatele TOTG sunt prezentate în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Caracteristica clinică a pacienților în raport cu tulburările metabolismului glucidic

Parametri	TAG + DZ (n=62)	TNG (n=122)
Vârsta medie (ani)	63,6 ± 1,2	60,8 ± 1,0
Bărbați	66,1%	79,5%
Femei	33,9 %	20,5% *
DZ la rude	22,5%	5,8%*
HTA	70,9%	63,1%
IM în anamneză	27,4%	27%
IMC (kg/m ²)	29,7 ± 0,6	27,8 ± 0,3**
Circumferința abdominală (cm)	104,2 ± 1,3	98,6 ± 0,7 **
Masa corporală (kg)	83,3 ± 1,8	80,6 ± 0,9
Fumător curent	29%	66,1%

p < 0,05*

p < 0,001**

Tulburările metabolismului glucidic au fost constatate la pacienții mai în vârstă (63,6±1 vs 60±1 ani), mai frecvent fiind înregistrate la pacienții de sex feminin.

La pacienții cu tulburări glicemice, s-au stabilit valori ale IMC superioare celor ale pacienților cu TNG (29,7 ± 0,6 vs 27,8 ± 0,3 p < 0,001). La fel s-a determinat și o circumferință abdominală mai mare la subiecții din subgrupa cu tulburări ale metabolismului glucidic, comparativ cu cei din subgrupa cu TNG (104,2 ± 1,3 vs 98,6 ± 0,7 p < 0,001).

Prezența DZ la rudele apropiate a fost mai frecvent constatată la pacienții cu tulburări ale statutului glicometabolic decât la pacienții cu TNG (22,5% vs 5,8% p < 0,05).

În studiul efectuat, prezența HTA s-a determinat mai frecvent la pacienții din subgrupa cu tulburări glicemice. Dacă analizăm datele privitor la prezența infarctului miocardic în anamneză, nu se observă o diferență statistic semnificativă între grupele de studiu.

Variantele clinice ale evoluției SCA la pacienții examinați sunt prezentate în *tabelul 4*.

Tabelul 4

Formele clinice ale SCA

Varianta clinică a SCA	SCA (n=184)	TAG + DZ (n=62)	TNG (n=122)
IMA	101 (54,9%)	31(50%)	70 (57,4%)
AI	83 (45,1%)	31 (50%)	52 (42,6%)

În lotul bolnavilor incluși în studiu, incidența tulburărilor glicemice nu a avut o relație mai particulară cu una din formele bolii (AI – 50%, IMA cu/sau fără unda Q – 50%).

Particularitățile investigațiilor efectuate pacienților examinați sunt indicate în *tabelul 5*.

Tabelul 5

**Rezultatele investigațiilor biochimice și instrumentale în raport
cu tulburările metabolismului glucidic**

	<i>SCA (n=184)</i>	<i>TAG + DZ (n=62)</i>	<i>TNG (n=122)</i>
Colesterolul total (mmol/l)	5,2± 1,1	5,46 ± 1,2	5,2 ± 0,9
HDL colesterolul	1,1 ± 0,25	1,15 ± 0,2	1,17 ± 0,2 *
LDL colesterolul	3,2 ± 0,89	3,3 ± 0,9	3,2 ± 0,8
Trigliceride	1,8 ± 1,0	2,0 ± 1,1	1,7 ± 0,9 *
Glicemia la internare (mmol/l)	5,9 ± 0,2	6,1 ± 0,3	5,1 ± 0,15
Glicemia bazală (mmol/l)	4,6 ± 0,05	4,8 ± 0,1	4,5 ± 0,05
FE VS (%)	50,3 ± 0,6	48,2 ± 1,0	51,7 ± 0,7

p <0,05*

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții incluși în studiu a demonstrat că valorile colesterolului total nu diferă semnificativ la pacienții din ambele grupe, deși la subiecții cu disglicemii valoarea medie determinată a fost puțin mai mare (5,46 ± 1,2 vs 5,2 ± 0,9). La pacienții cu TAG și DZ primar depistat, spre deosebire de cei cu TNG, s-au constatat valori mai mari ale trigliceridelor (2,0 ± 1,1 versus 1,7 ± 0,9 p <0,05).

În lotul cercetat, valorile medii ale glicemiei determinate la internare au fost mai mari, deși nesemnificativă statistic, în subgrupa cu tulburări glicemice. La analiza valorilor glicemiei bazale nu au fost observate diferențe semnificative între subgrupele studiate (4,8 ± 0,1 vs 4,5 ± 0,05).

Analiza datelor EcoCG a evidențiat o fracție de ejeție mai redusă, deși statistic nesemnificativă la bolnavii cu SCA și tulburări ale metabolismului glucidic față de subiecții cu TNG.

Discuții. Boala coronariană aterosclerotică este principala cauza de mortalitate și morbiditate atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. Infarctul miocardic este unul dintre cele mai frecvente diagnostice la pacienții spitalizați în țările industrializate. Rata mortalității prin IMA este de aproximativ 30%, mai mult de jumătate din decese producându-se înainte ca individul afectat să ajungă la spital. Conform datelor din literatura de specialitate, 20-25% din pacienții internați cu IMA sunt diabetici [15].

Recent, în studiul GAMI au fost evaluate tulburările metabolismului glucidic la pacienții cu SCA fără DZ cunoscut în anamneză. Potrivit rezultatelor TOTG, 35% dintre pacienții incluși în studiu au avut TNG și 67% tulburări ale metabolismului glucidic [7].

Studiul Euro Heart Survey a fost desfășurat de Societatea Europeană de Cardiologie pentru a evalua tulburările metabolismului glucidic pe un lot de 4196 de pacienți cu cardiopatie ischemică fără DZ cunoscut în anamneză, urmăriti în 110 centre din 25 de țări europene. Au fost evaluați bolnavii cu boală coronariană cronică și cei cu SCA. În subgrupa pacienților cu SCA, la 36% s-a determinat TAG și respectiv DZ primar depistat la 22% [1].

Trebuie remarcat faptul că în studiul realizat de noi, rata tulburărilor metabolismului glucidic la bolnavii cu SCA se deosebește de rezultatele prezentate în literatura de specialitate și constituie 33,7% din totalul celor examinați, inclusiv 27,2% - TAG și 6,5% - DZ primar depistat. Această divergență între rezultatele studiului efectuat și cele din studiile europene, ar putea fi determinată de specificul pacienților spitalizați în Clinica Institutului de Cardiologie. Această categorie de pacienți nu reflectă populația țării în întregime, ci alcătuiește un grup de pacienți selectați de medicii din veriga primară sau spitalizați prin urgență. O altă explicație ar putea fi componența neuniformă a pacienților

spitalizați atât din mediul rural, cât și din cel urban. O deosebită importanță au particularitățile regionale, poate chiar etnice de alimentație. Un consum de produse alimentare bogat în fibre și, posibil, consumul moderat de alcool, în special al vinului, ar putea avea tangență cu rezultatele studiului efectuat. Aceste aspecte nu au fost cercetate și pot fi un subiect pentru viitoarele studii.

În Euro Heart Survey, 54% din pacienții incluși în studiu au fost internați cu IMA cu/și fără supradenivelarea segmentului ST, restul pacienților cu AI [1]. În studiul nostru, s-a determinat o incidență mai mare a IMA - 54,9% comparativ cu 45,1% cu AI. În cadrul studiului, nu a fost apreciat prognosticul pacienților, deoarece ei nu au fost supravegheați o perioadă mai îndelungată.

Rezultatele prezentate de M. Bartnik și coautorii (2004) au demonstrat rolul predictiv al dereglărilor metabolismului glucidic în apariția evenimentelor cardiovasculare ulterioare. A fost cercetat prognosticul subiecților internați cu SCA la o supraveghere mai îndelungată (34 de luni). Din 168 de pacienți incluși în studiu, 18% au avut complicații cardiovasculare. Pe parcursul perioadei de urmărire s-au înregistrat 8 decese din cauze cardiovasculare, 15 persoane au avut IM recurent, 6 – accident vascular cerebral și 10 - insuficiență cardiacă severă. De menționat că 28 din acești pacienți au avut TAG și doar 3 au fost cu TNG. În concluzie, TAG în cadrul acestui studiu este evaluată ca unul din cei mai importanți predictorii ai viitoarelor evenimente cardiovasculare [7].

TOTG are o valoare clinică importantă în examinarea pacienților cu SCA, el permite evidențierea subiecților cu tulburări ale statutului glicometabolic nediate diagnosticate anterior. Identificarea acestor categorii de pacienți oferă, în afara posibilității diagnosticării unor persoane cu risc cardiovascular foarte înalt, și o modalitate a prevenirii progresării TAG în DZ tip 2, influențând favorabil prognosticul acestor pacienți. Modificarea stilului de viață, respectarea unei diete cu limitarea consumului glucidelor, administrarea tratamentului hipoglicemic în DZ primar depistat pot preveni apariția complicațiilor cardiovasculare viitoare, ameliorând speranța de viață a acestor pacienți.

Așadar, TOTG, fiind o metodă simplă și accesibilă pentru evaluarea statutului glicometabolic al pacienților cu SCA, ar trebui să devină o procedură de rutină în investigarea pacienților cu SCA.

Bibliografie selectivă

1. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R., *The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe*. Eur Heart J, 2004; 25: 1880-1890.
2. Hashimoto K., Ikewaki K., Yagi H., *Glucose Intolerance is common in Japanese Patients with acute coronary syndrome who were not previously with diabetes*. Diabetes Care, 2005; 28: 1182-1186.
3. Saydah S.H., Loria C.M., Eberhardt M.S., *Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S*. Diabetes Care 2001; 24:447-453.
4. Otten R., Kline-Rogers E., Meier D.J., *Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome*. Heart, 2005; 91:1466-1468.
5. Tenerz A., A. Norhammar, A. Silveira, *Diabetes, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome, in Patients With Acute Myocardial Infarction Without Previously Known Diabetes*. Diabetes Care, 2003; 26:2770-2776.
6. Nielson C., Lange T., Hadjokas N., *Blood glucose and coronary artery disease in nondiabetic patients*. Diabetes Care, 2006;29:998-1001.
7. Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A., *Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction*. Eur Heart J, 2004; 25: 1990-1997.
8. Efendic S., Hamsten A., Bartnik M., *Abnormal glucose tolerance – a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls*. J Intern Med, 2004; 256: 288.
9. Laakso M., Kuusisto J., *Understanding patient needs. Diabetology for cardiologists*. Eur Heart J Supplements, 2003; 5 (Suppl B): B5-B13.
10. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G., *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study*. Lancet, 2002;359:2140-2144.

11. Wylie G., A. Hungin, J. Neely., *Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions*. BMJ, 2002;324:1190.
12. Barret-Connor E., *The oral glucose tolerance test, revisited*. Eur Heart J, 2002; 23: 1229-1231.
13. Bruckner I., Bruckner I., *Diabet și hipertensiune. Aspecte practice de patogenie, investigare, tratament*. 2006.
14. *European Guidelines on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. Eur Heart J, 2003;24:1601-1610.
15. Stranders I., Diamant M., Van Gelder R.E., *Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2004;164:982-988.

Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea dereglărilor metabolismului glucidic la pacienții nediabetici internați cu sindrom coronarian acut (SCA).

În studiu au fost incluși 184 de pacienți nondiabetici, internați cu SCA în blocul de terapie intensivă al Clinicii Institutului de Cardiologie. Au fost excluși pacienții cu diabet zaharat (DZ) cunoscut și valorile glicemiei bazale >7 mmol/l. Vârsta medie a pacienților este de 62,5±11 ani, 73% fiind bărbați. 45,1% pacienți au fost internați cu angină pectorală instabilă și 54,9% cu infarct miocardic acut (IMA). Testul oral de toleranță la glucoză (TOTG) a fost efectuat în medie la a 5-7 zi de spitalizare.

Tulburări ale metabolismului glucidic s-au înregistrat la 62 subiecți (33,7%) din cei 184 incluși în studiu. Toleranța alterată la glucoză s-a determinat (TAG) la 50 de pacienți (27,2%) și la 12 pacienți (6,5%) a fost evidențiat diabetul zaharat (DZ) primar depistat. Pacienții cu tulburări ale metabolismului glucidic au fost mai în vârstă (63,6±1 vs 60±1 ani p<0,05), cu o circumferință abdominală mai mare (104±10,6 vs 80,6±0,9 cm p<0,05), la ei fiind determinată hipertrigliceridemia.

TOTG are o valoare clinică importantă în examinarea pacienților cu SCA, deoarece permite evidențierea subiecților cu tulburări ale statutului glicometabolic nediagnosticate anterior.

Summary

To evaluate the prevalence of abnormal glucose tolerance in patients with acute coronary syndrome (ACS) who were not previously diagnosed to have diabetes (D).

The study group included patients with ACS hospitalized in the Clinic of Cardiology during November 2004 – January 2006. Subjects with known diabetes and those with fasting glucose >7 mmol/l were excluded. There were 184 patients, mean age 62,5±11 yrs, 73% men, 45,1% with unstable angina pectoris (AP), 54,9% with acute myocardial infarction (AMI). An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed before discharge.

Among studied patients with ACS abnormalities of glucose tolerance (AGT) were found in 33,7%, impaired glucose tolerance (IGT) in 27,2% and D in 6,5%, respectively. Patients with AGT were older (63,6±1 vs 60±1 yrs p<0,05), had higher body mass index and abdominal circumference (29,8±4,4 vs 27,8±3,3 kg/m² and 104±10,6 vs 80,6±0,9 cm, respectively p<0,05), more often had hypertriglyceridemia.

OGTT is a valuable tool in the assessment of patients with ACS and give the possibility to diagnose 33.7% new persons with AGT, 27,2% with IGT and 6,5% with D undiagnosed previously.

FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI HIPERTIROIDIA SUBCLINICĂ

Cristina Gherman, doctorand, **Aurel Grosu**, dr.h.în medicină, prof. univ.,
Institutul de Cardiologie

Hormonii tiroidieni exercită o influență importantă asupra sistemului cardiovascular [1]. Cordul este principalul organ-țintă spre care își îndreaptă acțiunea hormonii tiroidieni. Majoritatea semnelor și simptomelor în hipertiroidia manifestă sunt datorate creșterii acțiunii hormonilor tiroidieni asupra cordului și sistemului vascular. Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă disritmie în cadrul patologiei tiroidiene. Această aritmie se întâlnește la 2-20% pacienți cu hipertiroidie, mai frecvent fiind prezentă prin forma sa paroxistică sau persistentă. Frecvența hipertiroidiei la pacienții în FA cu debut recent variază între 5 și 15% [2]. Fibrilația atrială asociată hiperfuncției tiroidiene este mai des observată la vârstnici și la persoanele cu mai mulți factori de risc pentru FA.

Astfel, frecvența apariției FA la pacienții >60 de ani cu hiperfuncția glandei tiroide constituie 25% [3]. La majoritatea persoanelor în vârstă hiperfuncția tiroidiană se prezintă prin hipertiroidie subclinică (HS), fiind determinată la 0,9-1,9 % vârstnici. În ultimile decenii s-a constatat că hiperfuncția tiroidiană subclinică poate afecta sistemul cardiovascular, astfel, majorând riscul cardiovascular. Hipertiroidia subclinică poate fi definită prin prezența concentrației serice normale a fracțiilor libere ale hormonilor tiroidieni - triiodtironină (T3), tiroxină (T4) și nivel seric scăzut al hormonului tireotrop (TSH) [4]. Secreția TSH poate fi suprimată chiar și în prezența nivelului seric normal al hormonilor tiroidieni. Acest răspuns reflectă sensibilitatea înaltă a hipofizei la modificările minore ale concentrației serice a fracțiilor libere T3 și T4 [5].

Absența simptomelor a fost în trecut o parte a definiției, actualmente fiind acceptată prezența unor semne sau simptome indirecte ale tireotoxicozei [6]. Date privind patologia tiroidiană subclinică se întâlnesc în literatura de specialitate din secolul trecut. În ultimul deceniu, datorită prezenței testelor sensibile de determinare a TSH-lui, diagnosticul de HS este stabilit mai frecvent [7]. Implementarea testelor de sensibilitate înaltă pentru determinarea TSH-lui a permis detectarea concentrației serice a TSH, aflat mai jos decât nivelul de referință de 0,5 – 4,0 mUI/l. În comparație cu prima generație de teste radioimunologice, care aveau o sensibilitate de 0,1 mUI/l, noile teste imunometrice de generațiile a doua și a treia au o sensibilitate mult mai înaltă, determinând 0,05 și, respectiv, 0,005 mUI/l, majorându-și sensibilitatea de 10 ori de la o generație la alta [5, 8]. Testului de stimulare a tireoliberinei îi revine în prezent un rol diagnostic mai redus [9].

Hipertiroidia subclinică poate fi cauzată de factori exogeni sau endogeni și poate fi tranzitorie sau permanentă [10]. Efectele adverse tisulare sunt similare, indiferent de cauza HS și depind, în general, de durata patologiei. Forma exogenă a HS apare, de obicei, drept rezultat al terapiei de substituție cu L-Tiroxină (L-T4). Supradozarea hormonilor tiroidieni în unele cazuri este intenționată, spre exemplu, în tratamentul carcinomului tiroidian nediferențiat, care necesită suprimarea TSH-lui. În 20% cazuri TSH poate fi suprimat neintenționat – în tratamentul de substituție al hipotiroidiei [11-12]. Forma endogenă are cauze identice cu hipertiroidia manifestă: boala Grave, adenom tiroidian autonom funcționant, gușă multinodulară. Ultimile două cauze se întâlnesc mai frecvent la vârstnici, în special, în regiunile cu carență de iod în alimentație [13-14]. Aproximativ 1/5 dintre pacienții cu gușă difuză toxică tratați cu iod radioactiv [15] și dintre cei operați (strumectomie subtotală) [16] pot avea nivel seric scăzut al TSH-lui. Aceeași rată de pacienți cu boala Grave pot avea concentrația joasă a TSH-lui seric în urma tratamentului medicamentos neadecvat, prezentând o stare de hipertiroidie subclinică [16]. Unii pacienți cu adenom tiroidian autonom funcționant [17] și peste ¼ din pacienții cu gușă multinodulară [18] au concentrația serică a TSH-lui persistent scăzută. Gușa multinodulară și boala Grave sunt cele mai frecvente cauze de HS endogenă, iar cea mai frecventă cauză a HS, în general, rămâne supradozarea L-Tiroxinei [19].

Este important a cunoaște că nivelul scăzut al TSH-lui nu întotdeauna reflectă prezența HS. Concentrația serică scăzută a TSH-lui se poate determina în insuficiența hipotalamică sau hipofizară, în unele patologii nontiroidiene sau drept consecință a administrării preparatelor glucocorticosteroid-

de, dopaminei, α -interferonului, iodului la pacienții cu gușă multinodulară sau a amiodaronei [20]. O altă cauză de scădere a concentrației TSH-lui mai jos de normă se poate întâlni la bătrâni, ca rezultat al scăderii clearanceului hormonilor tiroidieni dependent de vârstă [21]. În majoritatea cazurilor, o examinare obiectivă detaliată, un anamnesic minuțios colectat și prezența rezultatelor hormonilor tiroidieni pot ajuta a stabili diagnosticul corect.

Nu există date certe despre incidența HS în populația generală. Rata prevalenței sale între 0,6 și 16% [12, 22-24] depinde de criteriile de diagnostic, sensibilitatea metodelor utilizate în determinarea concentrației TSH-lui și saturația cu iod a regiunii examinate. Bagci N. și coaut. (1990) au găsit valoarea serică a TSH $< 0,1$ mUI/l la 2,5% din 968 de cetățeni ai SUA cu vârsta de peste 55 de ani, 2/3 dintre ei folosind hormoni tiroidieni în calitate de terapie de substituție [25]. În studiul Framingham dintr-un lot de 2575 de persoane studiate, cu vârsta mai mare de 60 de ani, 3,9% au avut un nivel al TSH $< 0,1$ mUI/l și aproape jumătate din ei administrau hormoni tiroidieni. Hipertiroidia manifestă a fost determinată doar la 0,2% [26]. În alt studiu desfășurat în 1995 în Colorado pe 25862 de participanți, un nivel al TSH $< 0,3$ mU/l a fost determinat la 2,1% persoane cu vârstă peste 18 ani, 1,8% utilizând hormoni tiroidieni. Unul dintre 5 pacienți tratați cu hormoni tiroidieni a dezvoltat nivel seric scăzut al TSH-lui [12]. Studiul Național Health and Nutrition Examination Survey din SUA, efectuat din 1988 până în 1994, a determinat concentrațiile TSH $< 0,1$ mU/l și nivel normal al tiroxinei ($< 169,9$ nmol/l) la 0,7% populație cu vârsta mai mare de 12 ani [27]. Un alt studiu dintr-o regiune iod deficitară din Germania a testat funcția tiroidiană la 3941 de participanți, care aveau vârste cuprinse între 20 și 79 de ani. TSH $< 0,3$ mU/l a fost determinat la 11,3% [28], iar TSH $< 0,1$ mU/l cu niveluri serice normale ale fracțiilor libere ale tiroxinei și triiodtironinei a fost stabilit la 1,8%, distribuită egal între femei și bărbați, dar dependentă de vârstă, cu o rată mai mare la vârstnici.

Astfel, HS pare a fi o patologie frecventă, terapia de supresie a TSH și supradozarea neintenționată a L-T4 fiind cele mai frecvente cauze care o declanșează, iar prevalența HS variază în funcție de criteriile folosite și de vârstă.

Fibrilația atrială are o implicație clinică importantă în patologia glandei tiroide și se întâlnește cu o frecvență de 10-15% la pacienții cu hipertiroidie. Prevalența acestei aritmii crește o dată cu vârsta. În studiul efectuat de Agner T. și coaut. (1984), 25% de pacienți cu hipertiroidie cu vârstă mai mare de 60 de ani au avut FA vs 5% la pacienții mai tineri [3]. Iwasaki T. și coaut. (1989) au demonstrat că 21% pacienți cu boala Grave au avut FA, cu o diferență semnificativă între cei mai tineri și cei mai în vârstă de 40 de ani (31 vs 0%) [29].

Auer J. și coaut. (2001) au studiat 23 638 de persoane și au determinat că FA se dezvoltă la 13,8% pacienți cu hipertiroidie manifestă și la 12,7% pacienți cu hipertiroidie subclinică, în comparație cu 2,3% persoane eutiroide [30]. Prevalența FA la pacienții cu concentrație serică joasă a TSH a fost de 12,7% comparativ cu 2,3% persoane cu valori normale ale hormonului tireotrop. Riscul relativ de FA la persoanele cu nivelul scăzut al TSH-lui și concentrația serică normală a fracțiilor libere T3 și T4, fiind comparat cu cel al persoanelor cu nivel seric normal al TSH, a fost de 5,2. Astfel, persoanele cu concentrație serică joasă a TSH au un risc de 5 ori mai mare de a dezvolta FA decât persoanele cu valori normale ale TSH și, practic, se egalează cu riscul pe care îl au bolnavii cu hipertiroidie manifestă [30].

Clarc T. Sawin și coaut. (1994) au supravegheat timp de 10 ani, în scopul urmării dezvoltării FA, 2007 pacienți din lotul original al studiului Framingham, care aveau vârsta peste 60 de ani. Persoanele cu TSH scăzut ($< 0,1$ mUI/l) au avut o incidență a FA de 28%, în comparație cu 11% la persoanele cu TSH normal. Riscul relativ de dezvoltare a FA la pacienții cu concentrație serică joasă a TSH a fost de 3,1. Studiul Framingham a demonstrat că HS la pacienții cu vârstă peste 60 de ani este asociată cu apariția de trei ori mai frecvent a FA în următorii 10 ani vs. celor cu nivelul normal al TSH [2].

Hipertiroidia subclinică duce la creșterea mortalității prin majorarea incidenței patologiilor cardiovasculare. O mortalitate cardiovasculară crescută a fost recent descrisă, fiind bazată pe analiza unui studiu populațional din Marea Britanie, care a inclus persoane cu nivel jos al TSH-lui seric, evoluția clinică a cărora a fost urmărită timp de 10 ani [31]. Lotul a inclus 1191 de persoane cu vârsta peste 60 de ani, care nu primeau terapie antitiroidiană sau de substituție cu L-T4, nivelul seric al TSH

fiind măsurat inițial. Mortalitatea pentru toate cauzele a fost semnificativ înaltă, peste 2,3,4 și 5 ani de la inițierea studiului la cei cu concentrația serică a TSH < 0,5 mUI/l în comparație cu mortalitatea în populația de control. Rata standardizată a mortalității a alcătuit 2,1 ; 2,2; 1,9 și 2,0 respectiv pentru anii 2, 3, 4 și 5. Mortalitatea a fost cauzată, mai ales, de patologiile cardiovasculare [31].

Hipertiroidia subclinică poate evalua în două direcții: progresarea spre hipertiroidie manifestă sau revenirea TSH-lui la valori normale. La pacienții cu adenom tireotoxic sau gușă multinodulară, hipertiroidia subclinică se prezintă ca o patologie lent progresivă, care poate persista câțiva ani până a fi diagnosticată. Factorii care pot precipita hipertiroidia manifestă sunt: vârsta înaintată, profilaxia cu iod în regiunile cu gușă endemică [3] sau administrarea substanțelor de contrast ce conțin iod. Studiile prospective asupra pacienților cu HS endogenă au demonstrat că TSH se normalizează în 50% cazuri, pe când hipertiroidia manifestă se desfășoară cu o rată de 5% pe an [32]. Grupul de experți a inclus pacienții cu HS în două clase: cei care au nivelul seric al TSH mai mic de normă, dar determinabil – (0,1-0,4 mUI/l) și cei cu concentrația serică nedetectabilă a TSH (< 0,1 mUI/l) [33]. Progresarea spre hipertiroidie manifestă a fost mai frecventă la pacienții cu nivelul TSH nedetectabil decât la cei cu concentrația serică a TSH mai joasă de normă, dar apreciabilă.

Mecanismele aritmogenezei. Hormonii tiroidieni influențează asupra sistemului cardiovascular direct, prin unirea cu receptorii nucleari tiroidieni din cardiomiocite, și indirect, prin acțiunea lor asupra sistemului simpatoadrenergic și prin alterarea rezistenței vasculare periferice [34]. Din legătura hormonilor tiroidieni cu receptorii nucleari rezultă majorarea transcripției genice a proteinelor cardiomiocitare. Hormonii tiroidieni reglează Ca ATP-aza, lanțul greu al α -miozinei, canalele de K voltaj dependente, canalele de Na și receptorii β_1 adrenergici. Drept rezultat al acestor efecte, crește frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea sistolică, contractilitatea ventriculară și hipertrofia cardiacă. Modificarea caracteristicilor electrofiziologice ale atriilor duce la apariția disritmiilor, în special a FA [35]. Hormonii tiroidieni reduc rezistența vasculară periferică și majorează necesitatea miocardului în oxigen, ceea ce cauzează creșterea debitului cardiac.

Hormonii tiroidieni exercită o influență marcată asupra generării impulsului electric (efectul cronotrop) și a conductibilității (efect dromotrop). T3 crește viteza depolarizării sistolice și diastolice, micșorează durata potențialului de acțiune și perioada refractară în miocardul atrial și în nodul atrio-ventricular. Efectele hormonilor tiroidieni asupra curenților ionice din miocitele atriale contribuie la generarea fibrilației atriale. Hipertiroidia este asociată cu scurtarea duratei potențialului de acțiune, formând un substrat pentru declanșarea FA. Un studiu consacrat efectelor hormonilor tiroidieni asupra expresiei mRNA și a curenților canalelor ionice majore în atriile a demonstrat că T3 majorează expresia Kv1.5 mRNA și descrește expresia mRNA a canalelor de Calciu tip-L. Studiile *in vivo* au arătat că hormonii tiroidieni micșorează durata potențialului de acțiune în cardiomiocitele venei pulmonare, ceea ce facilitează generarea circuitelor reintrante. Hormonii tiroidieni, de asemenea, majorează activitatea spontană în cardiomiocitele venei pulmonare și, astfel, favorizează apariția postdepolarizării întârziate în cardiomiocitele contractile și noncontractile din venele pulmonare [36]. În așa fel, hormonii tiroidieni pot induce paroxismul de FA prin creșterea activității trigger sau a automatismului miocitelor din zona venelor pulmonare.

Hormonii tiroidieni potențiază efectul sistemului simpato-adrenergic asupra cordului. Nivelul catecolaminelor în hipertiroidie este, de obicei, normal sau micșorat. Facilitarea acțiunii catecolaminelor se realizează prin creșterea sensibilității tisulare și a transcripției receptorilor beta adrenergici [37] în urma asemănării sale structurale cu catecolaminele [38]. Hipertiroidia este asociată cu reducerea activității vagale și a variabilității frecvenței cardiace, care poate persista chiar și după restabilirea ritmului sinusal.

Opțiunile de tratament. Nu există un ghid care ar răspunde la toate întrebările privind tratamentul HS. Părerile experților până în prezent rămân controversate. Unii autori susțin ideea supravegherii acestor pacienți în vederea observării precoce a dezvoltării complicațiilor HS, așa ca hipertiroidia manifestă, disritmiile cardiace și alte complicații cardiovasculare [39]. Alții propun tratamentul permanent al hipertiroidiei subclinice, luând în considerare asocierea ei frecventă cu evenimente cardiace adverse [6]. Asociația Americană a Endocrinologilor a constatat că în tratamentul de substituție cu Levotiroxină, doza preparatului trebuie să fie ajustată la valoarea TSH seric între 0,3 și

3,0 mUI/ml. Excepție face doar terapia de substituție cu L-T4, indicată pacienților cu cancer tiroidian diferențiat operat, unica condiție clinică în care supresia moderată a TSH este recomandată [40]. În acest caz se selectează doze minime de hormoni tiroidieni, care permit obținerea TSH < 0,1 mU/L. Tratamentul nodulilor tiroidieni hipofuncționali cu levotiroxină în doze care ar induce supresia nivelului TSH trebuie să aibă o argumentare a beneficiului mai importantă decât efectele adverse, pe care le poate provoca [41].

Pacienții cu HS endogenă, trebuie să fie supuși testării repetate la anumite intervale de timp, pentru a determina dacă nivelul supresat al TSH-lui este persistent sau tranzitor. Desigur, cauzele nontiroidiene, așa ca graviditatea, insuficiența hipotalamică sau hipofizară, utilizarea medicației TSH supresive alta decât hormonii tiroidieni, trebuie să fie excluse. Asociația Americană a Endocrinologilor recomandă testări repetate ale nivelului TSH și ale fracțiilor libere a T3 și T4, efectuate la fiecare 2-4 luni.

În viziunea mai multor autori, sunt necesare trialuri clinice randomizate clare pentru a determina necesitatea tratamentului HS endogene în vederea profilaxiei afectării cardiace, în special, pentru prevenirea dezvoltării FA [44]. Două studii mari vor începe în viitorul apropiat în Olanda și în Marea Britanie. Practica curentă este bazată mai mult pe opinia experților. De exemplu, Ghidul Britanic vechi nu susține părerea în ceea ce privește necesitatea tratamentului HS. Constatarea este controversată, deoarece s-a demonstrat că HS netratată provoacă creșterea morbidității și a mortalității. Ghidul clinic al Colegiului American al Interniștilor constată că beneficiul posibil în tratamentul HS este teoretic [42]. În Ghidul American al Association Endocrinologilor se subliniază că: „Dacă supresia TSH (<0,1mU/l) a fost stabilită ca permanentă, managementul trebuie să fie bazat pe un program individual. Spre exemplu, pacienții cu simptome de hipertiroidie, FA sau o scădere ponderală inexplicabilă sunt candidați pentru tratament. Femeile cu osteopenie sau osteoporoză trebuie să fie supuse tratamentului. Tratamentul trebuie luat în considerare la pacienții cu gușă multinodulară. Opțiunea de tratament include preparate antitiroidiene sau terapia cu iod radioactiv”[40]. Hipertiroidia subclinică endogenă are nevoie de tratament îndelungat, întrucât după întreruperea administrării preparatelor antitiroidiene concentrația TSH revine la nivelul inițial. Pacienții cu HS care nu sunt simptomatici, trebuie să fie supuși testării hormonale la fiecare 6 luni.

Un beneficiu în tratamentul pacienților cu HS exogenă s-a observat în urma adăugării β -adrenoblocantului cardioselectiv Bisoprolol la terapia cu L-T4 timp de 6 luni. Această combinație de medicamente reduce semnificativ frecvența aritmiilor supraventriculare, micșorează frecvența contracțiilor cardiace, masa VS, ameliorează funcția diastolică în repaus și funcția sistolică la efort [43].

Așadar, FA este o manifestare clinic semnificativă a hipertiroidiei, fiind cea mai frecvent întâlnită disritmie în cadrul patologiei tiroidiene. Un factor de risc independent în dezvoltarea ulterioară a FA s-a dovedit a fi HS. Cauza apariției HS poate fi exogenă - terapia de substituție cu hormoni tiroidieni sau endogenă - producerea excesivă a tiroxinei sau/și triiodtironinei de însași glanda tiroidă. Semnificația clinică a HS relateaza 3 factori de risc: progresarea spre hipertiroidie manifestă, efecte adverse cardiace și afectarea țesutului osos. Multiple studii demonstrează că modificările minime, dar persistente, ale nivelului hormonilor tiroidieni provoacă un răspuns din partea sistemului cardiovascular, ceea ce este caracteristic persoanelor cu HS. Hiperfuncția subclinică a glandei tiroide se asociază cu creșterea frecvenței contracțiilor cardiace, cu aritmii atriale, majorarea masei și contractilității VS, disfuncția diastolică cu afectare a relaxării venticulului stâng, reducerea toleranței la efort fizic. Aceste manifestări clinice preced apariția patologiilor cardiovasculare mai severe, ceea ce în final contribuie la creșterea morbidității și a mortalității cardiovasculare. HS și complicațiile sale sunt reversibile prin tratamentul aplicat la timp.

Bibliografie selectivă

1. Klein I., Ojamaa K., *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. N Engl J Med., 2001;344:501–509.
2. Savin C.T., Geller A., Wolf P. et al., *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older person*. N Engl J Med., 1994;331:1249-1252.

