# REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

(REVISTA SANITARĂ MILITARĂ, FONDATĂ ÎN ANUL 1897)

**Anul CXII**

**Nr. 2**

**Aprilie - Iunie 2009**

**EDITATĂ DE DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE ŞI ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA**


## S U M A R


### STUDII CLINICE

**Aspecte particulare ale ischemiei miocardice aritmogene la pacienții cu angină pectorală stabilă**
Liviu CHIRIAC, Gabriel CRISTIAN, Romi BOLOHAN, Vasile MURGU, Mihai IACOB, Florina PINTE, Viorel GOLEANU, Vasile GREERE, Dorin CÎRPACIU, Sorin DUMITRESCU, Ionel DROC, Ion ȚINTOIU, Alexandru CÂMPEANU ..... 3

### APARIȚII EDITORIALE

*O carte diferită de tiparele obişnuite:* ***Echinococoza pluriviscerală. Chirurgia localizărilor toraco-abdominale***
Iulian BREZEAN ..... 10

### STUDII CLINICE

**Ablația tumorală cu microunde a tumorilor pulmonare maligne-opțiune terapeutică nouă în tratamentul neoplasmelor pulmonare**
Constantin GROZAVU, Dragoş CUZINO, Mihai ILIAŞ, Dr. Aurora FERA, Dragoş MARIN, Dan ANGELESCU ..... 11

**Particularități ale diseminărilor peritoneale în adenocarcinoamele pancreatice**
Răzvan Călin TIUTIUCA, Iuliana EVA ..... 15

### APARIȚII EDITORIALE

***Anestezia regională. Blocurile nervoase ale capului şi gâtului***
Alexandru BUCUR ..... 24

### REFERATE GENERALE

**Modificări introduse de ghidul de resuscitare cardio-pulmonară ILCOR 2005**
Florea COSTEA, Dan CORNECI, Daniel FLOREA, Nicoleta RUS, Liliana POTERAŞU, Mihaiela COMAN ..... 25

**Ecografia obstetricală**
George MARINESCU ..... 31

**Rolul axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene în patogeneza tulburărilor de anxietate**
Daniel VASILE, Octavian VASILIU ..... 35

**Pandemia de gripă cu noul virus A(H1N1), riscul profesional şi prevenirea îmbolnăvirii**
Viorel ORDEANU ..... 41

***Scurte date istorice privind urologia în mediul medico-militar românesc***
Dan MISCHIANU ..... 51

**Urgențe epidemiologice posibile în cazul utilizării micotoxinelor ca arme biologice**
Viorel ORDEANU, Dumitru COSMESCU ..... 57

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI ..... 65
ANUNȚ ABONAMENTE Revista de Medicină Militară ..... 68

**REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ**

**NR. 2/2009**

Kindly send the mail and the review
on an exchange basis to the following address:
REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE
Str.Institutul Medico-Militar Nr.3-5 Sector 1
BUCUREȘTI, ROMÂNIA

# C O N T E N T S

**CLINICAL STUDIES**

**Particular aspects of arythmogene myocardial ischemia in patients with stable pectoral angina**
Liviu CHIRIAC, Gabriel CRISTIAN, Romi BOLOHAN, Vasile MURGU, Mihai IACOB, Florina PINTE, Viorel GOLEANU, Vasile GREERE, Dorin CÎRPACIU, Sorin DUMITRESCU, Ionel DROC, Ion ȚINTOIU, Alexandru CÂMPEANU ..... 3

**EDITORIAL ISSUES**

Iulian BREZEAN ..... 10

**CLINICAL STUDIES**

**Microwave tumor excision of malignant lung tumors - new therapeutic option in the treatment of pulmonary neoplasia**
Constantin GROZAVU, Dragoş CUZINO, Mihai ILIAŞ, Dr. Aurora FERA, Dragoş MARIN, Dan ANGELESCU ..... 11

**Features of peritoneal spread/disseminations in pancreatic adenocarcinoma**
Răzvan Călin TIUTIUCA, Iuliana EVA ..... 15

**EDITORIAL ISSUES**

Alexandru BUCUR ..... 24

**GENERAL UPDATES**

**Modifications introduced by the cardio-pulmonary guide ILCOR 2005**
Florea COSTEA, Dan CORNECI, Daniel FLOREA, Nicoleta RUS, Liliana POTERAŞU, Mihaiela COMAN ..... 25

**Fetal ultrasonography**
George MARINESCU ..... 31

**The role of hipotalamo-hypophysis-adrenal axis in the pathogenesis of anxiety disorders**
Daniel VASILE, Octavian VASILIU ..... 35

**Pandemic influentza with de new type A virus (H1N1)**
Viorel ORDEANU ..... 41

***Short historical data on urologia in the Romanian medico-military environment***
Dan MISCHIANU ..... 51

**Epidemiologic urgencies possible in the case of the use by the enemy of the mycotoxines as biological weapons**
Viorel ORDEANU, Dumitru COSMESCU ..... 57

**INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS** ..... 65
**ANNOUNCEMENT FOR SUBSCRIPTIONS** ..... 68

# Aspecte particulare ale ischemiei miocardice aritmogene la pacienții cu angină pectorală stabilă

**Lt.-col. şef lucrări dr. Liviu CHIRIAC, Col. şef lucrări Gabriel CRISTIAN, Lt.-col.dr. Romi BOLOHAN, Col.dr. Vasile MURGU, Dr. Mihai IACOB, Dr. Florina PINTE, Col. şef lucrări dr. Viorel GOLEANU, Col. şef lucrări Vasile GREERE, Dr. Dorin CÎRPACIU, Dr. Sorin DUMITRESCU, Col.dr. Ionel DROC, Gl.bg.(r) prof.dr. Ion ȚINTOIU, *Prof.univ.dr. Alexandru CÂMPEANU**

**Centrul Clinic de Boli Cardiovasculare al Armatei ,**
***Spitalul Clinic Caritas Bucureşti**

**Rezumat**

***Obiectivul studiului*. Scopul studiului este de a stabili relația dintre datele clinice, electrocardiografice, ecocardiografice, angiografice la pacienții cu boală cardiacă ischemică (BCI) stabilă şi ischemie miocardică tranzitorie (IMT) asociată cu aritmii ventriculare potențial maligne (AVPM) – Complexe prematurе ventriculare – (CPV) cuplate, CPV > 10/oră, tahicardie ventriculară nesusținută (TV-NS).**

***Material şi metodă*. Lotul de studiu a fost alcătuit din 765 de bolnavi care aveau BCI asociată cu AVPM, investigați coronarografic şi ventriculografic. Toți pacienții prezentați au fost examinați clinic, electrocardiografic standard, test de efort ECG, monitorizare Holter, radiologic şi ecocardiografic.**

***Rezultate*. Tulburările de cinetică localizate pe peretele anterior al ventriculului stâng (scorul anterior) şi numărul segmentelor afectate sunt factori independenți de risc ai apariției AVPM. Profilul aritmogen al BCI stabile are corelate leziuni coronariene aterosclerotice severe extinse (tricoronariene), leziuni preferențial localizate la nivelul (trunchi principal stâng) TPS ≥ 50% şi ≥ 75% şi/sau în segmentul proximal al arterei descendente anterioare (ADA) ≥ 75% şi ≥ 95%, reprezentând factori independenți de risc ai apariției unor AVPM (p < 0,02 şi p < 0,04).**

***Concluzii*. Profilul aritmogen al BCI stabile este caracterizat de: leziuni tricoronariene, cu leziuni severe ≥ 75% la nivelul TCS şi ADA proximal, tulburări de cinetică parietală multiple interesând preferențial peretele anterior, infarct miocardic vechi, fracție de ejecție ventricul stâng (FEVS) scăzută, episoade ischemice repetate, prelungite şi importante care au alungit intervalul QTc > 450 ms.**

**Cuvinte cheie**: profilul aritmogen, ischemie miocardică tranzitorie, aritmii ventriculare potențial maligne, angină pectorală stabilă

**Abstract**

***Objectives.* The aim of study was to determine the relations between myocardic transitory ischemia, ventricular potential malign arrhythmia and angiocoronarographic, echographic, electrocardiographic data in patients (pts) with stabile coronary artery disease.**

***Methods*. 765 patients with stabile angina and ventricular potential malign arrhythmia were evaluated angiocoronarographic, echographic, standard ECG, Holter ECG, radiologic, and stress test.**

***Results*. Anomalies of wall motion preferential located on the anterior wall and number segments with contractility anomalies are independent risk factors for AVPM appearance. Arhytmogenic pattern of stabile CAD appeared at: 3 – vessel disease, LAD stenosis ≥ 75% and ≥ 95%, representing independent risk factors for AVPM appearance.**

***Conclusions.* Arhytmogenic pattern of stabile CAD is caracterisated by: tri-coronariane extensive lesions ≥ 75% preferential located LM and proximal LAD, multiple wall motion anomalies dominant localisated at anterior wall, prior myocardial infarction, low LVEF, important, prolonged ischemic episodes with increase of interval QTc > 450 ms.**

**Introducere**

Cercetările efectuate în ultimele decade au arătat că boala cardiacă ischemică (BCI) constituie o problemă majoră de sănătate în întreaga lume, fiind responsabilă de creşterea mortalităţii generale şi a morbidităţii extensive. Dacă în clasificarea BCI s-a individualizat şi o formă care se manifestă prin aritmii şi s-au efectuat numeroase cercetări privind fiziopatologia, diagnosticul şi tratamentul multiplelor tipuri clinice, aspecte ale relaţiei dintre aritmiile ventriculare şi BCI sunt neprecizate şi numeroase studii sunt în desfăşurare pentru clasificarea lor.

**Obiectivul studiului**

Studiul îşi propune să investigheze dacă există un "profil aritmogen" al bolii coronariane ischemice caracterizat prin asocierea – aritmii ventriculare potenţial maligne (AVPM), conform clasificării Morganroth (1) (CPV cuplate, CPV > 10/oră, TVNS), şi IMT depistate prin metoda Holter. Studiul va încerca să determine relaţia dintre datele clinice, electrocardiografice, ecocardiografice, angiografice la bolnavii cu IMT asociată cu AVPM. Studiul relaţiei dintre apariţia şi severitatea AVPM şi ischemia miocardică tranzitorie evaluată prin monitorizarea Holter, variabilitatea ritmului sinusal, durata, dispersia intervalului QT, potenţialele ventriculare tardive şi alţi markeri de risc ai apariţiei aritmiilor ventriculare.

**Material şi metodă**

În studiu au fost incluşi un număr de 765 de pacienţi care aveau APS asociată cu AVPM. Datele au fost obţinute pe baza unei "fişe de cercetare" special constituite şi care a inclus informaţii curente ale investigaţiilor efectuate în spital.

*Criteriile de includere* în lotul de studiu au fost: prezenţa ischemiei miocardice, diagnosticată clinic şi paraclinic (test de efort, monitorizare Holter, ecocardiografic), existenţa leziunilor aterosclerotice coronariene evidenţiate coronarografic, prezenţa AVPM, clasa funcţională NYHA I-II.

*Criteriile de excludere* din studiu au fost: sindrom coronarian acut, aritmii ventriculare maligne repetitive, prezenţa fibrilaţiei atriale, tratamentul concomitent cu substanţe aritmogene, valvulopatii, pecardite, cord pulmonar cronic, bolile congenitale, miocardite, cardiomiopatii dilatative documentate, noncomplianţa potenţială a pacientului.

Toţi bolnavii prezentaţi pentru AVPM (CPV cuplate, CPV > 10/oră, TV-NS) sau pentru angină pectorală au fost examinaţi clinic, electrocardiografic standard, test de efort ECG, Holter ECG, radiologic şi ecocardiografic la momentul iniţial în spital. Protocolul studiului a inclus 12 examinări clinice şi electrocardiografice, repetate periodic, urmărindu-se înregistrarea evenimentelor ischemice şi aritmice.

**Analiza statistică**

Datele obţinute au fost înregistrate într-un fişier (bază de date) în format *EPI INFO*.

Pentru compararea valorilor medii privind variabilele cantitative, s-a utilizat *testul "t" (testul "Student")*. Dacă valoarea calculată a testului a fost mai mică decât valoarea critică Tt (citită din tabele special întocmite pentru "distribuţia Student"), s-a considerat diferenţa dintre valorile medii ca statistic nesemnificativă, iar dacă valoarea calculată a testului a fost mai mare decât valoarea critică Tt citită din tabele (p-value < 0,05), s-a considerat diferenţa dintre valorile medii statistic semnificativă.

În cea de a doua situaţie, în funcţie de mărimile p-value au fost considerate cazurile: 0,01 < p-value < 0,05 – diferenţa este statistic semnificativă, 0,001 < p-value < 0,01 – diferenţa este statistic foarte semnificativă, p-value < 0,001 – diferenţa este înalt semnificativă.

Pentru măsurarea influenţei unor variabile considerate "variabile independente" sau "factori predictivi" asupra altor variabile considerate "variabile dependente" s-a utilizat *modelul regresiei logistice*.

**Rezultate**

Cei 765 de subiecţi înrolaţi în studiu au fost monitorizaţi ECG continuu, ambulator, timp de 24 ore (metoda Holter), în medie la 6 luni, evidenţiindu-se un grup de 333 bolnavi care au prezentat ischemie miocardică tranzitorie, dintre care 75 (29%) au avut AVPM. Caracteristicile bazale ale bolnavilor cu ischemie miocardică aritmogenă şi cu ischemie miocardică izolată sunt prezentate în tabelul nr.1. AVPM au apărut la 75 de bolnavi (29% din cazuri) cu episoade ischemice tranzitorii şi 258 de bolnavi (71% din cazuri) au prezentat episoade de ischemie miocardică fără să fie însoţite de aritmii ventriculare.

*Tabelul nr.1.* Caracteristicile bolnavilor din grupurile cu ischemie miocardică aritmogenă şi cu ischemie miocardică izolată

| | Ischemie aritmogenă N = 75 | Ischemie izolată N = 258 |
|---|---|---|
| Vârsta (ani) | 56,0 ± 9,3 | 58,0 ± 8,3 |
| Sex (M/F) | 52/23 | 172/86 |
| Durata anginei pectorale stabile (luni) | 31,4 ± 28,2 | 26,9 ± 31,7 |
| Frecvenţa episoadelor anginoase (nr./săpt) | 4,9 ± 6,3 | 3,6 ± 7,8 |
| Consumul săptămânal de tablete de NTG | 2,6 ± 4,9 | 2,3 ± 4,9 |
| FC de repaus (bătăi/min) | 79 ± 11,4 | 75 ± 9,5 |
| TA sistolică (mm Hg) | 134,5 ± 19,7 | 129,7 ± 23,5 |
| TA diastolică (mm Hg) | 85,2 ± 8,5 | 79,3 ± 8,5 |
| Hipertensiune arterială (Nr.;%) | 53 (70,2%) | 184 (71,3%) |
| Diabet zaharat (Nr.;%) | 29 (38,1%) | 95 (36,9%) |
| Dislipidemie (Nr.;%) | 32 (42,8%) | 117 (45,2%) |
| Colesterolul total | 219,3 ± 40,2 | 211,5 ± 42,5 |
| LDL – colesterol | 129,4 ± 31,4 | 127,6 ± 31,4 |
| HDL – colesterol | 41,9 ± 9,5 | 40,5 ± 9,8 |
| Trigliceride | 195,8 ± 62,4 | 197,9 ± 72,4 |

*Numărul total de episoade ischemice* înregistrate în 24 ore a fost de 529, *timpul total de ischemie* fiind de 2 144 minute. Cel mai scurt episod a durat 1 minut, iar cel mai lung, 48 de minute. Distribuţia duratei şi a numărului episoadelor de ischemie/bolnav a fost variabilă: de la un episod ischemic aritmogen cu durata de 1 minut/24 ore, la un traseu cu 23 de episoade şi durata totală de ischemie de 48 minute.

*Frecvenţa cardiacă medie la debutul episoadelor ischemice* a fost de 106 ± 7 bătăi/minut la cei cu > 30 minute ischemie/24 ore şi de 90 ± 9 bătăi/minut la bolnavii cu < 30 minute ischemie/24 ore.

*Ciclurile de ischemie miocardică aritmogenă* au fost caracterizate de episoade scurte şi repetitive de subdenivelare a segmentului ST > 1 mm. În timpul crizelor anginoase tipice, 47% au asociat prelungirea duratei QRS şi subdenivelarea segmentului ST, în timp ce 65% dintre bolnavii cu angină pectorală stabilă au prezentat rareori prelungirea duratei QRS.

*Episoade ischemice însoţite de aritmii ventriculare* au un prim vârf de apariţie la ora 6am, urmat de al doilea vârf la 1pm. Episoadele de ischemie fără aritmii ventriculare sunt predominante în prima şi în ultima parte a zilei (vârfuri la orele 6am, 2pm şi 10pm). Episoadele ischemice miocardice sunt de 2,6 ori mai frecvente la pacienţii cu ischemie miocardică aritmogenă (8,5 ± 5,1 vs 3,2 ± 1,3)

Aritmiile ventriculare au apărut în timpul sau imediat după subdenivelarea de segment ST – grupul cu *aritmii ventriculare precoce* sau după normalizarea segmentului ST – grupul cu *aritmii ventriculare tardive.* Aritmii ventriculare au apărut tardiv la 46 bolnavi (61% din cazuri) şi precoce la 29 bolnavi (39% cazuri). *Aritmiile ventriculare precoce* au fost: CPV monomorfe ocazionale surprinse în timpul a 16 episoade ischemice, CPV monomorfe frecvente (>30/oră) apărute în 24 de episoade şi CPV polimorfe observate în 20 de episoade ischemice. Cupletele de CPV au apărut în 15 perioade ischemice, iar episoadele de tahicardie ventriculară susţinută au fost prezente la 21 de bolnavi. Fenomenul R/T a fost observat în 22 episoade ischemice.

*Aritmiile ventriculare tardive* care survin în timpul sau după perioada de normalizare a segmentului ST au fost: CPV < 30/oră în 32 episoade, CPV monomorfe >30/oră în 18 episoade şi polimorfe în 4 episoade ischemice. Cuplete de CPV au fost înregistrate în 35 de perioade ischemice şi TVNS în 34. Fenomenul R/T a apărut în 32 de episoade ischemice tardive.

Datele arată existenţa unei relaţii importante din punct de vedere statistic ($p<0,05$) între numărul arterelor coronariene cu stenoze semnificative şi incidenţa AVPM (de la 21% la unicoronarieni până la 45% la tricoronarieni), media CPV/oră (5,7 la unicoronarieni faţă de 48,1 la tricoronarieni).

Majoritatea bolnavilor cu ischemie miocardică aritmogenă au leziuni bi- şi tricoronariene, 53 bolnavi – 71% din cazuri. Aritmiile ventriculare complexe au fost mai frecvente la bolnavii cu stenoze tricoronariene (45% din cazuri) comparativ cu cei cu stenoze bicoronariene (24% din cazuri) şi unicoronariene (21% din cazuri) ($p < 0,01$). Procentul bolnavilor cu > 10 CPV/oră a crescut direct proporţional cu numărul arterelor coronare stenozate.

AVPM apar la 20% dintre bolnavii care au stenoze unicoronariene fără tulburări de contractilitate şi la 56% dintre cei care au tulburări de contractilitate, pentru ca la bolnavii cu leziuni tricoronariene AVPM să apară la 50% dintre cei care nu au tulburări de contractilitate şi la 85% dintre cei cu tulburări de contractilitate.

Rezultatele arată o relaţie strânsă între numărul segmentelor cu contractilitate miocardică anormală şi incidenţa CPV. CPV > 30/oră au fost prezente la 25% dintre bolnavii fără tulburări de contractilitate, la 44% care aveau afectate 1-4 segmente, la 77% la cei cu 5-10 segmente afectate şi la toţi bolnavii cu 11-17 segmente.

*Indicele de scor* (2) subdivizat într-un *scor anterior,* reprezentând mobilitatea pereţilor tributari distribuţiei arterei coronare descendente anterioare, şi un *scor posterior,* reprezentând mobilitatea segmentelor tributare teritoriului arterei circumflexe şi coronare drepte, a fost modificat diferit în cele două loturi studiate. Scorul anterior a fost crescut semnificativ ($p < 0,05$) în subgrupul cu ischemie miocardică aritmogenă (2,1 faţă de 1,5), pentru ca scorul posterior VS să fie crescut în subgrupul cu ischemie miocardică izolată (1,6 faţă de 1,8).

Durata episoadelor ischemice cardiace şi amplitudinea subdenivelării segmentului ST au fost mai mari în grupul bolnavilor cu ischemie miocardică aritmogenă ($21,2 \pm 15,1$ minute vs $12,7 \pm 5,7$ minute) ($p < 0,05$) şi ($2,5 \pm 1,4$ mm vs $1,8 \pm 0,6$ mm) ($p < 0,01$) ($p < 0,05$).

Antecedente de infarct miocardic au avut 40 de bolnavi (53% din cazuri) cu ischemie miocardică aritmogenă şi 85 de bolnavi (56,6% din cazuri) fără aritmii ventriculare. La bolnavii cu ischemie miocardică aritmogenă contractilitatea ventriculului stâng a fost anormală la 75% dintre bolnavii cu IM vechi faţă de 45% din cazurile fără antecedente de IM.

Derivaţia standard a tuturor intervalelor RR normale din 24 ore (SDNN) la bolnavii cu >30 CPV/oră a fost $44 \pm 29$ ms ($p < 0,05$) comparativ cu $72 \pm 31$ ms la cei cu 0 – 9 CPV/ora ($p < 0,05$), iar pNN50 la cei cu >30 CPV/oră a fost $9 \pm 3$ % versus $15 \pm 6$ % la 0 – 9 CPV/oră ($p < 0,05$).

În domeniul spectral VLF (*very low frequency*, 0,0033-0,04 Hz) a fost $935,3 \pm 459,6$ ms², la bolnavii cu > 30 ExV/oră faţă de $1\,546,5 \pm 1\,377,6$ ms² la bolnavii cu 0 – 9 ExV/oră, iar LF a urmărit tendinţa de scădere a acesteia la cei cu > 30 ExV/oră care a fost de $209,4 \pm 291,8$ ms² faţă de $339,6 \pm 312,7$ ms² la grupul cu 0 – 9 ExV/oră. Compararea valorilor medii ale HRV (*heart rate variability*) a arătat că aceste valori sunt semnificativ mai mari ($p < 0,01$) la bolnavii care au aritmii ventriculare precoce. Valorile medii ale LF (*low frequency*, 0,04-0,15 Hz) şi VLF sunt scăzute la bolnavii cu aritmii ventriculare tardive ($918,3 \pm 579,6$ şi $209,4 \pm 281,4$ ms² vs $1\,546,5 \pm 1\,377,6$ şi

348,6 ± 323,3 ms²) (p < 0,05), martore ale unei inbalanţe autonome datorate creşterii tonusului simpatic şi scăderii activităţii vagale.

Bolnavii cu stenoze semnificative coronariene în teritoriul TPS şi ADA care au aritmii ventriculare au prezentat reduceri importante ale tuturor componentelor HRV din domeniul timp şi prin analiza spectrală.

Parametri HRV în domeniul spectral la bolnavii cu ischemie miocardică aritmogenă VLF au fost de 1 546,5 ± 1 326,3 ms² şi de 1 846,5 ± 1 574,1 ms² la cei cu ischemie miocardică izolată, iar valorile LF au fost 348,3 ± 265,7 ms² versus 643,6 ± 342,5 ms², diferenţele fiind semnificative din punct de vedere statistic (p<0.01).

SDNN şi SDANN (derivaţia standard a mediei duratei medii a intervalelor RR calculate pe segmente de înregistrare de căte 5 minute) au fost semnificativi mai scăzuţi (p < 0,01) în grupul bolnavilor cu ischemie miocardică aritmogenă (61 ± 31 ms vs 81 ± 55 ms) şi (48 ± 28 ms vs 52 ± 34 ms).

Bolnavii cu stenoze semnificative coronariene în teritoriul trunchiului coronar stâng şi al arterei coronare descendente anterioare din lotul cu aritmii ventriculare ischemice au prezentat o reducere semnificativă a tuturor componentelor domeniului spectral .

*Media intervalelor QTc* a fost 441 ± 4 ms în timpul episoadelor ischemice tranzitorii, valoare similară cu intervalul QTc înregistrat în afara perioadelor ischemice tranzitorii (p < 0,05).

*Media intervalului QTc* a fost de 441,5 ± 5 ms la unicoronarieni, 442,2 ± 6 ms la bicoronarieni şi 444,9 ± 7 ms la tricoronarieni (p<0.05).

În timpul episoadelor ischemice tranzitorii se evidenţiază o creştere semnificativă a mediei intervalelor QTc la pacienţii cu ischemie miocardică aritmogenă (447,54 ± 5 ms versus 442,54 ± 6 ms), (p<0.01).

Rezultatele obţinute evidenţiază că atât intervalul QT, cât şi dispersia QT sunt crescute la pacienţii ce prezintă ischemie miocardică aritmogenă, precum şi la cei cu funcţie ventriculară stângă redusă. Dispersia QT a fost de 51,14 ms la bolnavii cu ischemie miocardică aritmogenă şi de 45,75 ms la cei cu ischemie miocardică izolată (p < 0,01).

Dispersia QT la bolnavii cu stenoze TCS ≥ 75%, ≥ 95% şi stenoze LAD în segmentul proximal ≥ 75%, ≥ 95% este semnificativ mai mare (p<0.01) faţă de dispersia în celelalte grupe, RCA şi LCX.

Evaluarea prin analiza de regresie logistică a relaţiei dintre ischemia miocardică (aritmogenă sau izolată) şi durata episoadelor ischemice, scorul anterior de kinetică ventriculară, amplitudinea subdenivelării segmentului ST, infarct miocardic, VLF, LF, leziuni ADA, intervalul QTc şi dispersia QT au arătat că factorii analizaţi au o capacitate predictivă a bolii cardiace ischemice de 74,2%, mai puţin pentru cei cu forme asociate cu aritmii ventriculare (61,3% vs 80,6%) (tabelul nr.2).

*Tabelul nr. 2.* Analiza de regresie logistică

| Observaţie | | | |
|---|---|---|---|
| | Ischemie miocardică | | Procente corecte |
| | Aritmogenă | Izolată | |
| Step 1 Ischemie aritmogenă | | | |
| Izolată | 46 | 29 | 61.3% |
| Procent total | 29 | 121 | 80.6% |
| | | | 74.2% |

Analiza exponenţială a coeficienţilor de regresie, de ischemie, contractilitate miocardică, VRS, QT şi PTV arată că o creştere a duratei episoadelor ischemice, a amplitudinii subdenivelării segmentului ST, stenoze LAD proximal ≥ 75% şi prezenţa infarctului miocardic vechi determină o creştere a şansei de a avea ischemie miocardică aritmogenă (tabelul nr.3). Durata episoadelor ischemice pare a avea cea mai mare şansă de ischemie miocardică aritmogenă crescând cu un factor de 3 465 în cazul adăugării unei unităţi la durata episoadelor ischemice.

*Tabelul nr. 3.* Regresia logistică a semnificaţiei leziunilor coronariene, contractilităţii peretelui ventricular şi potenţialelor tardive

| | B | S.E. | Wald | Df | Sig. | Exp(B) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 1* Dur Ep | 1.243 | .137 | .542 | 1 | .012 | 3.465 |
| Subdeniv ST | .032 | .281 | .032 | 1 | .045 | 1.032 |
| LAD proximal ≥ 75% | .583 | .833 | .798 | 1 | .034 | 1.791 |
| IM | -.831 | .854 | 1.321 | 1 | .012 | 3.435 |
| VLF | .432 | .035 | 3.456 | 1 | .161 | 1.540 |
| ScAnterior | 1.961 | .053 | 1.953 | 1 | .051 | 7.106 |
| VLF | .952 | .091 | .654 | 1 | .342 | 2.590 |
| QTc | -.453 | .324 | 4.090 | 1 | .402 | 0.635 |
| QT | 1.231 | .134 | 3.675 | 1 | .231 | 3.424 |
| FEVS | .073 | .421 | 1.623 | 1 | .356 | 1.856 |
| VLF | .776 | .045 | .654 | 1 | .049 | .887 |
| SDNN | .412 | .071 | 3.456 | 1 | .171 | 2.572 |
| Constant | .068 | .288 | .466 | 1 | .032 | .943 |

* Variabilele intrate în treapta 1: DurEI, SegST, LAD, IM, ScAnt, VLF, VF, QTc,

Rezultatele obţinute în acest studiu au arătat că la monitorizarea Holter aritmiile ventriculare complexe apar semnificativ mai frecvente (8,5 vs 3,2, p<0,05) la bolnavii cu episoade de ischemie tranzitorie mai severă (subdenivelare segment ST 2,5 mm vs 1,8 mm; p < 0,01) şi cu durată mai lungă (21,2 min vs 12,7 min; p < 0,01).