3. Agner T., Almdal T., Thorsteinsson B., Agner E., *A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis*. Dan Med Bull, 1984;31:157–159.
4. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G. et al., *Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart*. Ann Intern Med, 2002;137:904–914.
5. Spencer C.A., LoPresti J.S., Patel A. et al., *Application of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement* // J Clin Endocrinol Metab, 1990;70:453-460.
6. Toft A.D., *Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism*. // N Engl J Med, 2001;345:512–16.
7. Surks M.I., Ocampo E., *Subclinical thyroid disease*. // Am J Med, 1996;100:217.
8. Spencer C.A., Schwarzbain D., Guttler RB. et al., *Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays*. J Clin Endocrinol Metab, 1993;76:494-498.
9. De Rosa G., Testa A., Giacomini D. et al., *Comparison between TRH-stimulated TSH and basal TSH measurement by a commercial immunoradiometric assay in the management of thyroid disease* Q J Nucl Med, 1996;40:182-187.
10. Ross D.S., *Subclinical thyrotoxicosis*. In Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, pp. 1016–1020, edn 8. Eds LE Braverman & RD Utiger. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
11. de Whalley P., *Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice*. British Journal of General Practice, 1995;45 93–95.
12. Canaris G.J., Manovitz N.R., Mayor G. & Ridgway E.C., *The Colorado thyroid disease prevalence study*. //Archives of Internal Medicine, 2000;160 526–534.
13. Belfiore A., Sava L., Runello F., Tomaselli L & Vigneri R., *Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996; 56 283–287.
14. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al., *The spectrum of thyroid disease in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999;84 561–566.
15. Davies P.H., Franklyn J.A., Daykin J. et al., *The significance of TSH values measured in a sensitive assay in the follow-up of hyperthyroid patients treated with radioiodine*. J Clin Endocrinol Metab, 1992;74:1189-1194.
16. Brownlie B.E, Legge H.M., *Thyrotropin results in euthyroid patients with a past history of hyperthyroidism*. Acta Endocrinol (Copenh), 1990;122:623-627.
17. Földes J., Lakatos P., Zsadyani J. et al., *Decreased serum IGF-I and dehydroepiandrosterone sulphate may be risk factors for the development of reduced bone mass in postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism*. Eur J Endocrinol, 1997;136:277-281.
18. Rieu M., Bekka S., Sambor B. et al., *Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre*. Clin Endocrinol, 1993;39:67-71.
19. Figge J., Leinung M., Goodman A.D. et al., *The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T₃) toxicosis*. Am J Med, 1994;96:229-234.
20. Spencer C., Eigen A., Shen D. et al., *Specificity of sensitive assay of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients*. Clinical Chemistry, 1987;33 1391–1396.
21. Drinka P.J., *Abnormal TSH: a rational approach to the older patient*. Geriatrics, 1999;54 58–65.
22. Marqusee E., Haden S.T. & Utiger R.D., *Subclinical thyrotoxicosis*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1998;27 37–49.
23. Wang C. & Crapo L.M., *The epidemiology of thyroid diseases and implications for screening*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1977;26 189–218.
24. Samuels M.H., *Subclinical thyroid disease in the elderly*. Thyroid, 1998;8 803–813.
25. Bagchi N., Brown T.R., Parish R.F., *Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community*. Arch Intern Med, 1990;150:785–7.

26. Sawin C.T., Geller A., Kaplan M.M. et al., *Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism*. Arch Intern Med, 1991;151:165–8.
27. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002;87:489–99.
28. Volzke H., Ludemann J., Robinson D.M. et al., *The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area*. Thyroid, 2003;13:803–10.a.
29. Iwasaki T., Naka M., Hiramatsu K. et al., *Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Grave's disease*. Cardiology, 1989;76:10-17.
30. Auer J., Scheibner P., Mische T. et al., *Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation*. Am Heart J, 2001;142:838–842.
31. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al., *Prediction of all cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study*. Lancet, 2001;358:861–865.
32. Wiersinga W.M., *Subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. Prevalence and clinical relevance*. Netherlands Journal of Medicine, 1995;46 197–204.
33. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al., *Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management*. Journal of the American Medical Association, 2004;291 228–238.
34. Dillmann W.H., *Cellular action of thyroid hormone in the heart*. Thyroid, 2002;12:447–452.
35. Hu Y., Jones S.V., Dillmann W.H., *Effects of Hyperthyroidism on Delayed Rectifier Potassium Currents in Left and Right Murine Atrium*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005 ;May 13.
36. Yao-Chang Chen, Shih-Ann Chen, Yi-Jen Chen et al., *Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes*. J Am Coll Cardiol, 2002;39:366-372.
37. Maciel B., Gallo L., Marin Neto J. et al., *Autonomic control of heart rate during dynamic exercise in human hyperthyroidism*. Clin Sci., 1988;75:209–215.
38. Dratman M., Goldman M., Crutchfield F. et al., *Nervous system role of iodocompounds in blood pressure regulation*. Life Sci., 1982;30:611–622.
39. Koutras D., *Subclinical hyperthyroidism*. Thyroid, 1999;9:311–315.
40. *AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism*. Endocr Pract, 2002;8:457–69.
41. Hermus A.R., Huysmans D.A., *Treatment of benign nodular thyroid disease*. N Engl J Med, 1998;338:1438–47.
42. Helfand M., Redfern C.C., *Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update, American College of Physicians*. Ann Intern Med, 1998;129:144–58.
43. Fazio S., Biondi B., Carella C. et al., *Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of β -blockade*. J Clin Endocrinol Metab, 1995;80:2222-2226
44. Hoogendoorn E. H., den Heijer M., van Dijk A. P. J. and Hermus, *Subclinical hyperthyroidism: to treat or not to treat?* BMJ Masterclass in Pediatrics, 2006; 8.

Rezumat

Hipertiroidia subclinică (HS) poate fi definită prin prezența concentrației serice normale a fracțiilor libere ale hormonilor tiroidieni - triiodtironină, tiroxină și nivel seric scăzut al hormonului tireotrop. HS exercită o influență importantă asupra sistemului cardiovascular. Nivelul seric scăzut al TSH-lui s-a dovedit a fi un factor de risc independent în dezvoltarea ulterioară a fibrilației atriale (FA). Această disritmie precede apariția patologiilor cardiovasculare mai severe, ceea ce în final contribuie la creșterea morbidității și a mortalității cardiovasculare. În acest articol au fost oglindite

cauzele HS, prevalența concentrației joase a TSH, consecințele sale fiziopatologice și clinice, mai ales, dezvoltarea fibrilației atriale și conduita lor terapeutică.

Summary

Subclinical hyperthyroidism may be defined as the presence of free thyroxine and triiodothyronine levels within the reference range and reduced serum thyroid stimulating hormone (TSH) level. Subclinical hyperthyroidism exerts many significant effects on the cardiovascular system. It was found to be an independent risk factor for atrial fibrillation. It is well known that arrhythmia usually precedes the onset of the more severe cardiovascular disease, thus potentially contributing to the increased cardiovascular morbidity and mortality observed in these patients. In this review the causes of subclinical hyperthyroidism, the prevalence of low TSH in the population, its pathophysiological and clinical consequences, especially the development of atrial fibrillation, and its management are discussed.

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI SINDROMULUI CORONARIAN ACUT LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Veronica Țurcanu, doctorand,
Instituția Medico-Sanitară Publică, Institutul de Cardiologie

În cadrul patologiei arterelor coronare, afectarea aterosclerotică ocupă un loc prioritar, reprezentând prin sindromul coronarian acut (SCA), cea mai des întâlnită cauză de morbiditate și mortalitate în țările industrializate. Procesul de ateroscleroză nu este un proces continuu, liniar, ci, mai degrabă, o boală cu faze alternative de stabilitate și instabilitate. Leziunea de bază este reprezentată de placa ateromatoasă fibrolipidică. Placa de aterom complicată prezintă repercusiuni clinice severe, care se manifestă prin SCA [1].

Sindromul coronarian acut a fost elaborat ca un termen operațional, care se referă la orice constelație sau asociere de simptome clinice sugestive unei ischemii acute de miocard. El include angina instabilă (AI), infarctul miocardic acut (IMA) fără supradenivelarea segmentului ST și IMA cu supradenivelarea segmentului ST. Toate aceste forme au elemente fiziopatologice comune: un proces de ruptură sau de complicație a plăcii aterosclerotice urmat de formare a unui trombus intravascular la nivelul leziunii aterosclerotice coronariene și apariția ischemiei miocardice acute sau/și a necrozei miocardice [2].

De regulă, aproape întotdeauna declanșarea rupturii sau eroziunii plăcii aterosclerotice are drept consecință o reducere bruscă, totală sau subtotală, permanentă sau tranzitorie a fluxului sanguin prin artera coronariană. Tabloul clinic și consecințele reducerii torentului sanguin coronarian depind de localizarea obstrucției, severitatea și durata ischemiei miocardului. În IMA cu supradenivelarea segmentului ST prevalează trombii ocluzivi, persistenti, în componența cărora predomină fibrina. Trombii din AI și IMA fără supradenivelarea segmentului ST produc ocluzie parțială și sunt formați preponderent din plachete [2].

În *figura 1* este prezentată schematic cascada evenimentelor ce determină dezvoltarea SCA.

Diabetul zaharat (DZ) este o maladie cu impact important asupra sănătății publice nu numai datorită incidenței sale crescute, dar și apariției frecvente a complicațiilor atât micro-, cât și macrovasculare, inclusiv cele cardiovasculare [1]. Se consideră că diabetul este una dintre cele mai frecvent întâlnite boli cronice. În prezent circa 3-5% din populația lumii suferă de DZ [2].

DZ crește riscul apariției complicațiilor cardiovasculare de 2-4 ori, determinând dezvoltarea precoce a cardiopatiei ischemice (CI). Astfel, incidența bolii ischemice a cordului la pacienții cu diabet este de 55%, în timp ce, în populația generală doar de 2-4% [3].

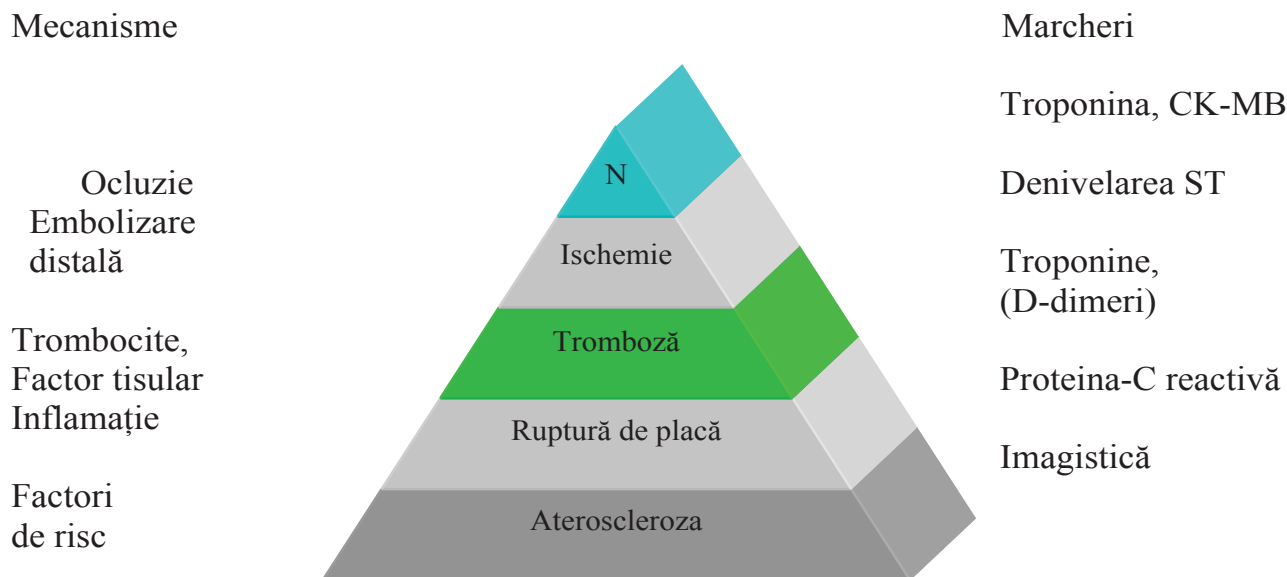


Fig. 1. Cascada evenimentelor asociată cu dezvoltarea SCA

Asocierea CI cu DZ micșorează longevitatea vieții pacienților cu cca 60%. Rata mortalității în IMA la diabetici este de 1,5-2 ori mai înaltă comparativ cu cea a pacienților nondiabetici, ceea ce poate fi explicat prin frecvența înaltă a infarctului miocardic repetat, dezvoltarea insuficienței cardiace congestive și eficacitatea redusă a strategiilor de reperfuzie [4].

Evoluția CI, inclusiv SCA, la diabetici este influențată de un șir de factori [5]:

- afectarea coronariană multivasculară difuză și distală;
- microangiopatia coronariană;
- reducerea rezervei de flux coronarian;
- reducerea activității fibrinolitice;
- creșterea agregării plachetare;
- profilul aterogen al lipoproteinelor;
- disfuncția autonomă cardiacă;
- asocierea cardiomiopatiei diabetice.

Deși pe parcursul ultimilor 30 de ani s-a constatat o îmbunătățire evidentă a tratamentului bolilor cardiovasculare, de asemenea și a evenimentelor coronariene acute, aceste rezultate benefice nu sunt valabile și pentru pacienții diabetici. În tratamentul SCA asociat DZ sunt frecvent întâlnite situații, în care se evită medicamentele cu beneficiu cert, cum ar fi: tromboliticele, datorită unei temeri nejustificate de apariție a complicațiilor hemoragice, sau beta-blocantele din cauza reputației de mascare a simptomelor de hipoglicemie și agravării tulburărilor metabolice. Acestea sunt exemple de „mituri”, care pot costa viața. Deși bazate doar pe trialuri prospective, există evidențe certe că, de fapt, tratamentul agresiv cu beta-blocante și controlul riguros al glicemiei îmbunătățesc prognosticul pacienților diabetici cu SCA [5].

Rolul controlului glicemic. Hiperglicemia cronică joacă un rol decisiv în patogenia CI la pacienții diabetici. Efectul cardiotoxic al hiperglicemiei pare să fie mediat prin câteva mecanisme diferite, incluzând glicozilarea și oxidarea proteinelor implicate în homeostaza metabolismului lipidic și a coagulării. Pacienții diabetici au niveluri scăzute de insulină, care este importantă pentru supresia producției acizilor grași. Iar expunerea cronică la acizii grași liberi cu exacerbarea acestora în timpul infarctului miocardic acut (IMA), accelerează leziunile miocardului. În acest proces sunt implicate următoarele mecanisme: creșterea necesității miocardului în oxigen, inhibarea directă a oxidării glucozei și producerea radicalilor liberi, care frecvent determină pierderea integrității membranei celulare și ulterior eventualul deces al celulelor [5].

Hiperglicemia în SCA reflectă o stare metabolică compromisă și este asociată cu majorarea catecolaminelor serice și micșorarea sensibilității la insulină [7,8]. Ea sporește probabilitatea apariției unor consecințe nefaste, ca insuficiența cardiacă congestivă, șocul cardiogen și decesul.

Hiperglicemia acută de stress poate induce modificări electrofiziologice, care favorizează apariția unor aritmii cu consecințe fatale. Dispersia intervalului QT este o manifestare a neuropatiei autonome cardiace, fiind considerată indicele unui prognostic rezervat [7,9]. În literatura de specialitate se menționează prezența mai frecventă a intervalului QT, alungit la femeile cu diabet [20]. S-a constatat o corelație între hiperglicemie și riscul pentru moartea subită. Această relație a fost confirmată de rezultatele studiului Framingham, în care s-a determinat mai frecvent moartea subită la femeile cu diabet, indiferent de vârstă [10]. Studiul UKPDS a demonstrat rolul important al controlului glicemic în reducerea incidenței complicațiilor cardiovasculare, de asemenea și a morții subite [10,11]. Echilibrarea riguroasă a glicemiei la diabeticii cu SCA constituie o strategie terapeutică benefică datorită exercitării unei influențe favorabile asupra anomaliilor metabolismului glucidic și a acizilor grași.

Insulinoterapia în faza acută a SCA contribuie la îmbunătățirea funcției plachetare, corectează anomaliile profilului lipoproteinic și ameliorează fibrinoliza spontană. Studiul suedez DIGAMI sprijină acest concept, urmărind 620 de pacienți diabetici cu IMA, cărora li s-a administrat tratament intensiv cu insulină (perfuzie glucoză-insulină) în primele 24 de ore după debutul IMA. Rata mortalității la un an a fost redusă cu 30% la grupul tratat intensiv cu insulină și tratamentul a avut o influență favorabilă asupra mortalității cardiovasculare atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. După o perioadă în medie de 3-4 ani, s-a constatat o reducere a mortalității de 11%, implicând salvarea unei vieți la fiecare 9 pacienți tratați [5, 11].

Hipoglicemia este o consecință nedorită ce poate să apară ca urmare a administrării tratamentului hipoglicemic pacienților diabetici cu SCA. Ea poate induce potențiale consecințe nefavorabile pe parcursul spitalizării, fiind considerată un predictor independent al mortalității [12]. Prin urmare, tratamentul antidiabetic trebuie administrat cu precauție, monitorizând neapărat valorile glicemiei sangvine.

Tratamentul trombolitic. Tratamentul trombolitic micșorează mortalitatea pacienților cu SCA cu supradenivelarea segmentului ST, beneficiile lui considerându-se la fel de importante atât pentru pacienții diabetici, cât și pentru pacienții nondiabetici. Tromboliza poate salva 37 de vieți la 1000 de pacienți diabetici versus 15 vieți salvate la 1000 de pacienți nondiabetici la o evoluție de 35 de zile [13]. În ciuda acestei constatări, studii farmaco-epidemiologice au raportat utilizarea mai rară a tratamentului trombolitic la diabetici. Abținerea de la această metodă de tratament poate fi explicată de frica apariției ulterioare, ca o complicație a trombolizei, a hemoragiei intraoculare. În studiul GUSTO, efectuat pe un lot de 40 000 de pacienți cu SCA, supuși trombolizei, inclusiv 5995 de pacienți cu diabet, nu a fost înregistrat nici un caz de hemoragie intraoculară. Prin urmare, probabilitatea apariției complicațiilor hemoragice drept rezultat al administrării tromboliticelor în DZ nu este atât de mare [13].

O altă explicație alternativă a aplicării mai rare a trombolizei la subiecții diabetici ar fi întârzierea debutului simptomelor la acești pacienți, ei fiind internați mai târziu în staționar, ceea ce le conferă un statut mai puțin potrivit pentru tromboliză. Prezența unui tablou clinic atipic cu un debut mai întârziat al simptomelor (conform datelor literaturii în medie cu 15 min.) este determinată de dezvoltarea neuropatiei autonome diabetice [14].

Analiza particularităților patogeniei SCA la diabetici a lansat ipoteza că DZ interferează cu tromboliza în perioada acută a infarctului miocardic. Astfel, la pacienții diabetici se constată o incidență semnificativ mai joasă a revenirii segmentului ST elevat după tromboliză, necesitând o perioadă de timp mai îndelungată pentru a obține rezultatele așteptate [15]. De regulă, tratamentul trombolitic restabilește permeabilitatea arterelor coronare, ce vascularizează zona infarctului. La diabetici s-a constatat o restabilire incompletă a fluxului coronarian în 20-40% cazuri și o ocluzie arterială repetată în 10-15% cazuri [16].

Rolul-cheie în micșorarea eficacității tratamentului trombolitic, existând o predispunere pentru apariția unei ocluzii repetate, revine anomaliilor din cascada coagulării și hiperagregabilității plachetare marcate, caracteristice DZ [16].

Tratamentul antitrombotic. Statutul pacientului diabetic se caracterizează printr-o stare procoagulantă, la care contribuie atât anomaliile din cascada coagulării, cât și hiperagregabilitatea plachetară, datorită creșterii formării ADP, acidului arahidonic, factorului activator plachetar și a trombinei, creșterii eliberării factorului 4 plachetar și sintezei tromboxanului. De asemenea, este crescută legarea fibrinogenului de receptorul plachetar de glicoproteină IIb/IIIa, care se presupune că se datorează fie creșterii receptorilor de tip glicoproteină IIb/IIIa pe suprafața plachetară, fie procesului de glicozilare a receptorului. Trebuie remarcat faptul că rezultatele studiilor clinice recente au demonstrat că diabeticii beneficiază mai mult decât nondiabeticii de administrarea de blocanți ai receptorilor de glicoproteină IIb/IIIa [15]. În studiul PRISM-PLUS, efectuat pe un lot de 322 de pacienți diabetici cu SCA, s-a obținut o reducere semnificativă a mortalității și infarctului miocardic repetat la administrarea tirofibanului. În studiul ESPRIT s-a obținut reducerea mortalității după 12 luni de tratament cu blocanți ai receptorilor de glicoproteină IIb/IIIa [11].

Se știe că tratamentul cu aspirină, datorită reducerii agregării plachetare, este asociat cu scăderea mortalității și a morbidității la toți pacienții cu manifestări de boală coronariană, în special, cu IMA. S-a demonstrat că pentru supresia tromboxanului A₂ la diabetici este necesară administrarea unor doze mari de aspirină. Dar nu există încă dovezi certe că aspirina ar fi mai puțin eficientă în doze mai mici, de aceea se recomandă administrarea ei în aceleași doze atât la pacienții diabetici, cât și nondiabetici.

În studiul CAPRIE, a fost obținută reducerea complicațiilor cardiovasculare cu 8,7% la diabetici după administrarea clopidogrelului, comparativ cu administrarea aspirinei. Prin urmare, utilizarea clopidogrelului are beneficii suplimentare, comparativ cu administrarea aspirinei [16].

Din punctul de vedere al mecanismelor coagulării, este bine cunoscut că pacienții diabetici prezintă o creștere a concentrației de fibrinogen și o reducere a activității fibrinolitice. Aceste diferențe între diabetici și nondiabetici privind cascada coagulării și funcția plachetară contribuie evident la creșterea incidenței SCA la pacienții cu diabet și necesită administrarea unui tratament antitrombotic corespunzător.

Beta blocantele. Beta blocantele îmbunătățesc disfuncția autonomă cardiacă prin scăderea tonusului simpatic, ameliorând balanța simpato-vagală. Ele reduc tahicardia, mai frecvent întâlnită în perioada postinfarct la pacienții cu DZ, și micșorează rata spitalizărilor timpurii.

Medicamentele din această grupă scad cu 20% incidența infarctului miocardic repetat în diabet [3]. De asemenea, beta-blocantele reduc mortalitatea postinfarct la diabetici cu 37% versus 13% la non-diabetici. Astfel, în studiul ISIS administrarea intravenoasă a atenololului la pacienții diabetici cu SCA a determinat o reducere semnificativă a mortalității la a 14-a zi de tratament. Iar utilizarea metoprololului în studiul MIAMI a redus mortalitatea de 4 ori la a 15-a zi de tratament la această categorie de pacienți [14]. Efectul benefic al terapiei beta-blocante în IMA asociat cu DZ poate fi explicat prin micșorarea consumului miocardic de oxigen și modificarea metabolismului miocardic, crescând utilizarea glucozei și reducând beta-oxidarea acizilor grași liberi [17].

Prin urmare, tratamentul „agresiv” cu beta-blocante îmbunătățește prognosticul IMA în DZ.

Inhibitorii enzimei de conversie. Pacienții diabetici spitalizați cu SCA frecvent suferă de hipertensiune arterială (HTA). Ea este întâlnită la 85% subiecți diabetici cu complicații cardiovasculare [13]. Numeroase studii randomizate, incluzând un număr mare de bolnavi, au demonstrat că scăderea tensiunii arteriale diminuează riscul accidentelor coronariene, fără a se putea stabili o limită inferioară de scădere sub care diminuarea riscului să dispară sau chiar să crească. Studiul HOT a obținut rezultatele cele mai bune la grupul de pacienți, a căror valoare-țintă a tensiunii diastolice a fost de 80 mmHg (atingându-se o valoare medie de 82,6 mmHg). Pentru pacienții diabetici studiul prospectiv britanic UKPDS a arătat rezultate similare.

Studiile epidemiologice au demonstrat că la persoanele cu diabet, valorile tensionale mai mari de 120/70 mm Hg se asociază cu o creștere a riscului evenimentelor cardiovasculare. De fapt, pot fi discutate două situații: bolnavii fără și cu afectare renală (inclusiv microalbuminurie). La bolnavii diabetici fără afectare renală sunt considerate ca valori-țintă pentru scăderea tensiunii cele ≤ 130/80, în măsura în care pot fi atinse fără efecte secundare. La bolnavii cu afectare renală se recomandă valori chiar mai mici – sub 125/75 mmHg (18). Medicamentele de elecție pentru controlul valorilor

tensiunii arteriale sunt considerate inhibitorii enzimei de conversie (IEC). Modul de acțiune al IEC cuprinde:

- inhibarea formării angiotensinei II cu scăderea vasoconstricției și a secreției de aldosteron, deci a retenției de sodiu;

- scăderea degradării bradichininei - substanță vasodilatatoare;
- creșterea formării endoteliale a NO;
- scăderea tonusului simpatic (care ar trebui să crească după vasodilatație);
- supresia secreției endoteliale;
- ameliorarea funcției endoteliale.

Cumularea acestor acțiuni duce nu numai la micșorarea tensiunii arteriale, ci și la creșterea distensibilității arteriale, scăderea hipertrofiei cardiace și arteriale.

Acțiunea cardioprotectoare a IEC se manifestă prin: [18,19].

- ameliorarea rezervei coronare;
- reducerea evoluției către insuficiență cardiacă;
- reducerea mortalității post infarct;
- scăderea hipertrofiei și fibrozei miocardice;
- prevenirea toleranței la nitrați;
- scăderea activității inhibitorului plasminogenului (PAI-1).

Rezultatele studiului GISSI-3 au demonstrat că utilizarea IEC în IMA reduce mortalitatea pacienților diabetici la 6 luni cu 12,9% versus 16,1% la pacienții randomizați cu placebo [13].

În plus, IEC oferă beneficii în ceea ce privește ameliorarea metabolismului glucozei, scăzând rezistența la insulină. Această afirmație este confirmată de rezultatele studiului HOPE, în care a fost obținută reducerea incidenței DZ la administrarea ramiprilului [5,18,19]. Reacțiile secundare sau intoleranța la medicament pot, fără îndoială, să impună evitarea unor droguri, dar un IEC nu trebuie să lipsească din schema de tratament, cu excepția cazului în care provoacă angioedem.

Analiza datelor literaturii a demonstrat că administrarea IEC pacienților diabetici cu disfuncție a ventricolului stâng a salvat multe vieți și a împiedicat progresarea spre insuficiența cardiacă severă. Utilizarea IEC în tratamentul pacienților diabetici cu SCA poate fi considerată o indicație absolută [19].

Revascularizarea coronariană. Din punct de vedere anatomic boala coronariană la diabetici prezintă caracteristici distincte față de nondiabetici: coronarografiile postinfarct miocardic arată că afectarea este multivasculară, mai severă și implică mai multe segmente coronariene decât la nondiabetici, iar calcificările coronariene au o prevalență mai mare. Disfuncția endotelială, dereglările metabolice, modificările sistemului de coagulare asociate diabetului au un rol important în dezvoltarea accelerată a aterosclerozei și în apariția ulterioară a trombozei.

Bypassul aortocoronarian (CABG) și angioplastia coronariană (PTCA) sunt considerate strategii intervenționale de tratament eficiente atât pentru pacienții diabetici, cât și nondiabetici. Se menționează o reducere mai semnificativă a mortalității și incidenței IMA la diabetici după CABG [11]. Studiul BARI în care au fost comparate rezultatele angioplastiei cu cele ale by-passului aortocoronarian a demonstrat o mortalitate mai înaltă la pacienții diabetici din grupa pacienților cu angioplastie, deși incidența complicațiilor inițiale postoperatorii după angioplastie a fost mai mică decât după by-passul aortocoronarian [11,14]. Mortalitatea în primii doi ani după angioplastie e de 4 ori mai mare în diabet, constatându-se o frecvență înaltă a restenozei deja la 6 luni după efectuarea angioplastiei. Restenoza în DZ apare datorită hiperplaziei exagerate a intimei.

O soluție ce ar ameliora prognosticul pacienților diabetici post-PTCA ar fi administrarea inhibitorilor receptorilor de glicoproteină IIb/IIIa. Rezultatele studiului ADMIRAL au demonstrat o micșorare a ratei mortalității și a infarctului miocardic repetat la 6 luni după revascularizare, la diabeticii tratați cu abciximab [13]. În Studiul EPISTENT s-a obținut o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene acute post-PTCA la subiecții diabetici, confirmând o dată în plus beneficiile administrării inhibitorilor receptorilor de glicoproteină IIb/IIIa la această categorie de pacienți [16].

Rezultate impresionante au fost obținute în studiul RAVEL, după utilizarea stenturilor cu sirolimus. După o supraveghere de 6 luni, rata restenozei după angioplastie a fost 0% la pacienții diabetici, comparativ cu 42% în grupa de control [11].

Prin urmare, tratamentul intervențional ameliorează prognosticul pacienților diabetici cu boală ischemică a cordului, îmbunătățind calitatea vieții acestora.

Concluzii

Deoarece există o relație deja bine stabilită între DZ și riscul cardiovascular, incidența crescută a diabetului determină o creștere paralelă și a evenimentelor coronariene acute. Bolnavii diabetici se referă la categoria pacienților cu risc înalt pentru apariția complicațiilor cardiovasculare, în special a evenimentelor coronariene acute, prognosticul fiind deseori rezervat. Prin urmare, este necesară administrarea pacienților diabetici cu SCA a unui tratament mai agresiv atât medicamentos, cât și intervențional.

Bibliografie selectivă

1. Carp C., *Tratat de cardiologie*, București, 2003.
2. Laakso M., Kuusisto J., *Understanding patient needs. Diabetology for cardiologists*. Eur Heart J Supplements, 2003; 5 (Suppl B): B5-B13.
3. Hammoud T., J. Tanguay, M. Bourassa., *Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes*. J Am Coll Cardiol, 2000; 36:355-365.
4. Aranson D., Rayfield E. J., Chesetro J.H., *Mechanisms determinig course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction*. Ann. Intern. Med., 1997; 126: 296-306.
5. Gingină C., Marinescu M., Băcanu Gh., *Cordul diabetic*, 2001, pag. 26-60.
6. Wahab N.N., Cowden A., Pearce I. N., *Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the tomolytic?* J. Am. Coll. Cardiol., 2002; 40: 1748-1754.
7. Ceriello A., *Acute hyperglycemia: a new risk factor during myocardial infarction*. European Heart Journal, 2004; 26; 328-331.
8. Stranders I., Diamant M., Van Gelder R.E., *Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus*. Arch Intern Med 2004; 164: 982-988.
9. Rana B., P. Lim, A. Naas; *QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests*. Heart, 2005; 91: 44-50.
10. Jouven X., N. Rozenn, N. Lemaître, *Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death*. Eur Heart Journal; 2005; 24: 1100-1112.
11. Pissimissis E.G., Garoufalos S.E., *Prognosis and management of diabetic patients with acute coronary syndrome*. Hellenic J Cardiol, 2005; 46: 139-147.
12. Svensson A., McGuire D.K., Abrahamsson P., *Association between hyper- and hypoglycemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events*. Eur Heart Journal; 2005; 24: 1087-1103.
13. Zamora A., Marrugat J., *Prognosis of diabetic patients with coronary heart disease*. Rev Esp Cardiol; 2002; 55: 751-762.
14. Bueno H., *Prevention and treatment of ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus*. Rev Esp Cardiol; 2002; 55: 975-986.
15. Assal J., Bonnici F., Boulton A., *High prevalence of abnormal glucose metabolism in subjects with acute coronary syndrome*. International Journal of Metabolism, 2006; 21: 123-128.
16. Williams L., Noronha B., Zaman A. G., *The management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. Br. J. Diabetes Vasc. Dis, 2003; 3/5: 319-324.
17. Дупляков Д. В., *Антитромбоцитарная терапия у больных сахарным диабетом, Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004; 5: 126-33.
18. McDonald C.G., Majumdar S. R., Mahon J. L., *The effectiveness of β -Blockers after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care; 2005; 28: 2113-2117.
19. Bruckner I., Bruckner I., *Diabet și hipertensiune*. Aspecte practice de patogenie, investigare, tratament, 2006.

20. Eurich D.T., Majumdar S. R., Tsuyuki R. T., *Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004;27:1330-1334.

Rezumat

Diabetul zaharat (DZ) este un important factor de risc cardiovascular. El sporește morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, fiind asociat cu leziuni aterosclerotice coronariene extinse. Una din cele mai frecvent întâlnite complicații la diabetici este sindromul coronarian acut (SCA).

Prognosticul SCA asociat DZ este, de obicei, rezervat. Explicația poate fi frecvența înaltă a infarctului miocardic repetat, dezvoltarea frecventă a insuficienței cardiace congestive și a unei eficiențe reduse a strategiilor de reperfuzie. Prin urmare, pacientul diabetic cu boală coronariană necesită o abordare mai particulară și un tratament specific adresat, inclusiv statutului diabetic.

Summary

Diabetes mellitus is an important risk factor for coronary heart disease. Diabetes is associated with extensive coronary artery atherosclerosis, that increases cardiovascular morbidity and mortality. Acute coronary syndrome is the most common complication in diabetic patients. The high frequency of recurrent myocardial infarction, the frequent development of congestive heart failure and the lower efficiency of the reperfusion strategies represent the leading causes of a poor prognosis in diabetics with acute coronary syndrome. Therefore, diabetic patient with coronary heart disease needs special management and treatment, including adequate correction of the of diabetic status.

SARCINI PRIORITARE ÎN PREVENIREA OREIONULUI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Natalia Caterinciuc, doctorand, Centrul Național Științifico-Practic
de Medicină Preventivă

Oreionul este o boală infecțioasă acută, determinată de virusul urlian (*Paramyxovirus parotidis*), care face parte din familia *Paramyxoviridae*, genul *Paramyxovirus*. Clinic se caracterizează prin afectarea glandelor salivare, precum și a altor glande și țesuturi: pancreas, sistem nervos, testicule (infecție sistemică) [11].

În general, cu evoluție ușoară, autolimitată, oreionul poate provoca forme clinice, uneori severe, ca: meningita seroasă (raportată în 10-15% cazuri, adulții prezentând un risc mai sporit decât copiii), encefalita urliană (raportată în 0,02 – 0,3% cazuri, letalitatea fiind joasă – 1,4% dar, sechele permanente, ca surditatea, apar în 25% cazuri), orhita urliană (apare în 20%–50% cazuri la bărbați de vârstă postpubertară, prezentând un risc pentru dezvoltarea ulterioară a sterilității, cancerului testicular la o parte din bolnavi), pancreatita acută urliană, care apare aproximativ la 4 % de bolnavi [1-3].

Această maladie face parte din grupul de infecții ale copiilor. În pofida faptului că sunt afectați preponderent copiii, oreionul poate afecta și persoanele adulte, la acestea evoluția bolii fiind mai severă, iar probabilitatea apariției complicațiilor grave este foarte mare. În acest context, parotidita epidemică cauzează nu doar pierderi economice majore (cheltuieli pentru spitalizarea și tratamentul bolnavilor, pierderea temporară a capacității de muncă etc.), dar se caracterizează și prin importanța socială majoră, provocând prejudicii esențiale sănătății publice [13].

Parotidita epidemică este răspândită ubicvitar, la un nivel destul de înalt în populație (imunitatea față de oreion se determină la 80-90% din populația matură). Până la momentul actual oreionul rămâne a fi o infecție epidemică, cu caracter ciclic, care se manifestă în formă de erupții în grup (preponderent în colectivități preșcolare, școlare, militare) și epidemii. Incidența anuală globală constituie 100-1000 de cazuri la 100 mii populație (în Rusia în 1998 – 83,6⁰/₀₀₀₀; în 2002 a variat în limitele 0 – 84,67⁰/₀₀₀₀ în diferite regiuni, iar în 2003, respectiv de la 0 până la 296,2⁰/₀₀₀₀; Polonia în 1990-2003 a variat în limitele de 45 - 570⁰/₀₀₀₀, în 2002 - 104,6⁰/₀₀₀₀, în 2003 – 228⁰/₀₀₀₀; România în 2003

– 221,8‰₀₀₀₀, în 2004 – 298,05‰₀₀₀₀). În ultimii ani se observă o schimbare în structura morbidității după grupele de vârstă, majorându-se proporția copiilor de 7-14 ani, a tineretului și adulților.