**Discuţii**

Leziunile coronariene aterosclerotice severe extinse (tricoronariene) sau localizate preferenţial la nivelul TPS ≥ 50% şi ≥ 75% şi/sau în segmentul proximal al ADA ≥ 75% şi ≥ 95% reprezintă conform datelor obţinute în studiu *factori independenţi de risc* ai apariţiei unor aritmii ventriculare potenţial maligne (p < 0,02 şi p < 0,04). *Califf şi colab.* au arătat că leziunea critică proximală , înainte de prima septală, a ADA a fost asociată cu o supravieţuire la 5 ani de 90% în comparaţie cu 98% la bolnavii cu leziuni distale. Supravieţuirea la 5 ani a bolnavilor cu leziune izolată de RCA a fost mai crescută (96%) decât la bolnavii cu leziune izolată de ADA (92%)[1].

Rezultatele studiului arată că AVPM apar semnificativ mai frecvent la bolnavii cu *tulburări de cinetică localizate pe peretele anterior al ventriculului stâng,* scorul anterior şi numărul segmentelor afectate reprezentând factori independenţi de risc ai apariţiei aritmiilor ventriculare complexe. Între amploarea *tulburărilor de cinetică* şi incidenţa AVPM există o relaţie direct proporţională, conform datelor obţinute.

Datele obţinute sunt concordante cu recomandările actuale ale *ghidurilor ACC/AHA pentru criteriile de stratificare a riscului* la bolnavii cu BCI cronică, evidenţierea de tulburări de contractilitate la mai mult de două segmente reprezentând un criteriu încadrat în categoria de risc înalt, cu rată a mortalităţi anuale mai mare de 3%.

Datele comunicate în literatură sunt contradictorii în ceea ce priveşte rolul predictiv aritmic al frecvenţei CPV la bolnavii cu BCI cronică, dar cele mai multe studii evidenţiază frecvenţa CPV > 10/oră ca un prag cu risc aritmic crescut. Mai mulţi investigatori au subliniat că cel mai puternic factor predictiv aritmic la bolnavii cu BCI cronică este TVNS, relaţie contestată în prezent[1].

Semnificaţia TVNS ca factor predictiv de risc depinde de substratul lezional, fiind notabilă pe fond de necroză miocardică recentă şi prezenţa de cicatrici miocardice cu sau fără anevrism de VS. La pacienţii coronarieni, importanţa prognostică a TVNS depinde în primul rând de proximitatea faţă de perioada infarctului miocardic[2].

Conform datelor obţinute în acest studiu, modificările tonusului autonom vegetativ sunt accentuate la bolnavii cu ischemie miocardică tranzitorie aritmogenă, evidenţiindu-se o creştere semnificativă ($p < 0,01$) a duratei şi dispersiei intervalului QT. Scăderea semnificativă a parametrilor din domeniul spectral şi de timp a HRV, observată în prezentul studiu, nu a relevat însă o relaţie semnificativă statistic prin analiza de regresie logistică între modificările HRV analizate ca factori independenţi şi şansa independentă de apariţie a aritmiilor ventriculare complexe.

Conform studiului publicat de *Rotterdam Investigators,* s-a demonstrat că dispersia QT este un factor de risc independent pentru moartea cardiacă de cauză multicoronariană şi un predictor independent de aritmie postinfarct miocardic. *Trusz-Gluza şi colab.* au observat că la bolnavii coronarieni intervalul QT are un rol de predictor aritmic, fiind un marker cert al dispersiei repolarizării ventriculare[3]. Totuşi QTd nu este acceptată în nici un algoritm de evaluare a riscului aritmic sau are recomandări relativ controversate din cauza unor studii negative şi a numeroaselor sale probleme de natură metodologică şi tehnică .

*Bigger şi Lombardi* au arătat că valoarea predictivă a scăderii variabilităţii frecvenţei cardiace rezultate din analiza spectrală este semnificativă la bolnavii postIMA (4,5), cei mai puternici predictori fiind valorile scăzute din regiunile ULF şi VLF, dar este controversată la bolnavii cu angină pectorală stabilă.

**Concluzii**

Corelarea datelor clinice, ecografice, electrocardiografice şi angiografice permite să se contureze o *formă aritmogenă a BCI stabile,* caracterizată prin: leziuni coronariene extensive *tricoronariene*, cu leziuni severe ≥ 75%, localizate preferenţial *TPS şi LAD proximal*, *tulburări de cinetică parietală multiple, localizate dominant pe peretele anterior*, *antecedente de infarct miocardic* şi *disfuncţie ventriculară şi FEVS scăzută*.

Rezultatele au arătat mecanismul complex al aritmiilor ventriculare ischemice, cu modificarea *refractarităţii miocardului ischemic* şi *scăderea activităţii vagale,* evidenţiind rolul: *creşterii duratei şi dispersiei intervalului QT, scăderii parametrilor spectral şi timp dependenţi HRV, duratei şi severităţii ischemiei miocardice.*

## Bibliografie

1. BRAUNWALD E – *Heart disease, A textbook of cardiovascular disease*, 6th edition, WB Sunders Company, Philadelphia 2000 .

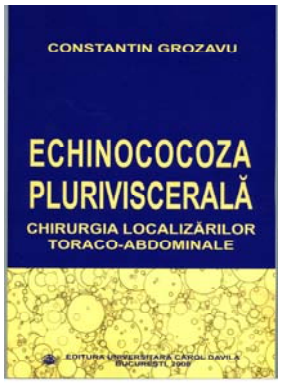
2. CHEEMA A.N. et al., *Nonsustained ventricular tachycardia in the setting of acute myocardial infarction; tachycardia characteristics and their prognostic implications* . Circulation 1998; 98; 2030-2036.

3. TRUSZ-GLUZA M et al. – *Dispersion of the QT interval as a predictor of cardiac death in patients with coronary artery disease*. PACE 1996; 19: 1900-1904.

4. BIGGER J et al. – *RR variability to evaluate autonomic physiology and pharmacology and to predict cardiovascular outcomes in human.* From Cell to bedside, 1995, 1151-1170.

5. LOMBARDI F et al. – *Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarctionwith normal and reduced left ventricular ejection fraction.* Am J Cardiol, 1996; 77: 1283-1288.

# *O carte diferită de tiparele obişnuite:* ***Echinococoza pluriviscerală. Chirurgia localizărilor toraco-abdominale***




Colonelul dr. Constantin Grozavu este şeful Secţiei clinice de Chirurgie Toracică din SCUMC, medic primar chirurgie toracică şi de chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, absolvent a peste 15 cursuri de pregătire postuniversitară, membru fondator al Societăţii Române de Chirurgie Toracică, membru al Asociaţiei Medicilor şi Farmaciştilor Militari din România, membru al Societăţii Europene a Chirurgilor Toracici. O impresionantă carte de vizită, care relevă multă pasiune şi dăruire profesională. Doctorul Grozavu este însă şi un iubitor al cuvântului scris. Stau mărturie numeroasele sale colaborări la revistele de specialitate (peste 130 de lucrări publicate sau comunicate în ţară sau străinătate) şi, mai nou, lucrarea *Echinococoza pluriviscerală. Chirurgia localizărilor toraco-abdominale*, apărută de curând (la finele anului 2008) în Editura universitară "Carol Davila".

Studiul, desfăşurat pe o perioadă de şapte ani, este urmarea atenţiei speciale pe care autorul a acordat-o încă de la începuturile carierei sale chirurgicale bolii hidatice şi cuprinde un număr important de cazuri de echinococoză pluriviscerală diagnosticate şi operate în Clinica de Chirurgie Toracică din SCUMC. În absolut toate cazurile, autorul se regăseşte ca operator sau ca asistent operator, participând efectiv la îngrijirea şi urmărirea postoperatorie a pacienţilor.

Lucrarea este structurată în trei capitole. Iniţial sunt abordate aspecte privind etiologia şi patogenia bolii prin prisma materialului clinic (84 de cazuri de echinococoză pluriviscerală), localizările echinococozei pluriviscerale şi clasificarea în funcţie de compartimentul anatomic sau organul în care aceasta este dispusă. Este definită pentru prima dată în literatura de specialitate noţiunea de echinococoză pluriviscerală.

Capitolul al doilea este dedicat modalităţilor de diagnostic, în cadrul cărora examenul imagistic rămâne în continuare definitoriu, evidenţiindu-se posibilităţile TC şi RMN, metode mai nou apărute, care ajută în mod real la diagnosticul pozitiv şi îndeosebi la diagnosticul diferenţial al afecţiunii. În finalul capitolului autorul propune un algoritm de diagnostic plecând de la descoperirea unei echinococoze într-unul dintre cele două mari compartimente, toracic şi abdominal.

Capitolul trei se referă la tratamentul bimodal, medico-chirurgical, al echinococozei, considerat ca fiind atitudinea optimă, cu rezultatele cele mai bune. Sunt prezentate procedurile şi tehnicile operatorii, modalităţile de abord, evaluate prin filtrul experienţei autorului, inclusiv o contribuţie personală a acestuia de abord plecând de la un procedeu clasic. Studiul materialului clinic se încheie cu analiza mortalităţii şi morbidităţii postoperatorii.

Desigur, descrierea într-o manieră exhastivă, complexă, a echinococozei pluriviscerale ar presupune contribuţia unor specialişti din mai multe domenii: chirurgie generală, chirurgie toracică, chirurgie cardiacă, neurochirurgie, ortopedie, parazitologie etc.

Doctorul Grozavu s-a oprit în lucrarea sa doar la localizările toraco-abdominale. Realizarea sa reprezintă doar un punct de reper pentru moment, o abordare ce poate fi continuată, aşa cum am spus, cu participarea şi a altor specialişti. Chirurgii care se confruntă cu această patologie vor găsi în prezenta carte un ghid valoros pentru activitatea lor practică, cu o iconografie sugestivă (69 de figuri), documente imagistice şi fotografii originale intraoperatorii sau necroptice care explicitează expunerea. O bibliografie pertinentă, ce cuprinde titluri (269) apărute într-un interval de timp ce se întinde din anii 60 până în prezent, ne oferă încă o dovadă a profesionalismului cu care autorul a tratat tema enunţată, oferind cititorului, aşa cum se specifică în prefaţa lucrării, "o carte cu un subiect ieşit din comun, total diferit de tiparele banale atât de obişnuite".

**Conf.univ.dr. Iulian BREZEAN**

# Ablaţia tumorală cu microunde a tumorilor pulmonare maligne – opţiune terapeutică nouă în tratamentul neoplasmelor pulmonare

**Col.dr. Constantin GROZAVU, *Col.dr. Dragoş CUZINO, Dr. Mihai ILIAŞ, Dr. Aurora FERA, Lt.dr. Dragoş MARIN, Dr. Dan ANGELESCU**

**Secţia Clinică De Chirurgie Toracică**
***Clinica De Radiologie, Imagistică Medicală şi Medicină Nucleară**
**Spitalul Clinic De Urgenţă Militar Central "Dr.Carol Davila"**

**Rezumat. Deşi în prezent principalele metode de tratament al tumorilor maligne sunt de natură chirurgicală, chimioterapică şi radioterapică, o serie întreagă de tehnici miniinvazive ghidate imagistic, de tratament local tumoral, este acum accesibilă.**
**Ablaţia tumorală se defineşte prin inactivarea tumorală sau distrucţia substanţială a tumorii prin aplicare intratumorală de substanţe chimice (etanol) sau energie termică (crioterapie, radiofrecvenţă, laserterapie).**
**Ablaţia tumorală cu microunde reprezintă cea mai recentă achiziţie în acest domeniu. Prin această tehnică, abordul tumoral se poate face percutanat, laparoscopic sau chirurgical deschis.**
**Avantajele ablaţiei tumorale folosind tehnici de ghidaj imagistic (ecografic, CT) constau în: morbiditate şi mortalitate scăzute, costuri scăzute ale procedurii, eliminarea posibilităţii de a interfera cu alte metode de tratament ale cancerului, posibilitatea de a fi repetate.**

**Cuvinte cheie:** cancer bronhopulmonar, ablaţie tumorală in situ, microunde

**Abstract. While surgery, radiation oncology, and systemic chemotherapy are still the three main pillars of tumor therapy, a broad range of minimally invasive, image-guided techniques for local tumor treatment is now available.**
**Thermal tumor ablation is a rapidly expanding treatment option for neoplasms of many organs, including the lung, liver, bone, and kidney. Tumor ablation has gained considerable attention due to its minimally invasive nature and the large number of patients who are not candidates for potentially curable surgical resection because of comorbidities or tumor number, size, or location. Microwave ablation (MWA) is a new thermal ablative technique that uses electromagnetic energy to produce coagulation necrosis. Microwave ablation shares many of the advantages of radiofrequency ablation but has additional theoretic advantages that may offer better and more consistent destruction of tumors. Microwaves have a much broader field of power density and a correspondingly larger zone of active heating. This may allow for more uniform tumor killing within a targeted zone and, more importantly, in perivascular regions.**

## Introducere

### *Ablaţia tumorală prin microunde – principii fizice*

Microundele sunt radiaţii electromagnetice cu frecvenţe cuprinse între 950-2450 MHz, cu spectru de acţiune ce se situează între cel al undelor infraroşii şi cel al undelor radio. Microundele acţionează la nivelul moleculelor de apă intracelulare(din celulele tumorale) şi induc moartea celulară (necroza de coagulare) prin căldura degajată de mişcările de frecare produse la acest nivel.

### *Ablaţia tumorală prin microunde – avantaje*

Ablaţia tumorală prin microunde are aceleaşi beneficii ca şi ablaţia tumorală prin radiofrecvenţă, dar oferă şi alte avantaje:

- temperaturi ridicate degajate intratumoral;

- timp de ablaţie scăzut;
- ablaţia tumorilor cu dimensiuni mai mari;
- posibilitatea de a folosi mai multe aplicatoare;
- repetitivitatea procedurii;
- durere postprocedurală de mică intensitate;
- procedura se poate aplica pe tumorile restante după chimio/radioterapie.

***Ablaţia tumorală prin microunde – indicaţii***

Ablaţia tumorală cu microunde a fost folosită cu succes, cercetată şi aplicată în tumorile hepatice. În acest sens există nenumărate studii clinice pe loturi de pacienţi. În ultima perioadă ablaţia tumorală cu microunde îşi găseşte aplicabilitate şi în neoplasmele pulmonare. Pentru aceste localizări indicaţiile de ablaţie sunt bine precizate şi efectuate în servicii de radiologie şi oncologie intervenţională, în această echipă fiind cooptat şi chirurgul toracic. Indicaţiile sunt următoarele:

- pacienţi cu risc mare (comorbidităţi asociate, rezervă funcţională cardiorespiratorie scăzută);
- pacienţi care refuză intervenţia chirurgicală;
- metastaze pulmonare;
- recurenţa bolii după alte metode de tratament: radio/chimio-terapie.

***Ablaţia tumorală prin microunde – tehnică***

- acces percutanat, laparoscopic sau chirurgical;
- accesul percutanat – pacient sedat (midazolam, fentanil), rar anestezie generală;
- monitorizare puls, oximetrie, tensiune, ecg;
- anestezie locală cu xilină 1%;
- localizare precisă a tumorii prin examinare CT;
- inserţia intratumorală a antenei sub ghidaj CT;
- expunerea tumorii la microunde (45 W, 915 MHz).

***Prezentare de caz***

Prezentăm cazul unui pacient de 83 de ani, internat în Clinica de Chirurgie Toracică SCUMC, fost fumător (50 PA), cu patologie cardiacă cunoscută: CMD ischemic, HTA, ateromatoză aortică şi carotidiană. Pacientul este asimptomatic din punct de vedere pulmonar. Radiografia toracică (solicitată de cardiolog) evidenţiază opacitate imprecis delimitată, situată în câmpul pulmonar superior drept. Examen CT torace: tumoră pulmonară lob superior drept cu invazie limitată a pleurei parietale.

Probe funcţionale ventilatorii normale.

***Pacientul refuză intervenţia chirurgicală***

Având în vedere vârsta înaintată şi multiplele tare asociate, precum şi refuzul pacientului privind intervenţia chirurgicală de rezecţie pulmonară, de comun acord s-a hotărât efectuarea metodei de ablaţie tumorală cu microunde.

Intervenţia s-a efectuat sub ghidaj CT, cu anestezie locală la nivelul spaţiului 4 pe linia axilară anterioară dreaptă. Se inseră intratumoral antena, vârful acesteia poziţionându-se la marginea internă a formaţiunii tumorale (fig.1, fig.2). După cuplarea antenei la generator, se iradiază tumora cu microunde cu o putere de 45 W şi o frecvenţă de 915MHz, timp de 10 minute. În timpul procedurii, pacientul a fost monitorizat: alura ventriculară, tensiune arterială, oximetrie. După terminarea expunerii la microunde, pacientul se transferă pe secţie, fără a prezenta vreo complicaţie imediată.

Evoluţia postprocedură începând din a doua zi a fost marcată de: microhemoptizii ce au durat două zile şi care nu au necesitat tratament, subfebrilitate în primele 3 zile, pentru care s-au administrat antibiotice cu spectru larg, dureri de intensitate mică/medie în regiunea hemitoracelui

drept pe linia axilară medie. S-au administrat analgetice uzuale. Reluarea activităţii zilnice din ziua a doua.

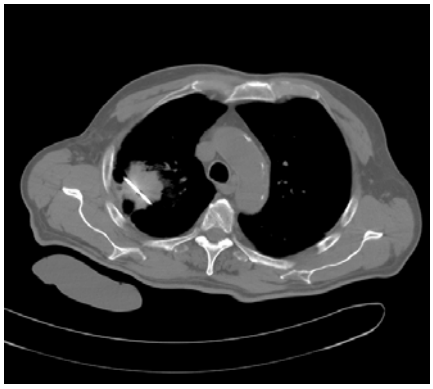


*Fig. 1, fig. 2*. Inserţia antenei, sub ghidaj CT, în tumora pulmonară.

*Fig. 3.* Verificarea poziţiei sub ghidaj CT de către echipa operatorie.

*Fig. 4.* Abordul percutanat al tumorii pulmonare

Evaluare imagistică postprocedurală:

- Examen CT torace prima zi (fig. 5): formaţiunea tumorală din lobul pulmonar superior drept apare mai neomogenă şi discret mai mică, congestie difuză perilezională; mic pneumotorax local; discrete fenomene congestive şi în segmentul Fowler drept. Fără colecţii hematice.
- Dimensiuni anterior ablaţiei – 4,9/3,7 cm.
- Dimensiuni postablaţie – 4,6/3,7 cm.

Examen radiologic la externare: imagine nemodificată faţă de CT postablaţie.

Evaluarea tomografică la 30 de zile arată scăderea dimensiunilor tumorale şi prezenţa unui traiect transtumoral realizat de antena aparatului (fig. 6).

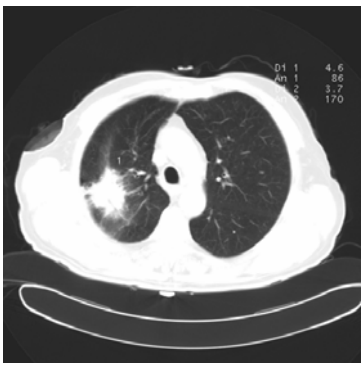


*Fig 5.* Control imagistic postoperator la 24 ore

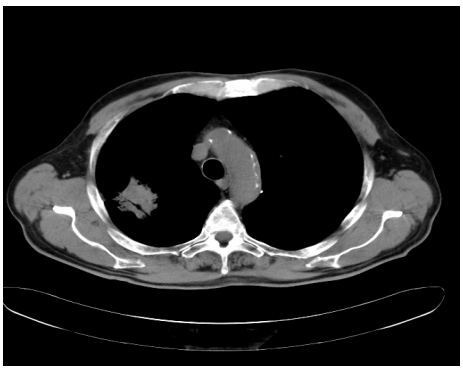


*Fig 6.* Control imagistic postoperator la 30 de zile

O mare parte dintre pacienţii cu tumori pulmonare (primare sau secundare) nu pot beneficia de intervenţie chirurgicală datorită tarelor asociate (cardiace, respiratorii, vârstă). Tratamentul convenţional la aceşti pacienţi constă în chimioterapie şi radioterapie. Datorită faptului că mulţi pacienţi se prezintă în stadii avansate ce nu pot beneficia de tratament chirurgical, tratamentul paleativ simptomatic la aceştia are un rol bine determinat. Ablaţia tumorală cu microunde a tumorilor pulmonare maligne este o procedură relativ sigură la aceşti pacienţi taraţi, ce creşte rata de supravieţuire şi controlul local al tumorii şi ameliorează simptomatologia.

Ablaţia tumorală cu microunde sub ghidaj CT s-a efectuat pentru prima dată în România în Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, în Secţia Clinică Chirurgie Toracică şi Clinica de Radiologie, Imagistică Medicală şi Medicină Nucleară. Ea reprezintă o premieră medicală. Întrucât metoda este la început în România şi neputând trage concluzii pertinente, vă prezentăm un studiu realizat de departamentul de radiologie intervenţională din Rhode Island hospital (USA) pe 50 de pacienţi la care s-au efectuat 82 proceduri de ablaţie tumorală cu microunde.

Studiul a urmărit evoluţia tumorilor pulmonare după ablaţia cu microunde, prin evaluare CT la 1, 3, 6 luni. Aspectele CT au fost polimorfe, similar şi simptomatologia clinică. Cel mai frecvent aspect al tumorii a fost de "sticlă mată", diametrele iniţial crescute, ulterior în scădere. În 52% din cazuri a fost prezent aspectul de cavitaţie, îngroşare pleurală în 44%, retracţie pleurală în 8%, pleurezie minimă în 30%, pneumotorax în 39% din cazuri. Doar o treime dintre pacienţi au necesitat pleurotomie minimă postprocedură. Un număr mic din pacienţi au prezentat arsuri tegumentare (3%) şi dureri toracice (2%). A fost descris un sindrom postablaţie care constă din tuse productivă cu microhemoptizii, febră, mialgii, pentru care s-a administrat tratament antialgic şi antitusiv 3-4 zile. Un singur pacient (cu radioterapie şi vasculită secundară) a dezvoltat o suprainfecţie cu *stafilococus aureus,* care a dus în final la un sindrom ARDS, pentru care a necesitat terapie intensivă. Mortalitatea în primele 30 de zile postprocedură de ablaţie a fost zero.

Având în vedere tehnica relativ facilă a acestei proceduri, indicaţiile precise, considerăm că ea se va impune pe plan mondial ca o alternativă de tratament paleativ, alături de celelalte metode terapeutice, în terapia cancerului pulmonar.

## Bibliografie

1. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. *Microwave ablation: principles and applications*. Radiographics. 2005;25(Suppl 1):S69–S83.

2. C. A. Grieco, C. J. Simon, W. W. Mayo-Smith, T. A. DiPetrillo, N. E. Ready and D. E. Dupuy, *Percutaneous image-guided thermal ablation and radiation therapy: Outcomes of combined treatment for 41 patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer*. J. Vasc. Interv. Radiol. 17, 1117-1124 (2006).

3. Shimada S, Hirota M, Beppu T, et al. *Complications and management of microwave coagulation therapy for primary and metastatic liver tumors*. Surg Today 1998;28:1130–7.

4. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. *A theoretical comparison of energy sources-microwave, ultrasound and laser-for interstitial thermal therapy*. Phys Med Biol 1998;43:3535.

5. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. *Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance*. AJR Am J Roentgenol2000;174:323–331.

6. Dupuy DE, Goldberg SN. *Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities* - part 2. J Vasc Interv Radiol 2001;12:1135–1140.

7. Feng W, Liu W, Li C, et al. *Percutaneous microwave coagulation therapy for lung cancer.* Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2002;24:388–390.

8. Shock SA, Meredith K, Warner TF, et al. *Microwave ablation with loop antenna: in vivo porcine liver model*. Radiology 2004; 231:143–149.

9. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. *Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective Z0030 trial.* Ann Thorac Surg 2006;81(3):1013–1020.

# Particularităţi ale diseminărilor peritoneale în adenocarcinoamele pancreatice

**Dr. Răzvan Călin TIUTIUCA, Dr. Iuliana EVA**

**Spitalul Militar Clinic de Urgenţă Iaşi**

**Rezumat. Carcinomatoza peritoneală reprezintă diseminarea locală/regională a neoplaziilor digestive, ginecologice sau a altor forme de cancer cu sau fără dovada existenţei metastazelor sistemice. Pattern-ul carcinomatozelor este controlat de o serie de factori, dintre care proeminenţi sunt cei fizici (locul tumorii primare, prezenţa sau absenţa ascitei, prezenţa peristalticii, absorbţia lichidului peritoneal, gravitaţia, hidrodinamica lichidului intraperitoneal, vâscozitatea şi volumul fluidului) şi de o mai mică importanţă sunt cei biologici (agresivitatea cancerului). Locurile cele mai frecvente de recurenţă după neopaziile tratate chirurgical sunt patul tumoral (50-100%) şi suprafeţele peritoneale (20-70%) (15), efect ce poate fi explicat prin ipoteza "tumor cell entrapment". Am analizat 17 cazuri de neoplasm de pancreas. Dintre acestea 15 au avut localizare cefalică, 13 fiind neoperate iar două sunt cazuri prezentate la control după duodenopancreatectomie cefalică. S-a urmărit determinarea distribuţiei peritoneale a implantelor metastatice şi cuantificarea indexului neoplazic peritoneal (PCI), pe baza examinărilor imagistice şi explorării intraoperatorii prin laparoscopie sau laparotomie. Am stabilit distribuţia şi redistribuirea carcinomatozelor în funcţie de localizarea neoplaziei, sexul pacienţilor, intervenţia chirurgicală şi condiţiile patologice concomitente.**

**Cuvinte cheie:** carcinomatoză peritoneală, adenocarcinom pancreatic, cancer peritoneal

**Abstract. Peritoneal carcinosis is a local/regional dissemination of digestive malignancies, gynecological maloignancies or other forms of cancer with or without proof of the existence of systemic metastasis.**
**The pattern is controlled by several factors, prominent among which are the physical (instead of the primary tumor, presence or absence of ascites, peristaltics, peritoneal fluid absorption, gravity, intraabdominal liquid) and of more minor importance are the biological factors (aggressiveness of cancer).**
**We analyzed 17 cases of neoplasm of the pancreas. Sought to determine the distribution of peritoneal metastatic implants and quantification of peritoneal cancer index (PCI), based on imaging examinations and by surgical exploration (laparoscopic or laparotomy). We determined the distribution and redistribution in such conditions depending on tumor location, gender of patients, surgical intervention and concomitant pathological conditions.**

## Introducere

Carcinomatoza peritoneală reprezintă împrăştierea locală/regională a neoplaziilor digestive, ginecologice sau a altor forme de cancer cu sau fără dovada existenţei metastazelor sistemice (1, 2).

Carcinomatoza peritoneală din tumorile gastrointestinale are o incidenţă între 13% şi 30% dintre pacienţi (3). Dintre aceştia, aproximativ 60% prezintă metastaze sincrone şi 40% sunt metacrone. Cea mai comună cauză de prezentare este ascita sau ocluzia intestinală.

*Suleiman* (4) indică o apartenenţă a maselor peritoneale, în cazul pacienţilor solicitaţi pentru explorare imagistică, de carcinom ovarian în majoritatea cazurilor (46%), urmată de carcinomul colonic (31%), carcinom pancreatic (12%), carcinom de sân (4%) şi tumori de cauză primară necunoscută (8%). Locaţiile principale de detectare a metastazelor peritoneale au fost marele oment, spaţiul subfrenic drept, fundul de sac Douglas şi suprafeţele diafragmului.

Pattern-ul de instalare al carcinomatozei este dependent şi de tipul neoplaziei.

Adenocarcinoamele nemucinoase ale tractului gastrointestinal au un pattern dependent de penetrarea tumorii până la nivelul seroasei. În acest moment se eliberează celule neoplazice care aderă imediat de peritoneu şi se dezvoltă în vecinătatea tumorii primare. Ar avea deci un pattern caracterizat ca din aproape în aproape (3). Ca atare, cancerele gastrice, pancreatice, colonice şi rectale neascitogene implică frecvent structurile aflate în imediata lor vecinătate, cum ar fi colonul, intestinul subţire şi marele oment. Metastazele peritoneale la distanţă sunt rare în absenţa ascitei, în particular la nivelul etajului abdominal superior. Pattern-ul carcinomatozelor este controlat de o

serie de factori, dintre care proeminenţi sunt cei fizici (locul tumorii primare, prezenţa sau absenţa ascitei, prezenţa peristalticii, absorbţia lichidului peritoneal, gravitaţia, hidrodinamica lichidului intraperitoneal, vâscozitatea şi volumul fluidului) şi de o mai mică importanţă sunt cei biologici (agresivitatea cancerului) (3).

Locurile cele mai frecvente de recurenţă după neoplaziile tratate chirurgical sunt patul tumoral (50-100%) şi suprafeţele peritoneale (20-70%)(15), efect ce poate fi explicat prin ipoteza "tumor cell entrapment".

Neoplasmele maligne ale stomacului, colonului, pancreasului şi ovarului care penetrează dincolo de marginile acestor organe pot disemina direct în lungul suprafeţelor viscerelor peritoneale adiacente şi pot implica alte structuri. Propagarea neoplazică în lungul suprafeţelor peritoneale poate cuprinde intestinul la distanţă de tumora principală. Mezocolonul transvers poate servi drept cale majoră de difuzare de la stomac, colon şi pancreas.