Nivelul înalt de răspândire și contagiozitate a infecției urliene, precum și capacitatea de a provoca complicații și sechele tardive determină importanța acestei infecții în sistemul de sănătate publică și necesită o atenție deosebită din partea sistemului medical.

În afară de rujeola și rubeola, la grupul de infecții dirijabile se atribuie și proporția epidemică, măsura de prevenție de bază la momentul actual fiind vaccinarea populației. Practica mondială a demonstrat că profilaxia specifică este cea mai sigură, eficientă și economică măsură de combatere a infecțiilor de etiologie virală, care permite efectiv a controla incidența și contribuie la diminuarea morbidității, a formelor clinice grave, complicațiilor și deceselor [15]. Toate vaccinurile utilizate sunt bazate pe tulpini vii atenuate. Aproximativ 120 de țări au inclus vaccinul împotriva oreionului în programe naționale de imunizări [14].

Deși morbiditatea prin oreion s-a redus substanțial drept rezultat al aplicării imunoprofilaxiei, sursele bibliografice atestă că în perioada vaccinală au fost înregistrate erupții prin oreion în diferite țări (Anglia în 1999 – erupție cu 144 de cazuri, Spania în 1997 – erupție cu 2083 de cazuri, Belgia în 2004 – erupție cu 105 cazuri, Irlanda în 2000 – erupție cu 729 de cazuri), de asemenea și în Moldova în anii 1996-1998 cu 28845 de cazuri raportate [4,8,9,10,12]. Evoluția ciclică a procesului epidemic la oreion în condițiile imunizării cu o doză de vaccin și înregistrarea cazurilor de îmbolnăvire printre copiii vaccinați a demonstrat necesitatea implementării revaccinării peste 5-6 ani după prima vaccinare pentru combaterea eficientă a acestei infecții.

Materiale și metode. Evaluarea situației epidemiologice și determinarea sarcinilor prioritare în prevenirea oreionului în R.M. s-au efectuat în baza:

- datelor rapoartelor anuale statistice;
- datelor analizei și evaluării epidemiologice retrospective, descriptive, comparative, analitice;
- surselor bibliografice.

Rezultate și discuții. Morbiditatea prin oreion la etapa prevaccinală a constituit, în medie, 250 de cazuri la 100 mii populație. Particularitățile epidemiologiei oreionului sunt determinate de imunizarea în masă a populației, inițiată în anii '70 ai secolului trecut, apoi în cadrul calendarului de vaccinare [8]. Imunizarea sistematică împotriva oreionului cu vaccinul viu atenuat antiparotiditic și cuprinderea vaccinală înaltă a populației în Republica Moldova în anii '80 și la începutul anilor '90 în cadrul Programului Național de Imunizare au condiționat diminuarea incidenței morbidității până la 93,6 cazuri la 100 mii populație în anul 1992, urmată de o stabilizare a nivelului de incidență prin oreion la indicii 33,5‰₀₀₀₀ în anul 1993, 46,8‰₀₀₀₀ în 1994 și 52,2‰₀₀₀₀ în 1995. Pe parcursul anilor 1996-1998 s-a înregistrat o epidemie cu 28845 de cazuri raportate, care a fost determinată de lipsa vaccinului în anul 1993. Incidența medie anuală în anii epidemici a constituit 222,7 cazuri la 100 mii populație, fiind la nivelul perioadei prevaccinale și mai înaltă, comparativ cu anii 1993-1995 de aproximativ 5 ori (47,0‰₀₀₀₀). Drept rezultat al extinderii acoperirii vaccinale în anul 1999, precum și al păturii imune în urma infecției suportate pe parcursul anilor epidemici, s-a micșorat nivelul incidenței, media pe anii 1999-2005 constituind 34,95 cazuri la 100 mii populație.

Analiza și evaluarea retrospectivă a procesului epidemic la oreion în anii 1989-2003 a demonstrat că în perioada vaccinală s-au evidențiat schimbări în periodicitatea multianuală, durata ciclului epidemic constituind 8-10 ani. Incidența maximă a parotiditei epidemice s-a înregistrat în lunile cu temperaturi scăzute (ianuarie-martie și noiembrie-decembrie), ce corespunde legităților epidemiologice oreionului în perioada prevaccinală [5].

În Republica Moldova parotidita epidemică face parte din infecțiile dirijabile, vaccinarea anti-parotidită fiind realizată în mod sistematic din 1983. Până în 2002 vaccinarea se efectua cu mono-vaccinul antiparotiditic administrat la vârsta de 12 luni. Începând cu anul 2002, în cadrul calendarului de vaccinare a fost introdusă vaccinarea cu vaccinul triplu rujeolă-oreion-rubeolă și revaccinarea la vârsta de 6-7 ani.

Vaccinarea planificată a copiilor a dus la schimbarea structurii de vârstă a bolnavilor: s-a micșorat morbiditatea prin parotidită epidemică la copii și s-a majorat numărul de îmbolnăviri la perso-

nele adulte [5]. Analiza epidemiologică a permis a demonstra legătura corelativă inversă puternică a nivelului acoperirii copiilor de vârstă-țintă și a indicilor de incidență.

În structura supravegherii epidemiologice a oreionului locul prioritar aparține investigațiilor de laborator. Necesitatea diferențierii oreionului de alte maladii cu simptomatologie asemănătoare, constatarea deseori a altor infecții virale la copiii vaccinați cu vaccinul ROR în perioada postvaccinală (fiind suspectate ca reacții adverse postvaccinale), de asemenea depistarea până la 30% de persoane seronegative printre cei care au suportat oreionul în trecut subliniază importanța confirmării diagnosticului clinic prin metode de laborator [8].

La momentul actual în R.Moldova confirmarea cazurilor de oreion prin metode de laborator, practic, nu se efectuează, diagnosticul bolii fiind stabilit doar în baza datelor anamnestice, clinice și epidemiologice.

A fost demonstrat faptul că cu cât mai înaltă este acoperirea vaccinală raportată, cu atât este mai important a depista prin metode de laborator contingentele neprotejate, care pe parcursul anilor sunt acumulate și pot deveni drept cauză a declanșării unei epidemii. Investigațiile serologice în populația adultă au depistat că mai mult de 30% de persoane sunt seronegative, deci există necesitatea imunoprofilaxiei oreionului la adulți. Investigațiile imunologice la copiii vaccinați din diferite grupe de vârstă au demonstrat că 5-50% din ei au rămas receptivi la agentul patogen al oreionului [8].

De subliniat faptul că în literatura de specialitate este făcută doar o analiză parțială a procesului epidemic la oreion în Republica Moldova, ce se referă la anii 1989-2003. Lipsesc datele privind:

- analiza generală a procesului epidemic la oreion în diferite perioade (prevaccinală, vaccinală cu I și II doze de vaccin);

- nivelul păturii imune la diferite grupe de populație;
- eficiența diferitelor programe de vaccinare;
- morbiditatea persoanelor vaccinate;
- diagnosticul de laborator etc.

Actualmente OMS a înaintat sarcina de a elimina rujeola către anul 2010, iar la folosirea trivaccinului (ROR) – concomitent și a oreionului. Strategia de eliminare a oreionului include:

1. Atingerea nivelului înalt de acoperire vaccinală > 90% cu o doză de vaccin la vârsta de 12-18 luni.

2. Introducerea dozei II.

3. Realizarea campaniilor de imunizare a contingentelor susceptibile [6].

Se poate de concluzionat că strategiile prioritare în combaterea infecției urliene sunt: asigurarea nivelului de acoperire vaccinală la vârsta de 12 luni și de revaccinare la 6-7 ani $\geq 98\%$, determinarea eficienței componentului parotiditic în trivaccinul ROR, imunizarea după indicații epidemiologice, depistarea activă a cazurilor de oreion în focare de infecție și în instituții pentru copii, perfecționarea diagnosticului de laborator, imunoprofilaxia pasivă, supravegherea epidemiologică după starea păturii imune generale la oreion.

Concluzii

Pornind de la sarcinile prioritare vizând combaterea și prevenirea oreionului, este necesar de examinat și evaluat:

- Particularitățile procesului epidemic la oreion în perioada prevaccinală și în condițiile realizării diferitelor programe de imunizare.

- Nivelul acoperirii vaccinale la copii, impactul acesteia asupra indicilor de morbiditate prin oreion în diferite perioade și cost-eficiența programelor de imunizare.

- Nivelul păturii imune la diferite grupe de populație.

- Eficiența și utilitatea diferitelor metode de diagnostic de laborator la oreion.

Bibliografie selectivă

1. Kanra G., Kara A., Cengiz AB, Isik P., Ceyhan M., Atas A., *Mumps meningoencephalitis effect on hearing* // *Pediatr Infect Dis J.*, 2002, Dec 21(12), p.1167-9.

2. Kausas A., *Clinical analysis of the patients with mumps* // Medicina (Kaunas), 2002, 38(12), p.1179-82.
3. Kępa L., Oczko-Grzesik B., Stolarz W., Sobala-Szczygiel B., *Extra-salivatory glands manifestations of mumps-own observations* // Przegl Epidemiol., 2002, 56(3), p. 391-8.
4. Lopez Hernandez B., Martin Velez RM., Roman Garcia C., Penalver Sanchez I., Lopez Rosique JA., *An epidemic outbreak of mumps. A study of vaccinal efficacy* // Aten Primaria., 2000, Feb 28, 25(3), p.148-52.
5. Melinte L., Melnic A., Juravliov T., *Aspecte epidemiologice ale parotiditei epidemice în Moldova (România) și în Republica Moldova* // Sănătate publică, economie și management în medicină, 2005, 4(11), p. 34-38.
6. *Mumps virus vaccines*, WHO position paper.-Weekly Epidemiol. Record, 2001, 76, p. 346-55.
7. Peltola H., Davidkin I., Paunio M., Valle M., Leinikki P., Heinonen OP., *Mumps and rubella eliminated from Finland* // JAMA, 2000, Nov 22-29, 284(20), p.2643-7.
8. *Programul Național de Imunizări al Republicii Moldova pe anii 2006-2010.*
9. Reaney E.A., Tohani V.K., Devine M.J., Smithson R.D., Smyth B., *Mumps outbreak among young people in Northern Ireland*, Commun Dis Public Health., 2001, Dec., 4(4), p.311-15.
10. Vandermeulen C., Roelants M., Vermoere M., Roseeuw K., Goubau P., Hoppenbrouwers K., *Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure?* // Vaccine, 2004, Jul. 29, 22 (21-22), p. 2713-6.
11. Voiculescu M., *Boli infecțioase*, vol. II, București, 1990, p. 204-13.
12. Wehner H., Morris R., Logan M., Hunt D., Jin L., Stuart J., Cartwright K., *A secondary school outbreak of mumps following the childhood immunization programme in England and Wales* // Epidemiol Infect., 2000, Feb. 124(1), p.131-6.
13. Л.Н. Берглезова, Е.И. Хохман, Ю.П. Солодовников, А.А.Темкина, Л.И.Поздеева, *Эпидемический паротит: перспективы снижения заболеваемости* // Журнал Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунологии, 2000, 3, p.113-14.
14. И.В.Михеева, И.Н.Лыткина, *Эпидемиология и вакцинопрофилактика эпидемического паротита* // Бюллетень «Вакцинация», 2003, 25 (1), p. 21-3.
15. В.В.Зверев, Н.В.Юминова, *Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации* // Вопросы вирусологии, 2004, 3, p.8-11.

Rezumat

În vederea optimizării supravegherii epidemiologice a oreionului în conformitate cu prevederile OMS și condițiile actuale în țară este necesar de efectuat următoarele acțiuni: de determinat particularitățile procesului epidemic la oreion în diferite perioade, inclusiv la realizarea diferitelor programe de imunizare; de evaluat nivelul acoperirii vaccinale la copii, impactul acesteia asupra indicilor de morbiditate prin oreion și cost-eficiența diverselor programe de imunizare; de examinat nivelul păturii imune la diferite grupe de populație și de aplicat cele mai moderne metode de diagnostic de laborator.

Summary

In purpose to optimize the supervision of mumps in Republic of Moldova in conformity with the recommendations of WHO and the actual conditions it is necessary to realise the next measures: to determine the particularities of mumps epidemiology in different periods, including the years when have been realised the different immunization programmes; to evaluate the level of immunization coverage and the cost-efficiency of different vaccination programmes and their impact on mumps morbidity; to study the level of resistance to mumps in variant groups of population; to introduce the laboratory confirmation of mumps cases.

CONTRIBUȚII LA TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HERPESVIRUSURI

Igor Spânu, cercet. științ. stagiar, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Actualmente virusurile herpetice în număr de opt, având drept proprietate comună latența, determină infectări extrem de răspândite, gravitate variabilă în funcție de virus, de vârstă, de imunocompetența subiectului. În cursul infecției acute sau pe parcursul reactivizărilor virusurile nominalizate părăsesc locul infecției inițiale și se stabilesc în anumite țesuturi, unde declanșează infecții latente. Herpesvirusurile, în special HSV-herpes simplex 1 și 2 și VZV-virusul varicelo zosterian, au tropism primar pentru piele și mucoase, dar uneori neurotropism și neuroinvasivitate, având sediul latenței la nivelul neuronilor senzitiv de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali și în nucleii senzitivi ai nervilor cranieni.

Complicațiile infecțiilor cu herpesvirusuri, în special cauzate etiologic de HSV-1, sunt chera-toconjunctivita herpetică cu frecvente ulcerări corneene și encefalita herpetică cu mortalitate peste 70%. Herpes simplex 2 determină mai frecvent herpesul genital, chiar în condițiile unei excreții virale asimptomatice, și herpesul neonatal în transmitere materno-fetală.[5,6]

Tratamentul integral cu elemente de terapie antiinflamatoare, imunocorecție, analgică, topică și antivirală, ultimul cu utilizarea aciclovirului, un analog nucleozidic aciclic, a diminuat marcat severitatea simptomatologiei infecțiilor herpetice și a contribuit la scăderea frecvenței și gravității recurențelor. Concomitent cu aciclovirul se utilizează derivați ai săi cu biodisponibilitate orală superioară de tipul valaciclovir, care este convertit în aciclovir și famciclovir, care este convertit în penciclovir. Studiile de ultimă oră [1,11] demonstrează că în stare latentă virusul nu se replică activ și, ca urmare, nu este susceptibil la acțiunea antivirală a unor medicamente de tipul aciclovirului. Analogii nucleozidici sunt incapabili să elimine o infecție latentă.

Altă problemă majoră pentru infecția cu herpesvirusuri este apariția mutantelor rezistente. Anti-herpeticele majore: aciclovirul și derivații recentți famciclovir și valaciclovir pot selecta tulpini virale rezistente pe trei căi: deleția parțială sau totală a timidinkinazei virale (TK), alterarea calitativă a specificității de substrat a TK, alterarea ADN polimerazei virale. Esența mecanismului de rezistență la aciclovir și derivații lui constă în absența sau în concentrația redusă a timidinkinazei virale în celulele infectate, ceea ce duce la absența formei active trifosforilate a medicamentului. [7,8]. Acestea au fost premisele principale care au stat la bază inițierii acestui studiu original în evaluarea eficacității tratamentului cu Pacovirină al bolnavilor cu herpes în bază indicatorilor clinici și paraclinici.

Materiale și metode. Bolnavii cu diagnoză clinică prezumptivă „infecție herpetică labială”, „infecție herpetică genitală” în număr de 72 cu vârsta de la 16 până la 60 de ani au fost investigați clinic și paraclinic în baza Spitalului clinic de boli infecțioase „T.Ciorbă” al MS și PS. Studiarea și evaluarea eficacității tratamentului cu Pacovirină au fost efectuate în baza bolnavilor selectați în loturile „martor” și „experimental” randomizat prin metodă dublu-orb. Bolnavilor din lotul experimental în afară de cura de tratament tradițional li s-a administrat Pacovirină (seria 001) – produs medicamentos cu activitate antivirală, imunomodulatoare, interferobogenă și antioxidantă, iar celor din lotul martor-tratament tradițional plus Pacovirină-placebo (seria 010). Pacovirina s-a administrat în doză de 50,0mg (o pastilă) de 2 ori pe zi timp de 15 zile.

Recoltarea, transportarea, prelucrarea probelor și pregătirea biosubstratelor pentru examinarea imunomorfologică (imunofluorescentă), imunologică și analiza imunoenzimatică au fost efectuate conform instrucțiunilor metodice, elaborate de prof. C.Spânu, P.Scoferța, V.Vutcariov ș.a., racordate la cerințele OMS. Marcherii virusologici (AgHSV-1; AgHSV-2), serologici (anti-HSV1 IgM, anti-HSV1 IgG, anti-HSV2 IgM, anti-HSV2 IgG,) și imunologici T-limfocite (total), T-limfocite CD4 (helperi), T-limfocite CD8 (supresori) și indicele T-helperi/T-supresori au fost determinați și evaluați în Laboratorul Științifico-Practic de Virusologie Generală al Centrului Național Științifico-Practic de

Medicină Preventivă a MS și PS, utilizând produse de diagnostic paraclinic fabricate de companiile „BIO-RAD”, SUA și „DIA-PRO”, inclusiv test-sistemul Capcelia pentru determinarea diferitelor subclase de T-limfocite, Italia. Conținutul veziculelor până și după tratament și mostrele componentelor sangvine (fracțiile eritrocitare, leucocitare și limfocitare) până și după tratament au fost examinate în culturi celulare continue Vero și HEP 2, întru evidențierea și identificarea virusurilor herpetice. Ultimii au fost identificați în aceleași culturi celulare prin testul de imunofluorescență cu anticorpi monoclonali marcați cu fluoresceină BIO-RAD, Pathfinder, SUA [2,12] și prin reacția de neutralizare a activității infecțioase a virusului herpetic, cu utilizarea serurilor standardizate la HSV-I și HSV-II, obținute la Institutul de Virusologie „D.I.Ivanovski”, Moscova, Federația Rusă. Pacienții internați au fost investigați clinic și paraclinic în dinamică, la internare și la un interval de 30 de zile după finisarea tratamentului. Întru evidențierea posibilităților recidive (reactivări) bolnavii tratați s-au aflat sub supraveghere până la 12 luni. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic în baza estimării cu ajutorul intervalului pentru eșanțioanele mari (>30). [3]

Produsul medicamentos autohton de origine vegetală Pacovirină, cu un procent sporit de substanță biologic activă, folosit în studiul nominalizat, brevetat și patentat în Republica Moldova și Federația Rusă, a fost elaborat de prof. C.Spânu și prof. P.Chintea cu participarea specialiștilor de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu” și de la Agenția Medicamentului a M.S. și P.S. [4,10].

Rezultate și discuții. Clinic au fost examinați 72 de bolnavi în vârstă de la 16 până la 60 de ani, majoritatea constituind-o femeile – 56 (77,8%), bărbați – 16 (22,2%), cu diagnosticul preliminar „Infecție herpetică labială” – 30 și „Infecție herpetică genitală” -26. Ulterior bolnavii au fost repartizați în două loturi: experimental și martor, fiind completate succesiv, o dată cu internarea lor în staționar, care au inclus, respectiv, 36 și 36 de pacienți. În lotul martor tratamentul s-a efectuat cu ung.Florenali 0,5%, ung.Tebropheni 3,0% și ung. Oxolini 1,0%, local fiind administrate vitamine din grupul B, acid ascorbic, iar în unele cazuri, după necesitate, sedative și analgetice. Bolnavilor din lotul experimental în afară de cura de tratament tradițional plus Pacovirină-placebo (seria 010). Pacovirina s-a administrat în doză de 50,0 mg (o pastilă) de 2 ori pe zi timp de 15 zile.

Supravegherea clinică și investigațiile paraclinice efectuate până și la sfârșitul curei de tratament demonstrează (*tab.1*) că la bolnavii din lotul experimental s-au redus semnificativ termenele de apariție a noi erupții veziculoase, însoțite de simptome de arsură și prurit, constituind $4,7 \pm 0,2$ zile, față de $10,5 \pm 0,5$ zile ($p < 0,05$) la cei din lotul martor. De menționat că numai la 2 (5,6%) bolnavi din lotul experimental s-a observat o majorare a acestor termene până la 7-8 zile; neîncadrându-se în limitele termenelor lotului martor. Concomitent nu au fost înregistrat nici un caz de diminuare a termenelor de apariție a erupțiilor la bolnavii din lotul martor până la limitele celor din lotul experimental. Evident, această circumstanță a dus la o reducere semnificativă a duratei medii de spitalizare a bolnavilor din lotul experimental, aceasta fiind de $9,5 \pm 0,3$ zile, comparativ cu lotul martor – $19,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). De subliniat că în perioadă de supraveghere, care a durat până la 12 luni, au fost semnalate 23 de cazuri de reactivare (recidive) a infecției herpetice la bolnavii din lotul martor (63,9%) și numai 6 (16,7%) cazuri la cei din lotul experimental ($p < 0,05$).

Tabelul 1

Indicii clinici de bază la bolnavii cu infecție herpetică

Nr.	Indicii	Lot experimental (Nr.=36)		Lot martor (Nr.=36)		p
		Abs.	M±m	Abs.	M±m	
1.	Durata spitalizării (zile)	9...12	9,5±0,3	18...20	19,3±0,3	0,001
	Termenele de apariție a erupțiilor noi (zile)	4...5	4,7±0,2	9...12	10,5±0,5	0,001
3.	Numărul recidivelor (cazuri)	6	16,7%	23	63,9%	0,001

4.	Termenul dispariției disconfortului general (dureri, mialgii, nevralgii, frisoane etc.)(zile)	6...7	6,4±0,3	12...14	12,6±0,7	0,001
5.	Suprainfecții bacteriene (cazuri)	2	5,6±3,8	10	27,8±7,5	0,05
6.	Termenul de epitelizare (zile)	17...20	18,7±1,0	25...28	26,9±1,0	0,001

Pe parcursul evaluării bolii s-a observat o scădere semnificativă a termenelor de dispariție a disconfortului general, exprimat prin dureri, mialgii nevralgii, frisoane etc. la pacienții din lotul experimental până la 6-7 zile (media 6,4±0,3 zile) comparativ cu cei din lotul martor, la care au continuat să se manifeste o perioadă mai îndelungată – 12-14 zile (media 12,6±0,7 zile), ($p < 0,05$).

Suprainfecțiile bacteriene au fost înregistrate în lotul experimental la 2 (5,6±3,8%) bolnavi, iar în lotul martor la 10 (27,8±7,5%) bolnavi, ceea ce a dus la o creștere a duratei de manifestare a erupțiilor. În paralel cu monitorizarea clinico-virusologică s-a efectuat testarea unor indici ai imunității celulare până și după tratament (a 17-a zi). Testările s-au efectuat prin metoda rozetelor și prin analiza imunoenzimatică Capcellia (BIORAD) SUA cu determinarea T- limfocitelor (totale) și a subclasselor T-helper și T-supresoare. Au fost investigați 36 de bolnavi, inclusiv 36 din lotul experimental și 36 din lotul martor. Este necesar de menționat că numărul de leucocite și limfocite la bolnavii din ambele loturi până la tratament a fost în limitele normei, iar după tratament esențial nu s-a schimbat.

Până la tratament numărul de limfocite T – totale era comparabil în ambele loturi, alcătuind, respectiv, $1,1 \pm 0,1 \times 10^9/l$ în lotul experimental și $1,17 \pm 0,09 \times 10^9/l$ în lotul martor (*tab. 2*). După tratament, acești indici nu s-au schimbat semnificativ ($p > 0,05$). Numărul de limfocite T-helper a alcătuit până la tratament în lotul experimental $0,65 \pm 0,05 \times 10^9/l$, iar în lotul martor – $0,60 \pm 0,05 \times 10^9/l$. După tratamentul cu Pacovirină, s-a înregistrat o tendință de creștere a numărului de limfocite T-helper în lotul experimental, atingând $0,83 \pm 0,08 \times 10^9/l$, pe când în lotul martor această creștere era mai moderată – până la $0,7 \pm 0,01 \times 10^9/l$ ($p > 0,05$).

Cele mai esențiale schimbări pe parcursul tratamentului au avut loc în subpopulația de celule T-supresoare. În lotul experimental pe parcursul tratamentului a avut loc o descreștere semnificativă a numărului lor de la $0,45 \pm 0,03 \times 10^9/l$ până la $0,26 \pm 0,03 \times 10^9/l$, pe când în lotul martor indicii au rămas aproximativ la același nivel, până și după tratament alcătuind, respectiv, $0,57 \pm 0,05 \times 10^9/l$ și $0,52 \pm 0,04 \times 10^9/l$. Diferența dintre numărul de celule T-supresoare după tratament în loturile experimental și martor a fost statistic veridică ($p = 0,001$).

În baza descreșterii numărului de celule T-supresoare pe parcursul tratamentului s-au înregistrat schimbări semnificative ale indicelui imunoregulator (T-helper/T-supresor), ce caracterizează starea imunității celulare. Dacă până la tratament acest indice alcătuita în lotul experimental $1,9 \pm 0,18$ și $1,8 \pm 0,14$ în lotul martor, fiind scăzut în comparație cu norma, după tratament el revine la normal în lotul experimental, alcătuind $2,7 \pm 0,25$, iar în lotul martor a rămas la nivelul de $1,9 \pm 0,15$, diferența fiind statistic veridică ($p = 0,05$).

Rezultatele obținute în urma testării indicilor imunologici după finisarea tratamentului cu Pacovirină al bolnavilor cu Herpes simplex demonstrează că administrarea preparatului a dus la o creștere moderată a numărului de limfocite T-helper și la o descreștere semnificativă a numărului de limfocite T-supresoare cu normalizarea indicelui imunoregulator T-helper/T-supresor, ceea ce a influențat pozitiv evoluția maladiei în lotul experimental de bolnavi.

Diagnosticul clinic a fost confirmat prin aprecierea anti-HSV IgM și anti-HSV IgG, prezența antigenului HSV I și HSV II în conținutul veziculelor și a elementelor de structură ale sângelui recoltat de la pacienți din ambele loturi (experimental și martor) până la și după tratament. Rezultatele obținute au demonstrat că între indicii prezenței Ag HSV I și Ag HSV II în mostrele recoltate de la bolnavii din loturile experimental și martor până la tratament nu există o diferență statistic veridică, constituind 55,6% și 52,8% ($p > 0,05$) și, respectiv, 44,4% și 50,0% ($p > 0,05$). După tratament, acești indici s-au micșorat evident la bolnavii din lotul experimental, alcătuind 13,9% pentru Ag HSV I și 11,1% - Ag HSV II, pe când în lotul martor s-a observat o micșorare ne semnificativă, respectiv, 36,0% și 38,9% ($t = 2,0$ și $2,9$). Analiza în dinamică (la internare, după tratament) a prezenței markerilor (Ag

HSV I și HSV II și anti-HSV 1 IgM, anti-HSV 2 IgM) virusului herpetic în elementele de structură ale sângelui (limfocite, leucocite, eritrocite) la bolnavii din lotul experimental demonstrează că la 14 din 22 (63,6%) bolnavi testați în intervalele de timp menționate markerii nominalizați au dispărut, în comparație cu 5 din 25 (20,0%) la bolnavii din lotul martor.

Rezultatele examinării biosubstratelor (concomitent a veziculelor herpetice) și a fracțiilor sanguine recoltate de la bolnavii cu infecție herpetică din loturile experimentale și martor la internare, până la tratament și după externare, de asemenea, confirmă și eficacitatea antivirală a Pacovirinei. La internare incidența depistării virusului herpetic HSV în unul sau mai multe biosubstrate a constituit 25 (78,1±7,3%) din 32 în lotul experimental și 24 (72,7±7,8%) din 33 în lotul martor ($t=0,5$). După tratament, inclusiv 6 luni perioada de supraveghere, acești indici au alcătuit 7 (25,0±8,1%) din 28 pentru lotul experimental și 20 (74,1±8,4%) din 27 pentru lotul martor din bolnavii examinați preventiv la internare ($p=0,001$). Rezultate similare s-au obținut la aprecierea și evaluarea anti-HSV 1 IgM și anti HSV IgM – dacă până la tratament anticorpi specifici au fost determinați în 66,7% cazuri către HSV I și 52,6% către HSV II la bolnavii din lotul experimental, 63,9% cazuri și, respectiv, 55,6% în lotul martor, apoi după tratament acești indici esențial s-au micșorat față de ambele tipuri de virus herpetic, la bolnavii din lotul experimental constituind 16,7% cazuri către HSV I și 13,9 către HSV II, neschimbându-se evident – 47,2% și 52,8% cazuri în lotul martor. În acest context este necesar de menționat că prezența anti-HSV I IgG și anti-HSV II IgG a fost determinată aproximativ la același număr de bolnavi din ambele loturi până la tratament și după tratament.

Tabelul 2

Indicii paraclinici de bază la bolnavii cu infecție herpetică

Nr.	Marcherii evidențiate		Lot experimental (Nr.=36)		Lot martor (Nr.=36)		p
			Abs.	M±m	Abs.	M±m	
1.	Prezența AgHSV 1 în elementele de structură ale sângelui	1.1. Până la tratament	20	55,6±8,2	19	52,8±8,3	<0,05
2.		Prezența AgHSV 2 în elementele de structură ale sângelui	1.2. După tratament	5	13,9±5,8	13	36,1±8,0
3.	Anti HSV 1 IgM	2.1. Până la tratament	16	44,4±8,2	18	50,0±8,3	<0,05
		2.2. După tratament	4	11,1±5,2	14	38,9±8,1	0,01
4.	Anti HSV 2 IgM	3.1. Până la tratament	24	66,7±7,9	23	63,9±8,0	<0,05
		3.2. După tratament	6	16,7±6,2	17	47,2±8,3	0,01
5.	Anti HSV 1 IgG	4.1. Până la tratament	19	52,8±8,3	20	55,6±8,3	<0,05
		4.2. După tratament	5	13,9±5,8	19	52,8±8,3	0,01
6.	Anti HSV 2 IgG	5.1. Până la tratament	26	72,2±7,5	26	72,2±7,5	<0,05
		5.2. După tratament	23	63,9±8,0	24	66,7±7,9	<0,05
7.	T-limfocite (total) ×10 ⁹ /l	6.1. Până la tratament	17	47,2±8,3	19	52,8±8,3	<0,05
		6.2. După tratament	14	39,9±8,1	15	41,7±8,2	<0,05
8.	T-limfocite (helperi) ×10 ⁹ /l	7.1. Până la tratament	36	1,10±0,10	36	1,17±0,09	<0,05
		7.2. După tratament	36	1,10±0,10	36	1,2±0,10	<0,05
8.	T-limfocite (helperi) ×10 ⁹ /l	8.1. Până la tratament	36	0,65±0,05	36	0,60±0,05	<0,05
		8.2. După tratament	36	0,65±0,05	36	0,60±0,05	<0,05

9.	T-limfocite (supresori) $\times 10^9/l$	8.2. După tratament	36	0,83 \pm 0,08	36	0,70 \pm 0,01	<0,05
		9.1. Până la tratament	36	0,45 \pm 0,03	36	0,57 \pm 0,05	<0,05
10.	Indicele T-helperi/T-supresori	9.2. După tratament	36	0,26 \pm 0,02	36	0,52 \pm 0,04	0,001
		10.1. Până la tratament	36	1,4 \pm 0,2	36	1,1 \pm 0,1	<0,05
		10.2. După tratament	36	3,2 \pm 0,3	36	1,4 \pm 0,2	0,05

Actualmente se știe că spectrul clinic al infecției herpetice este foarte variat. Herpesul labial, peribucal și nazolabial constituie localizarea cea mai frecventă a HSV I, reprezentat printr-un buchet de vezicule care ulcerează, iar uneori pot apărea și sub alte aspecte, ca erupții univeziculare sau erupții veziculare pe trunchi și membre. Herpesul genital produs de HSV 2 se localizează la femei după frecvența apariției pe vulvă, vagin sau pe colul uterin. Acestui virus i se atribuie un rol important în geneza cancerului de col uterin. La bărbați veziculele se localizează pe glandul penial, pe prepuți, scrot sau în regiunea perianală.

Metodă tradițională complexă de tratament al infecției cu Herpes simplex include tratamentul local, terapia antiinflamatoare și tratamentul simptomatic. Frecvent în tratamentul local se folosește ung. Florenali 0,5%, ung. Tebropheni 3,0%, ung. Oxolini 1,0%, ung. Ridoxini 0,5%. Terapia antiinflamatoare include aplicarea remediilor medicamentoase nesteroidice: acid acetilsalicilic, salicilamid, phenylbutazon. În termenele precoce de infecție herpetică se indică utilizarea curantilului, în scopul corecției microcirculației sangvine. Pentru micșorarea hiperexudatului se recomandă a aplica diuretice (diacarb, furosemid) și preparate antihistaminice. Tratamentul durerii herpetice, postherpetice și al pruritului se efectuează cu sedative, somnifere și analgetice, în special, cu bromid de natriu, fenobarbital, ciclobarbitol, analgin, sedalgin, baralgin. În caz de dureri puternice se poate aplica pe un termen de scurtă durată: probol, furostal, promedol. Tratamentul efectuat în scopul stimulării efectului trofic asupra tegumentelor și mucoaselor lezate include aplicarea vitaminelor A, B, C și F. Această terapie locală patogenică și simptomatică permite vindecarea bolnavilor, dar durata de dispariție și epitelizarea erupțiilor continuă să fie lungă, semnele locale și generale persistă timp îndelungat, nu previn recidivele și suprainfecțiile bacteriene. La moment, cel mai frecvent în caz de infecție cu herpes simplex se aplică tratamentul tradițional, care include tratamentul local, vitaminoterapia, iar după necesitate analgetice și sedative. Pentru ilustrarea eficacității Pacovirinei la bolnavii cu Herpes simplex prezentăm următoarele cazuri clinice:

1. Bolnava N., 26 de ani, nr. fișei 1029, s-a internat la 6.04.99 cu acuze la senzație de arsuri, dureri, usturime pe față în regiunea buzelor, slabiciune generală, febra 37,3°C. În regiunea labială se depistau multiple vezicule cu lichid transparent, care au apărut cu 3 zile înainte. Ganglionii limfatici periferici sunt măriți. În anamneză din copilărie periodic are astfel de recidive. S-a stabilit diagnosticul de Herpes simplex tip I, recidivant. A fost testată: 6.04.99, Hb.- 125 g/l, Er.-4,2 $\times 10^{12}/l$, leuc.-4,3 $\times 10^9/l$, nes.-1%, segm.-70%, eoz.-1%, limf.-23%, mon.-5%, VSH-2mm/oră. Din elemente depistate Ag HSV-1, iar din ser – anti-HSV-1 IgM. 6.04.01 testarea indicilor imunității celulare prin metoda Capcellia: T-totale – limfocite 1,1 $\times 10^9/l$ (62,0%), T-helper-0,65 $\times 10^9/l$ (32%); T-supresor 0,50 $\times 10^9/l$, T-helper/ T-supresor-1,3. S-a stabilit tratament cu ung. Florenali 0,5% aplicații locale și Pacovirină 50,0mg de 2 ori pe zi 15 zile. În urma tratamentului efectuat apariția de noi vezicule s-a stopat peste o zi, iar erupțiile au dispărut peste 4 zile, o dată cu ele dispărând și acuzele locale. A fost testată după terminarea tratamentului cu Pacovirină: leucocite-6,5 $\times 10^9/l$, limfocite (32%), T-totale-1,1 $\times 10^9/l$ (58%), T-helper-0,75 $\times 10^9/l$ (36%), T-supresor-0,26 $\times 10^9/l$ (17%), T-helper/ T-supresor-2,9. Testarea AgHSV-1 în elementele structurale ale sângelui după terminarea tratamentului a demonstrat lipsa acestuia, iar în ser au dispărut anticorpii anti-HSV IgM. Supravegherea timp de un an a pacientei nu a depistat apariția de recidive ale maladiei.

2. Bolnava Z., 26 de ani, nr. fișei 963, a fost internată cu acuze la dureri, usturime, prurit în regiunea organelor genitale. Pe pereții vaginului în regiunea colului uterin se depistau vezicule cu

lichid transparent și suprafețe erozive. Este bolnavă timp de un an. Maladia evoluează cu recidive și remisii. Acum recidivează a 5-a oară. S-a tratat cu ung. Simptomicini, băițe, tetraciline per os. Acutizarea este des legată de începutul mensis. A fost testată: Hb.- 122 g/l, Er.- $4,1 \times 10^{12}/l$, leuc.- $5,6 \times 10^9/l$, nes.-1%, segm.-54%, eoz-5%, limf.-34%, mon.-6%, VSH-6mm/oră. În elementele de structură ale sângelui s-a depistat AgHSV-2, iar în ser anti-HSV IgM tip II. Testarea indicilor imunității celulare: T-totale – limfocite $1,2 \times 10^9/l$ (63,0%), T-helper- $0,7 \times 10^9/l$ (48%), T-supresor $0,45 \times 10^9/l$ (16%), T-helper/ T-supresor-1,6. A fost instituit tratamentul cu Pacovirină 50,0mg de 2 ori pe zi timp de 15 zile și băițe cu romaniță și calendulă local. Acuzele la dureri și usturime au dispărut peste 3 zile. Dispariția erupțiilor - peste 5 zile. Indicii de laborator după terminarea tratamentului: leucocite- $3,6 \times 10^9/l$, limfocite (32%), T-totale- $0,8 \times 10^9/l$ (68%), T, T-helper- $0,58 \times 10^9/l$ (49%), T-supresor- $0,22 \times 10^9/l$, T-helper/ T-supresor-2,6. Ag HSV tip II în elemente structurale ale sângelui nu s-a depistat, iar anti-HSV IgM – negativ. În urma supravegherii timp de un an nu s-au observat recidive ale maladiei. Rezultatele obținute în urma investigațiilor clinice și paraclinice (datele virusologice, imunomorfologice și imunologice) denotă prezența unei tendințe de îmbunătățire a indicilor imunității celulare și ai celor virusologici, ce corelează cu starea clinică a bolnavilor. Astfel, administrarea Pacovirinei în calitate de remediu medicamentos suplimentar la tratamentul tradițional în conformitate cu metoda propusă a dus la o normalizare mai rapidă a indicilor clinici și paraclinici în comparație cu tratamentul tradițional, ceea ce a condiționat o evoluție mai favorabilă a procesului patologic și o recuperare mai rapidă a bolnavilor, o reducere semnificativă a duratei de manifestare a principalelor semne clinice în lotul experimental, comparativ cu lotul martor. În acest context este binevenită perfectarea tratamentului complex al infecției cu Herpes simplex tip 1 și tip 2 cu Pacovirină, care se administrează per os în doză de 50 mg de 2 ori pe zi timp de 15 zile.

Dezavantajele algoritmului cunoscut sunt durata îndelungată a tratamentului și recidivele frecvente. În același timp, în patogenia infecției cu Herpes simplex și reactivarea ei un rol important îl are starea sistemului imun, în special imunitate celulară, manifestată, mai ales, prin diferite valori ale indexului T (helperi) / T (supresori). Altă problemă, care, de asemenea, ține de eficacitatea tratamentului, este apariția tulpinelor de virus herpetic, rezistente la aciclovir, inclusiv la derivații lui, defecte în timidinkinazele virale, care reduc semnificativ valoarea terapiei antivirale. Suplimentar tratamentul etiologic, antiinflamator, imunomodulator, sedativ, analgezic, topic al infecției cu Herpes simplex cu Pacovirina condiționează o sporire evidentă a eficacității lui, în comparație cu terapia tradițională. Ca rezultat, se reușește o ameliorare considerabilă a stării bolnavului, manifestată prin micșorarea termenelor de apariție a erupțiilor noi, dispariția rapidă a acuzelor locale (dureri, mialgii, nevralgii), generale (frisoane, slabiciuni generale), concomitent se micșorează termenul de epitelizare. Un rezultat remarcabil al tratamentului este reducerea semnificativă a numărului de suprainfecții bacteriene și a numărului de recidive.

Soluționarea acestor probleme clinico-virusologice și bacteriologice este cauzată de activitatea complexă benefică a Pacovirinei, care integral implică mai multe activități, inclusiv: antivirală, imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, exprimată prin dispariția markerilor Ag HSV1 și Ag HSV 2 din elementele structurale ale sângelui, precum și a anti-HSV IgM din serul bolnavilor după tratament [4,9,10]. Concomitent a fost reconfirmată și confirmată pentru infecția cu Herpes simplex acțiunea imunomodulatoare a produsului nominalizat, manifestată prin decreșterea numărului de celule T-supresoare și normalizarea indicelui imunoregulator T-helper/T-supresor. Utilizarea Pacovirinei cu un spectru extins de activitate, inclusiv antivirală asupra virusurilor umani cu genom ARN și ADN, reduce la minimum posibilitatea apariției tulpinelor (mutanților) rezistente la acest produs. Concomitent el completează activitatea antivirală a aciclovirului și a derivaților lui în situații de dezvoltare a infecției herpetice de tulpini de Herpes simplex rezistente la producții nucleotidici nominalizați [4,9,10]. Rezultatele obținute ne permit să afirmăm că prin aplicarea algoritmului propus, modificat de tratamentul infecției cu Herpes simplex tip I și tip II, se soluționează o importantă problemă de virusologie, imunologie, clinică, obținând date clinico-virusologice benefice, însoțite de ameliorarea indicilor imunologici și de dispariția virusului din biosubstratele examinate.

Concluzii

1. Rezultatele studiului privind aprobarea clinică a produsului medicamentos Pacovirină demonstrează o eficacitate sporită în tratamentul bolnavilor cu infecție herpetică primară și recedivantă (herpes labial și herpes genital), manifestată prin reducerea duratei medii de spitalizare, de apariție a erupțiilor noi, dispariția rapidă a acuzelor locale și generale, micșorarea termenului de epitelizare, a numărului de suprainfecții bacteriene și recidive.

2. Investigațiile paraclinice demonstrează activitatea antivirală a produsului nominalizat, exprimată prin absența virusului herpetic HSV 1 și HSV 2 și a markerilor lui (Ag HSV 1 și Ag HSV 2) în elementele de structură ale sângelui (eritrocite, leucocite și limfocite.)

3. Rezultatele studiului privind evidențierea coraportului diferitelor subclase T-limfocite demonstrează o acțiune evident imunomodulatoare la bolnavii cu infecție herpetică, manifestată prin descreșterea numărului de celule T-supresoare și normalizarea indicelui imunoregulator T-helperi/T-supresori.

Bibliografie selectivă

1. Kruglova A.I., Nicolayeva N.P., Nyukhalova Yu.V., Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Dyomkin V.V., *DNA polymorphism of herpes simplex virus, types 1 and 2, from laboratory strains and clinical samples of patients with genital herpes* // Problems of virology, 1/2004, Moscova, „Медицина”, p. 23.

2. Ebralidze L.K., Vedunova S.L., Maltseva N.N., Lavrov V. F., Goltsov V.A., Zverev V.V., *Detection of low-avidity Ig G-antibodies as a promising approach to the diagnosis of primary herpetic infection* // Problems of virology, 2/2004, Moscova, „Медицина”, p. 46.

3. Bocșar I.S., *Aplicații în epidemiologie și biostatistică (asistența primară a stării de sănătate)*, Cluj-Napoca, 1996, p.218-272.

4. Spânu C., Holban T., Vutcariov V. et al., *Metodă de tratament al infecției cu Herpes simplex*. Brevet de invenție MD 2068, G2, 2003.01.31, BOPI nr.1/2003.

5. *Инфекционные болезни* // Под редакцией Покровского В.И., Москва, „Медицина”, 1998, 530 p.

6. Борисов Л.Б., *Медицинская микробиология, вирусология, иммунология*, Медицинское информационное агентство, Москва, 2001, 734 p.

7. Cernescu Costin, *Virusologie Medicală*, Editura medicală, București, 2000, 308 p.

8. Chiotan Mircea, *Boli infecțioase*, Editura Medicală Națională, București, 2002, 638 p.

9. C.Spânu, Adela Stovbun, T.Holban, I.Spânu, M.Magdei, Ludmila Bârca, *Remediu cu acțiune interferonogenă* // Brevet de invenție MD 2053 C 2-2002, 12.31.- BOPI- nr.12/2002.

10. C.Spânu, P.Chintea, *Procedeu de obținere a 5a-furastan-3b,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopiranozil (1→2)-β-D-glucopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozid (pacovirinei)* // Brevet de invenție MD 2700 C2 2005.02.28 BOPI nr.2/2005.

11. Aramă Victoria, Cerel Adrian Streiru, *Infecții cu herpes virusuri*, Editura INFO Medica, București, 2002, 470 p.

12. *Instrucția pentru determinare T-helperi/T-supresori (CD4/CD8)*, Capcellia, BIO-RAD, anti HSV1/2 IgM, IgG, Ag HSV 1/2, 2002 SUA, 28 p.

Rezumat

Infecția herpetică cu HSV tip 1,2 are o răspândire extinsă, în special, în țările economic nedezvoltate cu implicarea unui spectru extins de manifestări clinice, fiind un indice indirect al deficitului imun. În acest context este argumentată posibilitatea perfectării tratamentului tradițional prin utilizarea produsului autohton Pacovirină, care include o gamă variată de activități terapeutice și profilactice, inclusiv antivirale, imunomodulatoare, interferonogenă, imunomediatoare și antioxidantă. Utilizarea acestui produs medicamentos concomitent cu tratamentul tradițional a contribuit semnificativ la reducerea termenelor de spitalizare, manifestându-se prin dispariția rapidă a erupțiilor, acuzelor locale

și generale, reducerea termenului de epitelizare, a numărului de recidive și normalizarea indicilor paraclinici exprimați prin dispariția mai rapidă a virusului din biosubstrate examinate și restabilirea rapidă a indicelui imunoreparator T-helper/T-supresor în limitele normei.

Summary

Herpetic infection is widely distributed all over the world especially in economically undeveloped countries, shown by a wide spectrum of clinical displays, being a parameter of immunodeficiency. In this context is argued the opportunity to improve traditional treatment using Pacovirin, having therapeutic and preventive properties, antiviral, immunomodulation, interferonogenic and antioxidant. Application of this drug simultaneously with traditional treatment, has resulted in decrease of hospitalization terms, fast disappearance eruption and term of healing, local and general complaints, reduction amount of relapses, normalization paraclinical parameters, fast disappearance of a virus from biosubstrate and restoration indexes of immunoreparation.

STUDII EXPERIMENTALE

CONCEPTUL INGINERIEI TISULARE – O NOUĂ PAGINĂ ÎN EVOLUȚIA METODELOR DE PREPARARE A VALVELOR CARDIACE BIOLOGICE UMANE

Eduard Cheptanaru, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Patologiile valvulare cardiace au un impact devastator în toată lumea. Ele apar atunci când sunt afectate una sau mai multe valve cardiace și, ca rezultat, nu sunt în stare să îndeplinească funcția de păstrare a fluxului sangvin competent, unidirecțional și liber. La alterarea lui prin stenoză sau prin insuficiență valvulară apare disfuncția mușchiului cardiac, rezultând stopul cardiac.

Anual sunt practicate mii de intervenții pe cord cu scopul schimbării valvelor cardiace. Dar, cu toate măsurile întreprinse, mortalitatea rămâne înaltă. Sunt practicate două tipuri de intervenții pentru menținerea hemodinamicii stabile : reparația (plastia) valvulară și protezarea valvulară.

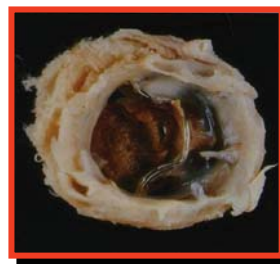
Studiile pentru înlocuirea valvulară au început în anii '50 ai secolului trecut, cu prima implantarea la om în 1952. În următoarele decenii s-au dezvoltat peste 80 de proiecte de valve cardiace artificiale și se află până în prezent în întrebuințare largă. Există două tipuri de valve cardiace artificiale : 1) mecanice - compuse numai din componente sintetice și 2) biologice. Aproximativ 55% de valve implantate în lume sunt mecanice și 45 % biologice. Prelungind viața pacienților, ele sunt asociate cu un șir de complicații specifice, care le limitează succesul [1].

Tratamentul curent și restricțiile condiționate

Succesele obținute în ingineria mecanică și în științele biologice au permis proiectarea **valvelor cardiace mecanice** efective (*fig. 1 A*) - principalul avantaj al acestor valve sunt durabilitatea și longevitatea în timp (mai mult de 25 de ani). Dar reacția de răspuns al organismului la obiecte străine poate duce la tromboză, care poate provoca decesul (*fig. 1 B*). De aceea toți pacienții cu proteze valvulare cardiace mecanice necesită terapie anticoagulantă permanentă. Alte limitări ale acestor valve sunt asociația cu endocardită infecțioasă de proteză, riscul disfuncției sau separarea componentelor ei, care ar putea provoca embolii [2, 3].



A



B

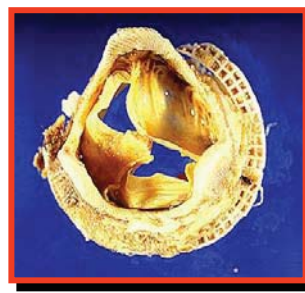
Figura 1. Valvă cardiacă mecanică bicuspidă (A) Valvă cardiacă mecanică trombozată (B)

Valvele biologice se confecționează din țesuturi animaliere (xenogrefe) sau din țesut uman (homogrefe). **Xenogrefele** tipice constau din țesut aortic porcine sau din pericard bovin și, de obicei, sunt instalate pe un carcas de susținere (fig. 2 A). Aceste valve sunt tratate cu agenți chimici cu proprietăți de „sudurare-legare”, de tipul glutaraldehidei pentru sporirea durabilității.

O prioritate importantă față de valvele mecanice este posibilitatea obținerii nelimitate de țesut xenogen cu o hemodinamică net superioară. A doua prioritate principală este faptul că purtătorii de valve biologice nu necesită terapie anticoagulantă, deoarece suprafața acestor proteze are o trombogeneză cu mult mai joasă. Însă valvele biologice au un dezavantaj major – degenerarea și deteriorarea profundă progresivă a țesutului în timp scurt (fig. 2 B) (5-7ani). De regulă valvele biologice se calcifică foarte repede – 1-2 ani la pacienții tineri, în special la copii [4].



A



B

Figura 2. Xenogrefă (A). Xenogrefă degenerată (B)

Homogrefele crioprezervate sunt, de asemenea, folosite pentru înlocuirea valvulară, o formă biologică naturală de cuspe ce amplifică performanța funcțională a grefei. Țesutul conține celule viabile, făcându-le pe acestea mai biocompatibile decât valvele mecanice sau xenogrefele. Complicațiile tromboembolice, de asemenea, sunt foarte joase. Cu toate aceste avantaje, funcționalitatea lor este încă neadecvată. Există permanent riscul de afectare valvulară prin reacție de rejet drept rezultat al răspunsului imun al pacientului, mai accentuat la copii. Un neajuns al homogrefelor este accesul limitat la donator.

În toate metodele descrise de înlocuire valvulară există o problemă de bază ce se referă la structura protezelor – lipsa materialului viabil. Țesutul optim folosit pentru înlocuirea valvulară ar trebui să fie biologic compatibil, având posibilități de creștere și de regenerare [5, 6].

Strategia la moment în ingineria tisulară include:

- transplantarea „construcțiilor” ce conțin anumite tipuri de celule specifice pentru porțiunea lezată, precedate de o perioadă condiționată in vitro (colonizare in vitro);
- răsădirea „construcțiilor” cu celule progenitoare endogene sau celule diferențiate ale țesutului adiacent (colonizare in vivo).

Fiecare din aceste construcții teoretic ar putea funcționa integrat cu țesuturile recipientului și ar putea stimula regenerarea tisulară.

O cunoaștere profundă a dezvoltării valvei cardiace și a compoziției țesutului funcțional serveș-

te ca premisă esențială în restabilirea compoziției structurale dorite, pusă ca scop de ingineria tisulară [7].

Structura valvelor cardiace

Cele patru valve cardiace provin din mezenchimul embrional, fiind numite pernuțe intracardiacă, în procesul de morfogeneză valvuloseptală; 2 valve se formează în canalul atrioventricular (AV) - valvele tricuspide și bicuspide, cu 2 valve formate în tractul de ejecție ventricular (aortică și pulmonară – ambele tricuspide). Până nu demult se considera că toate valvele sunt niște structuri simple, care au mișcări pasive drept rezultat al schimbului de gradient perpendicular pe valvă. O așa înțelegere de „structură pasivă” a condiționat dezvoltarea producției valvelor mecanice și biologice „pasive” pentru protezare. Acum însă este evident că valvele cardiace au o structură mult mai complexă și sunt adaptate special pentru mediul înconjurător, unde ele se află. Din acest punct de vedere, alternativa viabilă a valvelor cardiace artificiale ar trebui să capete o structură identică complexă și deci cunoașterea multilaterală a componentelor valvulare și interacțiunea lor ar permite obținerea succeselor considerabile în domeniu [8].

Principalele tipuri de celule valvulare cardiace

Principalele tipuri de celule ale valvelor cardiace sunt celulele valvulare interstițiale și celulele valvulare endocardiale cu mușchi netezi, mușchi cardiac și celule nervoase, care diferă la diferite tipuri de valve.

Celulele interstițiale creează rețeaua tridimensională și sunt profund legate de matricea valvulară. Ele posedă, de asemenea, funcția secretorie, reparatorie și de contracție.

Alt tip de celule sunt celulele endocardiale, care formează o tunică funcțională în jurul fiecărei valve cardiace. Celulele endoteliale conțin mulți receptori de contact intercelular, care sunt importanți pentru formarea și menținerea stratului endotelial și influențează fiziologia peretelui vascular cu următoarele funcții metabolice: producția factorului Von Willenbrand, activitatea enzimei de conversie angiotenzinică, biosinteza de prostaciclina, producția NO endotelial [8].

Matricea valvulară extracelulară

Histologic cuspa valvulară cardiacă constă din matricea interstițială acoperită de un strat monocelular de celule endocardiale. Componentele principale ale matricei extracelulare valvulare sunt fibrele macromoleculare de colagen și elastice (*fig. 3*), proteoglicanii și glicoproteinele. Fiecare din aceste componente și determină proprietățile fizice și mecanice ale valvei.

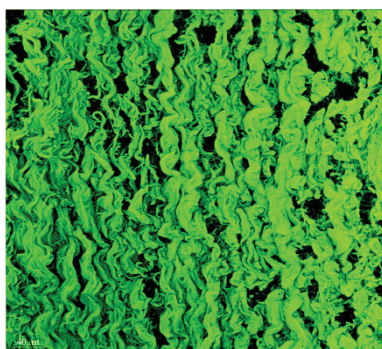


Figura 3. Fibrele de colagen (imagine tridimensională confocală) (A). Fibrele elastice, colorație orceină, amplificare 1x10 (B)

Metoda ingineriei tisulare pentru substituirea valvelor cardiace

Ingineria tisulară se dezvoltă în ultimii ani ca rezultat al limitării accesului la țesuturile și organele pentru transplant și deficitul de donatori. Pentru dezvoltarea ingineriei tisulare se aplică principiile și metodele ingineriei și ale științelor biologice, cu scopul de a crea structuri viabile pentru înlocuirea celor naturale alterate. Acestea oferă posibilități pentru generarea țesuturilor și organelor

artificiale, scopul principal fiind restabilirea funcției prin aprovizionarea cu elemente viabile, integrate la pacient. Ingineria tisulară folosită pentru construcția valvei cardiace sau a altor țesuturi ori organe constă din 3 elemente de bază (fig. 4): a) celule, care în final formează țesutul nou; b) matricea, necesară pentru păstrarea celulelor în spațiul tridimensional la populare și c) semnalul (impulsul) ca ghid de expresie genetică și producția de matrice extracelulară de către celule pe parcursul dezvoltării țesutului.

Aceste construcții viabile au fost create în urma unui studiu experimental, morfologic și funcțional de Centrul de Chirurgie a Inimii din Republica Moldova împreună cu Clinica de Chirurgie Cardiotoracică și Vasculară din Hannover, Germania, cu celularizare “in vitro”, apoi implantate la bolnavi, fiind recunoscută ca prima experiență pe plan mondial [9, 10, 20].

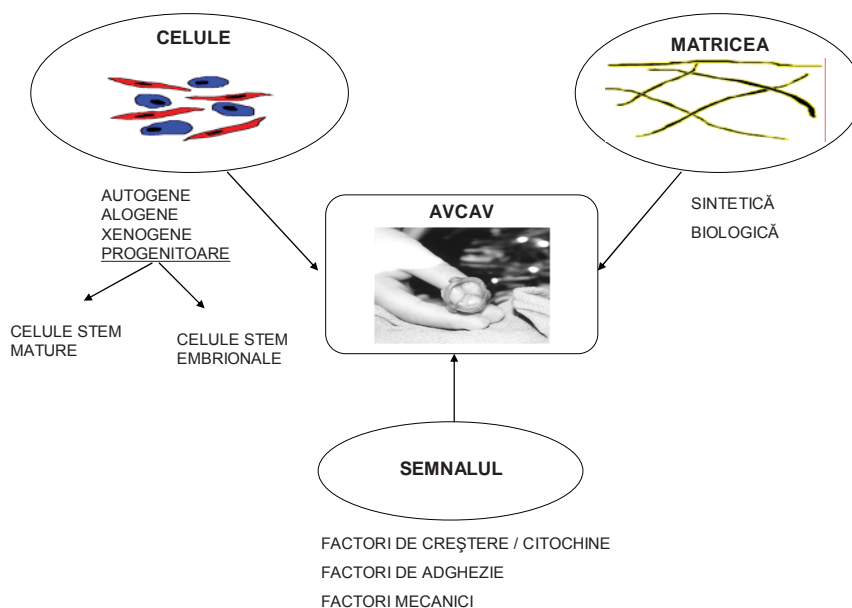


Figura 4. Elementele de bază și interacțiunea lor în crearea alternativei viabile valvelor cardiace artificiale (AVCAV)

Celulele

Stabilirea sursei sigure de celule este cheia pentru regenerarea efectivă a țesutului. Există mai multe surse de obținere a celulelor utilizate de ingineria tisulară pentru crearea structurilor viabile, dar care posedă anumite avantaje și dezavantaje. Celulele autogene – prezervate de la recipient, ce nu produc răspuns imun, dar la pacienții cu vârsta înaintată sau la populația bolnavă își pierd importanța. Studiile recente cu celulele stem au servit drept imbald în progresul ingineriei tisulare. Acestea sunt celule stem polipotente, celule stem mature și pluripotente (embrionale), însă rămân a fi rezolvate problemele cu diferențierea, păstrarea expresiei genetice și a funcției fenotipice in vivo.

O altă posibilitate sunt celulele xenogene sau alogene. Totuși cele xenogene păstrează riscul transmiterii virusului animal la oameni.

Indiferent de sursa de celule, ele trebuie să manifeste anumite gene și să păstreze fenotipul respectiv pentru a păstra funcția țesutului [11, 12].

Matricea

Matricea asigură un suport necesar pentru celule de a adera, prolifera și a menține funcția lor diferențiată. Arhitectonica sa determină forma noului țesut. Anterior, materialele cu aplicație clinică, așa ca colagenul și poliglicolidele, erau considerate materiale de elecție pentru formarea matricei. Noile sisteme avansate de matrice sunt orientate spre a aranja celulele/țesutul într-o configurație 3D și a prezenta semnalele moleculare într-un model spațial și temporar așa încât celulele individual să crească și să formeze o structură tisulară dorită [15,16,19].

Drept matrice 3D pentru crearea valvelor cardiace autoloage pot servi:

- Biopolimerelor biodegradabile (așa ca poligiacin – PGA copolimer).
- Matricele biologice extracelulare (xenogene; alogene).

Stimulul (semnalul)

O regenerare a țesutului nu poate fi obținută numai prin combinarea celulelor cu matricea. Expresia genetică a celulelor și formarea țesutului pot fi regulate sau stimulate cu adaosul factorilor de creștere, citochinelor sau hormonilor. In vitro metodele mecanice de excitare sau fizice de transmitere a impulsului, de asemenea, au demonstrat îmbunătățirea creșterii celulare și a țesutului. Aceasta a dus la proiectarea și dezvoltarea sistemului de bioreactor (fig. 5) pentru crearea condițiilor optime de obținere a țesutului necesar [13]. În așa mod are loc formarea țesutului într-un mediu similar locului pentru implantare [18].

Produsul ce unește celulele, matricea și impulsurile (semnalele) va avea următoarele particularități: structură anatomică corespunzătoare valvei necesare, funcție fiziologică, adaptare biomecanică, capacitate de regenerare și capacitate de creștere [14, 19, 20].

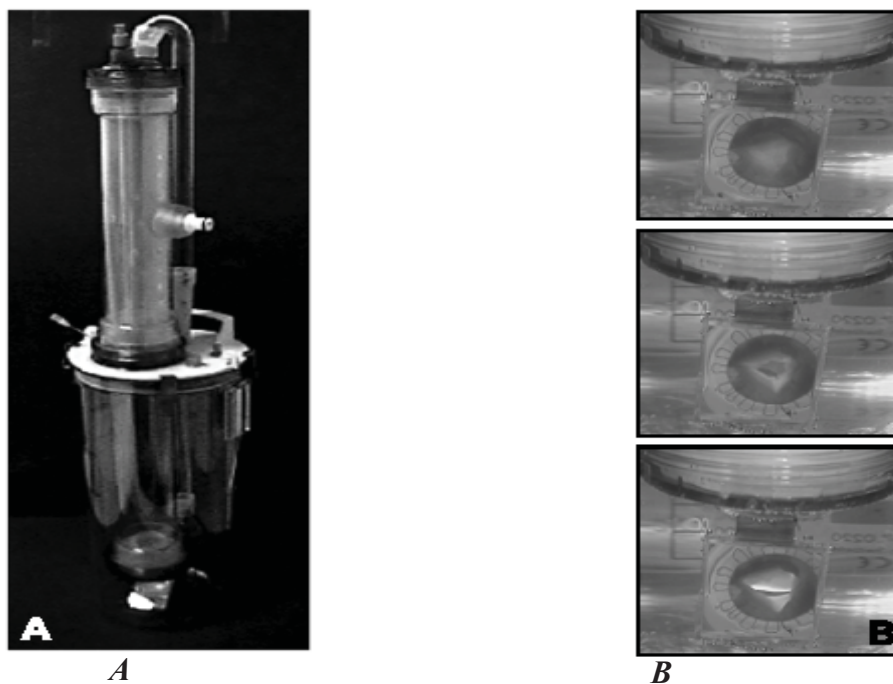


Figura 5. Bioreactor (A). Valva funcționează similar locului de implantare (B)

Concluzii

În ultimul deceniu conceptul ingineriei tisulare a fost pe larg folosit în toate domeniile medicinei pentru a crea organe și țesuturi de substituție. Valvele cardiace create prin metoda ingineriei tisulare reprezintă un țesut viabil cu capacitatea de a crește, care este un argument forte, mai ales, pentru aplicarea în chirurgia pediatrică. Opțiunea de a crea valve cardiace în baza celulelor autoloage oferă un șir de avantaje potențiale. Acestea includ eliminarea efectelor negative ale terapiei de anticoagulare, eliminarea rejecției imune și prezența capacității de creștere, reparare și remodelare.

Crearea conduitelor valvulare autoloage este un pas important spre îmbunătățirea calitativă a protezelor valvulare cardiace existente.

Bibliografie selectivă

1. Butany J., Fayet C., Ahluwalia M.S., Blit P., Ahn C., Munroe C., Israel N., Cusimano R.J., Leask R.L., *Biological replacement heart valves: identification and evaluation*. Cardiovasc Pathol., 2003; 12:119-39.
2. Korossis S.A., Fisher J., Ingham E., *Cardiac valve replacement: a bioengineering approach*. Biomed Mater Eng., 2000; 10: 83-124.

3. Hammermeister K.E., Sethi G.K., Henderson W.G., Oprian C., Kim T., Rahimtoola S., *A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis*. N Engl J Med., 1993; **328**: 1289 - 96.
4. Curcio C.A., Commerford P.J., Rose A.G., Stevens J.E., Barnard M.S., *Calcification of glutaraldehyde-preserved porcine xenografts in young patients*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1981; 81:621-5.
5. Mitchell R.N., Jonas R.A., Schoen F.J., *Structure function correlations in cryopreserved allograft cardiac valves*. Ann Thorac Surg., 1995; 60:108-13.
6. Nugent H.M., Edelman E.R., *Tissue engineering therapy for cardiovascular disease*. Circ Res., 2003; 92:1068-78.
7. Rabkin E., Schoen F.J., *Cardiovascular tissue engineering*. Cardiovasc Pathol., 2002; 11:305-17.
8. Cooper T., Napolitano L.M., Fitzgerald M.J.T., Moore K.E., Daggett W.M., Willman V.L., Sonnenblick E.H., Hanlon C.R., *Structural basis of cardiac valvar function*. Arch Surg., 1966; 93:767-71.
9. Fuchs J.R., Nasserri B.A., Vacanti J.P., *Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction*. Ann Thorac Surg., 2001; **72**:577-91.
10. Vacanti J.P., Langer R., *Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation*. Lancet., 1999; 354 (suppl I): 32-4.
11. Heath C.A., *Cells for tissue engineering*. Trends Biotechnology, 2000; 18:17-9.
12. Chapekar M.S., *Tissue engineering: challenges and opportunities*. J Biomed Mater Res., 2000; 53:617-20.
13. Barron V., Lyons E., Stenson-Cox C., McHugh P.E., Pandit A., *Bioreactors for cardiovascular cell and tissue growth: a review*. Ann Biomed Eng., 2003; 31: 1017-30.
14. Mann B.K., West J.L., *Tissue engineering in the cardiovascular system: progress toward a tissue engineered heart*. Anat Rec., 2001; 263: 367-71.
15. Cebotari S., Mertsching H., *The Concept of Tissue Engineering in Creation of Autologous Human Heart Valves*. New Trends in Cardiology, Chişinău, Moldova, 2001.
16. Cebotari S., Mertsching H., Kallenbach K., Haverich A. et al., *Construction of Tissue Engineered Human Heart Valves Based on an Acellular Allograft Matrix*. American Heart Association Annual Congress. Anaheim, California and published in Supplimet to Circulation., 2001; 104(17)October 23.
17. Cebotari S., Kallenbach K., Leyh R., Moza A., Herden T., Kostin S., Repin O., Batrinac A., Maniuc L., Ciubotaru A., Haverich A., Mertsching H., *Tissue Engineering of Autologous Human Heart Valves Using Endothelial Progenitor Cells*. CBI, 2002, Cardiac BioInterventions. October 4-5. San Francisco, California, 2002.
18. Lichtenberg A., Tudorache I., Cebotari S., Sturz G., Goerler H., Ringes-Lichtenberg S., Karck M., Brandes G., Hilfiker A., Haverich A., *Preclinical testing of tissue engineered heart valves re-endothelialized under simulated physiological conditions*. Circulation, 2005; 112:II-750.
19. Lichtenberg A., Breyman T., Cebotari S., Haverich A., *Cell seeded tissue engineered cardiac valves based on allograft and xenograft scaffolds*. Progress in Pediatric Cardiology, 2006; 21:211-6.
20. Ciubotaru A., *Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor*. Autoreferat al tezei de doctor habilitat în medicină, Chişinău, 2006.

Rezumat

Pentru o înlocuire ideală valvulară sunt necesare mai multe cerințe, ca: biocompatibilitate absolută, durabilitate de lungă durată, compatibilitatea proprietăților biomecanice locului implantării și a dimensiunilor adaptate conform vârstei, proprietatea de creștere, fiind foarte importante pentru copii. La moment folosirea protezelor valvulare cardiace biologice, ca xenogrefele fixate cu glutaraldehidă și a homogrefelor pulmonare și aortice crioprezervate, este limitată și dă complicații specifice. Crea-

rea alternativei viabile a valvelor cardiace artificiale, utilizând metodele ingineriei tisulare, permite înlăturarea dezavantajelor protezelor valvulare existente.

Valvele cardiace create prin ingineria tisulară reprezintă un țesut viabil cu capacitatea de a crește împreună cu vârsta, care este un argument indiscutabil pentru implementarea clinică în chirurgia cardiacă pediatrică.

Summary

An ideal heart valve substitute should possess the following requirements: absolute biocompatibility, long-term durability, nature-like biomechanical properties, no thrombogenicity, no teratogenicity, sufficient availability in all common sizes, and moreover, particularly for pediatric patients the growth potential is crucial. The use of current available biological cardiac prostheses such as glutaraldehyde fixed xenovalves and aortic or pulmonary homografts is unfortunately limited for several reasons. Further developments towards the alternative biological valves prostheses based on biological cell-free matrices as ideal valve substitute using methods of tissue engineering would potentially abolish the known disadvantages of current valve prostheses.

Tissue engineering heart valve represents a viable tissue with the ability to grow, which is a strong argument to further evaluate this concept especially for clinical application in pediatric cardiac surgery.

ACTUALITĂȚI ÎN PREZERVAREA ȘI APLICAREA CLINICĂ A HOMOGREFELOR ÎN POZIȚIE AORTICĂ

Sergiu Barnaciuc, IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Valvele cardiace umane recoltate de la cadavre (homogrefe) (*fig. 1*) sunt folosite ca substituențe ale valvelor cardiace afectate încă din anii '60 ai secolului trecut, deoarece comparativ cu valvele mecanice și protezele biologice xenogene, alogrefa cardiacă umană este considerată superioară, datorită performanțelor sale hemodinamice, rezistenței sporite la infecție, complicațiilor trombotice minimale și nu necesită terapie anticoagulantă de durată. Totodată, marile dezavantaje și folosirea limitată a homogrefelor sunt cauzate de tehnica chirurgicală complicată de implantare și de durabilitatea limitată de lungă durată, mai ales la copii.

Substituenții mecanici și biologici ai valvelor cardiace au evoluat în paralel începând cu anul 1951, când Hafnagel a aplicat prima proteză mecanică în aorta descendentă, însă fără succes [1, 3].