*Meyers* aduce în discuţie date interesante legate de compartimentarea peritoneală şi de comportamentul ligamentelor şi mezourilor, care rămân interconectate, drept căi de propagare a maladiilor. Reflecţiile peritoneale în abdomenul superior cuprind 11 elemente, ligamente şi mezentere: ligamentul coronar, gastrohepatic (omentul mic), hepatoduodenal, falciform şi gastrocolic, mezocolonul transvers, ligamentele duodenocolic, gastrosplenic, splenorenal, frenicocolic şi mezenterul intestinului subţire. Ţesuturile areolare din aceste structuri conţin vase de sânge şi limfatice. Aceste structuri realizează continuitatea unor planuri anatomice care permit diseminarea proceselor patologice între spaţiile peritoneale, cele extraperitoneale şi realizează conexiunile între structurile peritoneale şi cele extraperitoneale. De exemplu, micul oment justifică prezenţa unor determinări ale cancerului fundusului şi corpului gastric în lobul stâng hepatic. Prin ligamentul hepatoduodenal se pot extinde tumori retroperitoneale la ficat şi invers (5).

Inserţia mezocolonului transvers pe pancreas duce la extinderea leziunilor neoplazice pancreatice spre porţiunea inferioară a mezocolonului transvers. Continuitatea ligamentelor gastrosplenic şi splenorenal permite transmiterea maladiilor de la stomac spre splină şi coada pancreasului. Ligamentul frenicocolic stâng este în legătură cu splina, ligamentul splenorenal şi mezocolonul transvers şi poate explica interesarea unghiului splenic al colonului în cancerul cozii pancreasului.

După *Suk Kim* atât capsula Glisson, cât şi teaca Glisson se continuă cu spaţiul subperitoneal şi cu ligamentele gastrohepatic şi hepatoduodenal. Ca urmare, extinderea maladiilor, inclusiv a celei neoplazice, se poate face nu numai între structurile extraperitoneale, ci şi între cele extraperitoneale şi cele intraperitoneale. Ca urmare se poate stabili o cale de comunicare între retroperitoneu şi peretele abdominal anterior prin intermediul ficatului (6).

**Material şi metodă**

Am analizat 17 cazuri de neoplasm de pancreas. Dintre acestea 15 au avut localizare cefalică, 13 fiind neoperate, iar două sunt cazuri prezentate la control după duodenopancreatectomie cefalică. S-a urmărit determinarea distribuţiei peritoneale a implantelor metastatice şi cuantificarea indexului neoplazic peritoneal (PCI) (7), pe baza examinărilor imagistice şi explorării intraoperatorii prin laparoscopie sau laparotomie.

Am urmărit distribuţia şi redistribuirea carcinomatozelor în funcţie de localizarea neoplaziei, sexul pacienţilor, intervenţia chirurgicală şi condiţiile patologice concomitente.

PCI combină cantitativ distribuţia tumorală în 13 cadrane predefinite ale abdomenului şi pelvisului cu un scor lezional. Se stabilesc două planuri transverse şi două planuri sagitale care delimitează nouă regiuni abdominale. Planul transvers superior este localizat la marginea inferioară a rebordului costal, iar cel inferior este la nivelul spinei iliace anterosuperioare.

Planurile sagitale împart abdomenul în trei sectoare egale. Se evidenţiază astfel nouă compartimente, ce se numerotează în sensul acelor de ceasornic, 0 fiind la nivelul ombilicului şi 1 la nivelul spaţiului subdiafragmatic drept. Sunt numerotate astfel, 0-centrul abdomenului, 1-spaţiul drept superior (hipocondrul drept), 2-epigastrul, 3-spaţiul stâng superior (hipocondrul stâng),

4-flancul stâng, 5-spaţiul stâng inferior (fosa iliacă stângă), 6-pelvis, 7-spaţiul drept inferior (fosa iliacă dreaptă), 8-flancul drept. Regiunile de la 9 la12 separă intestinul subţire în jejun superior şi inferior şi respectiv, ileon superior şi inferior: 9-jejun superior, 10-jejun inferior, 11-ileon superior, 12-ileon inferior.

Scorul lezional este determinat după liza completă a aderenţelor şi inspecţia completă a suprafeţelor peritoneale parietale şi viscerale din regiunile abdomino-pelvine. Se referă la cel mai mare diametru al implantului tumoral. Tumora primară sau recurenţele locale care pot fi îndepărtate complet sunt excluse din evaluare. Dacă există confluenţe de noduli tumorali, sunt caracterizate ca SL–3, chiar dacă este vorba de un strat fin (subţire) de implanturi tumorale:

–SL-0 înseamnă că nu sunt vizualizate depozite maligne;

–SL-1 implică prezenţa nodulilor tumorali sub 0,5 cm în cea mai mare dimensiune a lor; nu se cuantifică numărul nodulilor ci numai cel mai mare;

–SL-2 implică existenţa nodulilor între 0,5 şi 5 cm;

–SL-3 semnifică noduli tumorali peste 5 cm sau confluenţe de noduli tumorali.

Se determină câte un scor lezional pentru fiecare dintre cele 13 regiuni abdomino-pelvine, suma acestora fiind PCI, care poate avea astfel valori de la 0 la 39.

Aprecierea intraoperatorie a PCI este un neajuns în cazul determinărilor unor valori mari, care contraindică gesturi chirurgicale complete. Ca urmare, determinarea preoperatorie a acestui index, prin computer-tomografie sau rezonanţă magnetică poate evita o serie de gesturi chirurgicale inutile.

Explorarea CT centrată la nivel abdominal a fost realizată cu un aparat CT GE HiSPEED DX/i şi a presupus efectuarea de secţiuni în plan axial, cu respectarea următorilor parametri: colimare de 5mm pe secţiune scanată, viteza deplasării mesei - 5mm/secundă (pitch - 1,5), câmp minim posibil, 120 mA, 110 kV şi matrice 512X512. Pentru diferenţierea formaţiunilor şi identificarea arborilor vasculari a fost necesară administrarea intravenoasă a substanţei de contrast. Pregătirea tractului gastro-intestinal urmăreşte posibilitatea identificării anselor intestinale şi diferenţierea lor de eventualele mase tumorale ori ganglionare, deoarece o ansă neopacifiată poate fi o reală sursă de erori de interpretare, permiţând însă şi evaluarea grosimii peretelui intestinal. Valorile de atenuare similare sau apropiate ale stomacului, colonului, ficatului, pancreasului, maselor musculare, adenopatiilor sau structurilor vasculare nu permit la explorarea nativă o identificare facilă a acestora.

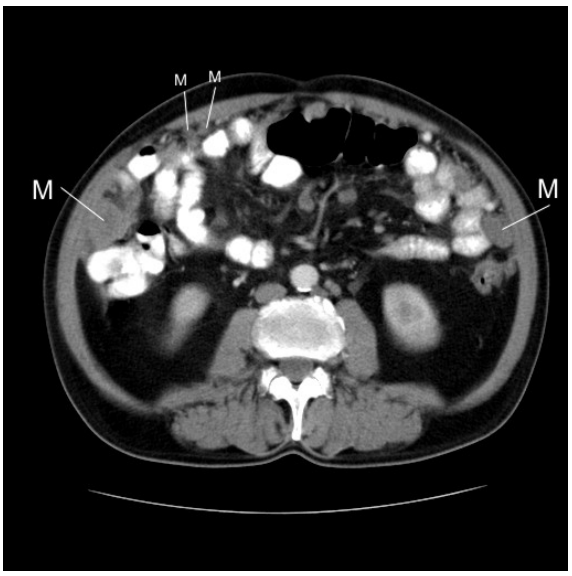



*Fig.1.* Metastaze peritoneale. Imagine CT axială, postcontrast iv ce evidenţiază multiple formaţiuni rotunde, de dimensiuni variabile situate la nivelul peritoneului anterior şi imagine lichidiană în spaţiul perihepatic anterior. *M*-metastaze.

În acest scop se utilizează agenţi de contrast care trebuie să asigure o creştere a densităţii cu cel puţin 40UH, comparativ cu structurile adiacente. Contrastul oral este folosit aproape fără excepţie în identificarea abdomenului sub formă de soluţii iodate hidrosolubile. Contrastul intravenos este de mare utilitate atât în caracterizarea ţesuturilor anormale şi patologice, cât şi în aprecierea raporturilor acestora cu axele vasculare. Agenţii cei mai folosiţi sunt substanţe iodate nonionice. Imaginile

obținute prin computer-tomografie (CT) cu contrast maxim administrat intravenos şi per os conferă o rezoluție spațială deosebită. Astfel a fost posibilă aprecierea numărului, extensiei şi localizării acestora față de elementele anatomice (figura 1).

Imaginile obținute prin IRM sunt adecvate pentru identificarea anatomică a spațiilor şi ligamentelor peritoneale. Astfel am vizualizat pe secțiuni T1 axial, LT – ligamentul rotund, LV – *ligamentum venosum*, SSFDA – spațiul subfrenic drept anterior, SSFDP – spațiul subfrenic drept posterior, iar pe secțiuni coronale SFS – spațiul subfrenic stâng, SHDA – spațiul subhepatic drept anterior, LGC – ligament gastrocolic, LGS – ligament gastrosplenic, SHDP – spațiul subhepatic drept posterior, BO – bursa omentală, SFS – spațiul subfrenic stâng, demonstrând LF – ligament falciform, FW – Foramen Winslow (figurile 2,3).

*Fig.2*. Imagine IRM. Secvență T1 coronală ce evidențiază ligamentul gastrohepatic (LGH) şi mezocolonul (MZC).

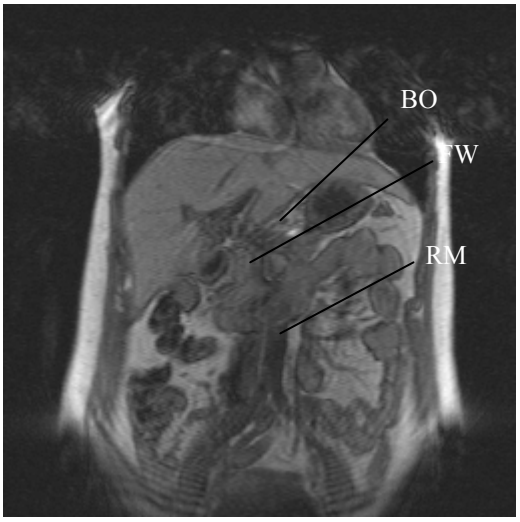



*Fig.3*. Imagine IRM. Secvență T1 coronală ce evidențiază rădăcina mezenterului (RM), foramen Winslow (FW) şi bursa omentală (BO).

**Rezultate**

Pe lotul analizat am identificat 17 cazuri de neoplasm de pancreas. Dintre acestea, 15 au avut localizare cefalică, 13 fiind neoperate iar două sunt cazuri prezentate la control după duodenopancreatectomie cefalică.

**Carcinom cefalopancreatic**

***Carcinom cefalopancreatic neoperat***

Cazurile neoperate au fost în număr de 8 la bărbați şi 5 la femei.

Dintre cele 8 cazuri la pacienții de sex masculin, 4 au prezentat forme ascitogene şi 4 nu au avut lichid intraperitoneal. Am identificat două cazuri cu ascită în cantitate mare şi câte un caz cu ascită în cantitate medie şi mică. Sunt evidențiate două situații cu metastaze hepatice, pentru un caz cu ascită în cantitate mică şi un caz neascitogen şi două cazuri de prezentare cu icter, în situațiile cu ascită în cantitate mare şi respectiv mică.

Cele 5 cazuri cu neoplasm pancreatic neoperat de sex feminin au fost diagnosticate cu ascită în 3 situații şi fără ascită în două situații. Am identificat două cazuri cu ascită în cantitate mare şi un caz cu ascită în cantitate mică. Pacientele cu forme ascitogene au prezentat două metastaze hepatice într-un caz cu ascită în cantitate mare şi unul cu ascită în cantitate mică şi o situație cu icter pentru pacienta cu lichid intraperitoneal în cantitate mică. Unul dintre cazurile cu lichid în cantitate mare a prezentat celularitate de tip reactiv la analiza frotiului. Pacientele cu forme neascitogene au fost icterice în ambele situații şi într-un caz am identificat metastaze hepatice la nivelul lobului drept.

Depozitele neoplazice apărute în cazurile de neoplasm cefalopancreatic neoperat *la **bărbaţi** cu **forme ascitogene*** prezintă diferenţe semnificative în funcţie de sectorul peritoneal interesat (p=0.0001).

Remarcăm în aceste situaţii o interesare statistic semnificativă a sectoarelor peritoneale în ordinea 0, 9, 10, 11, 12, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 2.

Se remarcă o corelaţie semnificativă a depozitelor neoplazice cu sectorul peritoneal implicat în cazurile cu neoplasm cefalopancreatic neoperat la bărbaţi (r=-0.49, p=0.000091, 95%CI). Acest aspect este explicat prin prezenţa depozitelor neoplazice importante în sectoarele peritoneale 9, 10, 11, 12.

Remarcăm în situaţiile de neoplasm cefalopancreatic neoperat la **bărbaţi** cu **forme neascitogene** o interesare statistic semnificativă a sectoarelor peritoneale în ordinea 0, 12, 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 5, 6, 4.

Remarcăm în cazurile de *neoplasm cefalopancreatic neoperat la **femei** cu **forme ascitogene*** o interesare statistic semnificativă (p=0.029, 95%C) a sectoarelor peritoneale în ordinea 2, 0, 1, 3, 6, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12. În cazul pacientelor de sex feminin cu neoplasm cefalopancreatic neoperat se remarcă o corelaţie inversă semnificativă a depozitelor neoplazice cu sectoarele peritoneale implicate (r=-0.54, p=0.000006). Putem spune că în acest caz depozitele neoplazice apar cu predilecţie pe sectoarele 0,1,2,3.

Remarcăm în situaţiile de *neoplasm cefalopancreatic **neoperat** la femei cu **forme neascitogene** în cantitate mare* o interesare statistic semnificativă a sectoarelor peritoneale în ordinea 2, 1, 3, 8, 0, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12.

Factorii prognostici în apariţia depozitelor neoplazice peritoneale şi interesarea sectoarelor peritoneale în cazurile de neoplasm cefalopancreatic neoperat au fost analizaţi în funcţie de sexul pacienţilor şi de forma ascitogenă/neascitogenă.

Rezultatele corelaţiei multiple demonstrează corelaţia semnificativă (r=0.429, p=0.000, 95% interval de confidenţă) dintre prezenţa depozitelor neoplazice în cavitatea peritoneală în cazul neoplasmului cefalopancreatic neoperat în funcţie de forma de ascită prezentată şi sectorul peritoneal interesat.

Analiza coeficienţilor parţiali de corelaţie indică implicarea sectorului peritoneal, forma de ascită şi sexul pacienţilor în valoarea depozitelor neoplazice. Astfel, în cazul neoplasmului cefalopancreatic neoperat apariţia depozitelor neoplazice este influenţată în mod semnificativ de forma de ascită (r=0.42, p=0.000082, 95%CI) şi sectorul peritoneal interesat (r=-0.39, p=0.000237, 95%CI).

Un alt aspect evidenţiat este faptul că valoarea depozitelor neoplazice nu este influenţată de sexul pacienţilor (r=0.07, p=0.139, 95%CI).

Rezultatele testului neparametric de analiză predictivă indică faptul că factori importanţi de predicţie în apariţia depozitelor neoplazice sunt forma ascitogenă (ascitogenă/neascitogenă) (Wald stat.=12.48, p=0.0004) şi sectorul peritoneal interesat (Wald stat.= 8.16, p=0.0042). Pot exista însă şi alţi factori de predicţie ce nu au fost luaţi în studiu.

***Carcinom cefalopancreatic operat***

Cazurile prezentate la control după duodenopancreatectomie cefalică au fost în număr de două, ambele la femei şi ambele cu lichid de ascită prezent. Am notat o cantitate mare de revărsat într-un caz şi o cantitate medie în celălalt. Un caz a prezentat recidivă şi metastaze hepatice şi ambele au fost icterice la internare.

**Carcinom corporeocaudal**

***Carcinom corporeocaudal neoperat***

Pacienţii cu neoplasm corporeocaudal au fost ambii la prima prezentare, unul de sex feminin şi unul de sex masculin, ambii cu forme ascitogene şi cu metastaze hepatice. În cazul bărbatului cu

ascită în cantitate mare am notat prezența unui lichid cu reacție celulară la examenul frotiului lichidului de ascită.

Distribuția depozitelor neoplazice pentru femeia cu neoplasm corporeocaudal neoperat la nivelul cavității peritoneale este ilustrată în tabelul nr.1. În cazul bărbatului nu a fost posibilă cartarea cavității peritoneale.

*Tabelul nr.1.* Repartiția valorilor depozitelor neoplazice în cavitatea peritoneală la pacienții de sex feminin cu neoplasm pancreatic corporeocaudal neoperat. S-sector, după Sugarbaker, 1,2,3 – LS1, LS2, LS3, IP- indice peritoneal al cancerului

| S 12 | S 11 | S 10 | S 9 | S 8 | S 7 | S 6 | S 5 | S 4 | S 3 | S 2 | S 1 | S 0 | IP TOTAL | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 18 | ASCITA CANTITATE MICĂ |

**Discuții**

După Zervos, cancerul de pancreas este a cincea neoplazie gastrointestinală ca frecvență, dar se constituie în a treia cauză de deces prin cancer gastrointestinal (8).

Adenocarcinomul de pancreas este responsabil de aproximativ 5% din decesele prin cancer în SUA (9). Din cauza agresivității tumorii, stadiului avansat de boală la prezentare şi a lipsei terapiilor sistemice eficace, supraviețuirea la 5 ani este apreciată la 1-4% dintre bolnavi.

Pe o serie largă de piese de rezecție, Kayahara M. (10) propune stabilirea unui model de invadare ganglionară pentru cancerul de pancreas. Remarcă necorelarea mărimii tumorale cu prezența invaziei ganglionilor paraaortici ci numai cu ganglionii grupului pancreaticoduodenal posterior şi cei din jurul arterei mezenterice superioare, în cazul cancerelor capului de pancreas. Cel mai mare procent de invazie la nivelul ganglionilor paraaortici a fost în regiunea dintre trunchiul celiac şi artera mezenterică inferioară, atât pentru localizările la nivelul capului cât şi pentru cele la nivelul corpului pancreasului.

Metastazele peritoneale sincrone au incidență de 50-80%, cele metacrone de 30% şi durata medie de supraviețuire este apreciată de Windham la 6 luni (11).

Se apreciază că localizarea corporeocaudală este cea responsabilă de majoritatea determinărilor peritoneale (12).

Diseminarea peritoneală este indicată a fi calea majoră de recurență postoperatorie şi de mortalitate pentru adenocarcinomul de pancreas (13). Din acest punct de vedere localizarea tumorii la nivelul capului şi corpului, precum şi invazia perineurală extratumorală au valoare predictivă pentru dezvoltarea carcinomatozei.

De aceea, una din problemele care se ridică în cazul cancerului de pancreas este invazia perineurală. Caracteristica este încărcată, în aceste cazuri, cu o importantă semnificație clinico-evolutivă. Din acest motiv se înregistrează dificultăți însemnate în efectuarea unei rezecții curative. În plus, invazia perineurală este factorul care constituie elementul de rezistență la terapiile convenționale ale acestui tip de cancer, care de altfel se prezintă în forme histologice bine sau moderat diferențiate (14).

Raa raportează lavaje peritoneale cu citologie pozitivă în cazurile indicate pentru rezecții curative de până la 29% (15). Diseminarea peritoneală după intervenții cu intenție curativă este de 6-56%, iar recurența locoregională de 60%.

Makary arată într-un studiu prezența celulelor maligne în lichidele de lavaj ale cancerului de pancreas în 8-30% dintre cazuri (16). Cele mai multe dintre ele sunt notate în prezența altor metastaze macroscopice, dar într-o treime din cazuri nu se decelează metastaze macroscopice intraabdominale. Autorul presupune că un stadiu de boală mai avansat locoregional, detectabil computer-tomografic, este mai probabil să demonstreze şi implante peritoneale.

Ilka Vogel detectează imunohistochimic, în cancerul de pancreas stadiul II, prezenţa celulelor neoplazice în cavitatea peritoneală, situaţie în care a exclus clar orice comunicare a tumorii cu peritoneul (17). Aspectul este atribuit unei diseminări limfatice sau prin pori.

După Zervos, ascita se manifestă numai la 20% dintre bolnavii cu cancer de pancreas şi are o etiologie multifactorială (8). Poate apărea datorită obstrucţiei limfaticelor diafragmatice, creşterii producţiei de exsudat de către tumoră sau secreţiei de peptide active osmotic la nivel tumoral care modifică permeabilitatea vasculară. La mai mult din jumătate din pacienţi celularitatea ascitei este negativă pentru celule neoplazice. Ca atare nu pot fi denumite în cel mai pur sens al cuvântului drept maligne, dar sunt indubitabil produse de neoplazie. Studii statistice regresive lineare nu au relevat caracteristici tipice pentru a prezice formarea ascitelor.

Slam citează un caz de adenocarcinom mucinos de coadă de pancreas, manifestat prin invazie a unghiului splenic al colonului, metastază ganglionară mezenterică şi o masă tumorală cecală de 6 centimetri, caz ce ridică posibilitatea realizării acestor determinări prin căi independente de exfolierea intraperitoneală a celulelor neoplazice (18).

Pancreasul este un organ retroperitoneal. Apariţia metastazelor peritoneale în cazul acestei maladii readuce în atenţie corelaţia dintre cavitatea peritoneală şi spaţiul retroperitoneal, realizată prin intermediul ligamentelor şi mezourilor. *Meyers* aduce în discuţie date interesante legate de compartimentarea peritoneală şi de comportamentul ligamentelor şi mezourilor, care rămân interconectate, drept căi de propagare a maladiilor.

Dată fiind gravitatea bolii, amploarea intervenţiilor chirurgicale şi evoluţia rapidă a acestor cazuri, numai o parte din rezultatele obţinute au fost disponibile pentru prelucrare.

Astfel, din totalul de 17 cazuri analizate, 14 sunt de neoplasm cefalopancreatic, 8 la bărbaţi şi 5 la femei. Formele ascitogene sunt aproximativ egale (4 la bărbaţi şi 3 la femei). Numai două persoane de sex feminin s-au prezentat la control după duodenopancreatectomie cefalică, ambele ascitogene. Am înregistrat numai două cazuri de neoplasm pancreatic corporeocaudal (19).

Remarcăm în situaţiile de neoplasm cefalic pancreatic la bărbaţi cu forme ascitogene o interesare statistic semnificativă a sectoarelor peritoneale în ordinea 0, 9, 10, 11, 12, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 2 (figura 4).

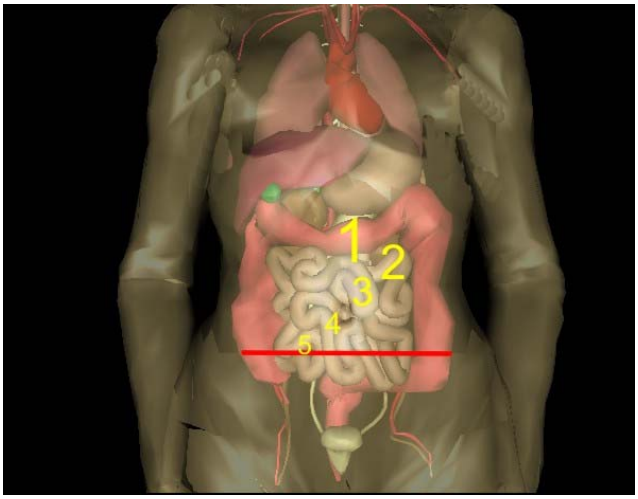



*Fig.4.* Distribuţia metastazelor peritoneale sincrone în neoplasmul cefalopancreatic neoperat ascitogen la bărbaţi.

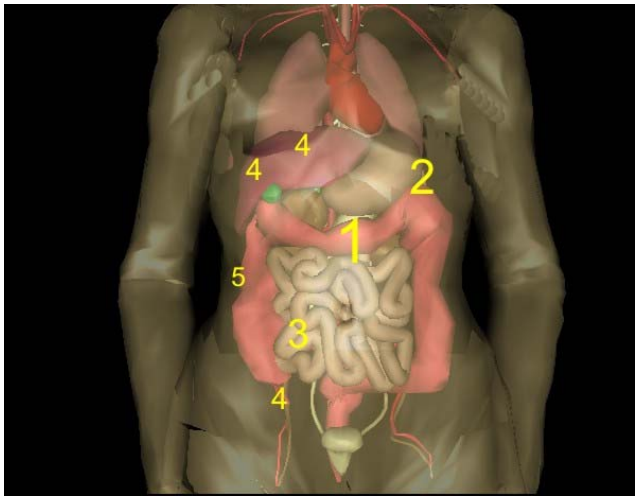



*Fig.5.* Distribuţia metastazelor peritoneale metacrone în neoplasmul cefalopancreatic neoperat fără ascită la bărbaţi.

Depozitele neoplazice apărute în cazurile de neoplasm cefalopancreatic neoperat prezintă diferenţe semnificative în funcţie de sectorul peritoneal interesat.

Notăm în situaţiile de neoplasm cefalic pancreatic la bărbaţi cu forme fără ascită o interesare statistic semnificativă a sectoarelor peritoneale în ordinea 0, 3, 12, 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 5, 6, 4 (figura 5).

Se evidențiază în situațiile de neoplasm cefalic pancreatic la femei cu forme fără revărsat peritoneal o interesare statistic semnificativă a sectoarelor peritoneale în ordinea 2, 1, 3, 8, 0, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12 (figura 6).

Am stabilit în situațiile de neoplasm cefalic pancreatic la femei cu forme cu revărsat peritoneal o interesare statistic semnificativă a sectoarelor peritoneale în ordinea 2, 0, 1, 3, 6, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 (figura 7).

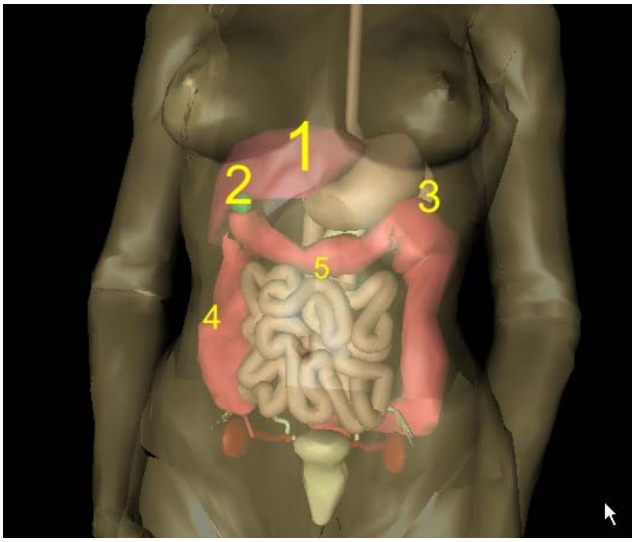



*Fig.6.* Distribuția metastazelor peritoneale sincrone în neoplasmul cefalopancreatic neoperat fără ascită la femei.

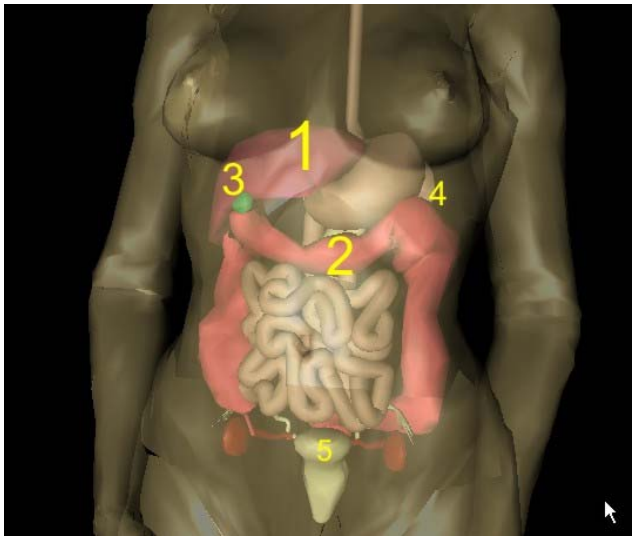



*Fig.7.* Distribuția metastazelor peritoneale sincrone în neoplasmul cefalopancreatic neoperat ascitogen la femei.

Rezultatele corelației multiple demonstrează corelația semnificativă (r=0.429, p=0.000, 95% interval de confidență) dintre prezența depozitelor neoplazice în cavitatea peritoneală în cazul neoplasmului cefalopancreatic neoperat în funcție de forma de ascită prezentată şi sectorul peritoneal interesat.

Analiza coeficienților parțiali de corelație indică implicarea sectorului peritoneal, forma de ascită şi sexul pacienților în valoarea depozitelor neoplazice. Astfel, în cazul neoplasmului cefalopancreatic neoperat apariția depozitelor neoplazice este influențată în mod semnificativ de forma de ascită (r=0.42, p=0.000082, 95%CI) şi sectorul peritoneal interesat (r=-0.39, p=0.000237, 95%CI).