În 1952, Lam introduce conceptul folosirii alografei cardiace umane. Cinci ani mai târziu Murray, folosind experiențele lui Lam, a implantat o alogrefă în aorta descendentă, micșorând, astfel, insuficiența valvei aortice [2, 3].

În anii '60 au fost implementate valvele cu bilă de către Starr, iar în 1962 a fost efectuată prima înlocuire a valvei aortice cu alogrefă în poziție ortotopică de către D. Ross (Anglia) și independent de către Barratt-Boyes (Australia) [5,7]. Tehnica chirurgicală a fost descrisă de Duran și Gunning [2, 4]. La această etapă circulația extracorporală era la început de cale, fapt care cerea o mare măiestrie și experiență a chirurgului în aplicarea unei homogrefe, fiind tehnic mai complicată comparativ cu implantarea unei proteze mecanice.

În 1962 începe aplicarea clinică a homogrefelor crioprezervate. Accesul limitat la materialul cadaveric proaspăt și alegerea strictă a recipientului de valvă a atras după sine elaborarea unor metode de prelevare, sterilizare și păstrare a valvelor. Folosirea dezinfectantelor, ca clorhexidina, etilenoxidul, β-propiolactona, formaldehida și γ-iradierea, dovedeau o sterilizare adecvată, înghețarea în carbon-dioxid la -70°C permitea păstrarea mai îndelungată a homogrefelor. Mai târziu aceste metode s-au dovedit a fi ineficiente, deoarece sub acțiunea factorilor enumerați mai sus se distrugea componentul celular, se denaturau proteinele și se altera substanțial matricea extracelulară. La această perioadă

valvele mecanice și bioprotezele xenogene s-au dezvoltat vertiginos, îmbunătățindu-și proprietățile hemodinamice, devenind populare [5,8,10].

Acumulând experiență în aplicarea homogrefelor, cardiocirurgii s-au întâlnit cu o altă problemă a valvelor biologice – degenerarea, care a dat un nou imbold perfecționării metodelor de sterilizare și preservare a homogrefelor. De către Barratt-Boyes în 1968 a fost propusă metoda sterilizării cu antibiotice. Un pas important a constituit folosirea metodei crioprezervării homogrefelor în nitrogen lichid în prezența dimetilsulfoxidului, ce permite păstrarea până la 5 ani [7,11].

În funcție de modul de colectare, sterilizare și preservare a homogrefelor, ele pot fi divizate în IV tipuri:

1. Homovitale, colectate în condiții de maximă sterilitate și plasate imediat în mediu de cultură tisulară 199 cu doze mici de antibiotice pentru menținerea viabilității celulelor endoteliale. Homogrefele homovitale necesită implantare cât mai precoce.

2. Sterilizate în antibiotice - colectate de la donori de multiorgane sau postmortem până la 72 ore, fiind sterilizate în concentrații mari de antibiotice timp de 24 de ore la temperatura de 37,0°C ce pot fi păstrate până la 6 săptămâni la temperatura de + 4° C.

3. Crioprezervate - valve de acum sterilizate supuse înghețării controlate -1°C/min în prezența sol 10% de dimetilsulfoxid (DMSO) - un crioprotector ce previne formarea cristalelor intracelulare și intercelulare de gheață. Păstrarea la -140° C este posibilă până la 5 ani.

4. Decelularizate - o metodologie nouă de creare a valvelor cardiace umane, folosind conceptul ingineriei tisulare: înlăturarea celulelor donatorului de pe complexul valvular cu obținerea matricei tisulare, care ulterior in vitro sau in vivo se repopulează cu celulele recipientului. Conceptul ingineriei tisulare a valvelor cardiace a fost introdus de Shinoka în 1995 [21,22].

Cu toate prioritățile homogrefelor comparativ cu valvele mecanice și biologice, ca performanța hemodinamică, rezistența la endocardită, complicații trombotice minimale și eliberarea de terapia anticoagulantă a pacienților care au suportat implant de homogrefă, există și laturi negative, ca disponibilitatea limitată, durabilitatea limitată în timp și metodologia complicată a implantării [18].

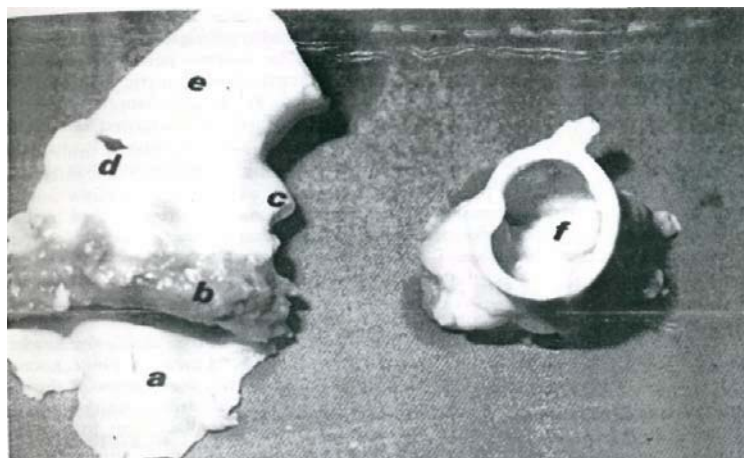


Figura 1. Homogrefa aortică

- a) cuspa mitrală anterioară
- b) segmentul miocardial al inelului aortic
- c) sinusul Valsalva cu artera coronară stângă
- d) sinusul Valsalva cu artera coronară stângă
- e) joncțiunea sinotubulară cu un segment al aortei ascendente
- f) partea internă a rădăcinii aortei

Importanța viabilității celulare

Viabilitatea reprezintă abilitatea complexului valvular de a-și îndeplini funcția fiziologică. Este rezonabil a presupune că dacă valva este vie, ea poate să-și mențină structura și funcția pe o perioadă lungă de timp.

Singurele determinante ale viabilității pe termen îndelungat a valvei este calitatea și stabilitatea matricei extracelulare și a scheletului de colagen. Totuși studiile mai recente dovedesc că viabilitatea înalt celulară a valvei preimplantate este cheia succesului de viabilitate de lungă durată a homogrefei (*tab. 1*). Această afirmare este bazată pe faptul că celulele interstițiale ale valvei, în special fibroblaștii, posedă capacitatea de a menține integritatea funcțională și structurală prin sinteză continuă și remodelare a matricei extracelulare fibrilare și amorfe.

Tabelul 1

Metode de apreciere a viabilității

<i>Teste de viabilitate</i>	<i>Complexul testat</i>
Prostaciclina/eliberarea oxidului nitric	Celule endoteliale
Proliferarea in vitro/vivo	Fibroblaști+celule endoteliale
Morfologia	Morfologia valvei
Cultura de celule	Fibroblaști+celule endoteliale
Sinteza proteinelor	Fibroblaști

Teoria viabilității a fost bazată, totodată, pe doctrina privilegiului imunologic. Celulele endoteliale conțin complexul de histocompatibilitate major de CI I și II, formând o suprafață imunogenică, ceea ce presupune un răspuns imun al gazdei, deci celulele vii la transplantare nu vor funcționa pe durată lungă. Alternativa este faptul că celulele endoteliale și fibroblaștii gazdei pot crește în/sau pe cuspa structural intactă, schimbând cu locul celulele neviabile. Deci important este păstrarea viabilității cuspei ca matrice. O cusă cu membrana bazală intactă poate permite celulelor gazdei să o repopuleze [18].

Factori ce pot afecta viabilitatea

1. Ischemia până la implantare poate fi divizată în două tipuri:
 - ischemia caldă - timpul de la deces până la recoltare optimal ar fi de 1-12 ore postmortem, după Niwaya timpul mediu de 8,7ore după deces asigură o bună viabilitate a fibroblaștilor;
 - ischemia rece - timpul de la prelevare până la implantare.
 2. Sterilizarea cu antibiotice. Majoritatea autorilor folosesc pentru sterilizare cocktailul de antibiotice antimicotice, care are efect negativ asupra viabilității celulelor valvulare.
 3. Prezervarea - păstrarea de lungă durată în funcție de metoda folosită poate duce la afectări ireversibile celulare și la remodelarea structurii de colagen a matricei extracelulare.
- Sterilizarea cu doze mici de antibiotice și crioprezervarea au fost recunoscute ca cele mai bune metode de păstrare a viabilității de lungă durată a homogrefelor în 1987 la Întrunirea Internațională în problema Homogrefelor de la Berlin.

Indicațiile pentru implantarea homogrefelor în poziție aortică pot fi divizate în:

1) patologii congenitale:

- stenoza și insuficiența valvei aortice;
- tunelul ventricul stâng-aortă;
- truncus arteriosus;
- sindromul Marfan;
- transpoziția marilor vase.

2) patologii dobândite:

- endocardita bacteriană;
- abcesele perianulare ale rădăcinii aortei; (*fig. 2*)
- afecțiuni reumatice ale valvei aortice.

Aici pot fi incluse, de asemenea, patologii care au fost operate în antecedente și necesită reoperație, ca: dilatarea cu balon a valvei aortice, stenoza și insuficiența aortică operată cu dilatări ale

inelului aortic tip Konno-Rastan, leak-ul paraprotetic, procedura David, implant de homogrefă. Tehnica „freehand” subcoronariană este folosită, în special, la afectările cuspelor valvei aortice [17].

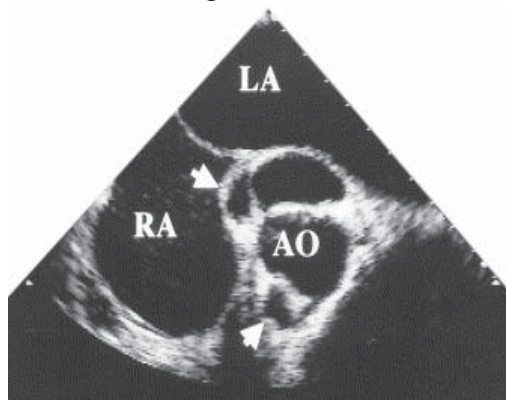


Figura 2. Abces perianular al rădăcinii aortei (imagine EcoCG)

Tehnici chirurgicale de implantare

În funcție de nivelul afectării complexului valvular aortic diferă și tactica chirurgicală aplicată. La moment sunt aplicate două tipuri de tehnică chirurgicală. În cazul afectării inelului fibros aortic (fig. 2) este folosită tehnica de schimbare a rădăcinii aortei propusă de Donald Ross în 1972 și perfecționată de Somerville și Ross în 1982 și McKowen în 1987 [9,19].

Operația Ross [figura 3] - folosirea homogrefei autologe (autograft) pulmonare în poziție aortică este o operație de elecție în viciile congenitale, în special la copii. A fost descrisă prima dată în 1967. Această operație nu a avut o răspândire largă din cauza tehnicii complicate de executare. Reîntoarcerea la operația Ross a avut loc în anii '90, după compararea rezultatelor de lungă durată cu protezele valvulare mecanice și posibilitățile de creștere a homogrefei o dată cu copilul [20].

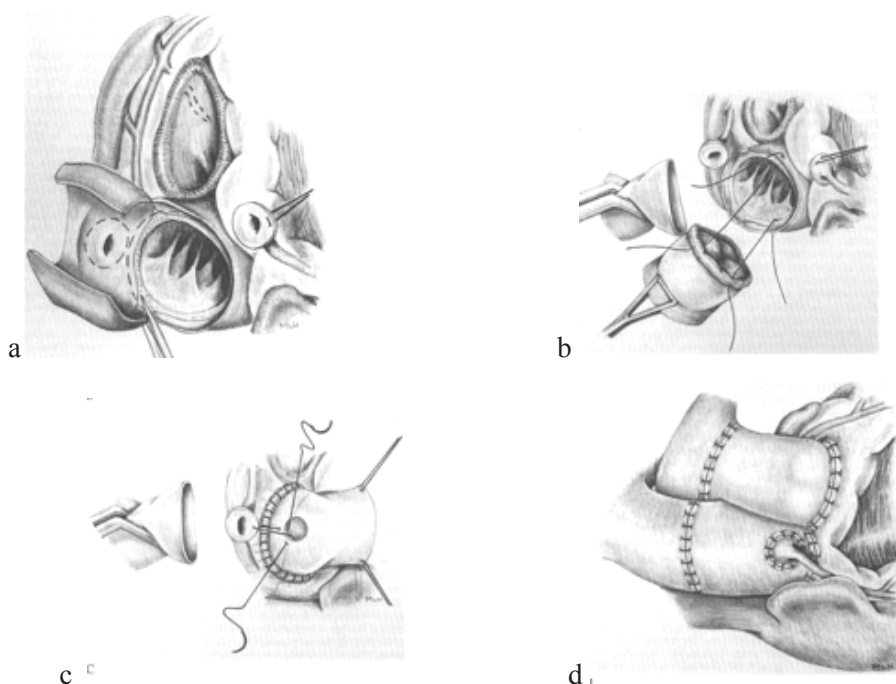


Figura 3. Operația Ross

- a) excizia aortei și arterei pulmonare împreună cu aparatul valvular și prepararea butoanelor arterelor coronare
- b) implantarea conduitului autolog pulmonar în poziție aortică
- c) reimplantarea arterelor coronare
- d) implantarea homogrefei decelularizate în poziție pulmonară

În clinica noastră au fost efectuate 4 operații tip Ross pe parcursul ultimilor doi ani cu rezultate bune. Pacienții se află în grupul de studiu și se examinează la fiecare 3 luni.

Implementarea ingineriei tisulare pentru crearea unui nou tip de valve –homogrefe decelularizate și folosirea lor cu succes în practica cardiochirurgicală, în special, în poziție pulmonară a dezvoltat ideea decelularizării homogrefelor aortale. Studiul experimental a fost efectuat în comun de Clinica de Chirurgie a Inimii din Chișinău și Centrul de Cardiochirurgie din Hannover, Germania. Conduitul valvular aortal uman a fost decelularizat folosind mixtura de doi detergenți. Controlul imunohistochimic, microscopia electronică și determinarea DNA rezidual au demonstrat o decelularizare calitativă, menținând structurile de bază și arhitectonica matricei valvulare intacte, ceea ce permite folosirea homogrefelor aortale decelularizate în clinică [21, 22].

Concluzii

Aplicarea homogrefelor în poziție aortală este o metodă eficace și indicată, în special în patologia infecțioasă a complexului valvular aortic, în patologii congenitale cu afectarea valvei aortice și a tractului de ejecție a ventriculului stâng, precum și în valvulopatiile reumatismale aortice, asociate cu inel aortic îngust. Rezultatele postoperatorii depind de un șir de factori ce acționează asupra stării homogrefei implantate, ca perioada ischemiei până la recoltare, metodele de sterilizare și prezervare, vârsta pacientului recipient și, nu în ultimul rând, de experiența chirurgului operator.

Bibliografie selectivă

1. Dossche K.M., Defauw J.J., Ernst S.M., Craenen T.W., De Jongh B.M., Riviere A.B., *Allograft aortic root replacement in prosthetic aortic valve endocarditis. A review of 32 patients*. Ann Thorac Surg., 1997; 63:1644–49.
2. Dearani J.A., Orszulak T.A., Schaff H.V., Daly R.C., Anderson B.J., Danielson G.K., *Results of allograft aortic valve replacement for complex endocarditis*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1997; 113: 285–91.
3. VanHooser D.W., Johnson R.G., Hein R.A., Elkins R.C., *Successful management of aortic valve endocarditis with associated periannular abscess and aneurysm*. Ann Thorac Surg., 1986; 42: 148–51.
4. Oswald J., *Management of aortic infective endocarditis by autograft valve replacement*. J Heart Valve Dis., 1994; 3: 377–9.
5. Vogt P.R., Segesser L.K., Jenni R. et al., *Emergency surgery for acute infective aortic valve endocarditis. Performance of cryopreserved homografts and mode of failure*. Eur J Cardiothorac Surg., 1997; 11:53–61.
6. Kirklin J.K., Kirklin J.W., Pacifico A.D., *Aortic valve endocarditis with aortic root abscess cavity; surgical treatment with aortic valve homograft*. Ann Thorac Surg., 1988; 45:674–7.
7. Haydock D., Barratt-Boyes B., Macedo T., Kirklin J.W., Blackstone E., *Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients: a comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1992; 103:130–9.
8. Vesely I., Gonzales-Lavin L., Graf D., Boughner D., *Mechanical testing of cryopreserved aortic allografts*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1990; 99:119–23.
9. Matsuki O., Robles A., Giggs S., Bodnar E., Ross D.N., *Long-term performance of 555 aortic homografts in the aortic position*. Ann Thorac Surg., 1988; 46:187–91.
10. Hasegawa J., Kitamura S., Niwaya K., Kawachi K., Kawata T., Kameda Y., *Echocardiographic characteristics of the cryopreserved allograft aortic valve replacement assessed by intraoperative transesophageal echocardiography*. Cardiovasc Surg., 1996; 4:293–8.
11. Santangelo K., Elkins R.C., Stelzer P. et al., *Normal left ventricular function following pulmonary autograft replacement of the aortic valve in children*. J Cardiac Surg., 1994; 6 suppl.:633–7.
12. Elkins R.C., Knott-Craig C.J., Ward K.E., McCue C., Lane M.M., *Pulmonary autograft in children: realized growth potential*. Ann Thorac Surg., 1994; 57: 1387–94.

13. Gerosa G., McKay R., Ross D.N., *Replacement of the aortic valve or root with a pulmonary autograft in children*. Ann Thorac Surg., 1991; 51:424–9.
14. Elkins R.C., Santangelo K., Stelzer P., Randolph J.D., Knott-Craig C.J., *Pulmonary autograft replacement of the aortic valve: an evolution of technique*. J Cardiac Surg., 1992; 7:108.
15. Edmunds L.H., Clark R.E., Cohn L.H., Grunkemeier G.L., Miller D.C., Weisel R.D., *Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations*. Ann Thorac Surg., 1996; 62: 932–5.
16. Korzeniowski O.M., Kaye D., *Infective endocarditis*. In: E. Braunwald Editor. Heart disease, ed 4, vol 2, WB, Saunders, Philadelphia, 1992:1078–1105.
17. O'Brien M.F., Stafford E.G., Gardner M.A.H. et al., *Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up*. Ann Thorac Surg., 1995; 60:565–70.
18. Song Y.C., Yao L.Y., Kneebone J.M., Lupinetti F.M., *Effect of cryopreservation and histocompatibility on type I procollagen gene expression in aortic valve grafts*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1997; 114: 421–7.
19. Yankah A.C., *Surgical management of infective endocarditis: pulmonary autograft or allograft?*. J Heart Valve Dis., 1994; 3:380–3.
20. Elkins R.C., Knott-Craig C.J., Ward K.E., Lane M.M.: *The Ross operation in children: 10 years experience*. Ann Thorac Surg., 1998; 65:496–502.
21. Cebotari S., Mertsching H., Kallenbach K., Kostin S., Repin O., Batrinac A., Kleczka C., Ciubotaru A., Haverich A., *Construction of Autologous Human Heart Valves Based on an Acellular Allograft Matrix*. Circulation, 2002; 106:I-63.
22. Tudorache I., Cebotari S., Lichtenberg A., Barnaciuc S., Cheptanaru E., Batrinac A., Repin O., Ciornii A., Ciubotaru A., Haverich A., *Tissue engineering of heart valves: An efficient method for decellularization of human aortic valve conduits*. Thorac cardiovasc Surg., 2006; 54.

Rezumat

Problema creării unui substituent valvular cardiac ideal nu este rezolvată până în prezent. Pe parcursul dezvoltării chirurgiei cardiace se observă o evoluție paralelă a protezelor cardiace mecanice, biologice xenogene, care și-au îmbunătățit proprietățile hemodinamice, și a grefelor valvulare umane (homogrefe), care au o rezistență sporită la infecții, complicații trombotice minimale și eliberează pacienții de terapia anticoagulantă.

Rămân discutabile însă unele probleme ce au apărut pe parcursul acumulării experienței în implantarea homogrefelor, așa ca alegerea optimală a metodei de sterilizare și prezervare, a tehnicii operatorii, ceea ce se răsfrânge asupra durabilității pe termen lung a grefelor implantate. Implementarea ingineriei tisulare în crearea valvelor cardiace deschide noi orizonturi pentru activitatea experimentală și clinică, fiind promițătoare în perspectivă.

Summary

The problem of the creation of one substitution ideal cardiac valve is not solved till now. During the development of heart surgery a parallel evolution of mechanical heart valve prosthesis is observed, biological xenogen valve prosthesis which is improving the hemodynamic property and the homograft valve has a efficient resistance to infection, minimal thrombosis complication, is liberating patients from anticoagulation therapy.

Some problems remain questionable which appear during getting experience in implantation of homograft and so the selection of an optimal method of sterility and preserving the surgical technique, which is reflecting on duration of long term of implanted graft. The implementation of tissue engineering in the creation of heart valves opens a new sphere in experimental and clinical activity promoting good results.

TISSUE ENGINEERING OF HUMAN SEMILUNAR HEART VALVES

Serghei Cebotari¹, Igor Tudorache¹, Sawa Kostin³, Axel Haverich², dr.h. în medicină, profesor, **Artur Lichtenberg²**, dr. h. în medicină, Heart Surgery Center of Moldova¹; Department of Thoracic and Cardio-vascular Surgery, Hannover Medical School, Germany²; Department of Experimental Cardiology, Max-Plank Institute, Bad-Neuheim, Germany³

Introduction

Valvular replacement is the most common method of treating advanced dysfunction of cardiac valves. Since 1950, more than 80 valve models have been developed and used. Although these valve prostheses are efficient and reduce substantially the morbidity and mortality, the problems related to the design and natural reaction of a body to the implanted materials are still actual. Mechanical and biological prostheses have some limitations such as infection, risk of thromboembolism, need for life-long anticoagulation or limited durability [1, 2]. The human allograft is an alternative to the mechanical or biological prostheses and has some advantages compared to existing valves [3, 4]. Homovital and cryopreserved allografts consist of viable tissue, relatively resistant to infection with physiologic hemodynamical properties [5, 6, 7]. On the other hand, cell viability causes immune responses which possibly leads to later degeneration of the valve [8]. Antibiotic-sterilized human allograft valves have a limited durability due to lack of living cells inside the matrix [9].

Another problem of the existing valve substitutes is the inability to grow concomitantly with the growth of the body, which leads to the need of repeated valve replacement in children.

During the last decade, new designs of cardiac valves prostheses were directed more towards tissue engineering using autologous cells [10]. Such viable constructs are thought to be non-immunogenic, non-thrombogenic, resistant to infections and, moreover, have been shown to have normal biological ability to grow. Tissue engineered heart valves were successfully created in vitro. Until now, artificial polymeric or biological xenogeneic scaffolds have served as basis for the creation of tissue-engineered valvular prostheses [11, 12]. Nevertheless, implantation of these valves in vivo have shown poor results, so far. Preliminary studies using biodegradable polyglactin-PGA copolymer matrices to create vascular substitutes in the systemic circulation proved to be unstable and resulted in aneurysm formation [13]. Porcine matrices have several drawbacks, such as unknown transfer of animal related infectious diseases [14], xenogeneic rejection patterns [15], or asymmetric sinus dimensions of the pig aortic valve root, different from human, as a potential reason for late valve failure [16].

We suppose that the use of an acellular allograft valve as the scaffold for tissue engineered heart valves could overcome these limitations. Elimination of allogeneic cells from human valves reduces antigen expression of the tissue. An allograft extracellular matrix will not provide cross-species immunologic conflicts and, moreover, repopulation with recipient cells will convert the allograft valve in autologous tissue. These auto-allograft valves do not carry porcine infectious agents, and valve failure based on interspecies anatomical differences is excluded. To prove this concept, we decellularized human heart valves and reseeded them with primary human endothelial cells. In the present study we report about the construction and morphological characterization of bioartificial heart valves based exclusively on human tissue using techniques of tissue engineering.

Material and Methods: Human allografts

Five aortic and 6 pulmonary human allografts were harvested under the sterile conditions from 6 cadavers. Warm ischemic time ranged from 1 to 9 hours (mean 6.2 hours \pm 3.11 hours). One aortic

homograft had to be rejected due to severe calcification of the valve. The valves were dissected from the heart leaving only a thin subvalvular myocardial margin. The grafts were maintained at 4°C in Earle's Medium 199 (PAA Laboratories GmbH) enriched with 100 IU/mL Penicillin-Streptomycin (P/S). The medium was changed periodically every 3-5 days. Total storage time ranged from 2 to 28 days (mean 7.3 ± 10.2 days).

Decellularization

For sterilization, the valves were treated with 100 Gray γ -radiation for 30 min. Aortic and pulmonary allografts were flushed twice with phosphate-buffered solution (PBS) and incubated under continuous shaking in Trypsin/EDTA (containing 0.5% Trypsin and 0.2% EDTA) (PAA Laboratories GmbH) in PBS (ratio 1:10) at 37°C for 48 hours. The Trypsin/EDTA solution was changed twice. Then decellularized valves were washed under shaking conditions for removal of residual substances with PBS and stored in fresh PBS at 4°C. Before seeding, valves were incubated in culture medium (CM) composed of Endothelial Cell Basal Medium (PromoCell), 10% fetal calf serum (PAA Laboratories GmbH), 100 μ g/mL Supplement Pack "C-39210" (PromoCell), 100 μ g/mL P/S (Sigma) and maintained in a 95% O₂/5% CO₂-incubator at 37°C for 24 hours.

Cell isolation and culture

Discarded segments of human saphenous veins of patients undergoing coronary artery bypass surgery were collected (with patient consent) and stored in Earle's Medium 199 at 4°C. Human endothelial cells (HEC) were digested from the vessel wall with 2% collagenase A in Medium 199, resuspended in CM and finally seeded into culture flask, precoated with 1% porcine gelatine (Sigma). Cells were subcultivated up to 6 passages. HEC were seeded onto valvular matrix or were cryopreserved at -180°C and used afterwards.

Cell labeling in vitro

HEC from culture flasks (Corning Incorporated Life Sciences) were incubated in pre-warmed (37°C) PBS containing 10 μ mol carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFDSE) dye (MoBiTec) for 15 min. Cellular uptake of the fluorescent dye was monitored by fluorescence microscopy. The cells were further maintained in culture for up to 2 weeks or were used immediately for reseeding procedure.

Reseeding procedure

Labeled HEC from the passage 4 to 6 were trypsinised and re-suspended in culture medium. An aliquot was counted in a hemocytometer to adjust a seeding density of approximately 2×10^5 cells per cm². The required cell number was determined by a series of experiments with increasing cell quantity. Acellularized human aortic and pulmonary valves were inserted in a specially developed bioreactor. A suspension of HEC was given into the inner surface of the valve conduit. The bioreactor was filled with CM and exposed to rotation for 12 hours. Perfusion was started at 15 mL/min and fluid circulation through the bioreactor's system was maintained for 7 to 10 days.

Histology and immunohistochemistry

Cryosections (6 μ m thick) of valve tissues were stained with haematoxylin and eosin (H-E) and visualized in a bright field using an Olympus BX41 microscope. The degree of morphological preservation of the harvested human valve allografts were semiquantitatively scored as poor (marked disorganization of the meshwork and increased interfibrillar space), acceptable (minor disorganization of the fibrillar structure) and good (no morphological changes which can be visualized by H-E staining).

For immunohistochemistry, frozen sections (10 μ m thick) were placed on gelatine-coated slides and fixed for 10 min in 4% paraformaldehyde. Tissue sections were exposed for 10 min in 0.1% carboxylated bovine serum albumin (Aurion) in PBS, followed by incubation for 2 hours at room temperature (RT) with the primary monoclonal antibodies against collagen I (clone COLL-1, Sigma), CD-31 (clone JC70A, Dako), VE-cadherin (clone F-8, Santa Cruz), Flk-1 (clone A-3, Santa Cruz). After repeated washes in PBS, the sections were incubated for 1 hour at RT with the secondary antibody, either goat anti-mouse IgG conjugated with Alexa Fluor 594 (MoBiTec), or biotinylated

horse anti-mouse IgG (Vector Laboratories) followed by Cy3-streptavidin (Rockland). Specificity of the labeling was confirmed by omission of the primary antibody. Frozen sections of human vein served as a positive control.

Immunofluorescent Microscopy and Image Reconstructions

Immunolabeled tissue sections were examined using a Olympus BX41 epifluorescence microscope and a Leica TCSNT confocal laser scanning microscope equipped with argon/krypton and helium/neon lasers. Extended focus images using the latter technique were calculated from 10 confocal optical sections taken at 1 μm intervals throughout the tissue section. In order to improve image quality and to obtain a high signal/noise ratio, each image from the series was signal-averaged as described previously [17]. Collected series of confocal images were transferred to the Silicon Graphics workstation for three-dimensional (3-D) image reconstructions using Imaris® processing software (Bitplane, Zürich). The principles of this method have been previously described [18]. In this technique, the optical sections simultaneously labeled with different fluorochromes, could be viewed individually or superimposed to reconstruct the entire labeled structures in a complete 3-D distribution.

Metabolic activity test (MTT assay)

Sinus wall tissue of aortic and pulmonary valve conduits as well as acellular homografts valves repopulated with HEC were tested using CellTiter96® Aqueous One Solution Reagent (MTS reagent) from Promega GmbH, Mannheim and read with a 96 well plate Elisa Reader MRX, DYNATECH, for metabolic activity. An amount of 700 μL CM and 140 μL MTS were added to each sample of tissue (0.5/0.5 cm) and incubated at 37°C for formazan formation. After 2 hours of incubation, an amount of 100 μL was extracted from culture medium and checked for absorbance at 490 nm. Three replicates were read for each sample, the mean value of three was used for final result.

DNA isolation and quantification:

Decellularized leaflet tissue was homogenized in a Hybaid-Ribolyser. One mL of the homogenate was mixed with 0.1 mL of 2 mol sodium acetate (pH 4.0). Water-saturated phenol (0.5 mL) was added after several inversions and thoroughly mixed. After adding chloroform/isoamyl alcohol (0.2 mL of a 49:1 solution), the suspension was incubated for 15 min at 40C, followed by centrifugation for 20 min at 10000g at 40C. The aqueous RNA containing phase was transferred into a second tube. The interphase and the lower organic phase were used to precipitate DNA. Three hundred mL of 100% ethanol was added to 1 mL of denaturing solution and incubated at RT for 5 min, followed by centrifugation at 2000g at 40C for 5 min. The protein containing supernatant was discarded. The remaining DNA pellet was washed twice in 0.1mol sodium citrate and re-suspended in 75% ethanol and centrifuged at 2000g at 40C for 5 min. For DNA quantification the dried DNA pellet was dissolved in water and photometric extinction was measured at 280 nm with Spectronic 1201 (Milton Roy Company).

Statistical analysis:

Results are expressed as mean \pm SD. Statistical significance of the influence of storage time and warm ischemic time on the viability was estimated by bivariate correlation and linear regression using the ANOVA-test. A value of $P < 0.05$ was considered significant.

Results

The mean values of metabolic activity and semiquantitative histologic analysis of collected human allografts are given in Table 1. All grafts subjected to MTT assay showed preserved metabolic activity. Although there were no statistical differences in the mean values of metabolic activity between aortic (0.058 \pm 0.05) and pulmonary valves (0.046 \pm 0.023), the tissular integrity of aortic allografts maintained in culture medium over time tended to be better preserved.

Baseline metabolic and histologic characteristics of human allografts

<i>Valve</i>	<i>Warm ischemic time</i>	<i>Time storage</i>	<i>MTT test</i>	<i>Preservation of extracellular matrix integrity</i>
P1 A1	8 hours	2 days	0.015 0.012	++ ++
P2	4 hours	28 days	0.028	+
P3 A3	1 hour	4 days	0.15 0.04	++ +++
P4 A4	9 hours	2 days	nd 0.086	+++ +++
P5 A5	7 hours	2 days	0.042 0.059	++ +++
P6 A6	8 hours	6 days	0.028 0.052	+ ++

P – pulmonary valve; *A* – aortic valve; *nd* – not determined; +++ - good preservation; ++ - acceptable; + - poor preservation.

Acellularization

Before acellularization, histological analysis of the valvular allografts stained with H-E showed typical smooth muscle cells and fibroblasts surrounded by parallel arrangement of collagen and elastic fibers (*Figure 1*: Native aortic tissue). Treatment of the tissue with Trypsin/EDTA converted aortic and pulmonary valves in a cell-free scaffold. After decellularization, cells could no longer be detected by standard histological analysis (*Figure 1*: Decellularized aortic tissue).

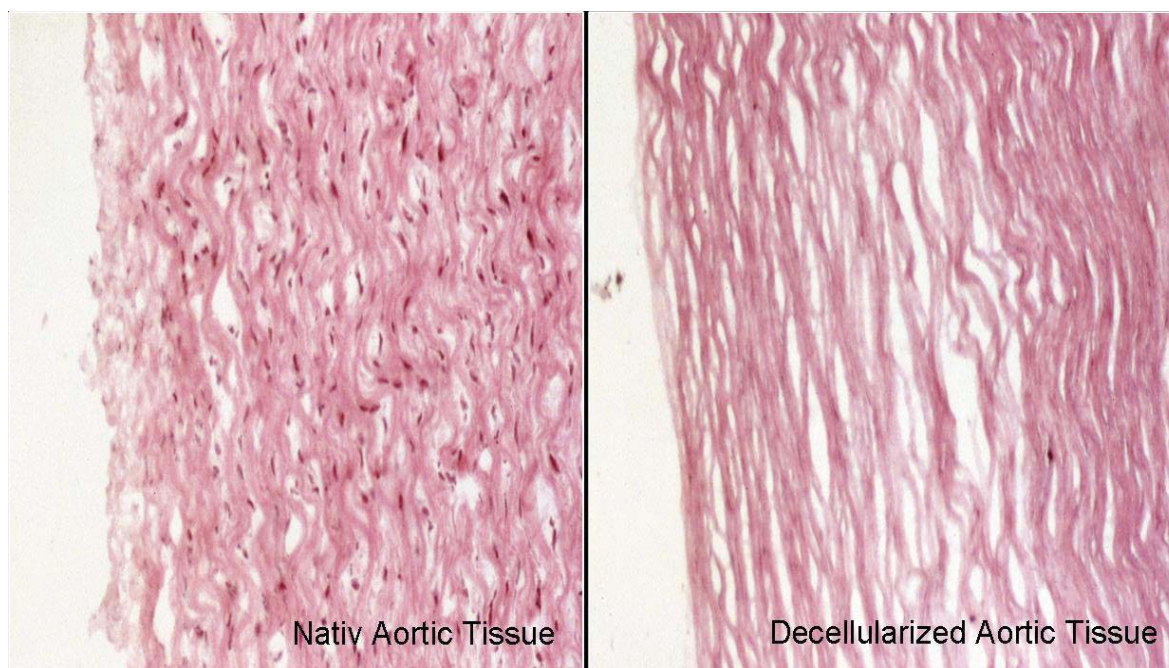


Figure 1. Bright field microscopy (x20) of H-E stained aortic tissue

DNA assay of acellular grafts showed a more than 98% reduction of DNA content as compared with normal leaflets. In the same time the normal structure of extracellular matrix was optimally preserved. Three-dimensional network of collagenous fibers appeared well-preserved and was not affected by trypsin decellularization procedure as proven by confocal image of collagen I network (*Figure 2*). Graft sterilization before acellularization process with 100 Gray γ -radiation for 30 min did not affect the texture structure of the extracellular matrix, nor

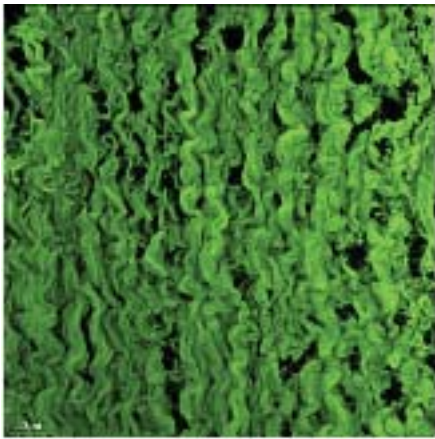


Figure 2. Collagen 1 staining

changed the ability of acellular grafts to be repopulated with the host cells.