Un alt aspect evidențiat este faptul că valoarea depozitelor neoplazice nu este influențată de sexul pacienților (r=0.07, p=0.139, 95%CI).

Analiza comparativă a acestor distribuții relevă tendința metastazelor peritoneale la sexul masculin de a se organiza centroabdominal şi de a implica ulterior ansele intestinului subțire. Nu sunt semnificative interesările de la nivelul cupolelor diafragmatice. Nu am înregistrat în aceste situații depozite vizibile la nivelul bursei omentale.

Cazurile diagnosticate cu ascită concomitentă sunt caracterizate şi prin demonstrarea unei interesări mai accentuate a anselor de intestin subțire, fapt concordant cu datele obținute şi în cazul altor patologii neoplazice asociate cu carcinomatoză analizate.

Tendința la sexul feminin este de a dezvolta depozite metastatice neoplazice mai importante la nivelul sectorului peritoneal 2, urmate de determinări subdiafragmatice şi centroabdominale. Acest fapt se corelează cu prezența mult mai însemnată pe acest lot de bolnavi a metastazelor hepatice (3 din 5 cazuri la femei față de numai 2 din 7 la bărbați).

## Concluzii

Se remarcă tendinţa metastazelor peritoneale în cazul neoplasmului cefalopancreatic la sexul masculin de a se organiza centroabdominal şi de a implica ulterior ansele intestinului subţire. Nu sunt semnificative în aceste cazuri interesările de la nivelul cupolelor diafragmatice.

Pacientele diagnosticate cu această patologie au dezvoltat depozite metastatice neoplazice mai importante la nivelul sectorului peritoneal 2, urmate ulterior de determinări subdiafragmatice şi centroabdominale. Aspectele lezionale par a fi în concordanţă cu prezenţa *metastazelor hepatice* la acest lot de paciente.

*Ascita* concomitentă a favorizat expunerea anselor de intestin subţire la implanturile neoplazice.

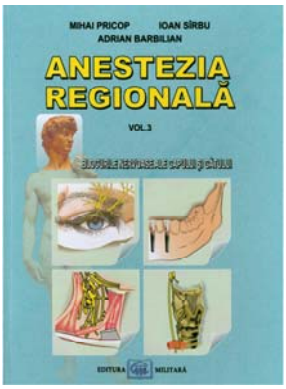
Valoarea depozitelor neoplazice nu este influenţată de *sexul* pacienţilor

## Bibliografie


1. Jacquet P, Vidal- Jove J et col – *Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: natural history and new prospects for management*, Acta Chir Belg 1994 Jul-Aug;94(4):191-7.
2. Portilla AG, Sugarbaker PH – *Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognostic features,* World J Surg 1999 Jan;23(1): 23-9.
3. Cagol P.P., Pasqual E., Bacchetti S., - *Natural History of the Neoplastic Locoregional Disease: Clinical and Pathological Patterns*, J. Exp. Clin. Cancer Res., 22, 4, 2003 – Supplement.
4. Suleiman A.J., Nadia A. Uraiqat et. colab., *Peritoneal carcinomatosis computerizedtomography scans findings and causes*, JRMS June 2004: 11(1): 63-66
5. Meyers M. A., Oliphant M. et colab., *The Peritoneal Ligaments and Mesenterles:Pathways of Intraabdominal Spread of Disease*, Radiology 1987; 163:593-604.
6. Suk Kim, Tae Un Kim et colab., *The Perihepatic Space: Comprehensive Anatomy and CT Features of Pathologic Conditions*, RadioGraphics 2007; 27:129–143
7. Sugarbaker PH., *Review of a Personal Experience in the Management of Carcinomatosis and Sarcomatosis.* Japanese Journal ofClinical Oncology. 2001; 31: 573-583.
8. Zervos E. E , Dana Osborne et colab., *Prognostic significance of new onset ascites in patients with pancreatic cancer*, World Journal of Surgical Oncology 2006, 4:16.
9. Tara M. Breslin, Peter W.T. Pisters, Jeffrey E. Lee, James L. Abbruzzese, and Douglas B. Evans., *Exocrione Neoplasm of the Pancreas*, în Surgical Oncology, McGraw-Hill, 2001.
10. Kayahara M; Nagakawa T; Ohta T; Kitagawa H; Ueno K; Tajima H; Elnemr A; Miwa K., *Analysis of paraaortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma: a significant indication for surgery?*, Cancer 1999 Feb 1;85(3):583-90.
11. Windham T.C., Pearson A.S. et col., *Signifiance and management of local recurrences and limited metastatic disease in the abdomen*, Surgical Clinics of North America, volume 80, number 2, april 2000.
12. Grigorescu M, Lencu Monica, *Bolile cronice ale pancreasului*, Ed. Dacia, Cluj, 1990.
13. Takahashi S; Hasebe T; Oda T; Sasaki S; Kinoshita T; Konishi M; Ueda T; Ochiai T; Ochiai A., *Extra-tumor perineural invasion predicts postoperative development of peritoneal dissemination in pancreatic ductal adenocarcinoma.*, Anticancer Res 2001 Mar-Apr;21(2B):1407-12.
14. Merati K; said Siadaty M; Andea A; Sarkar F; Ben-Josef E; Mohammad R; Philip P; Shields AF; Vaitkevicius V; Grignon DJ; Adsay NV., *Expression of inflammatory modulator COX-2 in pancreatic ductal adenocarcinoma and its relationship to pathologic and clinical parameters.,* Am J Clin Oncol 2001 Oct;24(5):447-52.
15. Raa ten S., S.J. Oosterling, N.P. et colab., *Surgery promotes implantation of disseminated tumor cells, but does not increase growth of tumor cell clusters*. J Surg Oncol. 2005; 92(2): 124-129.
16. Makary M. A., Warshaw A. L*., Implications of Peritoneal Cytology for Pancreatic Cancer Management*, Arch Surg. 1998;133:361-365.
17. Ilka Vogel, Uwe Kruger et col., *Disseminated tumor cells in pancreatic cancer patients dected by immunocytology: a new prognostic factor*, Clinical Cancer Research Vol.5, 593-599.
18. Kristine D Slam, Sarah Calkins and Cason F. D., *LaPlace's law revisited: Cecal perforation as an unusual presentation of pancreatic carcinoma*, World Journal of Surgical Oncology 2007, 5:14
19. Răzvan-Călin Tiutiuca, Iuliana Eva, *Carcinomatozele viscero-peritoneale - diagnostic şi tratament*, pg. 189-194, 249 – 255, Iaşi, Editura Junimea, 2008.

# *Anestezia regională. Blocurile nervoase ale capului şi gâtului*

**Autori: Mihai Pricop, Ioan Sîrbu, Adrian Barbilian**




Lucrarea *Anestezia regională. Blocurile nervoase ale capului şi gâtului,* realizată de col. dr. Mihai Pricop, gl. bg. prof. univ. dr. Ioan Sîrbu şi col. conf. univ. dr. Adrian Barbilian, reprezintă o continuare a problematicii anesteziei loco-regionale iniţiată prin volumele *Blocurile nervoase ale membrelor* şi *Anestezia locală în patologia osteo-articulară a membrelor.* Acest nou tom se înscrie într-un efort deosebit de ambiţios, aflat în derulare, şi reprezintă un succes indiscutabil.

Cartea surprinde în mod plăcut prin maniera în care sunt prezentate informaţia şi iconografia, originală, cu referinţă strictă, deosebit de utilă şi care uşurează în mod direct efortul cititorului în deslușirea şi deprinderea tehnicilor prezentate.

Titlurile celor nouă capitole ne dau o imagine clară asupra tematicii abordate: Anestezia regională. Generalităţi, Blocurile nervului trigemen, Blocurile plexului cervical, Blocul nervului facial, Blocul nervului glosofaringian, Blocurile nervului vag, Blocul nervului spinal accesor, Blocurile nervilor occipitali, Blocurile retrobulbar şi peribulbar.

Ca şi în volumele anterioare remarcăm claritatea expunerii, ordinea logică a informaţiei, urmărindu-se într-o abordare aproape didactică redarea aspectelor anatomice, situaţiile în care se aplică anestezia generală, contraindicaţiile, echipamentul folosit, particularităţile care derivă din specificul intervenţiei propuse, terenul pacientului, metoda de anestezie aplicată, eventualele complicaţii.

Îndelungata practică a autorilor, faptul că aceştia îşi desfăşoară şi deţin informaţii în specialităţi medicale diferite (anestezie-terapie, chirurgie orală şi maxilo-facială, chirurgie), experienţa didactică a acestora, precum şi consultarea unei bibliografii moderne şi de dată recentă fac din această carte un ghid deosebit de util, cu largă adresabilitate, o sursă de referinţă pentru orice practician din domeniile enunţate.

Medicii din specialităţile anestezie-terapie, chirurgie orală şi maxilo-facială, oftalmologie, ORL, neurochirurgie, din unităţile de primire urgenţe, rezidenţii din aceste specialităţi, precum şi alte categorii de medici sau studenţi ai facultăţilor de profil vor găsi în noua apariţie editorială date extrem de folositoare în plan profesional.

Prezenţa în cadrul colectivului de autori a unor specialişti de renume din domenii conexe, eforturile acestora au dus la o remarcabilă reuşită în aria literaturii medicale, într-un teritoriu prea puţin abordat până în momentul de faţă, conturându-se într-un adevărat reper bibliografic.

**Prof.univ.dr. Alexandru BUCUR**
**Prodecan al Facultăţii de Medicină Dentară**
**U.M.F. "Carol Davila", Bucureşti**

# Modificări introduse de ghidul de resuscitare cardio-pulmonară ILCOR 2005

**Mr.dr. Florea COSTEA, Lt.-col.dr. Dan CORNECI, Lt.dr. Daniel FLOREA, dr. Nicoleta RUS, Dr. Liliana POTERAŞU, Dr. Mihaiela COMAN**

**UPU, SCUMC „Dr. Carol Davila", Bucureşti**

**Rezumat. De la fondare în 1992, ILCOR se întruneşte de două ori pe an. Primul ghid internaţional de resuscitare a fost realizat şi publicat în anul 2000 în colaborare cu American Heart Association (AHA), şi apoi un altul în 2005. Următoarea conferinţă de anvergură este aşteptată în februarie 2010, culminând cu elaborarea şi publicarea în octombrie 2010 a unui nou ghid de resuscitare. În prezentul articol se realizează o succintă analiză a modificărilor incluse în ghidul de resuscitare cardio-pulmonară din 2005 publicat de ILCOR.**

**Cuvinte cheie:** resuscitare, şoc electric extern, tulburare de ritm, ventilaţie mecanică.

**Abstract. Since 1992, ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) meets twice each year. In collaboration with the American Heart Association (AHA), ILCOR produced the first International CPR Guidelines in 2000 and then again in 2005. The next Consensus Conference is scheduled in February 2010, followed by the publication of most recent evidence-based resuscitation findings in the form of a new resuscitation guideline in October 2010. This article presents a short review of major changes included in the 2005 cardiopulmonary resuscitation (CPR) guidelines published by ILCOR.**

## Introducere

Medicina de urgenţă este o specialitate relativ nouă, atât la noi în ţară (1991)[1,2] cât şi pe plan mondial. Aceasta s-a dezvoltat simultan cu progresul metodelor de intervenţie şi tratament şi al aparaturii medicale, precum şi cu accesul prompt şi optim al echipelor de intervenţie în prespital, prin dezvoltarea transportului medicalizat terestru şi aerian, dar şi a căilor de acces (autostrăzi, drumuri performante, extinderea urbanismului).

Manevrele de resuscitare s-au efectuat din cele mai vechi timpuri, începând din vremea profetului Elie, acestuia atribuindu-se prima resuscitare respiratorie prin respiraţie gură la gură la un copil. Ulterior au fost menţionaţi: Vesale, în 1543, cu ventilaţia artificială cu presiune intermitent pozitivă, Tossach, în 1771, prima ventilaţie gură la gură la un adult, iar în secolul al XIX-lea, Boehm (1878) şi Schiff (1882) cu masajul cardiac pe animale prin toracotomie, Maass (1892), masajul cardiac extern eficace, iar în 1900, Ogelsurd, Keen şi Zesas, care au efectuat primul masaj cardiac intern la om. Amintim că prima intubaţie translaringiană a fost făcută în 1880 de Macewn, iar prima defibrilare externă la om îi aparţine, în 1946, lui Gurvich[3]. Cu toate acestea, Peter Safar este unanim acceptat ca fiind părintele abecedarului resuscitării[3], cel care a integrat toate manevrele de resuscitare, creând astfel primul algoritm de resuscitare[4].

În ultimele decade s-au efectuat o multitudine de studii privind eficienţa metodelor de intervenţie, cât şi modul de producere a stopurilor cardio-respiratorii.

La mai mult de 300 000 de stopuri cardiace care se produc anual în SUA, rata de supravieţuire este estimată la mai puţin de 10% pentru stopurile survenite în prespital şi la mai puţin de 20% pentru stopurile din spital[5]. Studii suplimentare remarcă faptul că rata de supravieţuire coboară cu 10-15% pentru fiecare minut trecut de la producerea stopului cardiac, fără a se iniţia manevre de resuscitare[5].

Alte studii de gen arată că cele mai frecvente ritmuri de stop întâlnite par a fi fibrilaţia ventriculară (FV) şi tahicardia ventriculară (TV) fără puls (60-80% din cazuri), urmate de asistolă (20-40%) şi, respectiv, activitate electrică fără puls (PEA) (10%)[6]. În ciuda progreselor făcute în acest domeniu, unele studii arată rezultate chiar foarte slabe, raportând rate de supravieţuire de până la 4-9%[7]. Se pare că pacienţii cu fibrilaţie ventriculară au cel mai bun prognostic, cu o rată de supravieţuire de 4-33%, pe când cei cu activitate electrică fără puls au o rată de doar 1-4%, iar cei cu asistolă supravieţuiesc doar în cazuri excepţionale[6].

**International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)**

ILCOR s-a format în 1992 în încercarea de a stabili o legătură între principalele organizaţii de gen de pe glob. Scopul declarat a fost acela de a întruni membri din mai multe specialităţi ale medicinei pentru a crea un ghid de resuscitare acceptat în cât mai multe ţări. În prezent principalele obiective ILCOR sunt [6,8]:

a) asigurarea unui forum de discuţii şi coordonare pentru toate aspectele legate de resuscitarea cardio-pulmonară şi cerebrală;

b) promovarea educaţiei şi antrenarea diverselor grupe de populaţie pe diverse căi pentru aplicarea corectă a protocolului de resuscitare;

c) încurajarea cercetării ştiinţifice în domenii ale resuscitării insuficient cunoscute;

d) asigurarea unor căi de colectare, reînnoire şi prezentare la nivel internaţional pentru informaţia ştiinţifică obţinută din studierea resuscitării;

e) comunicarea oficială a unor informaţii specifice despre resuscitare după ajungerea la un consens general.

De la fondare în 1992, ILCOR se întruneşte de două ori pe an. Primul ghid internaţional de resuscitare a fost realizat şi publicat în anul 2000 în colaborare cu American Heart Association (AHA), şi apoi un altul în 2005. Următoarea conferinţă de anvergură este aşteptată în februarie 2010, culminând cu elaborarea şi publicarea în octombrie 2010 a unui nou ghid de resuscitare.

**Principalele modificări introduse în ghidul de resuscitare din 2005**

Algoritmurile de resuscitare pentru suportul vital de bază („Basic life support" – BLS) şi pentru suportul vital avansat („Advanced life support" – ALS) sunt descrise pe larg în protocolul din 2005 şi sunt reprezentate schematic în fig. 1 şi, respectiv, fig. 2.

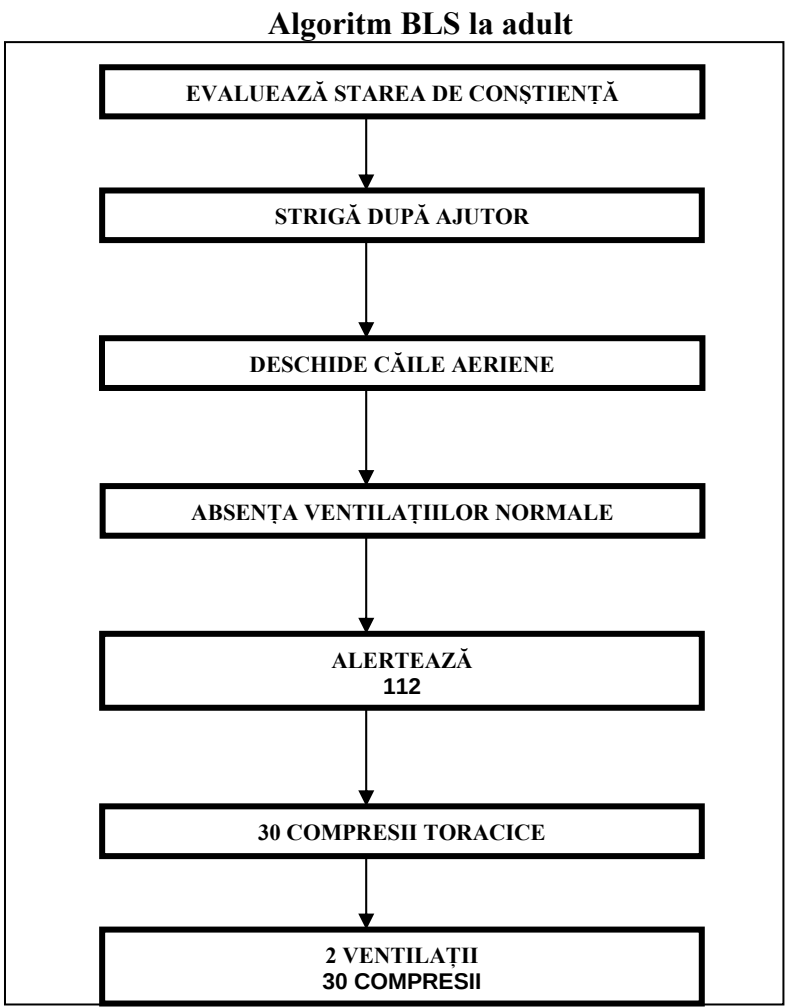



*Fig. 1.* Suportul vital de bază („Basic life support" – BLS)[8,13]

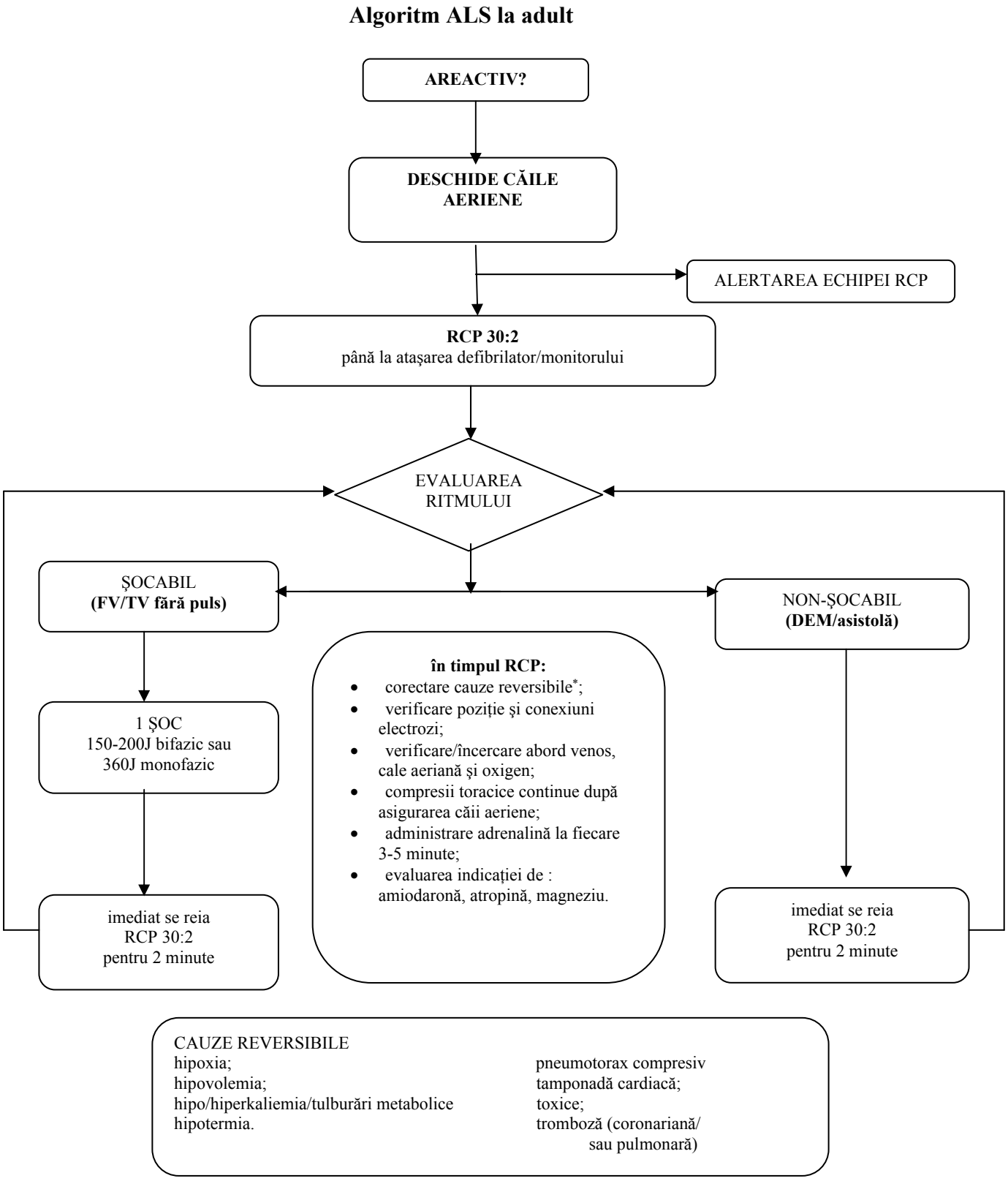



*Fig. 2.* Suportul vital avansat („Advanced life support" – ALS) [8,13]

**1. Indicaţia de iniţiere a resuscitării cardio-respiratorii (RCR)**

Conform indicaţiilor actuale, RCR se începe imediat ce se stabileşte că victima este inconştientă şi nu respiră normal. Se menţionează că se indică începerea RCR şi pentru pacienţii cu respiraţiile de tip agonic (gaspuri, efort ventilator foarte mare, respiraţii superficiale) care apar în primele momente de la instalarea stopului[9].

**2. Modificarea raportului compresii:ventilaţii pentru toate categoriile de vârstă, exceptând nou-născuţii**

Deşi nu există nici în prezent suficiente date care să stabilească un raport optim compresii: ventilaţii, s-a ajuns la concluzia că raportul compresii:ventilaţii 30:2 îndeplineşte cel mai bine aceste condiţii. S-a luat în calcul necesitatea simplificării protocolului pentru a uşura instruirea şi pentru o memorare mai facilă a informaţiilor[6].

**3. Sublinierea importanţei calităţii manevrelor de RCR**

În plus faţă de recomandările din 2000, în ghidul din 2005 se fac referiri directe la importanţa calităţii manevrelor de resuscitare cardio-respiratorie[9]. Se subliniază importanţa limitării întreruperilor din timpul manevrelor de resuscitare şi de asemenea importanţa corectitudinii compresiunilor toracice pentru reuşita resuscitării şi pentru limitarea suferinţei pacientului pe termen lung, în special din punct de vedere neurologic.

**4. Modificări în ventilaţia mecanică**

În ghidul din 2005 se arată că managementul avansat al căilor aeriene nu reprezintă o prioritate. În caz că nu se reuşeşte intubaţia orotraheală se recomandă continuarea ventilaţiei pe mască şi balon.

S-a arătat că hiperventilaţia cu sau fără intubaţie duce la creşterea presiunii intratoracice şi, prin aceasta, la scăderea întoarcerii venoase şi la scăderea debitului cardiac, cu implicaţii directe asupra perfuziei cerebrale şi miocardice. De aceea în cazul pacienţilor intubaţi frecvenţa ventilaţiilor artificiale recomandată în cadrul ghidului din 2005 este de maxim 8-10/min [8], faţă de 10-12/min în 2000.

Avantajul major este acela că după intubaţie se pot efectua compresiile toracice în paralel cu ventilaţia mecanică, sporind astfel eficienţa manevrelor de RCR.

**5. Scăderea numărului de încercări de ventilaţie mecanică eficientă**

În protocolul din 2000 se recomandau 5 încercări pentru a se obţine două ventilaţii eficiente. În prezent se efectuează două ventilaţii, după care se trece imediat la compresiuni toracice. Nu se recomandă mai mult de două tentative de ventilaţie eficientă, subliniindu-se astfel importanţa deosebită a efectuării compresiilor toracice cu întrerupere minimă pentru creşterea şanselor de supravieţuire a victimei[9,8].

**6. Începerea RCR cu compresiuni toracice**

S-a demonstrat că, iniţial, în cazul unui SCR saturaţia arterială în oxigen este ridicată. În aceste condiţii hipoxia tisulară este produsă în principal de scăderea debitului sanguin cardiac. De aceea se consideră că iniţierea compresiunilor toracice este mai importantă pentru influenţarea debitului cardiac şi reducerea hipoxiei cerebrale şi coronariene[8].

**7. Renunţarea la verificarea pulsului central al pacientului**

S-a observat că determinarea prezenţei sau a absenţei pulsului central se face cu dificultate, mai ales de către persoanele fără pregătire medicală. Ghidul din 2005 recomandă să se iniţieze direct manevrele de RCR pentru orice victimă inconştientă cu respiraţie anormală[8]. Excepţie de la regulă pot face persoanele cu pregătire medicală, care pot încerca să caute pulsul central, dar numai pentru 10 secunde şi, de preferat, în paralel cu evaluarea celorlalte semne vitale.

**8. Modificări în schema de administrare a şocurilor electrice externe**

În cazul ritmurilor şocabile o modificare importantă este aceea că se recomandă administrarea unui singur şoc electric extern, de preferat cu energie bifazică, renunţându-se astfel la suita de 3

şocuri electrice externe administrate succesiv cu energie crescătoare[6]. Se recomandă defibrilarea imediată dacă la locul intervenţiei există un defibrilator. Aici se reglementează şi folosirea defibrilatoarelor automate de către persoanele fără pregătire medicală. Se începe resuscitarea înaintea defibrilării dacă echipa de resuscitare întârzie mai mult de 5 minute. Fiecare şoc administrat este urmat imediat de manevrele de resuscitare, fără evaluarea ritmului. Se începe cu 30 compresii toracice, urmate de două ventilaţii în cicluri repetate timp de două minute, după care se evaluează ritmul cardiac. Energiile utilizate trebuie să fie de 360J pentru curent monofazic şi de 150-200J pentru defibrilatoarele bifazice, iniţial, apoi cu energie egală sau mai mare pentru şocurile următoare.

În cursul opririi cardiace au fost identificate 3 faze hemodinamice[3]: electrică, hemodinamică şi metabolică, ceea ce sugerează faptul că în primele 5 minute defibrilarea este prioritară. Între 4 şi 10 minute (faza hemodinamică) este prioritară asigurarea suportului circulator prin compresii toracice. În faza metabolică, administrarea medicaţiei şi inducerea hipotermiei ajung în prim plan.

Ca fiziopatologie, în evaluarea hemodinamicii opririi cardiace produse prin fibrilaţie ventriculară, apar o serie de secvenţe care susţin etapele ultimului algoritm de resuscitare.

Ulterior apariţiei fibrilaţiei ventriculare, ne confruntăm cu scăderea presiunii capilare pulmonare şi a fluxului retrograd, o mare cantitate de sânge fiind cantonată în sistemul venos, dilatându-se cordul drept. Ventriculul stâng se contractă, dar conţine puţin sânge, producând dischinezia septului interventricular. În acest moment, chiar dacă şocul electric extern restaurează ritmul sinusal, nu reapare însă şi fluxul, deoarece ventriculul stâng este gol, deteriorându-se metabolismul miocardic cu posibilitatea reapariţiei fibrilaţiei ventriculare. Contracţia toracică, produsă prin compresiile toracice, deplasează sângele din cordul drept în cel stâng, acest proces necesitând însă 1,3-3 minute de resuscitare cardio-pulmonară, timp exprimat în cele 2 minute de RCR, obligatorii, din algoritmul de resuscitare[3].

**9. Modificări în schema de administrare a substanţelor în ALS (vasopresoare, antiaritmice, atropină)**

În SCR cu FV sau TV fără puls este indicată administrarea de adrenalină, 1 mg, înainte de al treilea şoc electric, urmată de eliberarea şocului electric şi de cele 2 minute de RCR. În asistolă şi PEA administrarea de adrenalină se face cât mai curând posibil. Administrarea adrenalinei se face continuu la fiecare 3-5 minute[6,8].

Amiodarona se administrează în RCR dacă tulburarea de ritm (FV/TV) persistă după al 3-lea şoc electric[6].