Recellularization

In order to follow-up the degree and quality of reseeding procedure of human allografts, we labeled HEC with a fluorescent dye CFSE in vitro. Examination of HEC under the fluorescent microscope revealed that 100% of the cells displayed strong positive signal in the cytoplasm. The cellular uptake of CFSE had no influence on the cellular viability. Cell labeling was maintained for up to 2 passages and was inherited by daughter cells after cell division. The ability of HEC to maintain the fluorescent dye for a long period of time afforded us to characterize the extent of reseeded cells on the acellular allograft matrix. After 7 to 10 days of cultivation on acellular

matrix, the fluorescent signal of the cells could be determined. Recellularization in the bioreactor lead to the appearance of a monolayer of fluorescently labeled cells on both sides of the valvular cusps. In some valves, the cellular monolayer became confluent after cell concentration had been increased to $2 \times 10^5/\text{cm}^2$. These cells expressed VE-cadherin (Figure 3A) and CD-31 (Figure 3B) demonstrating the endothelial origin of the reseeded cells. Both proteins appeared as dot-like or linear structures forming cell-cell and cell-matrix connections. In all samples, cell monolayers of the valve surface were positively labeled for the Flk-1 receptor (data not shown).

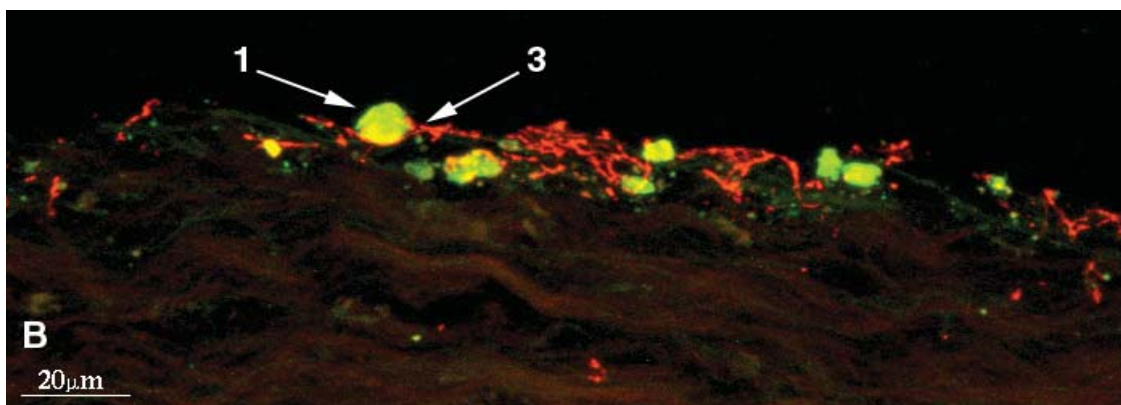
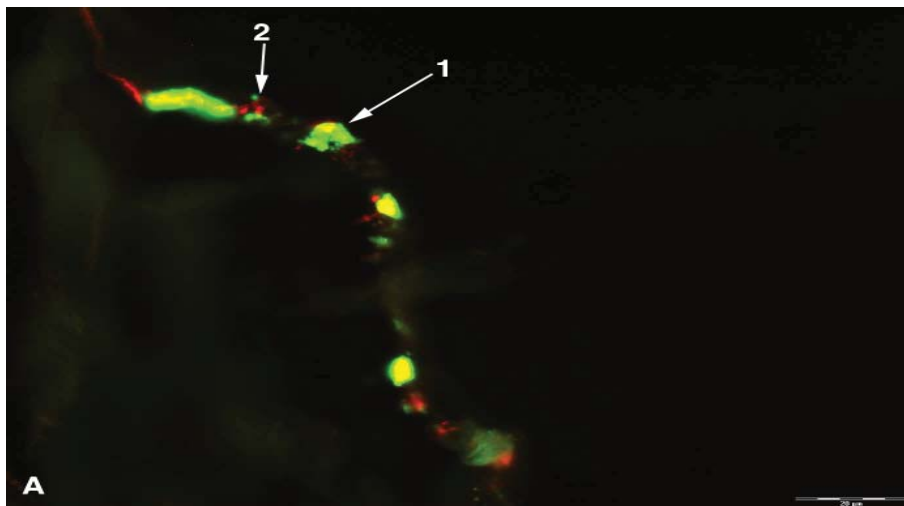


Figure 3. Fluorescent microscopy of immunohistochemical staining of reseeded allograft valve leaflets with fluorescent-labeled endothelial cells (1). A: V-E cadherin staining. Red fluorescent due provide VE-cadherin expression(2); B: CD31 staining. Red fluorescent due provide CD31 integrin expression (3)

The endothelial cells on the acellular allograft scaffold were viable as ascertained by the high mean values of MTT assay (more than 0.06 of absorbance at 490 nm).

Discussion In the last decade, the concept of tissue engineering has been broadly used in all fields of medicine in order to create substitute organs [10]. These techniques have always been increasingly applied to generate optimized heart valves for clinical implantation.

Cellular integrity and function as well as careful preservation of matrix components have been repeatedly shown to be important determinants for long-term function of allograft heart valves. From another standpoint, it has been shown that endothelial cells express major histocompatibility complex (MHC) class I and II molecules, representing a potential immunogenic surface and stimulate a donor-specific immune response that can cause the degeneration of the implanted valve [19]. Donor-specific immunoglobulin G antibodies to class I and II human leukocyte antigens were documented by Hogan et al in the serum of aortic valve allograft recipients in the postoperative period [8]. Due to high immunological competence in children, early allograft valve failure often occurs in the pediatric age population [20, 21]. Another fact that speaks in favor of the immune-mediated dysfunction of homograft valves are preserved structures and low-tendency for calcification of allograft valves after heart transplantation with donor-recipient blood group matching and long-term immunosuppression [22].

A concept to de-endothelialize a donor heart valve with preservation of the basement membrane including subsequent seeding with endothelial cells from the recipient in order to reduce immunogenicity has been described [23]. This would provide preservation of the matrix consisting of donor fibroblasts to increase graft durability. On the other hand, it preserves fibroblast allogenicity. Moreover, donor cells surviving implantation may result in loss of normal leaflet texture leading to allograft failure by loss of leaflet flexibility [24].

Our concept is based on total decellularization of valve allografts and repopulation of the tissue with autologous cells *in vitro* and *in vivo*. For the first time a Trypsin/EDTA method has been successfully used for complete cell elimination from human valvular tissue. Using this technique, the fibrillar structure of decellularized cusps remains well-organized. Moreover, Elkins and associates demonstrated reduction of class I and class II MHC antigens in allogeneic tissue after endothelial and interstitial cells elimination from valvular matrix [25]. Cusp functionality and stability, by contrast, is not affected by the decellularization process [26]. This may be due to the small number of cells present in the normal anatomic structure of the valvular cusp. Experiments including functional tests are pending.

Regarding the techniques applied in this experimental study, some items have to be discussed.

Recellularization of the human allograft valves with human endothelial cells was performed using pump-flow. Cultivation of HEC on acellular scaffold under shear stress condition provides maintenance of physiological cell functions and the ability to adhere to acellular matrix surface.

An alternative to our biological matrix is the use of biodegradable polymers as a scaffold for engineering of autologous valve tissue. A obvious limitation of biodegradable polymers is based on the stiffness prior to implantation [13]. Another limitation is presented by the lack of protein – specific ligands present in extracellular biologic matrix which are designed to attach cells to the matrix [27]. For these reasons, none of the many concepts of biodegradable polymer constructs evaluated experimentally has reached the clinical arena, as yet. The major drawback of this method, however, is the difficulty encountered in the process in creating a balance between the degradation time of the matrix and the auto-reconstruction of a new matrix.

The risk of transmitting animal-related infectious diseases to human beings, while using the biological xenogeneic matrix for repopulation with human cells, may be real and must further be investigated [14]. Moreover, the implantation of xenogeneic acellular aorta in animal models, as opposed to the allogeneic one, resulted in aneurysmal dilatation as well as in elastin degradation of the matrix which elicited an interspecies immunogenicity of extracellular matrix [28]. The anatomic difference between the porcine and the human valvular apparatus, as based on the dimensions of orifice, perimeter, as well as cusp size and shape could also be regarded as a drawback. Atypical mechanical stress may well decrease long-term stability of the porcine matrix if used for human heart valve replacement [16].

Recently, the SynerGraft technology was used to engineer human pulmonary allograft valves. Acellularized human valves (not reseeded) proved to preserve strength as well as acceptable biomechanics and valvular hydrodynamic functions [25]. This model has already been implanted in human beings, however, its mid-term or even long-term durability of acellular valve tissues has not been shown as yet. Implantation of xenogeneic SynerGraft valves in a sheep model showed in-growth of recipient myofibroblasts into the acellular matrix structure. Interestingly though, an extensive endothelialization of the valvular surface was apparently absent [26].

The important role of viable endothelium in the preservation of subendothelial cellular structures and matrix components is well-known [29]. Absence of an antithrombogenic endothelial surface exposes the matrix to the blood stream with the risk of thrombosis [28]. Recently we found that implantation of acellular aorta in a rat model for 28 days, compared with untreated isografts, resulted in intimal proliferation with disorganized collagen network and host smooth-muscle cell proliferation (our unpublished data). Similar results were documented by Alaire et al in an allogeneic model [28]. This pathological neo-intima formation, histologically similar to processes in atherosclerosis, could be the result of exposure of unprotected acellular matrix components to inflammatory cytokines. In addition, our group showed previously that acellular allogeneic and xenogeneic pulmonary valves implanted in a sheep model were subjected to both early graft calcification and endocarditis [30, 31]. Both complications were not detected in acellular scaffolds, in vitro pre-seeded with autologous cells [30]. We therefore believe that the long time period needed for in vivo reendothelialization represents the major risk for acellular tissue. Based on results of these studies, endothelialization of the scaffolds prior implantation may actually decrease the risk of thrombosis, infection, or calcific degeneration.

Endothelial cells contain multiple intercellular contact receptors which are important for formation and maintenance of the endothelial layer and affect the physiology of the vessel wall [32, 33]. In present study we investigated PECAM I and cadherin adhesion systems. In all samples, endothelial cells on acellular matrix expressed both CD31 integrin and VE-cadherin adhesion molecules. Furthermore, the endothelial cell monolayer on the acellular matrix express metabolic activity and was positively stained for Flk-1 receptor for vascular endothelial growth factor. This underlines normal endothelial cell function and proliferation after reseeding.

Incubation of the allograft valves in culture medium supplemented with low concentration of antibiotics is ideally suited to preserve extracellular matrix for reseeding during storage and transportation period. Interestingly, the minimum concentration of antibiotics that has been used in order to preserve viability of the cells avoided infection of the tissue.

Conclusions

In the present study we report our first experience in creation of a tissue engineered autologous valve based on an allogeneic human matrix with preserved fibrillar texture, carrying a viable, functional endothelial cell monolayer. This concept can be used for transforming available allografts into true autologous tissue valves. Degeneration of allografts based on immunological reactions may be ameliorated by use of this principle of tissue engineering. Moreover, such viable constructs have been proven to exhibit the ability to grow [34], which is another strong argument to further evaluate our concept experimentally with special reference to future clinical application in children.

References

1. North R.A., Sadler L., Stewart A.W. et al., *Long-Term Survival and Valve-Related Complications in Young Women With Cardiac Valve Replacements*. *Circulation*, 1999 May 25; 99(20):2669-76.
2. Khan S.S., Trento A., DeRobertis M. et al., *Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, Aug; 122(2):257-69.
3. Lupinetti F.M., Warner J., Jones T.K. et al., *Comparison of human tissues and mechanical prostheses for aortic valve replacement in children*. *Circulation*, 1997, Jul 1; 96(1):321-5.
4. Lange R., Weipert J., Homann M. et al., *Performance of allografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction*. *Ann Thorac Surg*, 2001, May; 71(5 Suppl):S365-7.
5. Yacoub M., Rasmi N.R., Sundt T.M. et al., *Fourteen-year experience with homovital*

homografts for aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, Jul; 110(1):186-93; discussion, 193-4.

6. Doty J.R., Salazar J.D., Liddicoat J.R. et al., *Aortic valve replacement with cryopreserved aortic allograft: ten-year experience.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, Feb; 115(2):371-9; discussion, 379-80.

7. Yankah A.C., Klose H., Petzina R. et al., *Surgical management of acute aortic root endocarditis with viable homograft: 13-year experience.* Eur J Cardiothorac Surg, 2002, Feb; 21(2):260-7.

8. Hogan P., Duplock L., O'Brien M.F., et al., *Human aortic valve allografts elicit a donor-specific immune response.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1996; 112:1260-66.

9. Angell W.W., Oury J.H., Lamberti J.J., et al., *Durability of the viable aortic allograft.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1989; 98:48-55.

10. Fuchs J.R., Nasser B.A., Vacanti J.P., *Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction.* Ann Thorac Surg, 2001; 72:577-91.

11. Bader A., Schilling T., Haverich A. et al., *Tissue engineering of heart valves-human endothelial cell seeding of detergent acellularized porcine valves.* Eur J Cardiothorac Surg, 1998; 14:279-84.

12. Sodian R., Vacanti J.P., Mayer J.E. Jr. et al., *Early in vivo experience with tissue-engineered trileaflet heart valves.* Circulation, 2000 Nov 7; 102(19 Suppl 3):III22-9.

13. Shinoka T., Vacanti J.P., Mayer J.E. Jr. et al., *Creation of viable pulmonary artery autografts through tissue engineering.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1998; 115:536-45.

14. Patience C., Takeuchi Y., Weiss R.A., *Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs.* Nat Med, 1997; 3:275-6.

15. Courtman D.W., Errett B.F., Wilson G.J., *The role of crosslinking in modification of the immune response elicited against xenogenic vascular acellular matrices.* J Biomed Mater Res., 2001; 55:576-86.

16. Grande K.J., Kunzelman K.S., David T.E. et al., *Porcine aortic leaflet arrangement may contribute to clinical xenograft failure.* ASAIO J., 1993; 39: 918-22.

17. Kostin S., Hein S., Schaper J. et al., *Spatio-temporal development and distribution of the intercellular junctions in adult rat cardiomyocytes in culture.* Circ Res., 1999; 85:154-67.

18. Kostin S., Schaper J., *Tissue-specific patterns of gap junctions in adult rat arterial and ventricular cardiomyocytes in vivo and in vitro.* Circ Res., 2001; 88:933-9.

19. Yankah A.C., Wottge H.U., Muller-Hermelink H.K. et al., *Transplantation of aortic and pulmonary allografts, enhanced viability of endothelial cells by cryopreservation, importance of histocompatibility.* J Card Surg., 1987; 2:209-20.

20. den Hamer I., Hepkema B., Ebels T. et al., *HLA antibodies specific for cryopreserved heart valve "homografts" in children.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1997; 113:417-9.

21. Clarke D.R., Campbell D.N., Hayward A.R. et al., *Degeneration of aortic valve allografts in young recipients.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1993 May; 105(5):934-41; discussion, 941-2.

22. Valente M., Faggian G., Thiene G. et al., *The aortic valve after heart transplantation.* Ann Thorac Surg., 1995; 60:S135-S140.

23. Loose R., Schultze-Rhonhof U., Bernhard A. et al., *Preparing heart valve allografts for endothelial cell seeding.* Transplant Proc., 1993; 25:3244-46.

24. Armiger L.C., *Postimplantation leaflet cellularity of valve allografts: are donor cells beneficial or detrimental?* Ann Thorac Surg., 1998; 66:S233-S235.

25. Elkins R.C., Dawson P.E., Goldstein S. et al., *Decellularized human valve allografts.* Ann Thorac Surg., 2001; 71:S428-S432.

26. Goldstein S., Clarke D.R., O'Brien M.F. et al., *Transpecies heart valve transplant: advanced studies of a bioengineered xeno-autograft.* Ann Thorac Surg., 2000; 70:1962-69.

27. LeBaron R.G., Athanasiou K.A., *Extracellular matrix cell adhesion peptides: functional applications in orthopedic materials.* Tissue Eng., 2000; 6:85-103.

28. Allaire E., Guettier C., Michel J.B. et al., *Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats.* J Vasc Surg., 1994; 19:446-56.

29. Walluscheck K.P., Steinhoff G., Haverich A., *Endothelial cell seeding of native vascular surfaces*. Eur J Vasc Endovasc Surg., 1996; 11:290-303.
30. Steinhoff G., Mertsching H., Haverich A. et al., *Tissue engineering of pulmonary heart valves on allogenic acellular matrix conduits: in vivo restoration of valve tissue*. Circulation, 2000; 102: III50-5.
31. Leyh R., Haverich A., Mertsching H. et al., *In vivo repopulation of xenogeneic and allogeneic acellular valve matrix conduits in the pulmonary circulation*. 38th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons. January 28 - 30, 2002, Fort Lauderdale, FL.
32. Albelda S.M., Muller W.A., Newman P.J. et al., *Molecular and cellular properties of PECAM-1 (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule*. J Cell Biol., 1991; 114:1059-68.
33. Lampugnani M.G., Resnati M., Dejana E. et al., *A novel endothelial-specific membrane protein is a marker of cell-cell contacts*. J Cell Biol., 1992; 118:1511-22.
34. Mertsching H., Leyh R., Haverich A. et al., *Tissue engineering of autologous heart valves. Results of 3, 6 and 9 months implantation in a growing sheep model*. EACTS/ESTS Joint Meeting. 16-19 September, 2001, Lissbon, Portugal.

Abstract

This article describes construction of autologous semilunar heart valves based on decellularized human aortic and pulmonary valve tissue. These valves were reseeded with primary human venous endothelial cells under continuous flow conditions using a specially designed bioreactor. The resulted constructs were characterized morphologically using H&E stainings, immuno-histostainings using CD-31, VE-cadherin and FLK-1; and investigated for cell viability on the surface of the matrix (MTT-Assay). These results represent a promising step towards the construction of autologous heart valves based on acellular human allograft matrix.

Rezumat

În acest articol este descrisă „construcția” valvelor cardiace pe baza valvelor cardiace aortice și pulmonare umane decelularizate. Aceste valve au fost răsădite cu celule endoteliale recoltate din sângele venei periferic, într-un flux continuu, folosind un reactor biologic special. „Construcția” obținută a fost studiată morfologic, utilizând fixarea cu hemotoxină eozină, imunohistochimie cu CD-31, VE-codherin și FLK-1, apoi investigată la viabilitatea celulară suprafața matricei. Rezultatele sunt promițătoare în crearea unei valve cardiace autologe, pe baza unei matrice de allogrefă decelularizată.

A REVIEW ON HEART VALVE TISSUE ENGINEERING

Igor Tudorache, Serghei Cebotari, dr. în medicină, **Axel Haverich**, dr. h. în medicină, professor, **Artur Lichtenberg**, dr. h. în medicină, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hannover Medical School, Germany; Heart Surgery Center, Republic of Moldova

Introduction

Despite more than 40 years of intensive research, the ideal heart valve substitute still remains to be found. Followed requirements for such devices are already defined: absolute biocompatibility, long-term durability, nature-like biomechanical properties, no thrombogenicity, no teratogenicity, sufficient availability in all common sizes. Moreover, particularly for pediatric patients the growth

potential is crucial. The use of current available biological cardiac prostheses such as glutaraldehyde fixed xenovalves and aortic or pulmonary homografts is unfortunately limited by several reasons [1].

The growth incompatibility and short durability due to early degeneration process display main disadvantages of glutaraldehyde fixed bioprostheses. Cryopreserved viable homografts as well as antibiologically sterilized homografts do lack durability because of residual tissue immunogenicity.

Alternative promising approaches for tissue preservation represent chemical cross-linking using polyepoxy compounds and cross-linking catalyzed by dye-mediated photooxydation. However, both methods have not been completely investigated and are still in the research process [1].

Further developments towards the alternative biological valves prostheses based on biological cell-free matrices as ideal valve substitute using tissue engineering technologies would potentially abolish the known disadvantages of current valve prostheses. In the field of acquired heart disease, such devices are mainly needed for congenital heart disease patients. The right ventricular outflow tract is the most essential field of action.

Tissue Engineering is a complex science which combines both: basic research and clinical disciplines. Its main concept includes the usage of biological and artificial scaffolds which form the shape of the organ structures for subsequent tissue replacement. For heart valve substitutes, tissue engineering represents an upcoming alternative source in order to create viable and biologically active grafts [2].

Two different concepts are followed: the valvular grafts are either reseeded in-vitro before implantation (3-5) or the decellularized scaffolds are implanted in order to induce autologous reseeded in-vivo [1, 6]. Tissue engineered valves should contain specific population of autologous cells. Currently, interstitial and/or endothelial cells are seeded on decellularized biological scaffolds or biodegradable matrices [7, 8].

The cells on three-dimensional scaffolds start to produce their own matrix proteins, gradually constructing and replacing the pre-seeded matrix. This process can be initiated in-vitro (tissue engineering) and continued in-vivo (guided tissue regeneration). The resulted constructs represent viable grafts, which should meet all above mentioned criteria for ideal valve prosthesis and moreover, should possess the normal biological ability to grow. This review will address the current status in the development of tissue engineering of semilunar heart valves, including the usage of different types of biological scaffolds and characterization of several types of cells and cell sources, as well as specific issues relating their cultivation on the matrices under dynamic conditions in specially-designed bioreactor systems.

Natural semilunar valve structure

The complex morphology and function of the semilunar valves, their cellular and extracellular matrix biology, is necessary to understand for ongoing research and progress in tissue engineering of heart valves in order to construct the ideal valve with long-term durability.

Natural heart valves are adapted to provide unidirectional and non-obstructed blood flow without regurgitation. These are complex dynamic structures able to repair and remodel after injuries caused by continuous cyclical deformation of the valvular apparatus. Semilunar valve cusps open against the aortic/pulmonary conduit wall during ventricular systole; afterwards they completely close under minimal reverse pressure, stretching to maintain full competency throughout diastole. During these movements, the cusps routinely withstand large cyclical deformations. Pressure difference through the closed valve induces a large mechanical load on the cusps. The valve insufficiency is prevented by extensive coaptation of the cusps in diastole [9]. Structural and biomechanical properties of the cusps depend on highly specialized, complex architectonic of the extracellular matrix proteins and cellular components [10, 11]. Each of the cusp layers is enriched in a specific extracellular matrix components: (a) ventricularis, predominantly collagenous and elastic fibers; (b) the centrally located spongiosa, composed of loosely arranged collagen and glucosaminoglycans; and (c) the fibrosa composed from circumferentially situated and parallel arranged to the cuspal free edge collagen fibres. All architectural elements within the cuspal layers are highly anisotropic oriented.

Two general types of cells are normally presented in valvular structure: endothelium as a covering layer, and interstitial cells which combine the properties of both: smooth-muscle cells and fibroblasts. These myofibroblasts have the ability to synthesize the extracellular matrix proteins, thus inducing continuous remodeling of the valve tissue [12, 13].

Tissue Engineering Biological matrices

Several varieties of biological matrices including decellularized valvular tissues have been used as a scaffold material for tissue engineering of heart valves.

Different methods were described to produce completely acellular allogeneic or xenogeneic tissue matrices by removing cellular components, which are believed to raise residual immunological response, early graft deterioration and calcification [14, 15]. These decellularization techniques include detergent, enzymatical, mechanical removal of the cells or combination of these, leaving a material composed essentially of extracellular matrix components. Mostly, such acellular tissues should provide the form and shape of the native tissue and preserve natural bio-mechanical properties. Trypsin/EDTA method proved to be efficient for cell removal from valve tissue with optimal preservation of three-dimensional network of collagen fibers [7]. However, trypsin treatment leads to complete loss of basement membrane and significant loss of biomechanical properties [16].

Several detergent substances (i.e. Triton X, sodium dodecyl sulphate, sodium deoxycholate, etc.) were reported as successful for decellularization of pulmonary and aortic tissues with maintenance of major structural components of extracellular matrix [3, 17,18]. On the other hand, the weakness of detergent decellularization method is attributed to a residual cytotoxic effect in detergent-treated tissues [19, 20]. Such a cytotoxic effect could have negative impact on the recellularization process of biological scaffolds in tissue engineering [18].

Our group established recently the method of detergent decellularization which enables to remove completely the cells from the cusps, wall and subvalvular myocardial cuff tissues. In the same time the morphological integrity of extracellular matrix remain well preserved including preservation of basement membrane (*Figure 1*).

Moreover, biomechanical parameters of detergent decellularized valves (stiffness; elasticity modulus; ultimate force; stress and strain) do not differ significantly comparing to native tissue (our unpublished data).

Decellularized xenograft valves

Xenograft heart valves of porcine origin and treated with glutaraldehyde are mostly used for heart valve replacement [9]. Although glutaraldehyde crosslink reduces immunogenicity, the fixation of cellular debris causes calcification of the valve [21, 22]. Complete elimination of cells from the xenogeneic heart valve tissue after decellularization procedure should diminish antigenic content [23]. However, a report of SynerGraft porcine aortic valves implantation in pediatric patients resulted in catastrophic failure associated with strong inflammatory response. The implantation of decellularized porcine heart valves in children resulted in fibrous coverage from outside and inside the graft. The histological examination revealed neutrophil granulocyte and macrophage reaction around the graft with infiltration of the leaflet tissue. This phenomenon represents probably standard foreign body-type reaction of immune rejection [24].

According to this data, one can believe that the decellularization of porcine heart valve tissue may remove the cellular components but does not adequately remove all antigenic agents from extracellular matrix components. Interestingly that preclinical implantation of Synegraft valve in sheep model showed satisfactory results. This could be explained by similar expression of α -gal on cells surface of both species, so that α -gal would not initiate an immune response in comparison to humans. Moreover, Rieder et al. documented remaining strong potential of decellularized porcine scaffolds to attract monocytic cells in comparison with human scaffolds [25].

However, elimination of antigenic proteins probably depends on quality of decellularization and on the properties of decellularization substance to eliminate antigens. Recently, Goncalves et al. showed complete removal of xenoantigens from bovine pericardium by using sodium dodecyl sulphate (SDS) in comparison with other detergents [26].

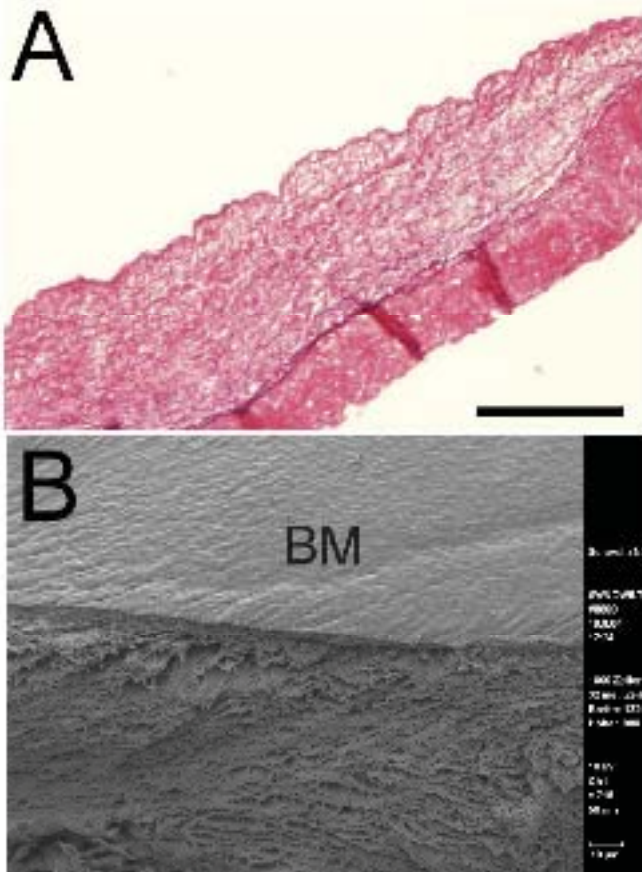


Figure 1. Detergent-decellularized porcine pulmonary valve leaflet: (A) Histology by standard H&E staining. Bar = 100 μm ; (B) Transversal section demonstrated the presence of basement membrane (BM) on the luminal surface

Scanning electron microscopy. Bar = 10 μm .

Another critical point in xenogeneic transplantation is the risk of transmitting animal-related infectious diseases to human beings, while using the biological xenogeneic matrix for repopulation with human cells. However, our group showed that a transmission of PERV to human is mostly unlikely [27, 28]. The anatomic difference between the porcine and the human valvular apparatus, as based on the dimensions of orifice, perimeter, as well as cusp size and shape could also be regarded as a drawback. Atypical mechanical stress may decrease long-term stability of the porcine matrix if used for human heart valve replacement [29].

Decellularized allograft valves

Different decellularization protocols including enzymatic and detergent treatment of human allograft valves for tissue engineering purposes have been successfully performed and reported by several groups [7, 30]. Elimination of allogeneic cells from human valves reduces antigen expression of the tissue. An allograft extracellular matrix does not provide cross-species immunologic conflicts and, moreover, repopulation with recipient cells will convert the allograft valve in autologous tissue. These auto-allograft valves do not carry animal infectious agents, and valve failure based on interspecies anatomical differences is excluded. First successful clinical implantation of reseeded human pulmonary valve scaffold

with autologous cells in Ross procedure has been reported with satisfactory 1 year follow-up [31]. Recent publication regarding mid-term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT-reconstruction comparing decellularized (SynerGraft) and conventional allografts showed no functional or radiologic differences [32]. da Costa et al. recently reported about important reduction of the immunogenic response to decellularized human allografts compared to cryopreserved valves and their normal function in-vivo up to 18 months follow-up [33].

However, the obvious disadvantage of the donor human tissue is regarded to their limited availability.

Guided tissue regeneration of decellularized scaffolds

Heart valve replacement using decellularized grafts aimed to avoid immunological responses may induce a turnover into living and self-repairing valvular prosthesis in vivo. Implantation of decellularized valves in growing sheep model revealed a progressive recellularization of the matrix with fibroblasts and myofibroblasts. Interestingly though, an extensive endothelialization of the valvular surface was apparently absent [34]. The important role of viable endothelium in the preservation of subendothelial cellular structures and matrix components is well-known [35]. Absence of an antithrombogenic endothelial surface exposes the matrix to the blood stream with the risk of thrombosis. Implantation of acellular aorta in a rat model compared with untreated isografts, resulted in intimal proliferation with disorganized collagen network and host smooth-muscle cell proliferation [36].

This pathological neo-intima formation, histologically similar to processes in atherosclerosis, could be the result of exposure of unprotected acellular matrix components to inflammatory cytokines. In addition, our group showed previously that acellular allogeneic and xenogeneic pulmonary valves implanted in a sheep model were subjected to both early graft calcification and endocarditis [4]. Both complications were not detected in acellular scaffolds, in vitro pre-seeded with autologous cells. Based on these data, we believe that repopulation of acellularized biological vascular tissue with autologous cells prior implantation may be pivotal for physiological continuous remodeling and long-term survival of grafts. Endothelialization of the scaffolds prior implantation may actually decrease the risk of thrombosis, infection, or calcific degeneration.

Cell seeding

At the beginning of heart valve tissue engineering the concept of valve rebuilding included seeding of the scaffold with myofibroblasts and afterwards, coverage with endothelial cell layer. The recipient cells were isolated from the peripheral segment of vein or artery. Usually the endothelial cells are detached through incubation of the vessel lumen with certain concentration of enzyme (ex. Collagenase) for a defined period of time. Myofibroblasts are usually isolated by mincing the vessel into small pieces which are placed in culture flasks. The cells normally migrate onto flask, and reach confluence. The cells are normally expanded up to 3-5 passages and used for subsequent seeding on matrices [4, 37].

Cell sources

Venous cells are generally preferred due to unproblematic access and feasibility of peripheral venous segments harvesting. Cells derived from the wall of the artery express suitable phenotype for tissue engineering of valvular conduits and have been successfully used for bioengineering of functional cardiovascular structures in animals [37].

However, Schnell et al demonstrated that saphenous vein myofibroblasts cultured on biodegradable scaffolds showed excellent in vitro tissue generation. Collagen formation and mechanical properties were superior to aortic tissue derived constructs [38]. Bone marrow derived cells for tissue engineering represent a less invasive source of cells for tissue engineering. Mesenchymal stem cells were isolated non-invasively from the sternum of sheep and seeded on a biodegradable scaffold. After 2 weeks of cultivation in a pulsatile duplicator, the cells expressed marker for mesenchymal stem cells, as well as specific markers of smooth muscle cell lineage including alpha-smooth muscle actin, desmin, and calponin. Mechanical properties of resulted tissue engineered valve were similar to native heart valve leaflets. The authors concluded that bone marrow may be a potential source of cells for tissue engineering trileaflet heart valves, particularly in children with congenital heart disease [39]. Moreover, Hoerstrup et al. investigated the feasibility of human mesenchymal stem cells for tissue engineering and founded that after dynamic culture the cells demonstrated characteristics of myofibroblast differentiation [40].

In 1997, Asahara et al. identified in adult human peripheral blood a small population of CD 34 circulating mononuclear haematopoietic progenitor cells that was capable of providing endothelial characteristics in culture. These cells are normally isolated from mononuclear cell pools of peripheral blood and are selected based on their adherence to fibronectin-coated surfaces and growth in the presence of endothelial growth factors [41].

Haematopoietic progenitor cells were successfully used in tissue engineering of small-diameter neo-vessels [42, 43]. Easy, non-invasive harvesting method of progenitor endothelial cells; their enhanced plasticity in cell culture, make them especially attractive in tissue engineering of heart valves in pediatric population. In 2001 our group started to use the endothelial progenitor cells for seeding decellularized human allograft valves. First clinical implantation of these constructs in 2 children with pulmonary valve failure resulted in normal function, excellent hemodynamic and absence of valve degeneration during 3 years follow-up.

Human umbilical cord cells represent a readily available cell source for tissue engineering without necessitating the sacrifice of intact vascular donor structures. Schmidt et al. reported about construction

of living patches engineered from human umbilical cord derived fibroblasts and endothelial progenitor cells. Endothelial phenotypes of endothelial progenitor cells before seeding were confirmed by Ac-Dil-LDL, CD 31, von-Willebrand-Factor and eNOS staining. Histology of the seeded patches demonstrated layered viable tissue formation in all samples. The cells in the newly formed tissues expressed myofibroblast markers, such as desmin and alpha-smooth muscle actin. The endothelial progenitor cells showed constant endothelial phenotypes (CD 31, vWF), major constituents of extracellular matrix such as collagen and proteoglycans were biochemically detected. Stress - strain properties of the patches showed features of native-analogous tissues. This new cell source may enable the tissue engineering of versatile, living, autologous replacement materials for congenital cardiointerventions [44, 45].

Dynamic repopulation of heart valve scaffolds (bioreactor system)

Several investigations showed previously the superiority of dynamic culture conditions of reseeded heart valves in comparison to static environment. In-vitro application of dynamic mechanical stresses in fluid

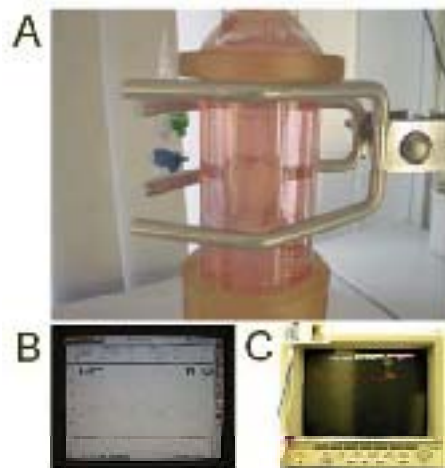


Figure 2. Image of pulsatile dynamic valve bioreactor demonstrated (A) the valve conduit inside the bioreactor system, (B) continuous flow, (C) pressure and temperature monitoring

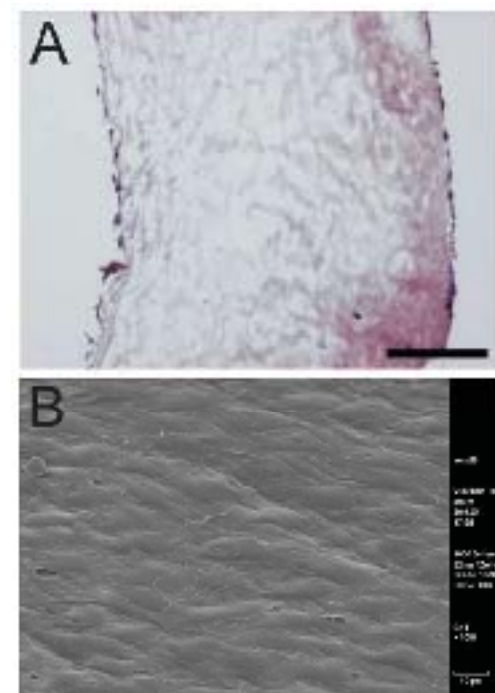


Figure 3. Reseeded valve tissue: (A) H&E Staining; (B) Scanning EM

circulation is achievable by using of bioreactors. Diverse bioreactor systems were currently developed [40, 46, 47, 48]. An ideal bioreactor for heart valve tissue engineering should provide the physiological conditions that are necessary for unrestricted growth and survival of cells and healthy development of tissue. The characteristics of such devices include variable adjustment of flow and pulsation rate, shear stress, frequency, system pressure, stroke rate, temperature, concentration of CO₂, O₂, and pH as well as biochemical content in the circulated culture medium. The constant controlling of these parameters is essential for successful seeding of the autologous cells on 3-dimensional scaffolds. In our laboratory we developed a dynamic bioreactor for tissue engineering of pulmonary heart valves imitating pulmonary hemodynamic (Figure 3). Using this system we were able to reendothelialize decellularized ovine valve scaffolds under conditions simulating physiological environment. The resulted endothelium was resistant to high turbulent pulsatile flow and appeared as complete cell monolayer on both surfaces of the cusps and arterial wall [49].

Conclusions

In the last decade, the concept of tissue engineering has been broadly used in all fields of medicine to create organs and tissue substitutes. These techniques have been increasingly applied to create ideal heart valve prosthesis. Tissue engineered heart valve represents a viable tissue with the ability to grow, which is a strong argument to further evaluate this concept especially for clinical application in pediatric cardiac surgery. Although, heart valve tissue engineering has stepped from the labor bench to operating theatre, many problems remain to be addressed and solved. The issues regarding appropriate cell types, the nature of biological matrix and optimal method of decellularization remain essential for successful clinical application and long-term durability of these valves. Application

of specially designed bioreactors mimicking physiological environment, permanent monitoring of biotechnological processes and continuous adjustment to physiological conditions enables to improve the cardiac valve engineering outcomes.

References

1. Schmidt C.E., Baier J.M., *Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering*. Biomaterials, 2000; 21(22):2215-31.
2. Fuchs J.R., Nasser B.A., Vacanti J.P., *Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction*. Ann Thorac Surg., 2001; 72:577-91.
3. Bader A., Schilling T., Haverich A. et al., *Tissue engineering of heart valves-human endothelial cell seeding of detergent acellularized porcine valves*. Eur J Cardiothorac Surg., 1998; 14:279-84.
4. Steinhoff G., Mertsching H., Haverich A. et al., *Tissue engineering of pulmonary heart valves on allogenic acellular matrix conduits: in vivo restoration of valve tissue*. Circulation, 2000; 102: III50-5.
5. Shinoka T., Breuer C.K., Tanel R.E. et al., *Tissue engineering heart valves: valve leaflet replacement study in a lamb model*. Ann Thorac Surg., 1995; 60(6 Suppl): S513-6.
6. O'Brien M.F., Goldstein S., Walsh S. et al., *The SynerGraft Valve: a new acellular (nongluteraldehyde-fixed) tissue heart valve for autologous recellularization first experimental studies before clinical implantation*. Semin Thorac Cardiovasc Surg., 1999; 11(4 suppl I):194-200.
7. Cebotari S., Mertsching H., Kallenbach K. et al., *Construction of autologous human heart valves based on an acellular allograft matrix*. Circulation, 2002 Sep 24; 106(12 Suppl 1):163-8.
8. Hoerstrup S.P., Kadner A., Breymann C. et al., *Living, autologous pulmonary artery conduits tissue engineered from human umbilical cord cells*. Ann Thorac Surg., 2002; 74(1):46-52; discussion 52.
9. Schoen F.J., Levy R.J., *Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives*. J Biomed Mater Res, 1999; 47(4): 439-65.
10. Sauren A.A., Kuijpers W., van Steenhoven A.A., Veldpaus F.E., *Aortic valve histology and its relation with mechanics-preliminary report*. J Biomech, 1980; 13(2):97-104.
11. Schoen F.J., *Aortic valve structure-function correlations: role of elastic fibers no longer a stretch of the imagination*. J Heart Valve Dis., 1997; 6(1):1-6.
12. Filip D.A., Radu A., Simionescu M., *Interstitial cells of the heart valves possess characteristics similar to smooth muscle cells*. Circ Res., 1986; 59(3): 310-20.
13. Mulholland D.L., Gotlieb A.I., *Cell biology of valvular interstitial cells*. Can J Cardiol., 1996; 12(3):231-6.
14. Schoen F.J., Levy R.J., *Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention*. Ann Thorac Surg., 2005; 79(3):1072-80.
15. Mohler E.R., Chawla M.K., Chang A.W. et al., *Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves*. J Heart Valve Dis., 1999; 8(3):254-60.
16. Schenke-Layland K., Opitz F., Gross M. et al., *Complete dynamic repopulation of decellularized heart valves by application of defined physical signals-an in vitro study*. Cardiovasc Res., 2003; 60(3):497-509.
17. Grauss R.W., Hazekamp M.G., van Vliet S., Gittenberger-de Groot A.C., DeRuiter M.C., *Decellularization of rat aortic valve allografts reduces leaflet destruction and extracellular matrix remodeling*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2003; 126(6):2003-10.
18. Rieder E., Kasimir M.T., Silberhumer G. et al., *Decellularization protocols of porcine heart valves differ importantly in efficiency of cell removal and susceptibility of the matrix to recellularization with human vascular cells*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2004; 127(2):399-405.
19. Nishi C., Nakajima N., Ikada Y., *In vitro evaluation of cytotoxicity of diepoxy compounds used for biomaterial modification*. J Biomed Mater Res., 1995; 29(7):829-34.
20. Augustin C., Damour O., *Pharmacotoxicological applications of an equivalent dermis: three measurements of cytotoxicity*. Cell Biol Toxicol., 1995; 11(3-4): 167-71.

21. Schoen F.J., Levy R.J., *Heart valve bioprostheses: antimineralization*. Eur J Cardiothorac Surg., 1992; 6 Suppl 1: S91-3; discussion S94.
22. Webb C.L., Schoen F.J., Flowers W.E., Alfrey A.C., Horton C., Levy R.J., *Inhibition of mineralization of glutaraldehyde-pretreated bovine pericardium by AlCl₃*. Am J Pathol., 1991; 138(4):971-81.
23. O'Brien M.F., Goldstein S., Walsh S., Black K.S., Elkins R., Clarke D., *The SynerGraft valve: a new acellular (nonglutaraldehyde-fixed) tissue heart valve for autologous recellularization first experimental studies before clinical implantation*. Semin Thorac Cardiovasc Surg., 1999; 11(4 Suppl 1):194-200.
24. Simon P., Kasimir M.T., Seebacher G. et al., *Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT in pediatric patients*. Eur J Cardiothorac Surg., 2003; 23(6):1002-6; discussion, 1006.
25. Rieder E., Seebacher G., Kasimir M.T. et al., *Tissue engineering of heart valves: decellularized porcine and human valve scaffolds differ importantly in residual potential to attract monocytic cells*. Circulation, 2005; 111(21):2792-7.
26. Goncalves A.C., Griffiths L.G., Anthony R.V., Orton E.C., *Decellularization of bovine pericardium for tissue-engineering by targeted removal of xenoantigens*. J Heart Valve Dis., 2005; 14(2):212-7.
27. Mertsching H., Karim N., Haverich A., Bader A.: *Investigations on biological safety and immunologic aspects of chimeric bioartificial vessels in xenotransplantation*. Transplant Proc., 2000; 32(5):1165.
28. Moza A.K., Mertsching H., Herden T., Bader A., Haverich A., *Heart valves from pigs and the porcine endogenous retrovirus: experimental and clinical data to assess the probability of porcine endogenous retrovirus infection in human subjects*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2001; 121(4):697-701.
29. Grande K.J., Kunzelman K.S., David T.E. et al., *Porcine aortic leaflet arrangement may contribute to clinical xenograft failure*. ASAIO J., 1993; 39: 918-22.
30. Elkins R.C., Dawson P.E., Goldstein S. et al., *Decellularized human valve allografts*. Ann Thorac Surg., 2001; 71:S 428-S432.
31. Dohmen P.M., Lembcke A., Hotz H., Kivelitz D., Konertz W.F., *Ross operation with a tissue-engineered heart valve*. Ann Thorac Surg., 2002; 74(5): 1438-42.
32. Bechtel J.F., Gellissen J., Erasmi A.W. et al., *Mid-term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT-reconstruction: comparison of decellularized (SynerGraft) and conventional allografts*. Eur J Cardiothorac Surg., 2005; 27(3):410-5; discussion, 415.
33. da Costa F.D., Dohmen P.M., Duarte D. et al., *Immunological and echocardiographic evaluation of decellularized versus cryopreserved allografts during the Ross operation*. Eur J Cardiothorac Surg., 2005; 27(4): 572-8.
34. Goldstein S., Clarke D.R., O'Brien M.F. et al., *Transpecies heart valve transplant: advanced studies of a bioengineered xeno-autograft*. Ann Thorac Surg., 2000; 70:1962-69.
35. Walluscheck K.P., Steinhoff G., Haverich A., *Endothelial cell seeding of native vascular surfaces*. Eur J Vasc Endovasc Surg., 1996; 11: 290-303.
36. Allaire E., Guettier C., Michel J.B. et al., *Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats*. J Vasc Surg., 1994; 19:446-56.
37. Shinoka T., Ma P.X., Shum-Tim D. et al., *Tissue-engineered heart valves. Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model*. Circulation, 1996; 94(9 Suppl): II164-8.
38. Schnell A.M., Hoerstrup S.P., Zund G. et al., *Optimal cell source for cardiovascular tissue engineering: venous vs. aortic human myofibroblasts*. Thorac Cardiovasc Surg., 2001; 49(4): 221-5.
39. Perry T.E., Kaushal S., Sutherland F.W. et al., *Bone marrow as a cell source for tissue engineering heart valves*. Ann Thorac Surg., 2003; 75(3):761-7; discussion 767.
40. Hoerstrup S.P., Kadner A., Melnitchouk S. et al., *Tissue engineering of functional trileaflet heart valves from human marrow stromal cells*. Circulation, 2002; 106(12 Suppl 1): I143-50.

41. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al., *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science, 1997; 275(5302): 964-7.
42. Kaushal S., Amiel G.E., Guleserian K.J. et al., *Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo*. Nat Med., 2001; 7(9):1035-40.
43. Mertsching H., Walles T., Hofmann M., Schanz J., Knapp W.H., *Engineering of a vascularized scaffold for artificial tissue and organ generation*. Biomaterials, 2005; 26(33): 6610-7.
44. Schmidt D., Mol A., Neuenschwander S. et al., *Living patches engineered from human umbilical cord derived fibroblasts and endothelial progenitor cells*. Eur J Cardiothorac Surg., 2005; 27(5):795-800.
45. Schmidt D., Breymann C., Weber A. et al., *Umbilical cord blood derived endothelial progenitor cells for tissue engineering of vascular grafts*. Ann Thorac Surg., 2004; 78(6):2094-8.
46. Engelmayr G.C., Hildebrand D.K., Sutherland F.W., Mayer J.E., Sacks M.S., *A novel bioreactor for the dynamic flexural stimulation of tissue engineered heart valve biomaterials*. Biomaterials, 2003; 24(14):2523-32.
47. Barron V., Lyons E., Stenson-Cox C., McHugh P.E., Pandit A., *Bioreactors for cardiovascular cell and tissue growth: a review*. Ann Biomed Eng., 2003; 31(9):1017-30.
48. Hildebrand D.K., Wu Z.J., Mayer J.E., Sacks M.S., *Design and hydrodynamic evaluation of a novel pulsatile bioreactor for biologically active heart valves*. Ann Biomed Eng., 2004; 32(8):1039-49.
49. Lichtenberg A., Tudorache I., Cebotari S., Ringes-Lichtenberg S., Höffler K., Haverich A., *Tissue engineering of heart valves based on biological matrix using controlled physiological dynamic environment*. Circulation, 2004; Supplement III: 361.

Abstract

Current publication represents a review on tissue engineering of semilunar heart valves, by using different types of biological scaffolds based on decellularized pulmonary valve tissue. Here we characterize several types of cells and cell sources for reseeding, as well methods of cell cultivation on the matrices under dynamic conditions in specially-designed bioreactor systems.

Rezumat

Lucrarea dată reprezintă o analiză a ingineriei tisulare în crearea valvelor cardiace semilunare, utilizând diferite matrice biologice pe baza țesutului valvei pulmonare decelularizate.

Prezentăm câteva tipuri de celule și surse de celule pentru răsădire, de asemenea și diferite metode de cultivare a celulelor pe matrice în condiții de flux dinamic într-un bioreactor construit special.

DISECȚIA DE AORTĂ: ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT (Secvențe din Ghidul Societății Europene de Cardiologie)

Aureliu Batrînac, dr. în medicină, **Anatol Ciubotaru**, dr.h. în medicină,
IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii

Afecțiunile aortei contribuie simțitor la creșterea mortalității cardiovasculare globale [1,2]. În ultimul deceniu au fost implementate noi metode imagistice - ecocardiografia transesofagiană, imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, computer-tomografia spirală, computer-tomografia cu fascicul de electroni. Aceste tehnici noi imagistice permit a efectua un diagnostic mai corect și mai precoce al afecțiunilor aortice chiar în condiții de urgență, fapt care face posibilă modificarea abordării terapeutice a pacienților, prin diagnosticarea și luarea mai precoce a deciziilor corecte [1,3,14,16].

În pofida acestui progres rapid, încă nu s-a obținut un consens general referitor la strategia de abordare a acestor pacienți [12,15]. Din acest motiv Societatea Europeană de Cardiologie a luat decizia de a formula niște recomandări, care ar permite aplicarea celor mai eficiente strategii de diagnostic și tratament [1].

Procesul de diagnosticare se va baza pe evaluarea clinică și pe utilizarea diverselor tehnici imagistice disponibile, în scopul stabilirii unui diagnostic rapid și corect, evitând riscurile ce decurg din întârzierea formulării acestuia.

Deoarece până în prezent nu sunt încă disponibile date medicale bazate pe dovezi în ceea ce privește testele de diagnostic și procedurile chirurgicale și intervenționale, a fost utilizată o gradare a consensului specialiștilor, care se folosește la elaborarea tuturor protocoalelor clinice. Gradul CI reprezintă consensul tuturor membrilor, gradul CII consensul majorității membrilor, dar fără date suficiente care să susțină această decizie, gradul CIII – absența consensului, date absente/puține care să susțină un punct de vedere [1].

Istoria naturală și prognosticul disecției de aortă

Prevalența disecției de aortă este de 0,5-2,95/100000/an, rata cea mai înaltă fiind înregistrată în Italia (4,04/100000/an). Mortalitatea variază între 3,25 și 3,6/100000/an [1, 2, 12,13].

Datorită mortalității crescute în faza acută a disecției de aortă, rata de supraviețuire în ambele tipuri *A* și *B* (tipurile I-III) este foarte redusă. În urmă cu 40 de ani mortalitatea la 24 de ore era de 21%, la 30 de zile de 92%, iar la un an de 98-99% [3, 12]. Zece ani mai târziu, mortalitatea la 48 de ore continua să fie de 50% sau 1%/oră. Până la 20% dintre decese au survenit înainte ca pacienții să ajungă la spital. Recent, un studiu populațional longitudinal cu urmărire a supraviețuirii pe o perioadă de 27 de ani raportează o incidență a disecției de aortă de 2,95/100000/an și o mortalitate de 68% la 24 de ore sau de 1,4%/oră [22]. Remarcăm faptul că diagnosticul disecției de aortă a fost stabilit pre-autopsie în doar 15% cazuri, cauza cea mai frecventă de deces fiind ruptura aortică în 80% din cazuri [22].

În ultimii 30 de ani se observă un progres important, datorat terapiei medicale și chirurgicale. Grupul European de Studiu Cooperativ a raportat o rată de supraviețuire la 1 an de 52%, 69% și 70% în disecția de aortă tip *A* (tip I, tip II) și, respectiv, tip *B* (tip III); la 2 ani cifrele descresc: 48%, 50% și, respectiv, 60%. Rezultate similare au fost raportate și de alți autori [23, 24], respectiv un prognostic mai bun pentru pacienții cu disecție aortică tipul *B*; supraviețuirea la 1 an a fost de 34% în tipul *A* și de 85% în tipul *B*, fiind corelată cu gradul comunicării, deci cu stresul parietal la nivelul lumenului fals. Cel mai bun prognostic îl are disecția de aortă tip *B* (tip III) noncomunicantă și cea retrogradă, limitată la aorta descendentă (rata de supraviețuire la 2 ani de 80%, respectiv, 86%)[23, 24].

În ultimii 20 de ani nu s-au înregistrat modificări suplimentare ale datelor epidemiologice.

Studiul IRAD (464 de pacienți) a raportat o mortalitate de 27% pentru tipul A de disecție și de 29% pentru tipul B după tratamentul chirurgical și de 53% în tipul A și, respectiv, 9% în tipul B după tratamentul medical [25,27].

Etiologia anevrismului și disecției de aortă

Toate mecanismele (*fig. 1*) care reduc rezistența peretelui aortic, în special al mediei, duc la un stres parietal crescut, care poate induce dilatarea aortei și formarea anevrismului, generând eventual disecția de aortă sau ruptura acesteia.

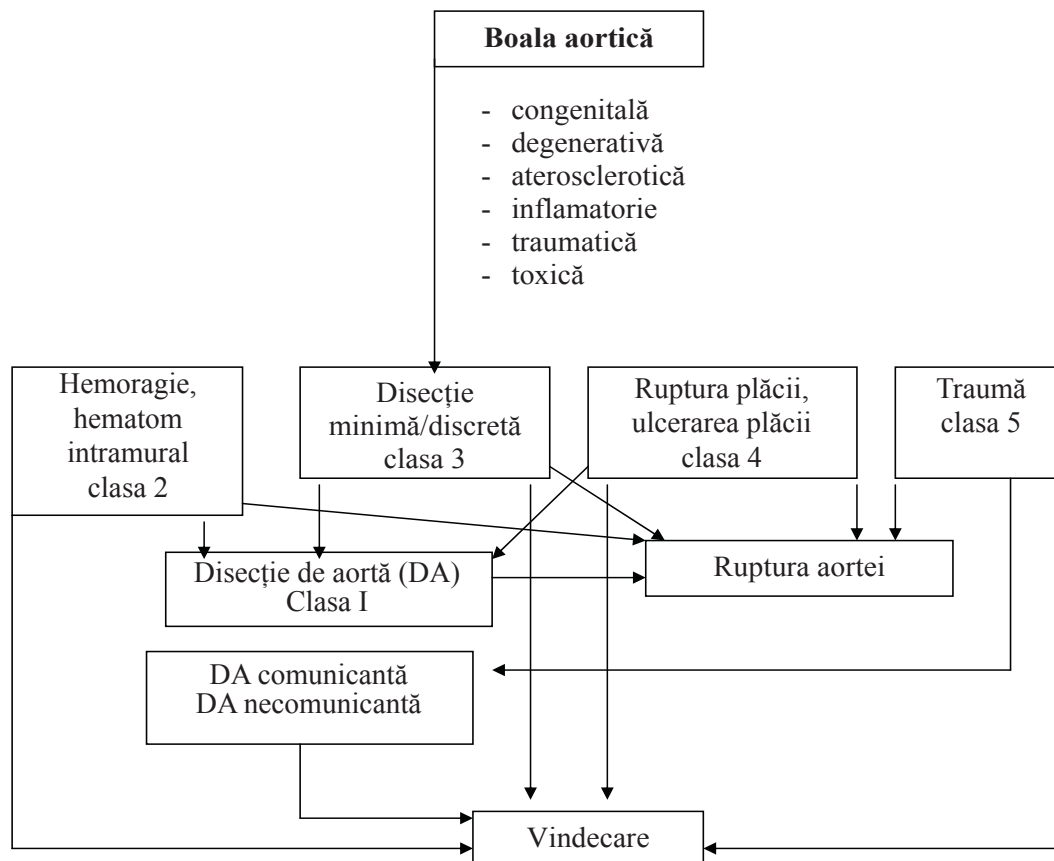


Figura 1. Schema factorilor etiologici în afectarea aortei ce pot determina disecția de aortă cu includerea progresiei și regresiei afecțiunii

Bolile congenitale. În acest grup sunt cuprinse trei afecțiuni congenitale majore: 1) sindromul Marfan; 2) sindromul Ehler-Danlos; 3) ectazia anulo-aortică și alte forme familiare ale anevrismelor și disecțiilor aortei toracice.

Sindromul Marfan reprezintă o variabilitate clinică semnificativă. Cauza principală a apariției sindromului Marfan sunt niște mutații, în particular, ale genei fibrilinei-1 (FBN-1). Pentru identificarea formelor incomplete ale sindromului Marfan sunt utile criteriile genetice [4,6].

Sindromul Ehler-Danlos. Implicarea aortei este tipică sindromului Ehler-Danlos, care reprezintă o afecțiune a țesutului conjunctiv, caracterizată prin hipermobilitate articulară, hiperextensibilitate tegumentară și fragilitate tisulară. Această afecțiune este determinată de către defectele structurale ale lanțului proalfa (III) al colagenului tip III [5].

Ectazia anulo-aortică și disecția aortică familială. Au fost identificate până în prezent cinci mutații ale genei FBN-1, care se prezintă atât prin forme sporadice, cât și familiale de anevrisme și disecții ale aortei toracice [6]. Pot fi implicate, de asemenea, și alte gene. Examenul histologic al peretelui aortic evidențiază pierderea fibrelor elastice, depozite de material asemănător mucopolizaharidelor și anomalii chistice ale mediei, așa cum se întâlnesc în sindromul Marfan. Nu au fost întâlnite anomalii ale colagenului de tipurile I și III sau ale fibrilinei în culturile de fibroblaști. În plus, studiile

imunofluorescente nu au evidențiat leziuni asociate tipic cu sindromul Ehler-Danlos sau Marfan [6].

„Îmbătrânirea” aortei. Riscul de ruptură al anevrismului de aortă pare a fi legat de diametrul aortei. Aceasta face ca hipertensiunea arterială și necroza chistică a mediei să ducă la apariția afecțiunii arteriale. La adult au fost raportate valori normale ale dimensiunilor aortei, pe care le prezentăm în *tabelul 1*.

Rata de expansiune a anevrismului aortei ascendente este de aproximativ $1,3 \pm 1,2$ mm/ ani și a anevrismului abdominal de $3,1 \pm 3,2$ mm/ani [7]. Aceeași constatare a fost făcută și în cazul sindromului Marfan: diametrul aortei ascendente a fost de 7,4 cm (5,6 - 10,0 cm) în cazurile cu disecție de aortă și de 6,9 cm (5,3-9,0 cm) în cazurile fără disecție. Dacă este prezentă disecția de aortă, se estimează o rată de expansiune de 5-20 mm în 3 ani. Rata este de 1 mm/an pentru disecțiile noncomunicante și de 2-3 mm/ani pentru disecțiile comunicante [8].

Tabelul 1

Valori normale ale dimensiunilor aortei

Diametrul inelului aortei		
Bărbați	$2,6 \pm 0,3$ cm	ETT
Femei	$2,3 \pm 0,2$ cm	ETT
Sinusul Valsava		
Bărbați	$3,4 \pm 0,3$ cm	ETT
Femei	$3,0 \pm 0,3$ cm	ETT
Rădăcina aortei	$< 3,7$ cm	ETT
Aorta ascendentă proximal		
Bărbați	$2,9 \pm 0,3$ cm	ETT
Femei	$2,6 \pm 0,3$ cm	ETT
Aorta ascendentă	$1,4 - 2,1$ cm. m ²	ETT
	$< 3,8$ cm (2,5 - 3,8)	CT
	$< 3,7$ cm	ETT
Aorta descendentă	$1,0 - 1,6$ cm. m ²	ETT
	$< 2,8$ cm (1,7 - 2,8)	CT
Grosimea parietală		
Peretele aortic	< 4 mm	CT
	< 3 mm	Angiografie
	< 4 mm	ETT

ETT – Ecocardiografia transtoracică.

CT – Tomografia computerizată.

Ateroscleroza este cauza principală a anevrismului aortic. Ea duce la îngroșarea importantă a intimei, care prezintă o fibroză masivă cu calcificări, precum și la creșterea cantității de acizi grași extracelulari. Integritatea acestui strat poate fi alterată prin degradarea matricei extracelulare de către histiocite. Modificările degenerative evoluează prin reducerea celularității și hialinizarea fibrelor de colagen. Ambele mecanisme pot determina ruptura intimei, care se produce cel mai frecvent la nivelul marginilor plăcii de aterom.

Principalul factor de risc pentru formarea anevrismelor de etiologie aterosclerotică este hipertensiunea arterială, care este întâlnită la 85% cazuri de ruptură și la 52% cazuri fără ruptură anevrismelor. Factorii de risc, de exemplu, tabagismul și hipercolesterolemia, sunt asociați, de asemenea, cu o creștere a incidenței anevrismelor aortice. Totuși 60% dintre pacienți prezintă valori nu prea înalte ale colesterolului [1,2].

Traumatismul. 15-20% dintre decese survin prin traumatisme aortice în condițiile accidentelor de circulație, datorate excesului de viteză. Aproximativ 95% dintre leziuni survin la nivelul zonei de stres parietal înalt, respectiv în zona istmului aortei, și doar 5% la nivelul aortei ascendente.

Afecțiunile inflamatorii pot să distrugă media peretelui arterial și să ducă la scăderea rezistenței peretelui aortic, declanșând expansiunea și producând creșterea stresului parietal. Aortita supura-

tivă bacteriană sau fungică se întâlnește rar. Ea poate produce distrucția focală a peretelui vascular cu formarea consecutivă a anevrismului și/sau ruptură.

Afecțiunile autoimune ale aortei pot afecta sever “*vasa vasorum*” și reduce aportul sangvin la nivelul mediei.

Clasificarea disecției de aortă

Deoarece prognosticul este deosebit în funcție de momentul debutului și de localizarea disecției de aortă, s-au încercat mai multe clasificări [1,10,11].

Clasificarea în funcție de vechimea disecției :

1. Disecție de aortă acută: în primele 14 zile de la debut.
2. Disecție de aortă cronică: după 14 zile sau dacă este descoperită ocazional.

Clasificări anatomice:

Clasificarea Stanford:

Tipul A – disecția aortei ascendente și descendente.

Tipul B – disecția aortei descendente.

Clasificarea De Bakey:

Tipul I – disecția întregii aorte (implică aorta în totalitate – poarta de intrare la nivelul aortei ascendente și cu extensie distală, cel puțin până la nivelul crosei).

Tipul II – disecția aortei ascendente.

Tipul III – disecția aortei descendente.

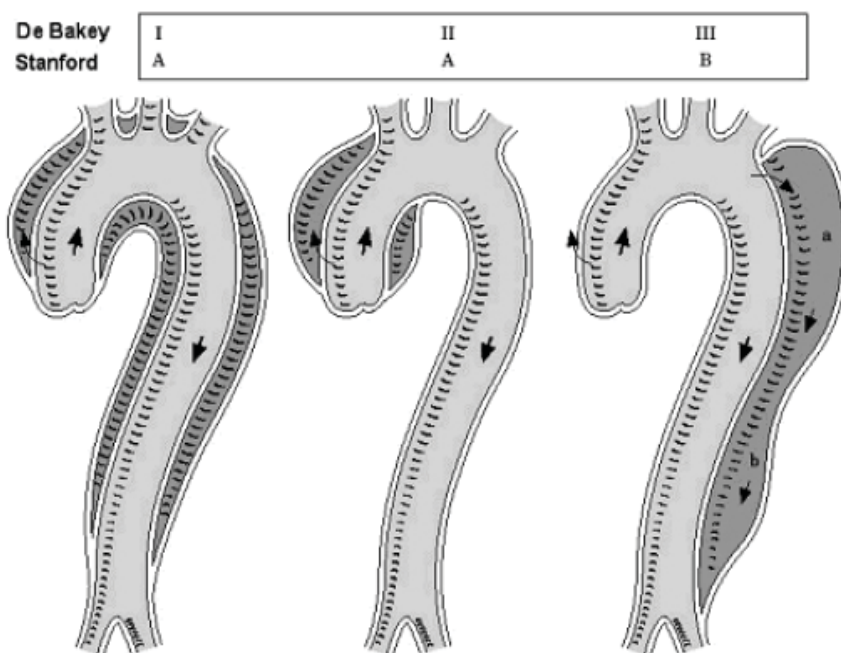


Figura 2. Reprezentarea schematică a disecției de aortă

Noile studii efectuate demonstrează faptul că hemoragia intramurală, hematumul intramural și ulcerările aortice pot fi semne ale evoluției disecției sau subtipuri ale disecției. Ca urmare a acestora a fost propusă o nouă clasificare (fig. 3) [1]:

Clasa 1: disecția de aortă clasică cu fald intimal între lumenul adevărat și cel fals.

Clasa 2: ruptura mediei cu formarea hematumului/ hemoragiei intramurale.

Clasa 3: disecția discretă/minimă fără hematom cu bombare excentrică la nivelul rupturii.

Clasa 4: ruptura plăcii care duce la ulcerarea aortică, ulcer aterosclerotic penetrant cu hematom circumscris, de obicei subadventiceal.

Clasa 5: disecția traumatică și/sau iatrogenă.

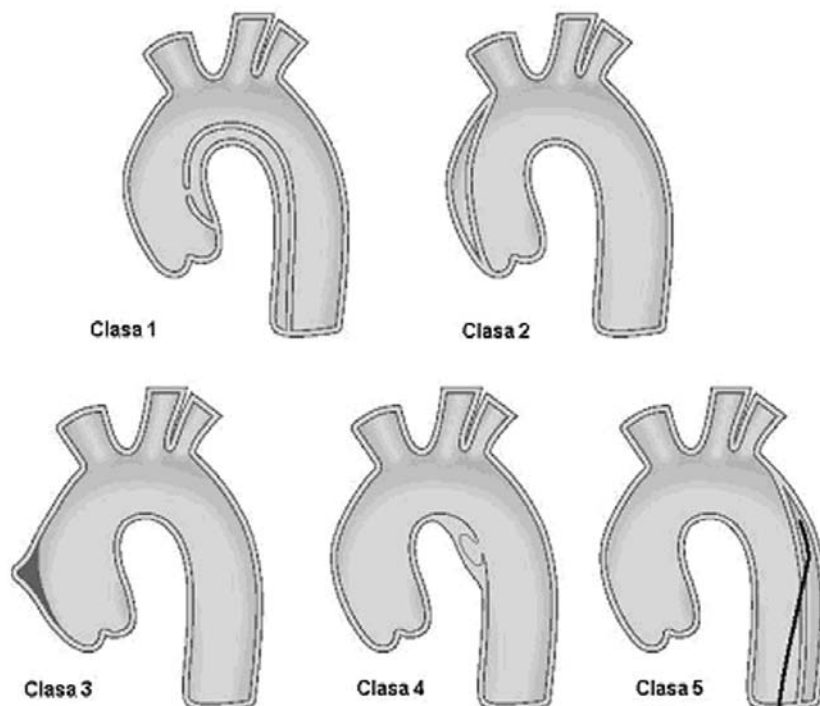


Figura 3. Clasificarea în clasele 1-5 ale disecției de aortă

În funcție de prezența sau absența fluxului prin lumenul fals sau a breșelor în fald intimal, se pot distinge două tipuri de disecție de aortă:

- comunicantă;
- necomunicantă.

Comunicarea este prezentă atunci când în lumenul fals se decelează flux anterograd, retrograd sau tardiv. În disecțiile comunicante acute faldul intimal poate prezenta mișcări ample în cursul ciclului cardiac. Aceste mișcări, precum și fluxul, sunt reduse sau absente când nu există comunicare. În funcție de gradul comunicării, poate fi observată și formarea de trombi.

Evaluare clinică

Tabloul clinic

Scopul principal în abordarea disecției aortice este suspectarea clinică a acesteia cu stabilirea diagnosticului cât mai precoce posibil.

Simptome

La ora actuală, tabloul tipic al pacientului, care se prezintă la serviciul de urgențe cu disecție aortică, este un bărbat cu vârsta în jur de 60 de ani, cu istoric de hipertensiune arterială, care acuză o durere toracică cu debut brusc. Pacienții, care se prezintă în camera de urgențe cu o disecție acută de aortă, în 90% cazuri au manifestări clinice (tab. 2).

Tabelul 2

Disecția aortică – simptome comune la debut

Durere
- doar durere
- durere cu sincopă
- durere cu semne de insuficiență cardiacă congestivă
Durere cu accident vascular cerebral (stroke)
Insuficiență cardiacă congestivă fără durere
Accident vascular cerebral fără durere
Radiografie toracică anormală fără durere
Absența pulsului fără durere

Durerea brusc instalată, cu intensitate maximă de la debut, este una dintre principalele manifestări ale disecției de aortă. O dată cu extensia procesului de disecție, durerea poate să-și modifice localizarea. Durerea este descrisă mai frecvent ca fiind „ascuțită” decât sfâșietoare, „îngrozitoare” sau „lovitură de pumnal”. Aceasta, spre deosebire de durerea asociată cu infarctul miocardic acut, care începe mai lent și progresează în intensitate în timp, este, de obicei, mai apăsătoare și mai estompată. În disecțiile proximale durerea este localizată, de obicei, retrosternal, pe când disecțiile distale sunt caracterizate prin durere interscapulară sau dorsală. Hipertensiunea arterială este asociată, de regulă, cu disecția distală de aortă [9,12,13].