Asistola este o condiţie care poate fi precipitată sau accentuată de un tonus vagal excesiv. De aceea administrarea de rutină a unei doze maximale de 3mg atropină în asistolă şi PEA este menţionată în ghidul din 2005 [6].

Dozele de medicamente utilizate în timpul resuscitării au rămas neschimbate faţă de cele din 2000. Nu se va întrerupe masajul pentru administrarea acestor substanţe.

**10. Recomandări pentru fibrinoliză în timpul stopului cardio-respirator**

Conform recomandărilor din 2005, se poate lua în considerare terapia fibrinolitică dacă se suspicionează un trombembolism pulmonar care să stea la baza stopului cardiac. Deşi din 2004 până în 2006 s-a desfăşurat în Europa un studiu[10] prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei administrării de tenecteplază în SCR de origine presupusă cardiacă în comparaţie cu tratamentul standard, studiul a fost întrerupt prematur, deoarece analiza datelor obţinute până la momentul respectiv a arătat o foarte scăzută probabilitate ca studiul să demonstreze superioritatea terapiei cu tenecteplază în comparaţie cu placebo[11].

**11. Modificări ale algoritmului pentru tratarea tahicardiilor cu puls**

În cadrul protocolului din 2000 era prezentat un algoritm complex pentru abordarea acestor tulburări de ritm. În prezent în prespital terapia se restrânge[8] doar la tratarea cu manevre vagale sau adenozină a tahicardiilor cu puls şi cu complexe înguste. Tratamentul tahicardiilor cu puls, dar cu complexe largi, se recomandă a se efectua după aducerea pacientului la spital[8].

## 12. Recomandări pentru tratamentul pacientului după RCR

Managementul corect al pacientului după recăpătarea funcţiilor vitale („return of spontaneous circulation" – ROSC) este deosebit de important. Ghidul din 2005 subliniază acest lucru şi schimbă abordarea iniţială axată pe tratarea principalelor tulburări de ritm (2000), focalizând eforturile terapeutice spre obţinerea unor rezultate optime din punct de vedere neurologic. Se amintesc aici o serie de studii care arată avantajul inducerii hipotermiei controlate în primele 6 ore de la ROSC şi menţinerea unei temperaturi centrale de 32-34°C timp de 12-24 ore, ulterior revenindu-se la temperatura normală. Se arată că această metodă reduce atât morbiditatea, cât şi mortalitatea la pacienţii cu ROSC[12].

**Ce a rămas nemodificat[9] din ghidul ILCOR 2000:**

a) evaluarea siguranţei salvatorului, a victimei şi a celor din jur;
b) evaluarea stării de conştienţă a victimei;
c) solicitarea ajutorului/plecarea după ajutor;
d) numărul de compresii toracice/minut (100/minut);
e) forţa de comprimare toracică (comprimarea planului toracic anterior cu 4-5 cm);
f) faza de relaxare a compresiei pentru a permite revenirea peretelui toracic anterior la poziţia iniţială.

**Concluzii**

În ghidul din 2005 s-au introdus, pe baza unor studii în domeniu, câteva modificări importante, cum ar fi: raportul compresii:ventilaţii de 30:2, limitarea la maximum a pauzelor din timpul masajului cardiac, defibrilarea precoce cu administrarea unui singur şoc electric extern, reglementarea folosirii defibrilatoarelor automate de către publicul larg şi, cel mai important, schimbarea abordării iniţiale axate pe tratarea principalelor tulburări de ritm cardiac, focalizând eforturile terapeutice spre obţinerea unor rezultate optime din punct de vedere neurologic, sporind astfel supravieţuirea pacientului pe termen lung.

## Bibliografie


1. Mânăstireanu D.; *Curs practic de urgenţe medico-chirurgicale*, Ed. Didactică şi Pedagogică, R.A., Bucureşti, 1995.
2. Mânăstireanu D.; *Curs de medicină de urgenţă şi dezastru*, Ed. M.P.M. Edit Consult, Bucureşti, 2003.
3. Peris A., Cimpoiesu D.; *Rezolvă oare noile ghiduri controversele legate de resuscitarea cardio-respiratorie şi cerebrală la adult?*; Progrese în cardiologie (vol II), Societatea Română de Cardiologie; Media Med Publicis, 2007.
4. Safar P., Martin C., *Resuscitation of the Unconcious Victim,* 1957.
5. Abella BS, Sugerman NT, *Cardiopulmonary Resuscitation (CPR)*, Medicine Specialties, (http://emedicine.medscape.com /article /1344081-overview); Updated: Mar 29, 2009.
6. Zed PJ; Abu-Laban RB;; *Update on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Guidelines*; American Journal of Health-System Pharmacy; (http://www.medscape.com/viewarticle/585396), 01.07.2009.
7. Vaillancourt C, Stiell IG; *Cardiac arrest care and emergency medical services în Canada.* Can J Cardiol. 2004; 20:1081-90.
8. ***European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005; (http://www.erc.edu/).
9. Georgescu V., *Resuscitarea cardiopulmonară şi cerebrala la adult din perspectiva ghidurilor ILCOR-2005. Ce este nou?*, (Spitalul Clinic de Urgenţă Sf. Pantelimon, Bucureşti); PulsMedia.ro / Medic.ro / Revista Medic.ro nr. 32, III 2007.
10. ***Boehringer Ingelheim International, *Tabulated Study Report*; www.clinicaltrials.gov (http://trials.boehringer-ingelheim.com/res/trial/data/pdf/1123.18_synopsis.pdf).
11. Nainggolan L., *No Benefit of TNK în Cardiac Arrest: TROICA Published*; New England Journal of Medicine; (Heartwire: www.theheart.org/); (www.medscape.com /viewarticle/585754), December 19th, 2008.
12. Osterweil N, *EMS, Emergency Depts Slowly Warm Up to Therapeutic Hypothermia*, Medscape Medical News, (www.medscape.com/viewarticle/585757); December 22nd, 2008.
13. ***Legea 95 din 14 aprilie 2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, Anexa 6.

# Ecografia obstetricală

**Col. dr. George MARINESCU**

**Clinica de Radiologie, Imagistică Medicală şi Medicină Nucleară**
**SCUMC „Dr. Carol Davila", Bucureşti**

**Rezumat. Pentru sarcină, ecografia este esențială atât din punctul de vedere al faptului că este o metodă uşor de efectuat, neinvazivă, fără reacții adverse, cât şi din punctul de vedere al performanțelor, întrucât permite o bună observare a evoluției sarcinii, pas cu pas, cu o acuratețe foarte mare. Ecografia folosită în timpul sarcinii s-a dovedit a fi foarte eficientă pentru a evalua dezvoltarea fătului, frecvența lui cardiacă, anexele fetale (placenta, cordonul ombilical), lichidul amniotic, pentru a investiga sarcina în momentele în care există riscul de pierdere.**

**Cuvinte cheie:** ecografie ecografie fetală vârstă gestațională

**Abstract. During pregnancy, ultrasonography is essential because it is a easy to perform, non-invasive method, with no side-effects, and allows a good assessment of evolution, step-by-step, with a very high accuracy.**
**During pregnancy, ultrasonography is being used, because it has a prover efficiency in assessment of fetal developpement and amniotic fluid, a in order to exclude severe complications.**

Este cunoscut faptul că pe parcursul sarcinii, medicul ginecolog recomandă o serie de investigații, pentru a evalua atât starea de sănătate a fătului, cât şi evoluția sa. Una dintre aceste investigații este ecografia, tehnică care permite vizualizarea unor organe interne sau a fătului cu ajutorul ultrasunetelor şi care poate fi repetată de mai multe ori în timpul sarcinii, în funcție de evoluția acesteia.

În ultimii ani, ecografia a devenit o modalitate de diagnosticare aproape curentă şi asta în special datorită caracterului său neinvaziv pentru organismul uman, a prețului relativ scăzut şi a faptului că bolnavul nu necesită o pregătire specială sau spitalizare. În timp, această tehnică de diagnosticare a evoluat foarte mult sub raportul performanțelor, în prezent putându-se realiza în mod curent ecografii 4D, în care sunt observate, pe lângă caracteristicile morfologice ale organismului, şi acelea funcționale. O astfel de ecografie oferă o imagine în mişcare a fătului şi poate furniza uneori mai multe detalii decât o ecografie bidimensională. Pentru sarcină, ecografia este esențială atât din punctul de vedere al faptului că este o metodă uşor de efectuat, neinvazivă, fără reacții adverse, cât şi din punctul de vedere al perfomanțelor, întrucât permite o bună observare a evoluției sarcinii, pas cu pas, cu o acuratețe foarte mare.

Efectuarea unei ecografii durează aproximativ 30 – 45 minute şi este lipsită de riscuri (chiar şi ecografia transvaginală) şi pentru mamă, dar şi pentru copil, fapt demonstrat de numeroase studii. Mai mult, oamenii de ştiință afirmă că această facilitate oferită părinților, de a-şi vedea copilul încă de când acesta se află în uter, este benefică pentru legătura emoțională care se creează între ei. Dacă mama are o legătură specială cu fătul, ea fiind cea care îi oferă „cadrul fizic" de dezvoltare, tatăl poate să nu manifeste aceeaşi stare, însă aceasta se poate forma prin contactul vizual pe care îl are însoțindu-şi la ecografie partenera însărcinată.

Ecografia este folosită în timpul sarcinii şi s-a dovedit a fi foarte eficientă pentru a evalua dezvoltarea fătului, frecvența lui cardiacă, anexele fetale (placenta, cordonul ombilical), lichidul amniotic, pentru a investiga sarcina în momentele în care există riscul de pierdere a ei (durere, sângerare).

De regulă, medicii recomandă în timpul primului trimestru de sarcină (de preferat între săptămânile 11 şi 14) efectuarea unei ecografii transvaginale, o metodă mai invazivă, în sensul că este folosită o sondă vaginală pentru a vedea în interiorul uterului dezvoltarea fătului. În mod

normal efectuarea ecografiei se face cu vezica plină. În acest scop este indicat consumul de apă sau al altor lichide chiar înainte de testare şi evitarea urinării înainte şi în timpul efectuării investigaţiei. În cazul unei ecografii transvaginale, transductorul este acoperit cu un manşon de latex şi cu un lubrifiant vaginal. Dacă persoana care urmează să fie examinată prezintă alergie la latex, ea va comunica acest lucru medicului înainte de investigaţie. Se recomandă consultul medical în legătură cu orice motiv de îngrijorare referitor la necesitatea efectuării ecografiei fetale, a riscurilor sale, a modului de realizare sau a rezultatelor care sunt indicate. În mod obişnuit o ecografie fetală este realizată de către un medic specialist cu atestat în ecografie obstetricală.

**Ecografia abdominală**

– necesită ingerarea unei cantităţi suficiente de apă pentru a umple vezica. O vezică plină ajută în transmiterea fasciculelor de ultrasunete şi împinge intestinele la distanţă de uter. Aceasta determină obţinerea unei imagini ultrasonografice mai clare;

– dacă ecografia este efectuată în ultima parte a sarcinii, o vezică plină poate să nu fie neapărat necesară, întrucât creşterea fătului va împinge intestinele de o parte;

– pacienta va fi poziţionată în clinostatism dorsal pe o masă de examinare. Dacă pacienta prezintă respiraţii scurte sau ameţeli în timp ce se întinde pe masă, partea superioară a corpului se va ridica sau se va întoarce gravida pe o parte;

– abdomenul este uns în prealabil cu gel, pentru a favoriza transmiterea ultrasunetelor;

– un instrument mic, manual, denumit transductor, va fi aplicat pe gel şi pe piele şi mişcat de-a lungul abdomenului de mai multe ori. Pacienta poate privi monitorul pentru a vedea imaginea fătului în timpul examinării. La finele investigaţiei se curăţă gelul de pe piele. Nu se recomandă micţiunea până ce investigaţia nu este realizată. Pentru o bună vizualizare a fătului, ecografia abdominală poate dura 30-60 de minute.

**Ecografia transvaginală**

– nu necesită ca vezica să fie plină;

– pacienta se întinde pe masă cu şoldurile uşor ridicate;

– un capişon (de forma prezervativului) va fi plasat peste transductorul vaginal. Transductorul este apoi inserat uşor în vagin şi apoi va fi mişcat şi rotat pentru a ajusta imaginea obţinută pe monitor. De obicei, ecografia transvaginală durează aproximativ 15-30 de minute.

Prima ecografie însă poate fi efectuată şi abdominal. În timpul primei ecografii, medicul va verifica dacă embrionul s-a implantat bine în uter şi nu se află în locuri improprii (sarcină extrauterină), stabilind totodată şi numărul de embrioni prezenţi.

Ecografia fetală este realizată pentru a evalua dezvoltarea fătului. Informaţii distincte ecografice necesare sunt obţinute în diferite trimestre pe parcursul sarcinii.

Astfel, în **primul trimestru de sarcină** ecografia fetală este realizată între 11 şi 13 săptămâni şi se urmăreşte:

– determinarea prezenţei şi evoluţiei sarcinii;

– viabilitatea embrionului;

– localizarea sarcinii;

– se determină dacă sarcina este multiplă sau nu;

– estimarea vârstei gestaţionale (vârsta fătului) prin măsurarea sacului gestaţional şi a lungimii craniocaudale a embrionului, sacul gestaţional poate fi observat şi măsurat la o vârstă a sarcinii de 4 - 5 săptămâni, embrionul putând fi vizualizat la 5-6 săptămâni; menţionăm că examinarea transvaginală permite vizualizarea prezenţei sarcinii sau a embrionului în sacul gestaţional cu aproximativ o săptămână mai devreme decât ecografia transabdominală;

– identificarea eventualelor malformaţii congenitale care pot afecta creierul sau măduva spinării. Această ecografie evaluează de asemenea şi vârsta sarcinii şi data concepţiei, făcând astfel posibilă determinarea datei probabile a naşterii. De asemenea, în timpul primei ecografii se va evalua în mod obligatoriu osul nazal şi, foarte important, se va măsura translucenţa nucală, un test

care îi permite medicului să descopere dacă fătul prezintă riscul de a avea sindromul Down sau alte boli cauzate de anomaliile cromozomiale.

Medicul ginecolog va recomanda un nou examen ecografic între săptămânile 22 şi 24 de sarcină. Ecografia va fi abdominală, modalitate care permite evaluarea dezvoltării fătului şi a aspectului diverselor organe, motiv pentru care ea poartă denumirea de ecografie morfologică. Este considerată una dintre cele mai importante investigaţii din timpul sarcinii, întrucât pe parcursul ei se poate aprecia dacă organele fătului (inima, capul şi structurile intracerebrale, coloana vertebrală, bazinul, membrele, ficatul şi rinichii) s-au dezvoltat în mod corect.

În **trimestrul al doilea,** ecografia fetală urmăreşte:

– estimarea vârstei fătului (vârsta gestaţională);

– aprecierea dimensiunii şi poziţiei fătului, a placentei şi a fluidului amniotic; se vor măsura diametrul biparietal, lungimea femurală, circumferinţa craniană, circumferinţa abdominală, lungimea celorlalte oase lungi ale membrelor; în urma acestor măsurători se poate estima şi greutatea fătului;

– determinarea poziţiei fătului, a cordonului ombilical şi a placentei în timpul procedurilor gen amniocenteză sau a recoltării de sânge din cordonul ombilical;

– studierea, pe cât posibil, a mobilităţii fetale şi a cantităţii de lichid amniotic;

– realizarea unor măsurători ale circulaţiei sanguine la nivelul cordonului ombilical, al arterei cerebrale medii şi al arterelor uterine materne;

– detectarea malformaţiilor congenitale, ca de exemplu defectul de tub neural sau al afecţiunilor cardiace.

O altă ecografie va fi indicată în timpul ultimului trimestru de sarcină, între 33 şi 34 de săptămâni. Pe parcursul acesteia se evaluează dacă fătul s-a dezvoltat în mod corect şi dacă se încadrează în limite normale. Medicul va măsura, printre altele, circumferinţa capului şi lungimea femurului copilului şi va confrunta măsurătorile cu valori standard.

În cel de-al **treilea trimestru** ecografia fetală este realizată pentru:

– a se asigura că fătul este viabil şi pentru a determina poziţia acestuia;

– diagnosticarea unor anomalii morfologice fetale;

– evaluarea cantităţii de lichid amniotic;

– determinarea poziţiei placentei şi a gradului de maturizare;

– aprecierea dimensiunii şi a poziţiei fătului şi a greutăţii acestuia;

– aprecierea lungimii colului uterin;

– descoperirea unor posibile complicaţii (circulara de cordon, de exemplu).

În funcţie de evoluţia sarcinii, medicul poate recomanda în continuare efectuarea de ecografii periodice, care pot fi mai dese, dacă sunt particularităţi care trebuie urmărite la un interval de timp mai scurt, sau mai rare, dacă totul decurge normal. În cazul unei sarcini cu risc, dacă viitoarea mamă suferă de unele afecţiuni, cum ar fi diabetul sau hipertensiunea arterială, dacă a mai avut

sarcini cu probleme, medicul va cere cu siguranţă efectuarea mai multor ecografii (chiar şi una pe săptămână), pentru a monitoriza în mod constant sarcina şi a evita apariţia de evenimente nedorite. O ecografie poate fi utilă şi în momentul naşterii, pentru a evalua poziţia fătului şi a cordonului ombilical şi pentru a stabili necesitatea unei naşteri prin operaţie cezariană, pentru a evita complicaţiile.

De asemenea, ea poate fi de un real folos în detectarea eventualelor probleme sau anormalităţi ale organelor copilului şi în localizarea fătului în cazul efectuării procedurilor pentru amniocenteză. Totodată, poate fi stabilită şi o eventuală patologie uterină, cum ar fi fibromul uterin sau malformaţiile uterine.

Una dintre tainele pe care ecografia le poate dezvălui este şi sexul copilului. De regulă, în timpul ecografiei din trimestrul al doilea este posibilă şi stabilirea sexului copilului, care începe să fie vizibil începând cu luna a patra (dacă poziţia lui în timpul ecografiei permite vizualizarea). Aparatura performantă folosită în majoritatea centrelor medicale permite, pe lângă efectuarea de fotografii ale micuţului, şi înregistrarea ecografiei.

**De reţinut!**

– este demn de reţinut faptul că rezultatele normale obţinute la ecografia fetală nu garantează un copil normal, sănătos, numeroase studii desfăşurate în lume demonstrând că ecografia în cursul sarcinii nu detectează decât 60% dintre posibilele malformaţii şi doar 75% dintre feţii afectaţi de sindromul Down;

– medicul poate recomanda teste sau investigaţii suplimentare dacă rezultatele ecografiei fetale nu se încadrează în limite normale;

– bazându-ne pe efectuarea ecografiei precoce în timpul sarcinii, poate fi stabilită cu mai multă exactitate data naşterii, în funcţie de dimensiunile şi dezvoltarea fătului;

– în al treilea trimestru, ecografia fetală nu determină cu exactitate vârsta gestaţională sau greutatea fătului;

– efectele unei expuneri repetate a fătului la ultrasunete nu au fost determinate, totuşi nu se recomandă ecografii fetale repetate pentru motive nemedicale, cum ar fi determinarea sexului fătului sau pentru obţinerea unor imagini „utile" doar pentru colecţia personală;

– ecografia 4-D este testată pentru utilizarea în evaluarea anomaliilor fetale. Momentan nu este uşor disponibilă;

– ecografia Doppler (sau scanarea duplex) foloseşte fascicule de ultrasunete reflectate pentru a estima viteza şi direcţia sângelui şi a fluxului sanguin de la la nivelul placentei la nivelul fătului.

Nu se cunosc riscuri asociate cu efectuarea ecografiei fetale, atât la mamă cât şi la făt. Totuşi, nu sunt excluse simptome de anxietate, dacă se depistează o afectare a sarcinii sau o malformaţie la nivelul fătului. Salvarea imaginii ecografice face posibilă folosirea ecografiei ca oportunitate a realizării primei fotografii a copilului.

**Bibliografie**

Spencer K, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. *A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associted plasma protein-A*. Ultrasound obstet Gynecol 1999, 13: 231-237.

Nicolaides KH. *Screening for chromosomal defects*. Ultrasound Obstet Gynecol 2003, 21, 313-321.

Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, Cowans NJ et al. *ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Dowwn syndrome*. Prenat diagn 2006,26, 973-979.

Sayer AA, Cooper C. *Fetal programming of body composition and musculoskeletal developmen*t. Early Hum Dev 2005, 81: 735-744.

Favre R, Bader AM, *Nisand G. Prospectiv study on fetal weigt estimation using limb circumferences obtained by tree-dimensional ultrasound.* Ultrasound Obstet Gynecol 1995, 6:140-144.

# Rolul axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene în patogeneza tulburărilor de anxietate

**Lt.-col. dr. Daniel VASILE, Mr. dr. Octavian VASILIU**

**Secția Psihiatrie, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central „Dr.Carol Davila", București**

**Rezumat. Analiza dovezilor experimentale, clinice şi preclinice, existente în prezent, susține implicarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene (HHC) în fiziopatologia tulburărilor de anxietate, dar şi în a celor depresive. Glucocorticoizii sunt elemente esențiale ale răspunsului de stres şi reprezintă agenți de mobilizare a rezervelor energetice ale organismului în condiții nefavorabile, contribuind la creşterea abilităților mnezico-prosexice, precum şi la reglarea funcției unor structuri nervoase cum ar fi hipocampul, amigdala, cortexul prefrontal. La nivel preclinic, hormonii axei HHC au fost implicați în medierea condiționării prin frică, iar la nivel clinic aplicarea testului de supresie cu dexametazonă indică o secreție modificată față de nivelul fiziologic al corticosteroizilor în tulburarea de stres posttraumatic. Din punct de vedere al aplicațiilor practice pe care le implică analiza disfuncțiilor acestor mecanisme fiziopatologice, sunt importante de menționat noile medicamente anxiolitice, bazate pe blocarea receptorilor hormonului de eliberare a corticotropinei (CRH) de tip CRH-1, al căror scop este oprirea cascadei cortizolice. Antalarmina este un astfel de agent care poate reduce eliberarea de ACTH ca răspuns la stresul cronic. Sistemul axei HHC interacționează cu sistemul noradrenergic în procesele de consolidare a amintirilor traumatice, fenomen presupus a avea un rol important în crearea şi menținerea simptomelor din tulburarea de panică şi tulburarea de stres posttraumatic. Astfel, o nouă posibilă țintă farmacologică ar fi modularea interacțiunilor CRH- noradrenalină de la nivel hipocampic, pentru a putea preveni structurarea unor simptome cheie ale tulburărilor anxioase.**

**Cuvinte cheie**: tulburări de anxietate, axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliană, hormonul eliberator de corticotropină, anxiolitice

**Abstract. Actual data analysis of both preclinical and clinical experiments supports the involvement of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the pathophysiology of anxiety disorders, as well as in the pathology of depressive disorders. Glucocorticoids are essentials for the stress response and stand as energetic resources mobilizing agents in negative environment, where they act for increasing memory and attentional capacities, mediating regulatory functions of hippocampus, amygdala or prefrontal cortex. In the preclinical level, the hormones of HPA axis were involved in fear conditioning mechanisms, while the clinical level is characterised by modified secretion of corticosteroids, evoked by altered dexametasone suppression test, in posttraumatic stress disorder. From a psychopharmacologic perspective, the analysis of these pathophysiological mechanisms is important because of new anxiolytic drugs, designed to block the type I corticotropin releasing hormone receptors (CRH-1). Antalarmin is an experimental drug used for reduce the ACTH release in response to chronic stress. The HPA has a complex interaction with norepinephrine system in consolidation of traumatic memories, a phenomenon involved in the genesis and maintaining of panic disorder and posttraumatic stress disorder symptoms. A new possible pharmacologic target is modulating CRF- norepinephrine interactions at hippocampus, in order to lower the possibility of anxiety disorders key symptoms appearance.**

## 1. Implicarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene în fiziopatologia anxietății

Cortizolul este un agent de mobilizare şi reumplere a rezervelor de energie, contribuind la creşterea vigilenței, focalizarea atenției, formarea memoriei, inhibarea creşterii organismului şi a sistemului reproducător, controlul răspunsului imun. Cortizolul are efecte reglatorii importante asupra activității neuronilor de la nivel hipocampic, amigdalian şi din cortexul prefrontal. Glucocorticoizii pot creşte activitatea amigdalei, formarea de ARNm pentru CRF în amigdală, pot amplifica efectele CRH în apariția fricii condiționate şi pot facilita encodarea la nivel mnezic a

stimulilor emoţionali. Aceste efecte pot explica reglarea mecanismelor adaptative induse de cortizol în timpul răspunsului acut la stres.

Expunerea acută la factorii stresori determină eliberarea de CRH, ACTH şi cortizol. Activarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale (HHC) în timpul stresului acut produce o creştere tranzitorie a cortizolului plasmatic şi o rezistenţă parţială la inhibiţia prin feedback a eliberării de cortizol, care persistă un timp scurt şi după dispariţia stresorului. Acest fenomen implică o down-reglare rapidă a receptorilor de glucocorticoizi, deoarece nivele înalte plasmatice ale acestor hormoni în timpul stresului scad numărul de receptori asociaţi în zona hipocampului, rezultând o creştere a secreţiei de corticosteroizi. După terminarea acţiunii factorului stresor, pe măsură ce nivelele de glucocorticoizi scad, densitatea receptorilor pentru aceşti hormoni creşte, iar sensibilitatea buclei de feedback se normalizează.

În timpul stresului cronic, apar modificări adaptative ale secreţiei de ACTH şi corticosteroizi, astfel încât nivelele plasmatice ale acestor hormoni sunt mai reduse decât cele atinse în timpul stresului acut. Anumite tipuri de stres cronic se asociază totuşi cu o creştere a secreţiei de corticosteroizi la şoarecii de laborator. Expunerea anterioară la stres produce răspunsuri mai ample ale descărcării de corticosteroizi la stimulări ulterioare, în cadrul unui fenomen de sensibilizare la stres.

Unii stresori care apar în perioade critice de dezvoltare exercită efecte pe termen lung asupra axei HHC. La şoarecii de laborator expuşi unor factori stresori puternici, induşi în perioada prenatală sau care au fost stimulaţi aversiv prin deprivare maternă timpurie, se observă creşteri ale concentraţiei plasmatice de corticosteroizi atunci când aceştia se confruntă ulterior cu alţi stresori, iar această tendinţă persistă şi la maturitate. Experienţele stresante care apar postnatal precoce sunt asociate cu alterări de durată ale concentraţiei bazale de ARNm pentru ACTH la nivel hipotalamic, deficite ale ARNm pentru receptorii hipocampici ai glucocorticoizilor, alterări ale răspunsului CRH, ACTH şi ale corticosteroizilor la stres. La primate, experienţele aversive precoce induc modificări ale comportamentului social atât în copilărie, cât şi la maturitate, caracterizate prin timiditate, reducerea interacţiunilor sociale şi creşterea submisivităţii. Aceşti subiecţi au de asemenea hiperresponsivitate la yohimbină, concentraţii crescute de CRH şi scăzute de cortizol la nivelul lichidului cefalorahidian, trăsături biologice asemănătoare cu cele ale adulţilor cu tulburare de stres posttraumatic.

Experienţe favorabile survenite în prima parte a dezvoltării pot avea consecinţe benefice pe termen lung asupra capacităţii organismului de a dezvolta răspunsuri adaptative la stres sau ameninţări. La nivel neurobiologic, consecinţele îngrijirii atente şi a stimulilor afectivi plăcuţi la şoarecii de laborator, în prima parte a vieţii acestora, au constat în creşteri ale densităţii receptorilor tip II pentru glucocorticoizi şi, consecutiv, ale sensibilităţii feedback-ului la corticosteroizi, precum şi leziuni mai reduse la nivel hipocampic mediate de hormonii de stres. Un nivel înalt al neuroplasticităţii există la sistemele nervoase implicate în reacţia la stres, în special în perioada prenatală şi imediat postnatală, sisteme care programează reacţiile biologice ulterioare la stres.

Diferenţele regionale în reglarea funcţiei CRF, produse de către stimularea receptorilor pentru glucocorticoizi şi stres, pot fi importante în medierea fricii şi a anxietăţii. Inhibiţia prin feedback a funcţiei CRH prin glucocorticoizi (pentru a suprima activitatea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene) apare la nivelul nucleului paraventricular al hipotalamusului (unde administrarea sistematică a glucocorticoizilor scade expresia CRH) şi la nivelul hipofizei anterioare (unde glucocorticoizii scad expresia receptorilor pentru CRH). Reglarea expresiei ARNm pentru receptorii CRH prezintă o specificitate regională, care se modifică atunci când stresul apare concomitent cu concentraţii crescute de glucocorticoizi. Atât după administrarea pe termen scurt, cât şi după administrarea pe termen lung a corticosteroizilor, expresia ARNm pentru receptorii CRH scade la nivelul nucleului paraventricular şi în hipofiza anterioară. După acţiuni repetate, pe modelele animale, ale stresorilor fizici suficient de puternici pentru a creşte mai mult nivelele plasmatice de cortizol, expresia ARNm pentru CRH scade în hipofiza anterioară, dar creşte în nucleul paraventricular. Nici stresorii fizici şi nici administrarea de cortizol nu alterează expresia receptorilor pentru CRH în nucleul central amigdalian sau *stria terminalis*. Secreţia de CRH nu este

inhibată de glucocorticoizi în nucleul amigdalian central sau în *stria terminalis*, iar expresia de ARNm pentru CRH creşte în aceste arii în timpul administrării cronice de cortizol. Astfel, se consideră că feedback-ul pozitiv al glucocorticoizilor asupra funcţiei extrahipotalamice a CRH în amigdala şi *stria terminalis* poate contribui la producerea simptomelor anxioase.

Un alt mecanism prin care sistemul CRH-glucocorticoizi menţine homeostazia şi asigură mecanismele de modulare a reacţiilor adaptative la stres sau stimuli anxiogeni implică diferenţe funcţionale între variatele subtipuri receptorale pentru CRH. Receptorii CRH-1 şi 2 au roluri complementare în medierea responsivităţii la stresori şi a comportamentelor anxioase. CRH are afinitate diferită pentru cele două tipuri de receptori, mai mare pentru CRH1 (responsabili de apariţia anxietăţii), ceea ce susţine ideea că CRH determină efecte anxiogene atunci când este administrată exogen la animale sau când se eliberează endogen la şoareci modificaţi genetic pentru a supraexprima CRH.

Distribuţia diferită a receptorilor CRH-1 şi 2 are un rol în echilibrul efectelor facilitante şi a celor inhibitorii determinate de stimularea corticosuprarenalei în timpul stresului acut. La primate, densitatea de receptori CRH-1 este crescută în nucleii amigdalei, cortexul cingulat, cortexul prefrontal, cortexul insular şi parietal, girusul dinţat, cortexul entorinal şi este moderată în nucleul central amigdalian şi *locus coeruleus*. Receptorii CRH-2 sunt distribuiţi mai ales în cortexul cingulat, cortexul prefrontal medial, nucleul amigdalian central, aria CA-1 din hipocamp, nucleul paraventricular şi cel supraoptic hipotalamic.

**2. Tulburarea de stres posttraumatic**

Nivelele crescute de CRH în prima parte a vieţii corelează cu riscul de a dezvolta tulburare de stres posttraumatic după o nouă expunere la un eveniment nefavorabil de-a lungul vieţii. Acelaşi mecanism al secreţiei crescute de CRH răspunde şi de reducerea volumului hipocampic în tulburarea de stres posttraumatic. Capacitatea CRH de a creşte densitatea receptorilor de mineralocorticoizi hipocampici poate fi o explicaţie a nivelelor crescute de CRH şi normale sau reduse de cortizol, la unii pacienţi cu tulburare de stres posttraumatic.

Alterările funcţiei axei HHC au fost observate în tulburarea de stres posttraumatic, la pacienţii cu forma cronică a acestei tulburări fiind observată creşterea supresiei cortizolului la dexametazonă, opusul pattern-ului cortizolic din depresie. Rezultatele studiilor au fost contradictorii în privinţa concentraţiei de cortizol din urina de 24 ore şi plasmatică bazală, care a fost găsită scăzută, nemodificată faţă de lotul de control sau crescută la pacienţii cu tulburare de stres posttraumatic. Există diferenţe legate de sex, vârstă, tipul sau durata traumei, precum şi variaţii fiziologice legate de faza bolii. De exemplu, un studiu a arătat concentraţii crescute de cortizol în urina de 24 ore la bărbaţii, dar nu şi la femeile cu tulburare de stres posttraumatic, iar aceste anomalii au fost observate la o lună, nu şi la 6 luni după evenimentul traumatic.

Pacienţii de sex masculin cu tulburare de stres posttraumatic au o reacţie slabă a secreţiei de ACTH la stimularea cu factorul de creştere a corticotropinei (CRH), comparativ cu lotul de control. La femeile aflate în premenopauză, diagnosticate cu tulburare de stres posttraumatic au fost găsite nivele crescute de ACTH ca reacţie la stimularea cu CRH.

În timpul provocărilor comportamentale sau farmacologice ale axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene, la pacienţii cu tulburare de stres posttraumatic nu au fost observate schimbări în concentraţia plasmatică de cortizol şi ACTH statistic semnificative între subiecţii sănătoşi, cei diagnosticaţi cu tulburare de stres posttraumatic şi cei expuşi traumelor dar care nu au dezvoltat tulburare de stres posttraumatic. Aceşti pacienţi cu tulburare de stres posttraumatic au un număr crescut de receptori pentru glucocorticoizi în limfocitele periferice şi o hiperfuncţie a acestor receptori în puncte cheie (hipotalamus) poate rezulta în sensibilitate crescută a feedback-ului la cortizol, apărând nivele scăzute de cortizol periferic. O reducere a secreţiei de cortizol după o traumă poate fi un marker de predicţie a dezvoltării unei tulburări de stres posttraumatic, ceea ce sugerează că o sensibilitate crescută a feedback-ului la cortizol poate apărea rapid după debutul sau chiar poate preceda instalarea tulburării.

Eliberarea la nivel central a CRH în lichidul cefalorahidian la pacienţii cu tulburare de stres posttraumatic a fost evaluată în două studii care au găsit valori anormal de crescute la veteranii de război cu tulburare cronică. Răspunsul ACTH la stimularea cu CRH a pacienţilor cu tulburare de stres posttraumatic a fost redus comparativ cu subiecţii sănătoşi, deşi concentraţiile de cortizol în periferie au fost găsite fie mai mici, fie normale sau crescute. Această neconcordanţă se datorează controlului independent al secreţiei de CRH extrahipotalamice faţă de cea hipotalamică. Totuşi, studiile care au identificat reduceri ale concentraţiei sau nu au găsit creşteri ale cortizolemiei periferice la pacienţii cu tulburare de stres posttraumatic reprezintă o provocare la adresa ipotezei că volumul hipocampic redus observat pe RMN la aceşti pacienţi s-ar datora hipersecreţiei cortizolice. Dacă secreţia de cortizol este crescută în imediata apropiere a momentului stresant, la pacienţii cu tulburare de stres posttraumatic cronică, ipoteza reducerii volumului hipocampic în legătură cu glucocorticoizii se poate susţine.

Studii longitudinale la pacienţii cu tulburare de stres posttraumatic dezvoltată în urma accidentelor rutiere sugerează că secreţia de cortizol este crescută la o lună după traumă, dar este normală la 6 luni după acţiunea factorului stresor. O ipoteză alternativă pentru reducerea volumului hipocampic în tulburările de stres este aceea că anomalia anatomică precede dezvoltarea tulburării şi poate fi considerată un factor vulnerabilizant.

### 3. Tulburarea de panică

La pacienţii cu tulburare de panică, reacţiile slabe la stimularea cu CRH au fost raportate inconstant. Nivele normale şi crescute de nonsupresie a cortizolului la dexametazonă au fost de asemenea raportate. Responsivitatea axei HHC la stimularea simultană cu dexametazonă şi CRH a fost mai mare în panică decât la subiecţii normali, dar mai redusă decât la depresivi. Nivelele urinare de cortizol liber au fost variabile. Pacienţii cu tulburare de panică au avut secreţie cortizolică crescută peste noapte şi cu o amplitudine mare a episoadelor secretorii ultraradiene, iar cei cu tulburare severă au asociat mai frecvent secreţie amplă de cortizol. Răspunsul ACTH la stimularea cu CRH a fost redus în unele studii dar nu în altele, comparativ cu subiecţii sănătoşi, deşi nivelul de CRH în lichidul cefalorahidian nu diferă semnificativ între pacienţi şi subiecţii sănătoşi.

### 4. Interacţiunile funcţionale ale axei HHC cu sistemul noradrenergic

Achiziţia unor comportamente adaptative la stres necesită conlucrarea sistemelor de neurotransmiţători. Astfel, secreţia de CRH creşte activitatea neuronilor din *locus coeruleus*, conducând la eliberare crescută de norepinefrină în mai multe zone cortico-subcorticale. Invers, eliberarea de noradrenalină stimulează secreţia de CRH din nucleul paraventricular hipotalamic, sediul neuronilor care sintetizează CRH.

În timpul stresului cronic, *locus coeruleus* mediază eliberarea de noradrenalină în nucleul paraventricular, iar secreţia de CRH de la acest nivel stimulează eliberarea ACTH din hipofiză. În continuare, stresul cronic creşte concentraţia de cortizol care, printr-un feedback negativ, scade atât concentraţia de CRH, cât şi de norepinefrină la nivelul nucleului paraventricular. Inhibiţia mediată de glucocorticoizi a eliberării de CRH indusă de norepinefrină devine evidentă în perioadele de stres, ca un răspuns adaptativ ce diminuează amplitudinea efectelor cardiovasculare şi neuroendocrine mediate de nucleul paraventricular.

Interacţiunea dintre norepinefrină şi secreţia de glucocorticoizi implică achiziţia şi consolidarea amintirilor traumatice. O trăsătură caracteristică a tulburării de stres posttraumatic şi tulburării de panică este menţinerea amintirii evenimentului traumatic, respectiv a primului atac de panică, precum şi reamintirea acestor informaţii ca reacţie la multipli stimuli sau factori stresori.

Pe modelele animale, alterări ale nivelelor de catecolamine şi glucocorticoizi afectează consolidarea şi recuperarea informaţiilor saturate emoţional stocate. Glucocorticoizii influenţează stocarea mnezică prin activarea receptorilor specifici de la nivel hipocampic, iar efectele norepinefrinice sunt mediate prin stimularea receptorilor β amigdalieni. La oameni, supresia adrenocorticală blochează efectele de creştere a memoriei induse de amfetamine şi norepinefrină, iar propranololul afectează memoria unor evenimente cu rezonanţă afectivă, nu şi a celor „neutre”

din punct de vedere afectiv. Aceste date susțin că eliberarea acută de glucocorticoizi şi norepinefrină în reacțiile la traume pot modula encodarea amintirilor traumatice. Este posibil ca alterarea pe termen lung a acestor sisteme să determine distorsiunile mnezice observate în tulburarea de stres posttraumatic, cum ar fi memoria fragmentară, hipermnezia, deficite ale memoriei declarative.

**5. Aplicații psihofarmacologice**

Un număr important de companii farmaceutice au în programele de cercetare agenți terapeutici cu selectivitate ridicată pentru receptorii CRH-1, care urmăresc blocarea acestora şi reducerea cascadei cortizolice. Molecule cu greutate mică, non-peptidice, care modulează activitatea acestor receptori sunt studiate pentru tratamentul depresiei, anxietății şi tulburărilor de stres. Astfel de substanțe sunt, de exemplu, CP-154, 526 şi analogul său metilat, antalarmina, SC 241, R-121919, CR 1001.

Primul agent, CP-154, 526, a demonstrat efecte anxiolitice în unele studii preclinice, dar rezultatele sunt deocamdată contradictorii.

Antalarmina posedă proprietăți de blocare a receptorilor CRF-1, reducând consecutiv eliberarea de ACTH ca răspuns la stresul cronic. Antalarmina inhibă răspunsurile autonome simpatice, neurovegetative şi comportamentale la stresorii sociali, când a fost administrată la primate. Antalarmina poate fi un tratament de viitor pentru tulburările anxioase, hipertensiunea indusă de stres, reducerea simptomelor de sevraj după administrarea cronică de opioide.

Un alt agent farmacologic, R-121919, a demonstrat efecte anxiolitice în studii de fază II, în care pacienți cu depresie severă (scorul mediu pe Scala Hamilton pentru Depresie-HAMD a fost, la evaluarea inițială, 25) au primit doze de 5-40 mg/zi sau 40-80 mg/zi. La cei care au primit doze mai reduse, 50% au răspuns favorabil, adică au avut o scădere a scorului HAMD de minim 50%, iar 20% din subiecți au ajuns la remisiune (scor maxim pe HAMD 8). La cei care au primit doze medii, 80% au răspuns favorabil şi 60% au atins nivelul cerut pentru declararea remisiunii. Nu au fost raportate efecte adverse semnificative, iar nivelele bazale şi induse de stres nu au fost modificate, ceea ce sugerează că blocarea cronică a axei HHC nu produce neapărat efecte secundare. Totuşi, acest compus nu se mai află în cercetare deoarece studii ulterioare au demonstrat creşteri ale nivelului enzimelor hepatice.

În privința receptorilor CRH-2 sunt necesare încă studii de farmacologie fundamentală, care să stabilească mai precis proprietățile acestora. Astfel, agoniştii receptorilor CRH-2 se pare că ar poseda efecte anxiolitice, mai degrabă decât antagoniştii acestora.

**6.Concluzii**

Implicarea axei HHC în fiziopatologia tulburărilor anxioase a fost dovedită de studii efectuate la nivel preclinic, folosindu-se modelele animale ale anxietății şi condiționării prin frică, dar şi la nivel clinic, pe pacienții cu tulburare de panică şi tulburare de stres posttraumatic. Anomaliile testului de supresie a secreției cortizolice la dexametazonă, nivelele modificate de CRH şi corticosteroizi, precum şi a metaboliților urinari ai acestora, deşi inconstante, reprezintă elemente care susțin rolul axei HHC în patologia anxioasă. Deşi sunt necesare studii experimentale riguroase pentru evaluarea proprietăților receptorilor CRH în modularea anxietății, datele existente până acum au furnizat agenți farmacologici testabili pe modele preclinice şi chiar clinice. Totuşi, până în prezent, medicamentele care se adresează controlului disfuncțiilor axei HHC în patologia anxioasă nu au depăşit faza II de cercetare experimentală. În perspectivă, sunt necesare evaluări ale interacțiunilor axei HHC, CRH şi ACTH cu sistemul noradrenergic şi cu alte sisteme de neurotransmițători şi neuromodulatori, cum ar fi peptidul vasoactiv intestinal (VIP), implicați în modularea reacției de stres.

## Bibliografie

1. Anderson SM, Kant GJ şi colab. *Effects of chronic stress on anterior pituitary and brain corticotropin-releasing factor receptors*. Pharmacol Biochem Behav 1993;44:755-761.

2. DeSouza EB, Grigoriadis DE. *Corticotropin-releasing factor.Physiology, pharmacology and role in central nervous system and immune disorders*, în: Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the forth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:505-517.

3. Heim C, Owen MJ, Plotsky PM. *The role of early adverse life events in the ethiology of depression and posttraumatic stress disorder. Focus on corticotropin releasing factor*. Ann NY Acad Sci 1997; 821:194-207.

4. Heinrichs SC, Lapsansky J, Lovenberg TW şi colab. *Corticotropin releasing factor CRF-1, but not CRF-2, receptors mediate anxiogenic-like behavior*. Regul Pept 1997;71:15-21.

5. Schultz DW, Mansbach RS, Sprouse J şi colab. *CP-154, 526: a potent and selective nonpeptide antagonist of corticotropin releasing factor receptors*. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:10477-10482.

# Pandemia de gripă cu noul virus A(H1N1), riscul profesional şi prevenirea îmbolnăvirii

**Colonel (r) dr. Viorel ORDEANU**

**Centrul de Cercetări Ştiinţifice Medico-Militare, Bucureşti**

La data de 11 iunie 2009, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a declarat pandemie de gripă cu noul virus A(H1N1), trecând la măsurile epidemiologice prevăzute pentru nivelul 6, cel mai înalt. Aceasta este prima pandemie a secolului XXI şi prima pandemie de gripă survenită după 41 de ani. După detectarea gripei "porcine" în Mexic şi identificarea virusului, în luna aprilie 2009, în mai puţin de două luni acest virus a infectat un mare număr de oameni, transmiterea virusului fiind considerată de OMS ca "nestopabilă". La data declarării pandemiei, dintre cazurile de gripă cunoscute, 29669 erau confirmate cu noul virus A(H1N1) în 74 de ţări, din care 145 au murit.

Din punct de vedere statistic, situaţia nu este gravă până acum, din populaţia totală doar 1/200000 a contractat virusul, iar dintre bolnavi au decedat sub 0,5%. Evoluţia bolii nu este gravă, până în prezent, fiind sub indicele de mortalitate mediu al gripei. Dar se pare că virusul a circulat timp de câţiva ani în populaţiile de porci, cu gripa porcină nediagnosticată, până când, probabil, în august 2008 s-a produs faimoasa hibridizare virală (şase componente de virus de gripă porcină, una de virus de gripă aviară şi una de virus de gripă umană), care a permis transmiterea interumană directă, noul virus provocând acum o epidemie şi nu o zoonoză. Există chiar şi ipoteze mai îndrăzneţe, că virusul ar fi, de fapt, un agent biologic creat special pentru bioterorism (pornind de la faptul că în natură hibridizarea se poate face numai între două specii înrudite şi niciodată între trei specii), sau că ar fi un experiment ratat pentru obţinerea de noi vaccinuri gripale etc., aceste ipoteze fiind în stadiul de "anchetă ştiinţifică" la nivelul OMS. În această situaţie se estimează că există un risc epidemic major ca extindere şi ca durată, iar măsurile trebuie să fie adecvate; categoriile socio-profesionale de risc vor fi reprezentate în primul rând de personalul medical, forţele de intervenţie în caz de urgenţă, şi de forţele de ordine, în cazul că se instituie măsuri de carantină. Încercăm să creionăm, prin acest articol, o serie de recomandări practice adresate în primul rând personalului militar, pe baza documentaţiei şi recomandărilor recente adresate specialiştilor şi publicului de către Ministerul Sănătăţii şi OMS.

**Pandemia de gripă.** Gripa este o infecţie comună în special în timpul lunilor de iarnă. Boala, cauzată de virusul gripal, poate fi uşoară sau severă şi, ocazional, poate conduce la deces. În general, unele grupuri de oameni pot fi mai susceptibile la complicaţiile gripei decât altele, în special persoanele în vârstă şi oamenii de orice vârstă cu anumite condiţii medicale. Acesta este motivul pentru care vaccinarea gripală este recomandată acestor grupuri de oameni anual. O pandemie este o epidemie răspândită în întreaga lume. Pandemia de gripă este diferită de gripa sezonieră deoarece ea survine atunci când apare un nou virus gripal la nivelul populaţiilor, faţă de care majoritatea oamenilor vor fi susceptibili şi care se poate răspândi uşor de la o persoană la alta în întreaga lume. Toate ţările vor fi afectate, motiv pentru care a fost declarată pandemia.

**Semnele şi simptomele gripei.** Este foarte posibil ca semnele şi simptomele gripei pandemice să fie similare cu cele ale gripei sezoniere, dar ele ar putea fi mai severe şi ar putea determina complicaţii mult mai serioase.

*Cele mai semnificative simptome sunt debutul brusc***,** cu febră şi tuse şi/sau dificultăţi ale respiraţiei.

*Alte simptome pot include***:** dureri de cap, oboseală, frisoane, dureri musculare, dureri în gât, secreţie nazală apoasă, strănut, pierderea apetitului (folosim termenii uzuali, din limbajul colocvial, şi nu termenii medicali, pentru ca acest ghid să poată fi bine înţeles şi uşor de urmat de oricare cititor).

*Perioada de incubaţie (timpul între contactul cu virusul şi debutul simptomelor):* intervalul este între o zi şi 4 zile, deşi la majoritatea oamenilor va fi de 2 sau 3 zile.

*Perioada de infecţiozitate (cât timp eşti infecţios pentru alţii):* oamenii bolnavi au infecţiozitatea maximă imediat după dezvoltarea simptomelor; ei pot continua să răspândească virusul, prin tuse şi strănut, până la 5 zile (7 zile la copii). Infecţiozitatea scade pe măsură ce simptomele încep să dispară, şi odată ce simptomele dispar, ei nu mai sunt infecţioşi pentru alţii.

**Cum este gripa pandemică contractată şi răspândită.** Este posibil ca o pandemie de gripă, ca şi gripa sezonieră, să se răspândească de la o persoană la alta prin contact direct. Câteva exemple de felul în care gripa se poate răspândi includ: picăturile mari expulzate prin tuse şi/sau strănut de o persoană infectată la o distanţă foarte mică (de obicei un metru sau mai mică) faţă de altcineva; atingerea sau strângerea mâinii unei persoane infectate şi apoi atingerea gurii, ochilor sau a nasului fără ca mâinile să fie spălate înainte; atingerea suprafeţelor sau a obiectelor (mânerul uşii, de exemplu) care s-au contaminat cu virusul pandemic şi apoi atingerea gurii, ochilor sau a nasului fără spălarea înainte a mâinilor.

**Ce ar trebui să facă indivizii care au simptome sau care sunt bolnavi.** Dacă un individ se simte bolnav sau are simptome compatibile cu gripa în timp ce se află la muncă, este important ca el sau ea să nu continue să lucreze. Simptomele lor trebuie să fie aduse la cunoştinţă imediat şefului/managerului lor sau departamentului de sănătate de la locul de muncă şi dacă ele sunt compatibile cu gripa, individul ar trebui să fie trimis acasă sau izolat. Se recomandă să contacteze "Linia Naţională pentru Pandemia de gripă" (care este operabilă în timpul pandemiei) şi să nu se întoarcă la muncă până la dispariţia simptomelor şi când se simt suficient de bine. Dacă indivizii dezvoltă simptomele când nu sunt la muncă, ei ar trebui să respecte următoarele sfaturi: să stea acasă (auto-izolare), să nu se reîntoarcă la muncă până când nu-şi revin total, să contacteze "Linia Naţională pentru Pandemia de gripă" pentru sfaturi şi pentru o evaluare iniţială a simptomelor, să informeze angajatorul sau departamentul de sănătate că sunt bolnavi.

**Ce ar trebui să facem pentru a ne proteja pe noi şi pe alţii de gripa pandemică.** Este important ca următoarele proceduri să fie respectate: să se folosească un şervеţel pentru a se acoperi nasul şi gura când se tuşeşte şi/sau se strănută, să se înlăture şervеţelul imediat după folosire şi apoi să ne spălăm pe mâini; şervеţelele ar trebui să fie înlăturate în containerele cu deşeuri menajere (ele nu necesită un tratament special); să nu se folosească batiste din materiale textile reutilizabile (batiste), sau refolosească şervеţelele de unică folosinţă, deoarece această manevră este însoţită de riscul de contaminare a buzunarelor şi a genţilor, care ar putea recontamina apoi mâinile de fiecare dată când se ating acele buzunare sau genţi; să ne spălăm pe mâini frecvent, în special după ce tuşim, strănutăm sau folosim şervеţele. Săpunul şi apa reprezintă o modalitate foarte eficientă de a curăţa mâinile; dar şi soluţiile de curăţat pe mâini (soluţiile antimicrobiene, în special cele pe bază de alcool) pot fi folosite ca o alternativă; este indicat să se evite atingerea gurii, a ochilor şi/sau a nasului, sau numai după ce ne-am spălat recent pe mâini; detergenţii şi apa obişnuită din gospodării ar trebui să fie folosite pentru a curăţa suprafeţele frecvent atinse cu mâna, este necesar să ne spălăm pe mâini imediat ce ajungem la muncă şi acasă.

RĂSPÂNDIREA BOLII. Pentru ca boala să fie răspândită în interiorul unei comunităţi trebuie să existe o sursă de infecţie, o cale prin care infecţia să se transmită, şi indivizi care sunt susceptibili la boală (lanţul epidemiologic).

**Sursa: indivizii simptomatici.** Este în general acceptat că o persoană poate fi considerată potențial infecțioasă din momentul în care apar simptomele până în momentul în care simptomele dispar complet. În general, cu cât sunt mai severe simptomele, cu atât persoana poate să fie mai infecțioasă.

**Transmiterea: prin intermediul picăturilor la o distanță mai mică de un metru sau prin contact direct/indirect.** Gripa este în general transmisă de la o persoană la alta prin contact direct şi la distanțe mici (cam la un metru). Modelul de transmitere este asociat cu răspândirea picăturilor respiratorii care provin din tuse şi strănut, prin contact direct cu o persoană bolnavă, sau indirect, prin intermediul obiectelor sau al suprafețelor care sunt acoperite cu secreții infectate cu virus. Virusurile gripale sunt uşor înlăturate şi distruse prin săpun şi apă, detergenți obişnuiți, sau soluțiile de spălat pe mâini (soluții antimicrobiene, în special cele pe bază de alcool).

**Cel care se infectează: individul susceptibil.** Pentru a realiza transmisia virusului, indivizii susceptibili la boală trebuie să fie prezenți. Până când un individ devine imun, prin infecție naturală sau prin vaccinare, el prezintă risc de infecție.

ACȚIUNI DE LIMITARE. Intervențiile care blochează o parte sau întreaga cale de transmitere a virusului de la o persoană cu simptome compatibile cu gripa la o persoană susceptibilă au potențial de a întrerupe lanțul transmiterii infecției. Aceste intervenții au în general următoarele obiective: reducerea transmiterii infecției de la un individ (sau mai mulți) cu simptome compatibile cu gripa la o persoana susceptibilă şi/sau reducerea riscului ca oamenii susceptibili să se infecteze.

Măsurile care ar trebui să fie luate în considerare în efortul de a reduce răspândirea virusului gripal în mediul de lucru se încadrează în trei categorii:

| | |
|---|---|
| **De mediu** | Acțiuni desfăşurate în mediu pentru a reduce răspândirea virusului |
| **Organizatorice** | Acțiuni desfăşurate pentru a modifica comportamentul şi procedurile de la locul de muncă pentru a ajuta la reducerea răspândirii virusului |
| **Comportament individual** | Acțiuni desfăşurate la nivel de individ pentru a restricționa răspândirea virusului gripal |

Aceste acțiuni sunt clasificate în acest fel pentru a reflecta eficiența lor potențială.

Utilizarea echipamentului de protecție personală, precum măştile de față, de către indivizi este considerată a fi cel mai puțin eficientă, deoarece se bazează pe respectarea şi pe interpretarea ghidului, şi este foarte uşor pentru indivizi să manipuleze greşit, să folosească incorect, sau să eşueze în folosirea lor. Ea tinde uneori să dea o impresie falsă de protecție şi poate conduce la abandonul altor măsuri de control, mai eficiente. Dovada de bază cu privire la utilizarea măştilor de față de către publicul general este în momentul actual prea nesigură şi prea limitată pentru a sprijini puternic utilizarea măştilor de față de către public în timpul unei pandemii de gripă.

**Măsuri la locul de muncă.** Am încercat să identificăm măsurile pentru reducerea răspândirii virusului gripal la locul de muncă, acestea fiind grupate în două categorii mari, în funcție de obiectivele intervenției subliniate anterior, iar procedurile sunt grupate în: comportament în mediu ambiant, organizatoric sau individual.

***1. Reducerea transmiterii infecţiei de la un individ simptomatic***. Principala acţiune va fi promovarea importanţei auto-izolării imediate şi eficiente de către indivizii cu simptome care sugerează o gripă; aceştia vor fi sfătuiţi să stea acasă până la dispariţia simptomelor. Acolo unde auto-izolarea nu este imediat posibilă, oamenii cu simptome de gripă vor adopta o igienă respiratorie şi a mâinilor adecvată şi, atunci când este posibil, vor evita, interacţiile apropiate şi contactul direct cu alţi oameni.

*Mediul ambiant***.** Semnele evidente ar trebui să descurajeze personalul şi vizitatorii care au simptomele gripei să intre la locul de muncă şi să amintească oamenilor de: semnele şi simptomele gripei, importanţa auto-izolării persoanelor cu simptome compatibile cu gripă, importanţa în orice moment a igienei respiratorii şi a mâinilor; suprafeţele ar trebui să fie curăţate frecvent cu materiale obişnuite de curăţat; acolo unde se poate, utilizarea eficientă a barierelor fizice (paravan sau tejghea) ar trebui să fie folosite pentru a ajuta la restricţionarea interacţiilor apropiate şi a contactelor directe cu vizitatorii sau clienţii potenţiali; este necesar să se acorde o atenţie sporită îmbunătăţirii accesului la facilităţi pentru igiena eficientă a mâinilor. Acolo unde se poate, se vor pune la dispoziţie soluţii de curăţare pe mâini (soluţii antimicrobiene, în special pe bază de alcool), la intrările în locurile care sunt folosite de vizitatori sau clienţi; unde este posibil, se va minimiza numărul corpurilor de mobilă şi al altor obiecte care ar putea să fie contaminate şi care sunt dificil de curăţat.