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii:

- Sindrom coronarian acut cu/și fără supradenivelare ST.
- Regurgitare aortică fără disecție.
- Anevrism aortic fără disecție.
- Durere musculoscheletală.
- Pericardită.
- Tumoră mediastinală.
- Pleurezie.
- Embolie pulmonară.
- Colecistită.
- Embolie aterosclerotică sau colesterolică.

Pot exista, de asemenea, și situații mai puțin comune, așa ca lipsa durerilor toracice, aceasta indicând, de regulă, la o disecție aortică cronică. Până la 20% din pacienții cu disecție acută de aortă se pot prezenta cu sincopă fără istoric de durere tipică sau manifestări neurologice. Insuficiența cardiacă succede durerii și poate deveni simptomul principal, fiind, de obicei, corelată cu severitatea insuficienței aortice. Tamponada cardiacă poate duce la hipotensiune și sincopă. Sincopa poate apare ca urmare a durerii severe, obstrucției vaselor cerebrale sau a activării baroreceptorilor aortici. Manifestările cerebrovasculare și ischemia unui membru (însoțită de deficit de puls) sunt produse de obliterare a vasului colateral prin includerea originii vasului în disecție sau obliterarea lumenului adevărat prin dilatarea lumenului fals. Paraplegia se dezvoltă brusc, deoarece arterele intercostale sunt izolate de lumenul aortic prin procesul de disecție.

Când disecția este secundară, în urma unor manevre traumatiche, chiar și iatrogene, circumstanțele, mai mult decât simptomele, trebuie să atragă atenția asupra posibilității unei disecții de aortă.

Examenul fizic

Examenul fizic poate furniza semne importante despre prezența și originea disecției aortice. Deficitul de puls a fost înregistrat la 50% dintre pacienții cu vârsta de 70 de ani, la care a avut loc o disecție aortică proximală, pe când la pacienții cu disecție aortică acută acesta a fost întâlnit la mai puțin de 20% din cazuri. Deficitele neurologice (pierderea cunoștinței, pareza ischemică) s-au înregistrat până la 40% din pacienții cu disecție aortică proximală.

În cazuri rare pot fi întâlnite așa simptome ca: paralizia corzilor vocale (cauzată de compresia nervului laringeu recurent), hemoptizie sau hematemeză (datorită hemoragiei în arborele bronșic sau perforației în esofag), sindrom de venă cavă superioară, obstrucția căilor respiratorii superioare prin compresie, sindrom Horner (din cauza compresiei ganglionului simpatic cervical superior), semne sugestive de embolie pulmonară (dacă extravazarea sângelui din lumenul fals în adventicea comună a aortei ascendente și arterei pulmonare duce la o compresiune severă a arterei pulmonare) sau semne de ischemie mezenterică ori renală [9,11,25].

Dacă bifurcația iliacă este complet obstruată, va apare sindromul Leriche, cu absența pulsului la ambele membre inferioare, care, de obicei, este nedureros.

La aproximativ jumătate din pacienții cu disecție proximală este prezent un suflu diastolic de regurgitare aortică.

Semnele implicării pericardului, cum ar fi prezența frecăturii pericardice, distensia venelor ju-

gulare sau a pulsului paradoxal, trebuie să alerteze medicul și impun intervenție chirurgicală de urgență.

Pleurezia poate fi cauzată de ruptura aortei în spațiul pleural, mai frecvent pe partea stângă. Dacă la puncția pleurală se extrage sânge, atunci se impune intervenția chirurgicală de urgență. Totuși uneori un revărsat lichidian pleural poate fi doar expresia unei reacții inflamatorii exsudative din partea aortei disecate și nu necesită alt tratament.

Până la 30% din pacienții diagnosticați cu disecție de aortă au fost inițial suspecți ca având alte afecțiuni, precum sindromul coronarian acut, anevrism nondisecant, embolie pulmonară, stenoză aortică [3,19].

În sfârșit, diagnosticul de disecție aortică acută trebuie de suspectat și luat în considerare întotdeauna la pacienții, care prezintă sincope neexplicate, accident vascular cerebral, episoade acute de insuficiență cardiacă cronică și ischemie acută a extremităților sau viscerelor, chiar și atunci când durerea toracică tipică disecției aortice nu este simptomul principal. La acești pacienți trebuie utilizată cât mai repede posibil o metodă imagistică de diagnosticare, pentru infirmarea sau confirmarea prezenței disecției [11].

Metodele necesare diagnosticului

Obiectivele diagnosticului instrumental sunt următoarele [14]:

- Confirmarea diagnosticului.
- Clasificarea disecției/delimitarea extensiei acesteia.
- Diferențierea lumenului adevărat de cel fals.
- Localizarea rupturii intinale.
- Diferențierea disecțiilor comunicante și noncomunicante.
- Evaluarea implicării ramurilor aortice.
- Detectarea regurgitării aortice.
- Detectarea extravazării (hematom periaortic sau mediastinal, efuziuni pleurale sau pericardice).

Precizarea diagnosticului se face prin următoarele metode [15,16,17]:

1. *Ecocardiografia transtoracică (ETT) și ecocardiografia transesofagiană (ETE)*. ETT și ETE sunt examene de înaltă acuratețe în disecția acută de aortă, utile în luarea deciziei terapeutice de urgență, sau chiar intraoperator, cu condiția cunoașterii posibilelor capcane. Rezoluția înaltă a acestor tehnici permite și diagnosticarea hematoamelor intramurale, a ulcerărilor plăcilor de aterom, precum și a leziunilor traumatice ale aortei. Pentru o mai bună rezoluție spațială, pot fi utilizate tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) [18].

2. *Tomografia computerizată (CT)*. CT este cea mai frecvent folosită metodă diagnostică la pacienții cu disecție de aortă. Sensibilitatea acesteia depășește 90%, iar specificitatea 85%. Ea permite evaluarea extensiei și localizării disecției de aortă, a implicării colateralelor și a indicatorilor de gravitate, având în schimb o utilitate redusă în diagnosticul regurgitării aortice, detectarea și localizarea rupturilor intinale și a disecțiilor de aortă minime (clasa 3).

3. *Rezonanța magnetică nucleară (RMN)*. Dintre toate tehnicile imagistice, RMN are cea mai înaltă precizie, sensibilitate și specificitate (aproape 100%) în detecția tuturor formelor de disecție de aortă (clasele 1, 2, 4 și 5), cu excepția celei de clasa 3. Posibilitatea de a apela la această metodă este limitată, în special în urgență, tehnica fiind cel mai des utilizată la pacienții stabili hemodinamic și în urmărirea disecției cronice de aortă. RMN permite vizualizarea în condiții excelente a localizării rupturii, a regurgitării aortice, a extensiei la colaterale și a complicațiilor.

4. *Aortografia*. Aortografia este deosebit de valoroasă pentru diagnosticul disecției aortice clasice, fiind tehnica standard pentru ghidarea intervențiilor în disecția de aortă, dar are și unele limitări în anumite subtipuri de disecții, așa ca disecția aortică noncomunicantă, hematumul intramural, apariția hemoragiilor (clasa 2) sau în cazul rupturii plăcilor (clasa 4) (tab.3).

Diagnosticul imagistic în disecția acută de aortă

<i>Recomandări</i>	<i>I</i>	<i>Ila</i>	<i>Ilb</i>	<i>III</i>	<i>Nivelul de evidență</i>
1. Ecografia transtoracică urmată de ecografia transesofagiană	1				C
2. Tomografia computerizată	1				C
• dacă este crucială detecția rupturilor			1		C
3. Angiografia de contrast					
• pentru definirea anatomică a cauzei hipoperfuziei viscerale și pentru ghidarea intervenției percutane	1				C
• la pacienții stabili hemodinamic		1			C
• coronarografie preoperatorie de rutină				1	C
• la pacienții instabili hemodinamic			1		C
4. RMN		1			C
• la pacienții instabili hemodinamic				1	C
5. Ecografia intravasculară		1			C
• pentru ghidarea intervențiilor percutane			1		C

În tabelul 4 sunt prezentate valorile diagnostice ale diverselor tehnici imagistice în disecția de aortă.

Tabelul 4

Comparație între valoarea diagnostică a diverselor tehnici imagistice în disecția de aortă

	<i>ETT/ETE</i>	<i>CT</i>	<i>RMN</i>	<i>Angiografie</i>
Sensibilitate	++	++	+++	++
Specificitate	+++	++	+++	++
Clasificare	++	++	++	+
Localizarea fisurii	+++	-	++	+
Insuficiența aortică	+++	-	++	++
Pericardită lichidiană	+++	++	++	-
Hematom mediastinal	++	+++	+++	-
Implicarea ramurilor colaterale	+	++	++	+++
Implicarea arterelor coronare	++	-	+	+++
Expunerea la raze X	-	++	-	+++
Confortul pacientului	+	++	+	+
Studii de supraveghere	++	++	+++	-
Disponibilitate intraoperatorie	+++	-	-	(+)

Decizia utilizării unei metode imagistice depinde de doi factori:

- Disponibilitatea în urgență.
- Experiența personalului din camera de urgență și din imagistică.

Așa cum este consemnat în Registrul internațional al disecției de aortă [13,28], tomografia computerizată (CT) a fost aleasă ca prima metodă imagistică în 61% din cazuri, ecocardiografia transtoracică (ETT) și ecocardiografia transesofagiană (ETE) în 33%, rezonanța magnetică nucleară (RMN) în 2% și angiografia în 4% din cazuri. Ca tehnici ulterioare, au fost utilizate în 56% din cazuri ETT/ETE, în 18% CT, în 9% RMN și în 17% angiografia. În consecință, pentru diagnosticul disecției de aortă au fost utilizate în medie 1,8 metode. În cazurile în care au fost alese trei metode, CT a fost folosit în 40%, RMN în 30% și angiografia în 21% din cazuri.

Diagnosticul imagistic, pe lângă sarcina principală de confirmare a diagnosticului, mai are și scopul de a furniza informație necesară pentru diferențierea lumenului fals de cel adevărat, moment important în alegerea tehnicii și tacticii chirurgicale (tab.5).

Disecția de aortă: diferențe între lumenul adevărat și lumenul fals

	<i>Lumen adevărat</i>	<i>Lumen fals</i>
Mărime	adevărat < fals	cel mai frecvent lumen fals > lumen adevărat
Pulsatilitate	expansiune sistolică	compresie sistolică
Direcția fluxului	flux sistolic anterograd	flux sistolic anterograd redus sau absent/ flux retrograd
Localizare în conturul aortic	în interiorul conturului	în exteriorul conturului
Semne de flux scăzut	rar	în afara conturului frecvent; funcție de gradul comunicării
Trombus	rar	în afara conturului frecvent; funcție de gradul comunicării

Indicatori ai urgenței. Din punct de vedere clinic, disecția de aortă se prezintă cel mai frecvent ca un proces constituit din două etape. Prima etapă constă din apariția durerii severe și dispariția pulsului, după care sângerarea se oprește. A doua etapă are loc atunci când presiunea intraaortică depășește limita critică și se produce ruptura, fie în pericard (cu tamponadă cardiacă), fie în spațiul pleural sau mediastin. Extravazarea de fluid în pericard, spațiul pleural sau/și mediastin este un indicator de gravitate, fiind frecventă în cazurile de moarte subită prin disecție de aortă. Vizualizarea unei separări a epicardului de pericard indică asupra existenței revărsatului pericardic. Prin ecocardiografie se pot decela efuziuni pericardice de numai 30 ml, dar și examenele CT și RMN sunt metode sensibile de diagnostic. Prezența de fluid în jurul aortei este un semn de penetrație, care poate evolua spre ruptură și care se asociază deseori cu hemoragie intramurală. Revărsatul pleural poate fi detectat prin ecocardiografie, CT sau RMN, de obicei, apare în pleura stângă [14,25].

Tratamentul

Pacienții cu disecție aortică acută sunt aduși, de obicei, în secțiile de urgență ale spitalelor raionale, unde nu toate metodele descrise anterior sunt disponibile. Dacă este suspectată disecția de aortă, pacienții trebuie transferați la un centru cu posibilități intervenționale și chirurgicale.

Etapile abordării inițiale la pacienții cu suspiciune de disecție aortică sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Abordare inițială la pacienții cu suspiciune de disecție aortică

<i>Recomandări</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>Nivelul de evidență</i>
1. Anamneza detaliată și examen fizic complet (de câte ori este posibil)	1			C
2. Linie intravenoasă, analize de sânge (CK, TnT(i), mioglobina, D-dimeri hematocrit, LDH)	1			C
3. ECG, evidențierea ischemiei	1			C
4. Monitorizarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale	1			C
5. Calmarea durerii (sulfat de morfină)	1			C
6. Scăderea tensiunii arteriale sistolice utilizând beta-blocante (i.v. propranolol, metoprolol, esmolol sau labetalol)	1			C
7. Transfer în unitatea de terapie intensivă	1			C
8. Vasodilatatoare în plus la pacienții cu hipertensiune severă (i.v. nitroprusiat de sodiu titrând TA între 100-120 mmHg)	1			C

9. La pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive, scăderea TA cu blocante ale canalelor de calciu		1		C
10. Explorări imagistice la pacienții cu semne ECG ischemie înainte de tromboliză dacă patologia aortică este suspectată		1		C
11. Radiografie toracică			1	C

Inițierea tratamentului

În timp ce este pregătit pentru investigațiile adecvate și pentru intervenția chirurgicală, pacientul trebuie transferat într-o unitate de terapie intensivă pentru monitorizarea corespunzătoare. Umplerea volemică poate avea o importanță deosebită în cazurile cu deteriorare hemodinamică, medicamentele fiind perfuzate printr-o linie venoasă separată.

La pacientul instabil, monitorizarea invazivă a presiunii sangvine trebuie realizată prin plasa-rea unei linii arteriale în artera radială dreaptă. Dacă este suspectată implicarea trunchiului brahioce-falic drept (rareori întâlnită în practică), linia arterială trebuie plasată pe partea stângă. Este necesar de exclus hipotensiunea falsă, cauzată de obstrucția unui ram al arcului aortic. De aceea este important a măsura presiunile la ambele mâini [21].

Se impun controlul durerii și reducerea tensiunii arteriale sistolice la valori între 100 și 120 mm Hg. Cel mai indicat drog pentru calmarea durerii este *sulfatul de morfină*.

Betablocantele reprezintă clasa de medicamente cea mai indicată, reducând forța de ejeecție a ventriculului stâng (dP/dt), care continuă să acționeze asupra peretelui arterial. Se folosesc beta-blocantele cu administrare intravenoasă, precum *propranololul* (0,05 – 0,15 mg/ kg/ corp la fiecare 4-6 ore) sau *esmololul* (administrat cu doză de încărcare de 0,5 mg/kg/ corp în 2–5 min., urmată de perfuzie cu 0,1-0.2 mg/kg/ min). Poate fi utilizat, de asemenea, *labetalolul*, medicament ce blochează ambii alpha- și betaadreno-receptori [21,23].

Nu există date care să susțină utilizarea antagoniștilor de calciu la acești pacienți, dar medica-mente precum *verapamilul*, *diltiazemul* sau *nifedipina* pot fi utilizate pentru a reduce tensiunea arte-rială, în special la pacienții cu astm bronșic.

Pentru formele mai severe de hipertensiune se poate asocia *nitroprusiat de sodiu*. Doza inițială este de 0,25 g/kg/min. Tensiunea arterială sistolică se va menține la valori între 100 și 120mmHg. Scăderea tensiunii arteriale sistolice trebuie ajustată dacă apar oligurie sau simptome neurologice. La pacienții cu tensiune arterială normală sau chiar scăzută la internare, trebuie exclusă posibilitatea de-pleției de volum secundară sechestrării sângelui în lumenul fals sau în spațiul pleural și pericardic.

Pacienții cu instabilitate hemodinamică importantă (*tab. 7*) trebuie să fie intubați și ventilați fără întârziere.

Tabelul 7

Abordarea pacientului instabil hemodinamic cu suspiciune de disecție aortică

<i>Recomandări</i>	<i>Clasa I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>Nivelul de evidență</i>
1. Instabilitate hemodinamică severă: intubație și ventilație	1			C
2. Ecocardiografie transesofagiană ca unica procedură de diagnostic până la intervenția chirurgicală		1		
3. Intervenție chirurgicală la pacienții cu tamponadă evidențiată prin ecocardiografie transesofagiană		1		C
4. Pericardiocenteză (scăderea presiunii intrapericardice – sângerări recurente)			1	C

Tratamentul chirurgical

Scopul oricărei intervenții chirurgicale în tipul A (I, II) de disecție aortică este prevenirea rup-turii aortice sau a apariției sufuziunii pericardice, care duce la tamponadă cardiacă. Sunt de primă importanță, de asemenea, corecția insuficienței aortice și evitarea ischemiei miocardice. Se realizea-

ză implantarea unei grefe compuse în aorta ascendentă cu/sau fără reimplantarea arterelor coronare [9,19,20,26]. Există o mare variabilitate de tehnici chirurgicale (*tab.8*).

Tabelul 8

Terapia chirurgicală în tipul A (tip I și II) de disecție acută de aortă

<i>Recomandări</i>	<i>Clasa I</i>	<i>IIa</i>	<i>IIb</i>	<i>III</i>	<i>Nivelul de evidență</i>
1. Intervenție chirurgicală de urgență pentru a evita ruptura aortei/tamponada	1				C
2. Intervenție care păstrează valvele-grefă tubulară dacă rădăcina aortică are calibrul normal și nu există modificări patologice ale cuspidelor	1				C
3. Înlocuirea aortei și a valvei aortice (grefă composit) dacă aorta proximală este ectaziată și/sau sunt modificări patologice ale valvei/peretelui aortic	1				C
4. Operații ce păstrează valvele cu remodelarea rădăcinii aortice pentru valve anormale		1			C
5. Păstrarea valvelor și remodelarea rădăcinii aortice la pacienții cu sindrom Marfan		1			C

Alegerea tehnicii chirurgicale de reconstrucție optime se face în funcție de starea rădăcinii aortice. În absența dilatării rădăcinii este suficientă reunirea tunicilor disecate ale peretelui aortic și anastomozarea lor cu o proteză tubulară la nivelul aortei ascendente. În funcție de poziția lor față de linia de sutură valvulară, urgențele coronariene pot fi anastomozate direct la proteza aortică sau după excizia lor prealabilă în butonieră [20,26].

În disecția de aortă tip *B* (tip III) prevenirea rupturii aortice este scopul principal (*tab.9*). Indicația intervenției chirurgicale în disecția aortică de tip *B* (tip III) este limitată la următoarele situații [28]:

- durere toracică persistentă, recurentă;
- expansiunea aortică;
- hematom periaortic;
- hematom mediastinal.

Tratamentul chirurgical atât al disecțiilor acute, cât și cronice de aortă descendentă include înlocuirea porțiunilor afectate cu o grefă tubulară de lungime și calibrul potrivite.

Tabelul 9

Terapia chirurgicală în tipul B (tip III) de disecție acută de aortă

<i>Recomandări</i>	<i>Clasa I</i>	<i>IIa</i>	<i>IIb</i>	<i>III</i>	<i>Nivelul de evidență</i>
1. Terapie medicală	1				C
2. Înlocuire chirurgicală a aortei dacă există durere persistentă și recurentă, expansiune precoce, complicații ischemice periferice, ruptură	1				C
3. Fenestrare chirurgicală sau endovasculară și stenting dacă persistă ischemia mezenterică, renală sau a membrilor ori dificultele neurologice		1			C

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical și intervențional în disecțiile cronice de aortă sunt prezentate în *tabelul 10*.

Tratamentul disecției cronice de aortă

<i>Recomandări</i>	<i>Clasa I</i>	<i>IIa</i>	<i>IIb</i>	<i>III</i>	<i>Nivelul de evidență</i>
Disecția de aortă tip <i>A</i> (tip I,II)					
1. Tratament chirurgical similar recomandărilor pentru anevrismul nondisecant indicat în cazul existenței simptomatologiei sau a regurgitării aortice ori a unui diametru aortic > (5-) 6 cm.	1				C
Disecția de aortă tip <i>B</i> (tip III);					
1. Tratament chirurgical similar recomandărilor pentru anevrismul nondisecant indicat în cazul existenței simptomatologiei sau a dilatării progresive a aortei ≈ 6,0 cm.	1				C
2. Stentare dacă există indicație chirurgicală și condiții anatomice favorabile		1			C

Urmărirea pacienților cu disecție de aortă

Vindecarea spontană a disecției de aortă în cursul tratamentului medical este posibilă, dar în cazuri rare, cu dispariția lumenului fals și îngroșarea peretelui vascular circumferențial. Această îngroșare a peretelui vascular ca semn de vindecare a fost semnalată în Studiul Cooperativ European la doar 4% dintre pacienți, majoritatea prezentând disecții de tip *A* (tip II) și de tip *B* (tip III) [15,25,27].

Aproximativ 25% dintre pacienții operați pentru disecție de aortă pe parcursul vieții au nefericirea de a mai suporta o altă disecție, de obicei, în altă porțiune a aortei. Din aceste considerente este necesară supravegherea lor pe tot parcursul vieții pentru a urmări dimensiunile aortei și eventual a indica tratamentul chirurgical planificat la dimensiuni avansate ale diametrului aortei pentru prevenirea disecției și/sau rupturii.

Rata reintervențiilor la 5 ani după intervenția inițială este de aproximativ 10% pentru ambele tipuri de disecție (tipul I și II), ajungând până la 40% la 10 ani; riscul crește la pacienții cu sindromul Marfan [12,26].

Ritmul de urmărire periodică a pacienților cu disecție de aortă cuprinde investigații la 1, 3, 6 și 12 luni după evenimentul acut, urmate de examinări anuale. Parametrii esențiali de cuantificare sunt diametrul aortei și semnele de transformare anevrismală; de asemenea, trebuie detectate hemoragiile la nivelul anastomozelor cu ajutorul EcoCG și/sau tomografiei computerizate.

În opinia mai multor autori, explorarea de elecție pentru urmărirea pacienților cu disecție acută de aortă, tratată medical sau chirurgical, este imagistica prin rezonanță magnetică (RMN).

Urmărire atentă necesită pacienții din grupul de risc pentru dezvoltarea disecției de aortă, dar, mai cu seamă, cei cu maladii congenitale (*tab. 11*)

Tabelul 11

Prevenția disecției de aortă în maladiile congenitale (sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, ectazia anuloaortică)

<i>Recomandări</i>	<i>Clasa I</i>	<i>IIa</i>	<i>IIb</i>	<i>III</i>	<i>Nivelul de evidență</i>
1. Tratament cronic cu betablocante	1				C
2. Explorare imagistică periodică a aortei	1				C
3. Înlocuire profilactică a rădăcinii aortei înainte ca diametrul său să depășească 5,0 cm. la pacienții cu antecedente familiale de disecție		1			C
4. Înlocuire profilactică a rădăcinii aortei înainte ca diametrul său să depășească 5,5 cm.		1			C
5. Limitarea moderată a activității fizice	1				C

Urmărirea pacientului cu disecție de aortă de către medicii specialiști (cardiologi, chirurghi cardiovasculari) include determinarea:

- semnelor de dilatare aortică;
- formării anevrismelor;
- semnelor de fisurare la nivelul anastomozelor sau al stenturilor;
- hipoperfuziei.

Cel mai important este controlul optim al presiunii arteriale la valori sub 135/80 mmHg. După externare se recomandă urmărirea periodică a pacientului la 1, 3, 6 și 12 luni, ulterior anual. Explorarea imagistică de elecție este rezonanța magnetică nucleară, opțiunile următoare fiind tomografia computerizată și ecocardiografia transesofagiană.

Bibliografie selectivă

1. Erbel R., F. Alfonso, C. Boileau, O. Dirsch et. al., *Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology*. European Heart Journal, 2001; 22: 1642-1681.
2. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D., *On behalf of the Task Force, Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics Europe*. Eur. Heart. J., 1997; 18:1231-48.
3. Erbel R., Oelert H., Meyer J. et al., *Influence of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography*. Circulation, 1993; 87:1604-15.
4. De Paepe A., Devereux R., Dietz H., Hennekam R. et al., *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome*. Am J Med Genet, 1996; 62:417-26.
5. Biddinger A., Rocklin M., Coselli J., Milewicz D.M., *Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study*. J Vasc Surg, 1997; 25:506-11.
6. Furthmayr H., Francke U., *Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan syndrome and other fibrillinopathies: new insights*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1997; 9:191-205.
7. Masuda Y., Takanashi K., Takasu J. et al., *Expansion rate of thoracic aortic aneurysms and influencing factors*. Chest, 1992; 102:461-6.
8. Sueotsch G., Jenni R., von Segesser L., Turina M., *Predictability of aortic dissection as a function of aortic diameter*. Eur. Heart. J., 1991; 12:1247-56.
9. Crawford E.S., Svensson L.G., Coselli J.S. et al., *Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989; 98: 659-74; discussion 673-4.
10. Nienaber C.A., von Kodolitsch Y., Petersen B. et al., *Intramural hemorrhage of the thoracic aorta. Diagnostic and therapeutic implications*. Circulation, 1995; 92: 1465-72.
11. O'Gara P.T., DeSanctis R.W., *Acute aortic dissection and its variants*. Circulation, 1995; 92:1376-8.
12. Svensson L.G., Crawford E.S., *Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Part II*. Curr Probl Surg, 1992; 29: 913-1057.
13. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al., *The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease*. JAMA, 2000; 283: 897-903.
14. Sarasin F.P., Louis-Simonet M., Gaspoz J.M., Junod A.F., *Detecting acute thoracic aortic dissection in the emergency department: time constraints and choice of the optimal diagnostic test*. Ann Emerg Med, 1996; 28: 278-88.
15. Eagle K.A., *Current management of aortic dissection data from the International Registry for Aortic Dissection (IRAD)*. Eur Soc Cardiol., 1999; 3278.
16. Sommer T., Fehske W., Holzknecht N. et al., *Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging*. Radiology, 1996; 199: 347-52.
17. Erbel R., Mohr-Kahaly S., Oelert H. et al., *Diagnostic strategies in suspected aortic dissection:*

comparison of computed tomography, aortography and transesophageal echocardiography. Am J Card Imaging, 1990; 4: 157–72.

18. Nienaber C.A., von Kodolitsch Y., Nicolas V. et al., *The diagnosis of thoracic aortic dissection by non-invasive imaging procedures.* N Engl J Med., 1993; 328: 1–9.

19. Borst H.G., Lass J., Haverich A., *A new look at acute type-A dissection of the aorta.* Eur J Cardiothorac Surg., 1987; 1: 186–9.

20. Miller D.C., *Surgical management of acute aortic dissection: new data.* Semin Thorac Cardiovasc Surg., 1991; 3: 225–37.

21. Fuster V., Halperin J.L., *Aortic dissection: a medical perspective.* J Card Surg., 1994; 9: 713–28.

22. Meszaros I., Morocz J., Szilavi J. et al., *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection.* Chest, 2000; 117: 1271–8.

23. Glower D.D., Speier R.H., White W.D. et al., *Management and long-term outcome of aortic dissection.* Ann Surg, 1991; 214: 31–41.

24. Masuda Y., Takanashi K., Takasu J., Watanabe S. *Natural history and prognosis of medical treatment for the patients with aortic dissections.* Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1996; 97: 890–3.

25. Eagle K.A., Bruckmann D., Isselbacher E. et al., *Predictive of mortality in patients with type A acute aortic dissections – results from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).* J Am Coll Cardiol., 2000; 35: 323.

26. Gott V.L., Greene P.S., Alejo D.E. et al., *Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome.* N Engl J. Med., 1999; 340: 1307–13.

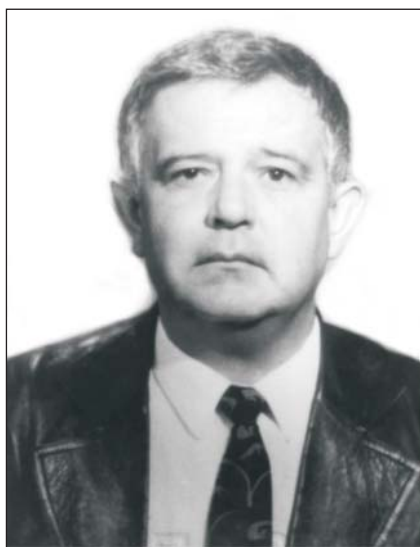
27. Tsai T.T., Evangelista A., Nienaber C.A., Trimarchi S. et al., *Long-Term Survival in Patients Presenting With Type A Acute Aortic Dissection: Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).* Circulation, 2006, 114 [Suppl I]: I-350 - I-356

28. Trimarchi S., Nienaber C.A., Rampoldi V., *Role and Results of Surgery in Acute Type B Aortic Dissection: Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).* Circulation, 2006; 114 [Suppl I]: I-357 - I-364

Aortic Dissection: aspects of diagnostic and treatment (Sequences from the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology)

IN MEMORIAM

VICTOR MELNICIUC (1938 - 1995)



O personalitate distinsă, care a contribuit semnificativ la dezvoltarea medicinei în Republica Moldova, în special, a cardiologiei invazive, a fost regretatul doctor în medicină Victor Melniciuc. Permanent binevoitor și cu zâmbet pe față, el se bucura de multă stimă din partea pacienților, cărora le-a salvat viața și care îi vor păstra amintirea cât vor trăi. Îi cinstesc memoria și toți colegii de breaslă, care l-au cunoscut în procesul de muncă creatoare, fiind un om cu literă mare, cu vederi largi, muncitor și sociabil. Și-a iubit specialitatea, consacându-și viața celor suferinzi. Atașamentul față de bolnav, năzuința de a se perfecționa continuu, receptivitatea față de tot ce e nou, iubirea de oameni, onestitatea sunt doar unele din calitățile ce l-au caracterizat pe omul și medicul Victor Melniciuc. A educat mai multe generații de studenți, inițiindu-i în probleme de chirurgie cardiacă și cardiologie. Pentru mulți medici a fost un exemplu de atitudine conștientă față de muncă, de cultură generală.

Victor Melniciuc s-a născut la 9 ianuarie 1938, în or. Galați, România, în familia unui muncitor la căile ferate. Copilăria și-o petrece în orașelul Lipcani, unde de la vârsta de 2 ani este crescut de mama și de bunica sa. După terminarea scolii medii din Lipcani, în 1955, face studii la Facultatea de medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău, pe care a absolvit-o cu succes în 1961. Este înrolat în Armata Sovietică, unde a activat ca medic militar până în 1966.

Victor Melniciuc și-a început activitatea de chirurg cardiovascular la catedra Chirurgie cardiovasculară a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, inițial ca ordinator clinic. În 1973 susține teza de doctor în medicină la Institutul de Chirurgie Cardiovasculară „A.N.Bakulev” din Moscova al Academiei de Științe a URSS. Din 1989 îndeplinește funcția de conferențiar la catedra Chirurgie facultativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

Datorită profesionalismului înalt, dlui Victor Melniciuc i-a mers faima în toată republica, secția Cardiochirurgie a Spitalului Clinic Republican câștigându-și un prestigiu bine meritat. Aici în 1974 a efectuat cu succes primul implant de stimulator cardiac în Republica Moldova.

Victor Melniciuc a colaborat cu mulți specialiști remarcabili din Lituania, Rusia, Belarus și Ucraina. A participat activ la implementarea noilor metode de tratament intervențional al tulburărilor de ritm cardiac și de electrostimulare cardiacă. O contribuție importantă a adus la formarea multor specialiști în domeniul chirurgiei cardiovasculare și cardiologiei, care activează și în prezent. A elaborat planul național de asistență medicală specializată în domeniul tulburărilor de ritm cardiac și electrostimulării cardiace. Mulți ani la rând a condus Centrul republican de cercetări radioendovasculare ale inimii și Centrul republican de tratament chirurgical al tulburărilor de ritm cardiac și de electrostimulare cardiacă. Este autorul a peste 3000 de intervenții, implantări și reimplantări de stimuloare cardiace. A perfecționat tehnicile de implant de electrostimulator, folosind electrozi transtoracal, extrapleural și transvenos.

Din 1991 până în 1995 a fost cercetător științific superior la Institutul de Cardiologie. A publicat 26 de lucrări științifice, a făcut 40 de propuneri de raționalizare în domeniul chirurgiei cardiovasculare și cardiologiei. A instruit mulți medici în domeniul acordării asistenței medicale de urgență bolnavilor cu tulburări de ritm cardiac, cu instalarea sistemului de electrostimulare cardiacă temporară.

Victor Melniciuc s-a dus din viață înainte de vreme, o maladie necruțătoare smulgându-l din rândurile noastre. Și-a întrerupt activitatea profesională la o vârstă când avea încă multe lucruri de realizat, iar noi am fost lipsiți de sprijinul și generozitatea sa. Amintirea despre Victor Melniciuc va trăi veșnic în inimile celor care l-au cunoscut. Dumnezeu să-l odihnească în pace.

Andrian Beleuță, IMSP Institutul de Cardiologie

Cerințe pentru autorii revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”

1. Revista “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care vor fi publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe o dischetă 3.5 în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, Secția de Științe Medicale a Academiei de Științe a Moldovei, et. 3, biroul 330, tel: 27-07-57, 21-05-40.

4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română și engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann Thorac Surg. 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Lista fondatorilor

Publicației periodice “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”

1. Academia de Științe a Moldovei. Secția de Științe Medicale.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1

Ghidirim Gheorghe, academician,
coordonator al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”. Adresa juridică: MD 2004,
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165

Ababii Ion, academician, rector

3. Institutul de cercetări Științifice în domeniul Sănătății Mamei și Copilului. Adresa juridică:
MD 2060, str Burebista,93

Ețco Ludmila, profesor universitar, director

4. IMPS Institutul de Cardiologie. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 20

Popovici Mihai, membru corespondent, director

5. IMPS Institutul Oncologic. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 30

Sofroni Mircea, profesor universitar, director

6. IMPS Institutul de Ftiziopneumologie . Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13

Sofronie Silviu, profesor universitar, director

7. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă. Adresa juridică: MD2028, Chișinău,
str. Gh. Asachi,67-A

Bahnarel Ion, doctor în medicină, director

8. Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Cardiovasculară. Adresa juridică: MD 2025,
Chișinău, str. Testemițanu, 29

Ciubotaru Anatol, doctor în medicină, director

9. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Adresa juridică: MD
2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3

Ciocanu Mihai, doctor în medicină, director

10. Centrul Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie. Adresa juridică: MD 2028,
mun. Chișinău, str. Corolenco,2

Rusu Ozea, director

11. Institutul Național de Farmacie. Adresa juridică: 2028, Chișinău, str. Corolenco,2.

Parii Boris, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. Adresa juridică: MD
2060, str. Burebista, 82

Moșin Veaceslav, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

“Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei în scopul popularizării activității lor, realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate și altor organizații.

Bun de tipar 13.12.2006

Format 60x84/8

Coli de tipar 39

Tiraj 200

Comanda nr. 116

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei,
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8