*Organizatoric.* Conştientizarea în rândul personalului expus a semnelor şi simptomelor gripei şi a necesităţii auto-izolării individuale (să stea acasă) dacă au simptome care sugerează o gripă; se ia în considerare procedura cea mai bună pentru oamenii care prezintă simptomele gripei la locul de muncă; se promovează regula prin care persoanele care nu se simt bine pot să plece acasă, unde vor sta până când se fac bine; se iau în considerare alternativele întâlnirilor directe şi ale vizitelor (conferinţe video sau prin telefon); atunci când contactele cu o persoană care are simptomele compatibile unei gripe (client/vizitator) nu pot fi evitate, se reduce riscul de transmitere a bolii la personal sau a altora printr-o igienă bună a mâinilor înainte de intrarea în locurile respective sau înainte de manevrarea bunurilor. Atunci când se lucrează cu documente sau bani, personalul va fi sfătuit să minimizeze contactul cu gura, ochii sau nasul până când se spală pe mâini; practicarea unor reguli de igienă respiratorie precum acoperirea gurii cu un şerveţel atunci când se tuşeşte sau se strănută; acolo unde se poate, contactul direct ar trebui să fie evitat şi, unde este posibil, va fi menţinută o distanţă de mai mult de un metru între personal şi client/vizitator; acolo unde interacţiile sociale nu pot fi evitate, indivizii cu simptome compatibile cu gripă vor fi sfătuiţi să minimizeze interacţiile apropiate şi/sau contactul direct cu alţi oameni. Alternativ, dacă contactele nu pot fi evitate, persoanele cu simptome de gripă sunt rugate să poarte o mască de faţă, dacă este disponibilă, în timp ce interacţionează cu personalul; strategiile sanitare ar trebui să asigure recunoaşterea timpurie a bolii şi nevoia ca lucrătorii bolnavi să rămână acasă. Strategiile sanitare este necesar să reflecte impactul unei pandemii asupra persoanelor aflate în întreţinere şi receptivitatea la necesităţile personalului care îngrijeşte un membru al familiei sau care are o pierdere ireparabilă.

*Comportamentul individual.* Dacă nu poate fi evitată o întrunire într-un loc public, atunci persoanele cu simptome compatibile cu gripă, acolo unde este posibil, vor fi sfătuite să se spele pe mâini sau să folosească o soluţie de curăţare a mâinilor înainte de a intra în locaţia respectivă; încurajarea persoanelor cu simptome similare unei gripe să menţină nivele ridicate de igienă respiratorie şi să arunce şervetelele în mod corespunzător: "prinde-l, aruncă-l, distruge-l"; minimizaţi interacţiile cu oamenii: acolo unde interacţiile sociale nu pot fi evitate ar trebui să se acorde importanţă sfătuirii persoanelor care au simptome compatibile cu gripa să poarte o mască de faţă (dacă este disponibilă).

***2. Reducerea riscului ca oamenii sănătoşi/susceptibili să fie infectaţi.*** Acţiunile principale vor urmări ca oamenii sănătoşi să reducă sau să evite contactele cu indivizii care au simptome similare unei gripe şi să adopte proceduri care reduc riscul de a contracta infecţia (de exemplu, măsuri de distanţiere socială şi o igienă eficientă a mâinilor).

*Mediul ambiant*. Evaluarea accesului la o igienă corespunzătoare a mâinilor, curăţarea suprafeţelor atinse frecvent cu mâna folosind agenţi de igienizare obişnuiţi.

*Organizatoric*. Conştientizarea importanţei igienei respiratorii şi a mâinilor; practicarea eficientă a distanţierii sociale în cadrul mediului de lucru dacă interacţiile sociale nu pot fi evitate. De exemplu, măsuri de reducere a frecvenţei interacţiilor, împărţirea pauzelor de prânz şi reducerea numărului de persoane din locurile închise, reducerea întâlnirilor faţă-în-faţă oricând acest lucru este posibil şi efectuarea de călătorii numai atunci când e absolut necesar, încurajarea folosirii conferinţelor şi comunicărilor video sau prin telefon, luarea în considerare a muncii la domiciliu pentru personalul pentru care acest lucru este o opţiune practicabilă, identificarea indivizilor care ar putea fi supuşi unui risc particular pentru efecte adverse ale gripei şi transferul lor în ariile în care contactele sunt minime.

*Comportament individual*. Este necesar să se adopte proceduri pentru o bună igienă a mâinilor şi să minimizeze atingerea mâinilor, a ochilor şi/sau a nasului; mărirea distanţierii sociale şi evitarea participării la aglomerări/întâlniri. Acolo unde nu se poate evita, adoptaţi o igienă bună respiratorie şi a mâinilor; minimizaţi orice contact cu o persoană care are simptome compatibile cu gripa: evitarea apropierii (la mai puţin de un metru) faţă de o persoană care are simptome compatibile cu gripa, dacă nu se poate evita, atunci luaţi în calcul folosirea unei măşti de faţă. Dacă poartă măşti, personalul trebuie să respecte procedurile pentru o singură utilizare, acordând o atenţie deosebită felului în care ele sunt scoase şi aruncate. Personalul s-ar putea expune la riscuri suplimentare de infecţie dacă nu foloseşte sau dacă nu înlătură corect măştile de faţă. Utilizarea măştilor nu trebuie să scadă aplicarea strictă a unor măsuri de control al infecţiei, mai relevante.

**Modul de evaluare a riscului.** Nu există doar o singură abordare sau măsură care poate fi adoptată pentru a reduce răspândirea gripei. Auto-izolarea promptă împreună cu igiena respiratorie adecvată şi igiena eficientă a mâinilor vor fi încurajate şi aplicate în mod activ. O abordare în care acţiunile care ţin de mediul ambiant, de organizare sau de individ sunt aplicate, va ajuta la reducerea răspândirii gripei la locul de muncă. Pentru a putea evalua dacă măsurile de limitare a răspândirii gripei sunt practice/practicabile, a fost dezvoltat un model. Acest model evidenţiază modalităţile de reducere a răspândirii virusului gripal prin combinarea diferitelor nivele de intervenţie, a felului în care ele ar putea fi folosite pentru a scădea numărul de persoane cu simptome compatibile cu gripa, dar şi minimizarea riscului de infecţie la persoanele susceptibile .

Un scenariu care arată cum poate fi aplicat modelul de evaluare este exemplificat în continuare. Acţiunile trebuie să ia în calcul aplicabilitatea oricărei măsuri la respectivul loc de muncă, să ajungă la soluţii şi să precizeze diferite intervenţii care depind de natura ocupaţiei şi a interacţiei cu publicul. Într-o şcoală, de exemplu, un profesor în clasa cu 30 de elevi aparent sănătoşi are responsabilitatea ca membru al personalului să aibă grijă de un copil bolnav în timp ce sunt aşteptaţi părinţii să-l ia; evident că o responsabilitate similară o au şi comandanţii sau şefii de unităţi, subunităţi şi formaţiuni militare faţă de subordonaţii lor.

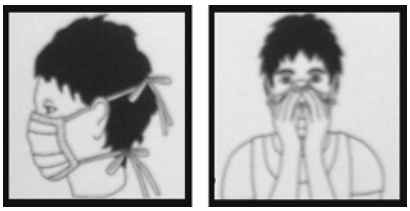
**Evaluarea scenariului.** Un lucrător aflat într-un loc în care vine în contact direct cu publicul va avea un comportament adecvat pentru reducerea riscului de contaminare.

| | **Pentru a reduce transmiterea de la o persoană simptomatică la o persoană sănătoasă/susceptibilă** | **Pentru a reduce riscul ca persoanele sănătoase/susceptibile să fie infectate** |
|---|---|---|
| **De mediu** (acțiuni desfăşurate în mediu pentru a reduce răspândirea virusului) | Încurajarea celor care sunt bolnavi să rămână acasă.<br>Persoanele cu simptome similare unei gripe vor fi încurajate să stea departe de magazine. Dacă nu se poate evita acest lucru, persoanele simptomatice sunt sfătuite să se deplaseze în locurile menționate în timpul perioadelor neaglomerate. Este indicată utilizarea tranzacțiilor electronice mai degrabă decât cu bani.<br>Încurajarea utilizării sistemului poştal, telefonic şi internet pentru a efectua tranzacții.<br>Asigurați-vă, oricând este posibil, că există bariere fizice între client şi personal, cum ar fi o tejghea. | Folosirea indicatoarelor care să amintească de semnele şi simptomele gripei şi paşii care pot fi făcuți pentru a minimiza riscul infecției.<br>Acces uşor la facilitățile de igienă a mâinilor.<br>Creşterea curățării mediului ambiant cu agenți normali de curățare pentru acele suprafețe care sunt frecvent atinse cu mâna.<br>Oferiți coşuri de deşeuri pentru şervețelele contaminate! |
| **Organizatoric** (acțiuni desfăşurate pentru a modifica comportamentul şi procedurile de la locul de muncă în scop de reducere a răspândirii virusului) | Educarea personalului referitor la semnele şi simptomele gripei, pentru a realiza o recunoaştere rapidă a bolnavilor.<br>Conştientizarea procedurilor organizatorice pentru tratarea persoanelor cu simptome similare unei gripe.<br>Persoanele cu simptome similare unei gripe ar trebui să fie încurajate să stea acasă.<br>Sunt indicate livrările la domiciliu pentru persoanele infectate, astfel încât acestea să se poată auto-izola şi să stea acasă.<br>Promovarea regulilor prin care personalul care nu se simte bine să stea acasă până când se reface. | Educarea personalului referitor la semnele şi simptomele gripei pentru a promova o recunoaştere rapidă a bolnavilor<br>Luarea în calcul a fezabilității limitării, restricționării sau controlării numărului de clienți din locația în care se vând produse la bucată, astfel încât să se diminueze interacțiile sociale şi să se mărească distanțierea socială. |
| **Individual** (acțiuni desfăşurate la nivel de individ pentru a restricționa răspândirea virusului gripal) | Persoanele cu simptome corespunzătoare unei gripe vor fi încurajate să poarte măşti de față, dacă îngrijirea față în față nu poate fi evitată. Tuturor le va fi impusă o igienă corespunzătoare a mâinilor. | Încurajarea personalului să se spele pe mâini frecvent şi să nu-şi atingă gura, ochii şi/sau nasul numai dacă s-au spălat pe mâini.<br>Dacă contactul apropiat cu o persoană cu simptome corespunzătoare unei gripe nu poate fi evitat, ar trebui să fie luată în calcul purtarea măştilor de către membrii personalului, ținând cont de potențiala cross-contaminare dacă ele nu sunt înlăturate adecvat. |

**Ghid pentru igiena mâinilor.** Instruirea asupra igienei mâinilor este recomandată pentru a evita situaţiile în care oamenii riscă să se contamineze singuri. Acest model de afiş a fost elaborat de Ministerul Sănătăţii:

OPRIŢI RĂSPÂNDIREA GERMENILOR.
PUTEREA STĂ ÎN MÂINILE VOASTRE

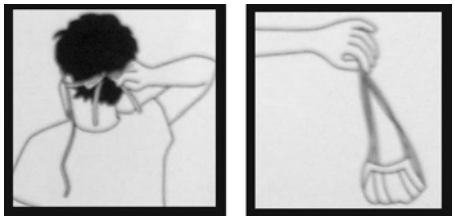
**Ghidul pentru utilizarea măştilor de faţă.** Singura circumstanţă în care măştile pot juca un rol în reducerea riscului de infecţie ar fi situaţia în care o persoană sănătoasă a fost în contact inevitabil (la mai puţin de un metru) apropiat cu o persoană care are simptome compatibile gripei. Dacă apropierea (la mai puţin de un metru) de o persoană cu simptome compatibile gripei nu poate fi evitată, atunci ar trebui să fie luată în calcul utilizarea măştilor de faţă. Dacă poartă măşti de faţă, personalul trebuie să urmărească procedurile de utilizare sigură a lor, acordând o atenţie specială felului în care ele sunt scoase şi înlăturate. Personalul s-ar putea expune unor riscuri suplimentare de infecţie dacă nu foloseşte şi înlătură corect măştile. Utilizarea măştilor de faţă nu înlocuieşte aplicarea strictă a altor măsuri de control al infecţiei, care sunt mai relevante. Fără un sfat adecvat referitor la utilizarea adecvată a măştilor faciale, există riscul ca utilizatorii să se contamineze singuri de la exteriorul măştii contaminate, ca şi în cazul protecţiei NBC.



**Aplicarea măştii de faţă.** O mască de faţă ar trebui să fie pusă înainte de contactul cu o persoană cu simptome compatibile unei gripe. Mâinile vor fi spălate foarte bine înainte de

manevrarea măştii. Benzile elastice se fixează la mijlocul capului şi al gâtului. Banda flexibilă se potriveşte la rădăcina nasului. Masca se potriveşte confortabil pe faţă şi sub bărbie.

**Înlăturarea unei măşti de faţă.** Masca de faţă va fi înlăturată odată ce nu mai există posibilitatea unui contact apropiat cu o persoană care are simptomele corespunzătoare unei gripe. Odată scoasă, masca va fi împăturită şi aruncată într-un container cu gunoi menajer. Mâinile vor fi spălate foarte bine după ce masca a fost scoasă şi aruncată. Presupunând că partea exterioară a măştii este contaminată: dezlegaţi sau tăiaţi legăturile de jos, urmate de cele de deasupra, sau de cele elastice, şi înlăturaţi masca prin folosirea numai a legăturilor, aruncaţi-o corespunzător, spălaţi mâinile foarte bine după ce atingeţi masca.



**Alte puncte de reţinut.** Masca de faţă este necesar să acopere nasul şi gura, să nu joace în jurul gâtului după sau la fiecare utilizare, este necesar să nu fie atinsă odată ce este pusă, să fie folosită numai o dată şi apoi aruncată.

**Materiale de comunicare.** Materialele de comunicare ale departamentului de sănătate, incluzând postere, trebuie să fie difuzate la toate instituţiile, unităţile şi organizaţiile.

**Lista de control.** Pentru a reduce transmiterea de la o persoană cu simptome corespunzătoare unei boli asemănătoare gripei la persoanele sănătoase/susceptibile.

| **Probleme de mediu care pot fi luate în consideraţie** | | **Bifaţi când este completat** |
|---|---|---|
| **1** | Utilizaţi postere în care se amintesc oamenilor semnele şi simptomele gripei şi măsurile care pot fi adoptate. | |
| **2** | Curăţaţi frecvent suprafeţele cu materiale obişnuite de curăţare. | |
| **3** | Acolo unde se pot aplica, faceţi uz de bariere fizice pentru a ajuta la restricţionarea interacţiilor apropiate şi a contactelor directe cu clienţii sau vizitatorii potenţial bolnavi. | |
| **4** | Luaţi în calcul îmbunătăţirea accesului la facilităţile de igienă a mâinilor şi disponibilitatea soluţiilor de curăţare a mâinilor. | |
| **5** | Minimizaţi numărul corpurilor de mobilă sau al altor obiecte care pot fi contaminate şi care sunt dificil de curăţat. | |
| **Probleme organizatorii care pot fi luate în consideraţie** | | **Bifaţi când este completat** |
| **1** | Accentuaţi semnele şi simptomele gripei şi necesitatea de auto-izolare a unei persoane care are simptome corespunzătoare unei gripe. | |
| **2** | Gândiţi-vă la felul în care poate fi cel mai bine tratată o persoană cu simptome corespunzătoare unei gripe la locul de muncă. | |
| **3** | Promovaţi regula ca personalul care nu se simte bine să poată sta acasă până când se vindecă. | |
| **4** | Luaţi în calcul alternativele întâlnirilor şi vizitelor directe (conferinţe la telefon sau video) | |

| | | |
|---|---|---|
| **5** | Când vizitele persoanelor cu simptome corespunzătoare unei gripe nu pot fi evitate, încurajaţi o igienă respiratorie şi a mâinilor adecvată. | |
| **6** | Acolo unde se poate, contactele directe vor fi evitate şi când nu se poate, ar trebui menţinută o distanţă mai mare de un metru între personal şi clienţi sau vizitatori. | |
| **7** | Acolo unde interacţiile sociale nu pot fi evitate, persoanele cu simptome corespunzătoare unei gripe vor minimiza interacţiile directe şi contactele directe. | |

| **Probleme individuale care pot fi luate în consideraţie** | | **Bifaţi când este completat** |
|---|---|---|
| **1** | Încurajaţi o igienă a mâinilor corespunzătoare. | |
| **2** | Încurajaţi o igienă respiratorie corespunzătoare. | |
| **3** | Minimizaţi interacţiile cu oamenii. | |
| **4** | Luaţi în calcul recomandarea ca persoanele cu simptome corespunzătoare unei gripe să poarte măşti de faţă. | |

1. Pentru a preveni riscul ca persoanele sănătoase/susceptibile să fie infectate

| **Probleme de mediu care pot fi luate în consideraţie** | | **Bifaţi când este completat** |
|---|---|---|
| **1** | Evaluaţi accesul la facilităţile de igienă a mâinilor. | |
| **2** | Curăţaţi frecvent suprafeţele care sunt foarte des atinse cu mâna. | |

| **Probleme organizatorice care pot fi luate în consideraţie** | | **Bifaţi când este completat** |
|---|---|---|
| **1** | Conştientizaţi importanţa igienei respiratorii şi a mâinilor. | |
| **2** | Luaţi în calcul utilizarea eficientă a distanţierii sociale la locul de muncă. | |
| **3** | Reduceţi întâlnirile faţă-în-faţă oricând acest lucru este posibil şi faceţi numai călătorii absolut necesare. | |
| **4** | Încurajaţi utilizarea comunicărilor sau a conferinţelor prin telefon sau video. | |
| **5** | Luaţi în calcul utilizarea lucrului la domiciliu pentru cei care pot face acest lucru. | |
| **6** | Identificaţi persoanele care pot fi supuse unui risc particular pentru efecte adverse ale gripei şi deplasaţi-le în zonele în care contactele sunt minime. | |

| **Probleme individuale care pot fi luate în consideraţie** | | **Bifaţi când este completat** |
|---|---|---|
| **1** | Încurajarea unor proceduri de igienă adecvată a mâinilor şi minimizarea atingerii gurii, ochilor şi/sau a nasului. | |
| **2** | Creşterea distanţierii sociale. | |
| **3** | Minimizarea contactului cu persoane care au simptome corespunzătoare unei gripe. | |
| **4** | Luaţi în calcul recomandarea ca persoanele cu simptome corespunzătoare unei gripe să poarte măşti de faţă. | |

## În loc de concluzii

Ne aflăm la începutul unei noi pandemii de gripă, după un interval de 41 de ani, şi prima pandemie a acestui secol.

Evoluţia bolii nu este gravă, până în prezent, fiind sub indicele de mortalitate mediu al gripei.

Spre deosebire de epidemiile şi pandemiile precedente de gripă, acum dispunem de mijloace adecvate de diagnostic, tratament şi profilaxie.

Este necesar să se cunoască şi să se aplice măsurile de profilaxie, diagnostic şi tratament recomandate, pentru a reduce efectele medicale, sociale şi economice ale pandemiei de gripă.

## Bibliografie

Comunicatele Ministerului Sănătăţii, 2009
Rapoartele Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, 2009
Rapoartele European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC , UE, 2009
Rapoartele Center for Disease Prevention and Control, CDC Atlanta, USA, 2009
Instrucţiunile INCDMI Cantacuzino, Centrul Naţional de Gripă, 2009

# *Scurte date istorice privind urologia în mediul medico-militar românesc*

**Col. conf. univ. dr. Dan MISCHIANU**

**Clinica de Urologie, SCUMC „Dr. Carol Davila", Bucureşti**

## *Primii paşi*

Sunt convins că unii dintre cititorii rândurilor de față se vor întreba de ce tocmai acum această abordare, această preocupare. Un răspuns simplu, şi poate chiar sincer, ar fi că la un moment dat simți nevoia să afli începuturile îndeletnicirii pe care o practici de ceva vreme, dacă ai un spirit scormonitor, şi că până la urmă vei afla ce şi cum ... Probabil de aici porneşte şi dorința mea, la care se mai adaugă un motiv, aş spune cum nu se poate mai nimerit – anul acesta se împlinesc 97 de ani de la înființarea primului şi, până nu demult, a singurului serviciu de urologie dintr-un Spital militar românesc.

Doresc să mai fac nişte precizări. Odată cu trecerea timpului rememorarea faptelor şi a realizărilor înaintaşilor devine, aproape cu certitudine, o datorie pentru urmaşi. Colbul uitării se aşterne cu o viteză uimitoare chiar şi acum, într-un început de mileniu conectat la internet, şi în ceea ce mă priveşte, trebuie să recunosc că am rămas încă fidel "Galaxiei Gütenberg" şi mai puțin cuceririlor „Epocii IT"!...

Cititorul acestor rânduri nu va fi cred surprins când îi voi mărturisi că multe din datele cu "iz istoric" din acest material îşi trag seva din articole de revistă de mult arhivate, din ordine de ministru şi din capitolele unor cărți. După cum la fel de bine cred că va fi de acord că simplul fapt de a pune o virgulă, chiar şi numai de a trage o linie („nulla dies sine linea!" – parcă aşa ar fi zis pictorul grec Apelles, citat fiind de Pliniu cel Bătrân!) şi de a preciza până la urmă lucrurile din punct de vedere istoric, poate fi chiar o întreprindere dificilă.

Dar intrând în subiect poate am să surprind cu o afirmație: prima operație urologică pe pământ românesc, atestată ca atare (conform Arh.St., Buc., Ştabul Oştirii, dos. 13/1836, f. 670), a fost efectuată de Col.Dr. Georg Johann Andreas von Grünau, primul comandant al Spitalului oştirii (1831-1838), instituție care mai târziu va intra în conştiința publică sub numele de "*Spitalul Militar Central*". Conform actului din arhivă, numitul doctor a efectuat în anul 1834 o operație de talie perineală pentru un calcul uretral. Să mergem însă pe firul datelor mai pe îndelete ...

## *Câte ceva despre înaintaşi şi despre Spitalul Militar Central*

În Țara Românească şi în Moldova la început au fost lazaretele. Data înființării Lazaretului Regimentului 1 Bucureşti rămâne controversată: 26 iulie sau 13 septembrie 1831, sigur este că el reprezintă "embrionul" viitorului Spital Militar Central.

În ziua de 13 septembrie 2006 medicii militari români au sărbătorit 175 de ani de la înființarea instituției numite Spitalul Clinic de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila".

Consider că amănuntele referitoare la faptul că ostaşii au fost îngrijiți timp de un an-doi la Mânăstirea Mărcuța, mai apoi la Spitalul Sf. Pantelimon şi de abia din 1834 în clădirile Mânăstirii Mihai Vodă (singurul complex arhitectonic rămas din vremea Voievodului primei Uniri, parțial demolat, parțial "translat" de arhitecții ceauşişti în 1986) sunt de acum date istorice.

Legat de istoria Spitalului Militar Central vom reaminti că doctorul Georg Johann Andreas von Grünau (1784-1857) era absolvent al Şcolii de Medicină din Göttingen, şi că se stabilise în Țara Românească în 1813. La 1 septembrie 1831 a fost numit medic al Regimentului 1 Bucureşti şi Şef al Lazaretului .

Următoarea locație a Spitalului Militar Central este, începând cu 1858, Cazarma din strada Ştirbei Vodă (fost sediu al Comandamentului Infanteriei şi Tancurilor, în prezent sediul Direcției Naționale Anticorupție). Aici se va muta în 1859 Spitalul Militar de la Mănăstirea Mihai Vodă şi va funcționa până către 1885-1889.

Solicitările fiind mari şi saloanele –tip lazaret– devenind neîncăpătoare, în 1883 Ministerul de Răsboiu va achiziționa cu suma de 1 370 000 lei terenul de 82 802 $m^2$ din strada Francmasonă (fostă Ştefan Furtună, actuală Mircea Vulcănescu), având alături biserica cu hramul "Sf. Gheorghe") şi la scurt timp demarând construcțiile unui spital pavilionar "tip Bismark", aşa cum era în vogă pe atunci şi cum începuse "moda" pe la 1760 cu spitalul din Plymouth, Anglia. Menționăm că la acea dată Spitalul Militar Central a fost primul spital european iluminat electric şi având în dotare o spălătorie cu aburi...

După știința noastră pavilionul în care sunt găzduite acum Secția Clinică de Urologie şi cea de Ginecologie a fost terminat în 1903, iar în 1957 a avut loc compartimentarea saloanelor tip lazaret şi adăugarea sălilor de operație. În acest corp de clădire au funcționat secțiile de chirurgie generală, care în 1979 au fost mutate în aşa-numitul Pavilion chirurgical, ridicat după cutremurul din 1977, în locul acestora venind "rudele mai sărace" – urologia şi ginecologia.

Nu am să reamintesc decât cu titlu de inventar – pentru cunoscători – că în acelaşi timp în care Profesorul Dr. Nicolae Turnescu (1819-1890) opera fimoze şi parafimoze, executa talii perineale şi cateteriza vezica urinară, iar Profesorul Dr. Constantin Dimitrescu Severeanu (1840-1930) – elev al "Şcolii de chirurgie" al strămoşului nostru comun Generalul Dr. Carol Davila şi mai apoi "părintele" de drept al Chirurgiei româneşti opera maladii urologice şi genitale, contemporanul lor – Generalul de brigadă Prof. Dr. Athanase Demosthen (1845-1925) – comandant al Spitalului Militar Central între 1899-1902 – era, din 1897, membru corespondent al Societății Franceze de Urologie, drept recunoaştere a faptului că terapeutica chirurgicală a bolilor urologice nu îi era străină. La baza bustului său, adăpostit în parcul din mijlocul Spitalului, există o placă pe care sunt inscripționate următoarele cuvinte: "*Omagiu şi admirațiune din partea camarazilor, colegilor şi elevilor săi*".

### *Începuturi întrepătrunse*

Într-una din nuvelele sale, Marin Preda scria: "…*ceea ce pentru un civil are un sens, pentru un militar are cu totul altul!*". Plecând de la aceste cuvinte, amintesc, pe scurt, că părintele urologiei româneşti – Profesorul Dr. Petre Herescu (1867-1915), cel care devine la Spitalul Colțea primul Profesor român de Urologie, a activat ca extern al Spitalelor pariziene sub conducerea lui Jacoud şi Championière şi intern al aceloraşi Spitale în serviciul lui J.M.Albarran, Pierre Delbet şi Felix Guyon. Tot la Paris şi tot alături de celebrul şi "ciudatul" Joaquim Maria Albarran (1860-1912) – promotor şi creator al atâtor noutăți în urologie (scărița lui Albarran, acul lui Albarran, legea şi semnul lui Albarran ş.a.) – învățase timp de doi ani şi Căpitanul Dr. Eugen Christian (1882-1952). Doctorul Eugen Christian se instruise alături de Profesorul Jean Baptiste Camille Georges Marion (1869-1960), vestit urolog francez care, pe lângă boala ce îi poartă numele, a efectuat, în 1942, şi prima reconstrucție vezicală pentru extrofie vezicală.

La revenirea în țară, în 1912, Căpitanul Dr. Eugen Christian înființează un serviciu de boli genito-urinare în Spitalul Militar Central. *Urologia medico-militară va împlini aşadar în acest an 97 de ani de la atestarea ei documentară*. Inițial, serviciul va fi condus de Lt.Col.Dr. Gh.Mihăescu, Cpt.Dr. E.Christian este încă medic secundar, iar intern este Slt.Dr.Vasile Trifu.

La început vor avea la dispoziție un salon al pavilionului chirurgical. După descrierea antecesorilor noştri un salon tip lazaret avea 15-20 de paturi frumos aliniate, cum astăzi mai vedem doar în filmele de început de veac XX. Vremurile tulburi şi schimbătoare rearanjează şi reorientează respectiva "structură" (vorba cronicarului: "*Nu sunt vremurile sub om!...*").

În campania din 1913 serviciul de Boli genito-urinare va fi condus de un anume doctor Moscu, apoi, când Spitalul Militar Central se va muta la Iaşi, în 1916, "Servicul genitourinar" îşi întrerupe activitatea şi şi-o reia în 1917 în componența Spitalului Militar al Corpului IV Armată Iaşi sub conducerea Mr.Dr. Eugen Christian, având alături pe secundarul Cpt.Dr. Ion Anghel.

***Căutări***

Frământările au repercusiuni şi asupra urologilor militari. Spitalul Militar Central revine în 1918 în "vechiul", de acum, sediu din strada Francmasonă, colţ cu Calea Plevnei şi serviciul "genitourinar" are la dispoziţie 64 de paturi, o sală de consultaţii şi alta "de spălături" pentru pacienţii din ambulatoriu dar trebuie să suporte totodată şi "tutela" serviciilor Chirurgie I şi/sau II din pavilioanele în care sunt găzduite împreună.

În 1920, după ce lucrurile se mai aşezaseră, Lt.Col.Dr. Eugen Christian, având alături pe Mr.Dr. Ion Anghel, Cpt.Dr. N. Constantinescu, Cpt.Dr. Marin-Popescu Buzeu ("sufletul" viitoarei Uniuni Medicale Balcanice!) şi Dr. Victor Vintici, începe să aibă drept obiective dezvoltarea şi înzestrarea secţiei.

În anul 1921 se înfiinţează un laborator propriu al Secţiei de Urologie a Spitalului Militar Central "Regina Elisabeta" cu trei sublaboratoare: bacteriologie (ce execută 2 500 - 3 000 de analize tip, având la dispoziţie microscop şi termostat), biochimie (circa 700 de dozări de uree/an, 1 300 - 1 500 examene de urină/an) şi anatomie patologică a pieselor recoltate operator. Mai apoi, Secţia de Urologie primeşte, prin "donaţie", trei cistoscoape, un uretroscop şi o trusă de litotriţie endovezicală. În 1932 este donată serviciului o instalaţie de radiologie prin grija altui "sponsor" – doamna Col. Simeon Marcovici.

În anul 1927 serviciul avea în componenţă 58 de paturi, un sector în care se acordau aproximativ 50 de consultaţii zilnic, o sală de operaţii şi o sală pentru cistoscopie. Din 1928 este "accesată" în serviciul uro-radiologic o ultimă achiziţie a epocii – cromocistoscopia.

Mai apoi, în 1931, serviciul uro-ginecologie ajunge doar la 55 de paturi. Sunt consultaţi, internaţi şi trataţi anual – în medie, aproximativ 1000 de pacienţi.

În 1937, Colonelul Dr. Eugen Christian este numit Inspector General al Serviciului Sanitar al Armatei (corespondent al Şefului Direcţiei Medicale de astăzi) şi predă studenţilor anului V ai Facultăţii de Medicină, ca agregat (profesor asociat), timp de 12 ani, noţiunile urologice de bază. După preluarea de către Dr. E. Christian a sarcinilor administrative ale Inspectoratului Medical, la conducerea Serviciului de Urologie este numit elevul său Col.Dr. Ion Anghel (1937-1940), acompaniat de doctorii secundari Marin Popescu Buzeu şi Eugen Mareş (i-am cunoscut, ca medici pensionari, aflaţi la finele carierei), iar mai apoi, după ce şi Col.Dr. Ion Anghel devine comandant al Spitalului Militar Central, la conducerea serviciului de urologie vine Col.Dr. Marin Popescu Buzeu (1940-1946), având drept secundari pe Cpt.Dr. Alexandru Augustin şi Dr. Daniel Ionescu.

În anul 1946 Col.Dr. M. Popescu Buzeu este trecut în rezervă iar Serviciul urologic este subordonat Secţiei Chirurgie III a Spitalului Militar Central. Vremurile sunt tulburi, structura este fragilă, Urologia românească ca atare nu se afirmase drept o specialitate de sine stătătoare (reamintim, ne aflăm în anii 1945-1950). Profesorul Dr. N. Hortolomei opera la Spitalul Colţea şi stenoze mitrale şi ulcer gastric şi calculi urinari, iar Profesorul Th. Burghele venea la direcţia Spitalului Panduri pe care îl va transforma într-o adevărată "Mecca urologiei româneşti" (*Enciclopedie medicală românească secolul XX*, pag. 1 103). Nici urologia din cadrul structurii medico-militare nu era prea bine lămurită asupra viitorului ei...

După Col.Dr. Marin Popescu Buzeu, şef al Serviciului Urologic devine Col.Dr. Traian Mihăilescu (1946-1947), apoi Col.Dr. H. Vascoboinic (1947-1948) şi Col.Dr. I. Atanasiu (1948-1957).

Între 4 noiembrie 1949 şi 19 iulie 1957, Serviciul genitourinar se găseşte în structura Secţiei III Chirurgie condusă de G-ral.Dr. Petre Costescu, chirurg polivalent, a cărui fotografie am văzut-o în biroul fostului şef al Clinicii Ortopedie-Traumatologie (G-ral.Prof.Dr. Gh. Niculescu) şi despre care ştiu că, după pensionare, a fost şef de echipă în Clinica Chirurgie la Spitalul de Urgenţă Florească – Clinica de Chirurgie. Era un şef permisiv, cu multe valenţe chirurgicale, un bun conducător.

La 19 iulie 1957 (*în curând se împlinesc 52 de ani!*) se organizează Secţia urologie, având în componenţă 100 de paturi şi şef pe Col. Dr. Alexandru Augustin (1957-1967), care din 1967 – devenit general maior dr. – conduce destinele Direcţiei Medicale a Ministerului Forţelor Armate

(M.F.A.). În data de 1 octombrie 1960, în cadrul unui proces simbiotico-saprofitic ce continuă şi azi Secţia de Urologie se uneşte cu Secţia Obstetrică-Ginecologie sub denumirea "Secţia ginecologie şi urologie", iar după cinci ani, pe 15 noiembrie 1965 secţiile amintite se separă şi redevin "Secţia de Urologie" (Şef Col.Dr. Alexandru Augustin) şi "Secţia de Ginecologie" (Şef Col.Dr. Mihail Vasiliade).

În 1966 Secţia de Urologie are în competenţa sa 65 de paturi iar prin plecarea G-ral.Dr. Alexandru Augustin la comanda Direcţiei Medicale la conducerea Secţiei urmează Col.Dr. Constantin Grigorescu (1967-1990). Colectivul Secţiei de Urologie a Spitalului Militar Central va număra, după 1970, sub conducerea Col.Dr. C. Grigorescu – doctor în ştiinţe medicale, pe Col.Dr. Ioan Marinescu – doctor în ştiinţe medicale, Col.Dr. Ioan Roman, Col.Dr. Anatolie Boldişor, Lt.Col.Dr. Mihai Nicolae Bînă –doctor în ştiinţe medicale– şi Lt.Col.Dr. Constantin Dumitrescu.

Secţia Urologie - Spitalului Militar Central, 1971

Poate că cele ce vom scrie în continuare sunt o încercare forţată de "paralelism". Ne aflăm însă în perioada în care Acad. Prof. Dr. Doc. Th. Burghele (1955-1972) este Rector al I.M.F. Bucureşti (actualmente U.M.F. "Carol Davila"), Ministru al Sănătăţii (1972-1976) şi în ultimul an al vieţii Preşedintele Academiei R.S.R. (1976-1977), iar mai apoi Acad.Prof.Dr.Doc. Eugeniu Gh. Proca este Rector al I.M.F. (1977-1979) şi Ministru al Sănătăţii (1979-1985). Şi fostul "şef de problemă" (termen particular medicinii militare) al urologiei – G-ral.Lt.Dr. Alexandru Augustin devine pentru câţiva ani (1967-1975) responsabil cu administraţia – adică medic şef al Serviciului Sanitar al Armatei. Oamenii îşi pun speranţe atunci când se schimbă şefii, dar...

Ce se poate afirma, cu certitudine, este faptul că în anii 1970-1989, ca şi după aceea, între Secţia de Urologie a Spitalului Militar Central şi Clinicile de Urologie Fundeni şi Panduri a existat o permanentă comunicare şi interdependenţă.

Conform relatărilor maeştrilor noştri, atunci când sălile de operaţie ale Spitalului Panduri erau în reparaţie Profesorul Dr. Doc. Valentin Neagu venea să opereze la Spitalul Militar Central, iar Doctorii Mihai Bînă şi Constantin Dumitrescu au efectuat – între anii 1980-1989 – cursuri la Clinica de Urologie Fundeni – sub "bagheta" Magistrului Prof. Dr. Doc. E. Proca.

În august 1990 G-ral.Dr. C. Grigorescu este pensionat şi conducerea Secţiei de Urologie este preluată, prin concurs, de către Col. Dr. Mihai Bînă (general maior de la 1 decembrie 1991).

**Afirmări, priorităţi şi neîmpliniri**

Anii 1990-1991 sunt ani ai "primenirii" colectivului Secţiei de Urologie care, sub conducerea G-ral. Bg. Conf. Dr. Mihai Bînă, devine Secţie Clinică – pendinte de Facultatea de Specializare şi Perfecţionare Postuniversitară a Institutului Medico Militar. Alături de şeful clinicii se află Col.Dr. C. Dumitrescu, Col. Dr. Dan Mischianu, Lt. Col. Dr. Mihai Tănăsescu, Lt. Col. Dr. A. Pantalon, Lt. Col. Dr. Marius Dinu şi Cpt.Dr. Pacu Ovidiu. Au mai activat, cu rezultate remarcabile, regretatul Lt.Col.Dr. Gavril Vlasin (decedat prematur la 07.06.2002) şi Lt.Col.Dr. Paul Vladu (în prezent la C.M.D.T.A – „Prof.Dr. Şt. Milcu"). După 1990, clinica de Urologie are în compunere 75 de paturi, dispuse în saloane pentru doi până la cinci pacienţi.

În anul 2001 G-ral Prof. Dr. M. N. Bînă şi Col. Dr. C. Dumitrescu au trecut în rezervă, iar la 1 martie 2006, în cadrul procesului de restructurare al Ministerului Apărării părăsesc, din păcate, în plină putere creatoare şi structura medico-militară.

Din data de 22.11.2004 conducerea Secţiei este preluată de Col. Dr. Dan Mischianu, numit din 01.06.2005 şi Locţiitor al Comandantului / Director General Adjunct medical al Spitalului Clinic de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila". Începând cu anul universitar 2005/2006, Secţia Urologie devine Clinică universitară în cadrul Facultăţii de Medicină a Universităţii de Medicină şi Farmacie „Carol Davila", iar colectivului condus de Col. Conf. Dr. Dan Mischianu – având în componenţă pe Col. Dr. Mihai Tănăsescu, Lt. Col. Dr. Adrian Pantalon, Lt. Col. Dr. Marius Dinu, Mr. Dr. Ovidiu Pacu, As. univ. Dr. Victor Mădan, As. Univ. Dr. Ilie Cristian, Lt. Dr. Ovidiu Bratu, Cpt. Dr. Florin Rusu – îi revin şi sarcini didactice privind învăţământul universitar şi postuniversitar desfăşurat sub auspiciile Universităţii de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti.

Colectivul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila" – februarie 2007

Din 01.02.2009 Col. Dr. Mihai Tănăsescu este transferat în cadrul reţelei sanitare a Serviciului Român de Informaţii.

Una din priorităţile Secţiei Clinice de Urologie a Spitalului Clinic de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila" a fost utilizarea aparaturii laser (Alexandrit, Holmium) impact în tratamentul calculilor ureterali. Există speranţa că şi terapia ESWL a litiazei urinare să fie reluată (ea a fost efectuată între 10.12.1992 – prima şedinţă – 2001) având la dispoziţie alte aparate (între timp a fost achiziţionată aparatura ESWL Storz, care urmează să fie pusă în funcţiune în scurt timp) şi, de asemenea, dorinţa să fie implementate şi alte tehnici noi de terapie a cancerului (brahiterapie prostatică, de exemplu).

În "arealul" medicinii militare române a existat şi există, la diferite spitale militare (Timişoara, Braşov, Galaţi, Piteşti, Iaşi şi Focşani), câte un medic specialist urolog, încadrat ca ofiţer medic sau ca personal contractual civil (salariat civil). Din anul 2006 la Spitalul Militar de Urgenţă "Dr. C. Papilian" Cluj Napoca, în cadrul Secţiei Chirurgie Generală s-a creat şi un compartiment de urologie încadrat cu trei medici specialişti urologi, dintre care unul este şi specialist de chirurgie generală.

Cred că nu comit o impietate atunci când scriu aceste rânduri şi afirm că aserţiunea sau sintagma din titlu privind "întrepătrunderea lucrurilor" este perfect reală. A dezvălui faptul că cel mai important urolog român al ultimului sfert de veac XX – Acad. Prof. Dr. Doc. Eugen Proca a fost student al Institutului Medico-Militar şi a fost trecut în rezervă în 1950 cu gradul de locotenent medic (Dora Petrilă, Martin S. Martin –*Spitalul Fundeni– istorie, destine*, Ed. Humanitas, 2004) ca şi faptul că elevul său, actualul Preşedinte al Asociaţiei Române de Urologie – Prof. Dr. Ionel Sinescu, Prorector al UMF "Carol Davila" şi Şef al Centrului Clinic de Chirurgie Urologică, Dializă şi Transplant Renal Fundeni, a fost un strălucit absolvent şi şef de promoţie al aceluiaşi Institut Medico-Militar, este un fapt de mândrie pentru medicii militari şi vine în sprijinul acestei aserţiuni.

De fapt, privind înapoi, contemplativ, *vis-à-vis* de eforturile, visele şi împlinirile înaintaşilor noştri, găsesc cât se poate de nimerit să trag următoarea concluzie: urologia aşa-zis "medico-militară" nu s-a deosebit şi nu diferă prin nimic de urologia "civilă" română. Rostul şi împlinirile ei au fost şi sunt totdeauna, chiar şi numai pentru a-l contrazice pe Marin Preda, alături de urologii civili.

Am scris aceste rânduri inspirându-mă, evident, din alte surse (cărţi, articole, ordine interioare şi de ministru al apărării). Sunt convins că nimeni, chiar şi în materie istorică nu deţine adevărul absolut! Sper că nu voi produce un disconfort major posibililor viitori cititori sau dacă am omis, prin neştiinţă, numele vreunuia din slujitorii breslei noastre ce au activat în mediul medico-militar.

Rămân convins însă că meseria noastră se bazează pe muncă cinstită, conştientă şi conştiincioasă pusă totdeauna în slujba bolnavilor şi de aceea închin aceste pagini efortului tuturor urologilor "aşa-zis militari" care, "fără de număr şi fără de istorie" au ţinut "pe umerii lor" flacăra vie şi pasionantă a acestei specialităţi.

Cu o uşoară notă de pesimism, datorată probabil imprevizibilităţii efectelor posibile ale „crizei crizelor" ce va urma, închei cu următoarele cuvinte: acestea au fost odată misiunea, oamenii şi realizările Serviciului Urologic din Armata României... Acum, istorie este deja ceea ce se întâmplă sub ochii nostri...

## Bibliografie

1.Col.(r) dr. Gheorghe Sanda – *Istoria Medicinei Militare Româneşti*, Fundaţia "G-ral.Mr.Dr. C.Zamfir", Bucureşti, 1996.

2.Col.(r) dr. Gheorghe Sanda – *Spitalul Clinic Militar Central din Bucureşti (1831-1997),* Fundaţia "Loja Demnităţii Româneşti", Bucureşti, 1998.

3.Vasile Sârbu – *Pagini din Istoria chirurgiei româneşti*, Ed. Academiei Române, 2002.

4.Nicolae Ursea – *Enciclopedie medicală românească – secolul XX,* Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila", Fundaţia Română a Rinichiului, Bucureşti, 2001.

# Urgenţe epidemiologice posibile în cazul utilizării micotoxinelor ca arme biologice

**Col.(r) dr. Viorel ORDEANU, Locot.-col.(r) econ. Dumitru COSMESCU**

**Centrul de Cercetări Ştiintifice Medico-Militare, Bucureşti**

**REZUMAT. Micotoxinele sunt metaboliţi ai ciupercilor, în special ai mucegaiurilor, care apar la speciile toxinogene, în anumite condiţii de mediu. Micotoxicozele sunt intoxicaţii acute sau cronice, care pot apărea la oameni sau animale, sub acţiunea micotoxinelor. Orice aliment de origine vegetală poate fi contaminat direct cu micotoxine, iar alimentele de origine animală pot fi contaminate direct sau indirect, prin consumarea de furaje contaminate.**

**Micotoxicologia reprezintă un domeniu nou şi important în medicina umană şi veterinară, cu implicaţii interdisciplinare: toxicologice, microbiologice, igiena alimentară, igiena mediului, oncologie etc. Datorită proprietăţilor pe care le au, micotoxinele ar putea fi folosite ca armă chimică în scopuri tactice, operative sau strategice ori în scop bioterorist. Sporii mucegaiurilor toxinogene ar putea fi diseminaţi ca armă biologică.**

**Finanţarea cercetării mijloacelor şi metodelor moderne de combatere a efectelor acestui pericol potenţial nu este susţinută cu fonduri corespunzătoare şi cu un interes proporţional cu importanţa riscurilor asociate.**

**Având în vedere complexitatea şi gravitatea problemelor puse de micotoxicoze, este necesară aprofundarea micotoxicologiei din punct de vedere medico-militar, în special în privinţa protecţiei faţă de micotoxinele folosite ca posibilă armă de distrugere în masă.**

**Cuvinte cheie**: arme biologice, costuri, micotoxine, protecţie medicală.

**ABSTRACT. Mycotoxines are metabolic products of the fungi, especially of the moulds, which appear to the toxinogenic species, in certain environmental conditions. Mycotoxicoses are chronic or acute intoxications appearing at humans or animals under the action of mycotoxines. Any aliment of vegetal origin can be directly contaminated with mycotoxines and the aliments of animal origin can be directly or indirectly contaminated by consuming contaminated feeds.**

**The mycotoxicology represents a new and important field in human and veterinary medicine, with interdisciplinary implications: toxicology, microbiology, food hygiene, environmental hygiene, oncology etc. Due to the property which mycotoxines posses, they can be used as chemical weapon with tactical, operative or strategic purposes or with bioterrorist purpose. The moulds spores can be disseminated on enemy territory, as biological weapon.**

**Financing the research of the modern methods and means to fight this potential threat is not sustained with corresponding founding and with an interest proportional to the importance of the associated risks.**

**Having in mind the complexity and the gravity of the problems posed by mycotoxicose, it is necessary to study thoroughly the mycotoxicology from the medico-military point of view, especially regarding the use of micotoxines as a possible weapon of mass destruction.**

Micotoxicologia studiază intoxicaţiile acute şi cronice (micotoxicoze) produse de toxinele secretate în anumite condiţii de unele ciuperci patogene (biosinteza); cel mai adesea este vorba de micromicete din grupul fungilor filamentoşi (mucegaiuri): *Aspergillus, Penicillium, Fusarium* etc.

Micotoxinele cele mai importante în patologia umană şi veterinară sunt: aflatoxinele, ochratoxinele, zearalenonele şi trichotecenele.

Micotoxinogeneza este un caracter aleator, transmis genetic şi care poate fi stimulat prin tehnici speciale de cultivare. Din cultura de fungi toxigeni se poate preleva extractul brut „crude extract" sau poate fi purificat şi condiţionat, mergând până la nivelul de standard de laborator.

Micotoxinele sunt printre cele mai puternice toxice cunoscute, cu excepţia toxinei botulinice. Având toxicitate foarte mare, se realizează concentraţii letale sau patogene la cantităţi foarte mici (μg), care nu pot fi sesizate organoleptic şi nici depistate prin metode curente de analiză

toxicologică. În cazul folosirii ca STL, aceasta poate fi considerată ca o armă insidioasă, din cauza dificultăților de depistare cu metodele uzuale:

- în cazul depistării cu metode de înaltă tehnologie, faptul nu este relevant deoarece mucegaiurile toxinogene sunt ubicuitare;
- intoxicația letală se produce lent, în 1-3 zile, în acest interval de timp toxinele se metabolizează, apar metaboliți încă necunoscuți şi nedepistabili, ceea ce face ca diagnosticul de laborator al intoxicației cu micotoxine să fie greu de susținut;
- intoxicații cu doze subletale pot să dezvolte leziuni organice, de exemplu cancer hepatic, în interval de 5-10 ani, deci este greu de stabilit etiologia bolii;
- o formă particulară de întrebuințare militară poate fi diseminarea masivă în teritoriul inamic a sporilor de mucegaiuri toxinogene.

Micotoxinele pot fi produse în mod discret, cu forțe şi mijloace relativ reduse.

Pentru aceste motive, micotoxinele au fost utilizate ca armă chimică în războaie locale recente, de exemplu Irak-Iran şi U.R.S.S.- Afganistan.

**1. Micotoxine.** Ingerarea alimentelor conținând micotoxine, produşi toxici ai ciupercilor, în special ai mucegaiurilor, poate avea asupra sănătății umane efecte adverse grave. Ocazional, poate avea loc expunerea la micotoxinele aflate în suspensie în aer, îndeosebi în cazul folosirii lor ca substanțe toxice de luptă.

Prezența micotoxinelor în produsele alimentare depinde de excretarea lor ca metaboliți de către tulpini fungice specifice (toxinogene) şi de influența factorilor externi: substrat nutritiv, umiditate, temperatură, pH, compoziția atmosferei, vechimea culturii etc.

Contaminarea naturală a produselor alimentare de către aceste toxine variază în funcție de condițiile geografice, de metodele de producere şi stocare a alimentelor, ca şi de tipul de aliment implicat, anumite produse alimentare constituind substraturi favorabile proliferării fungice şi/sau toxinogenezei.

În practica medicală este importantă evaluarea riscurilor pe care le implică asupra sănătății umane expunerea la diferitele grupe de micotoxine, din care predomină patru:

1.Aflatoxinele, care fac obiectul unei analize mai detaliate deoarece sunt mai bine cunoscute comparativ cu celelalte micotoxine şi despre care s-a demonstrat că au, din punct de vedere epidemiologic, efecte mai grave asupra sănătății umane. Ele determină la om şi animale aflatoxicoze acute şi/sau cronice în câteva minute sau zile, respectiv cancer primitiv de ficat sau al altor organe.

2. Ochratoxinele – sunt incriminate în etiologia nefropatiei endemice balcanice.

3. Trichotecenele – sunt considerate ca agent etiologic al aleuciei toxice alimentare.

4. Zearalenonele – produc o patologie de tip hiperestrogenic.

Acestea creează o problemă importantă în medicina umană şi veterinară, sub aspect toxicologic, microbiologic, de igienă alimentară şi de igiena mediului, având şi implicații medico-militare, medico-legale şi economice.

**2. Micotoxicoze.** Toxicitatea anumitor ciuperci pentru om este cunoscută din preistorie, dar pericolul potențial pe care îl reprezintă micotoxinele unor ciuperci microscopice (mucegaiuri) a fost descoperită abia în anul 1850, odată cu asocierea semnelor clinice de ergotism cu ingestia de orez şi secară contaminate cu fungul „cornul secarei" – *Claviceps purpureea*.

Alte micotoxicoze umane au fost identificate, prin asocierea cu ingestia de pâine contaminată cu *Fusarium spp*, diagnosticarea stachibotoxicozei, relația cauzala dintre aleucia toxică alimentară şi ingestia de boabe de porumb avariate infestate cu *Fusarium graminearum* sau *Fusarium sporotrichoides*. Măsurile preventive luate ca urmare a acestor descoperiri au permis evitarea unor micotoxicoze chiar înainte de identificarea primelor micotoxine.

Descoperirea proprietăților hepatotoxice şi hepatocancerigene, şi posibil teratogene ale fungului *Aspergillus flavus*, la începutul deceniului 7, urmată de elucidarea structurii aflatoxinelor, a modificat strategia luptei contra tuturor micotoxicozelor. În prezent este posibil să se abordeze problemele mai exact, pe baza dozării chimice a toxinelor şi a studierii efectelor în funcție de doza

primită. Majoritatea datelor actuale despre micotoxine şi micotoxicoze sunt furnizate de medicina veterinară.

Studiile de micotoxicologie, făcute pe teren sau în laborator, arată că problematica este complexă şi gravă, unele micotoxine având şi alte roluri în etiologia patologiei umane decât cele cunoscute până în prezent.

Aproape toate produsele vegetale sau animale pot să fie substrat favorabil pentru proliferarea fungică şi formarea ulterioară de metaboliţi, inclusiv micotoxine. De aici decurge şi posibilitatea contaminării artificiale a alimentelor sau furajelor pentru oameni sau animale. Dar ingerarea lor de către animalele de fermă destinate producţiei alimentare, pe lângă efectul patogen direct asupra lor, cu implicaţii economice, va duce şi la contaminarea indirectă a omului prin consumul de lapte, organe şi carne de la aceste animale. Mai mult, există şi o aşa zisă expunere profesională la micotoxine, prin intermediul altor factori, de exemplu prin inhalarea aerosolilor din aer. Acest aspect are şi implicaţii medico-militare directe.

Dintre numeroasele grupe de micotoxine cunoscute până în prezent, numai aflatoxinele, ochratoxinele şi zearalenonele sunt bine definite sub aspect toxicologic la om şi la animal. Trichotecenele sunt controversate, iar alte micotoxine mai recent descoperite sunt în curs de cercetare: citreoviridina, citrinina, ciclocloproteina, luteoschirina, matorizina, patulina, toxina PR, rubratoxina, rugolozina, sterigmatocistina, tremorgenele etc.

**Diagnosticul** este dificil în medicina umană, boala fiind rară la om iar simptomele sunt necaracteristice. Laboratorul ar avea un rol esenţial, atât pentru identificarea fungului micotoxigen cât şi pentru detecţia, identificarea şi dozarea micotoxinei, dar nu există dotarea necesară în instituţiile sanitare. Din acest punct de vedere, medicina veterinară, care se confruntă adesea cu aceste situaţii, are forţele şi mijloacele adecvate pentru diagnostic, deci este utilă colaborarea. Medicina militară dispune, la Centrul de Cercetări Ştiinţifice Medico-Militare, de un colectiv de Micotoxicologie, care este în măsura să pună diagnosticul de laborator în micotoxicoze.

**Tratamentul** a fost şi a rămas o mare problemă; intoxicaţia acută sau supraacută nu lasă timp suficient pentru diagnostic clinic şi etiologic, nu există mijloace specifice de tratament sau antidoturi. În intoxicaţia cronică simptomele apar foarte lent, chiar ani sau zeci de ani, sunt generale şi necaracteristice, iar când se instalează distrucţii hepatice, renale, cancer hepatic etc. este tardiv. Cercetările noastre, legate de participarea armatei române la Operaţiunea Furtuna deşertului (1991, Arabia Saudită), când exista pericolul folosirii de aflatoxine pulverizate din avion, de către armata irakiană, a condus la scheme de tratament de urgenţă cu doze masive de vitamina A administrată oral: înainte, în timpul sau imediat după expunere. Experimentele pe şoareci de laborator au dat rezultate foarte bune, aşa că am dotat farmacia de campanie cu un nou sortiment: „Lada cu vitamina A". Din fericire nu a fost nevoie să o folosim, iar după terminarea războiului din Golf am reluat experimentele, am comunicat şi am publicat rezultatele la Conferinţa internaţională de Toxicologie de la Londra, 1992, în Revista de Farmacie etc.

**Profilaxia** micotoxicozelor se face în primul rând prin respectarea igienei alimentare (alimente şi furaje), purtarea echipamentelor de protecţie adecvate, administrarea de vitamina A în doze mari, iar în caz de forţă majoră prin decontaminare specifică, prin diluţia corespunzătoare a produselor contaminate cu necontaminate. Nu există vaccinuri sau seruri terapeutice, deoarece molecula foarte mică a micotoxinelor (haptene) nu îi conferă proprietăţi imunogenice; pentru acest motiv sunt greu de obţinut şi reactivii monoclonali, necesari pentru diagnosticul rapid; aceştia trebuie să fie cuplaţi în prealabil pe o macromoleculă pentru a fi suficient de mari ca să aibă capacitate imunogenică. Deoarece costurile medicale devin foarte mari, pentru o boală foarte rară, finanţatorii ar putea decide că este prea scump să investească în acest domeniu. Din păcate, uneori în medicină se aplică decizia politică incorectă, neformulată ca atare, dar aplicată în practică după principiul că „este mai ieftin să moară decât să fie tratat".

**3. Aflatoxina**. Aflatoxinele sunt produse de către anumite tulpini de *Aspergillus flavus* şi de *Aspergillus parasiticus*. Aceste mucegaiuri sunt micromicete ubicuitare şi puterea lor de a contamina produsele alimentare destinate oamenilor şi animalelor este considerabilă.

Existența şi amploarea contaminării cu toxine variază cu diverşi factori geografici şi sezonieri, de asemenea cu condițiile de cultivare, recoltare şi stocare a recoltelor.

În regiunile tropicale şi subtropicale acestea se contaminează mai uşor decât în regiunile temperate, deoarece predomină condiții optime pentru dezvoltarea fungilor şi pentru formarea toxinelor: umiditate mare şi temperatură crescută. Ciupercile toxigene pot infecta o cultură care a fost atacată de insecte sau compromisă în alt fel, producând toxinele înainte sau după recoltarea şi stocarea produselor. Se pare că prima epidemie de aflatoxicoză s-ar fi produs cu aproape două decenii înainte de identificarea agentului etiologic: în cel de Al Doilea Război Mondial, în timpul asediului Leningradului de către armata germană, ruşii asediați şi înfometați au folosit pentru fabricarea pâinii făina din tot felul de vegetale, inclusiv mucegăite, deoarece nu aveau altă posibilitate; se estimează că o mare parte din cei considerați ca morți de foame să fi fost de fapt micotoxicoze, agravate de malnutriție şi condițiile grele de trai.

Structura chimică a aflatoxinelor a fost elucidată, fiind puse la punct şi tehnici care permit decelarea şi dozarea unor cantități de ordinul a 1 μg/kg (1 ppb) şi chiar mai puțin, în produsele alimentare şi țesuturile corporale.

Coexistă adesea aflatoxine de diferite tipuri ($B_1$, $G_1$, $B_2$, $G_2$), care au fost detectate în produse alimentare vegetale ca: porumb, arahide, nuci şi migdale, ca şi în alte produse destinate alimentației omului sau animalelor. Denumirea lor provine de la culoarea fluorescenței observată la examinarea în lumina ultravioletă: albastră (blue) sau verde (green).

La animale, aflatoxinele ingerate pot suferi o degradare metabolică. Aflatoxina $B_1$ poate fi convertită în aflatoxina $M_1$, care se poate regăsi în lapte (milk). Concentrația sa în laptele de vacă este de aproximativ 300 de ori mai mică decât în furajul ingerat. La unele animale de experiență, din aflatoxinele care le-au fost injectate au fost regăsite în țesuturi, la 24 h după administrare, doar cantități mici de aflatoxine. În studii făcute pe porc, au fost decelate urme de aflatoxine în ficat, rinichi şi țesuturile musculare ale animalelor care primiseră aflatoxine în regimul lor alimentar timp de mai multe luni. Se pare că până în prezent nu ar fi fost publicată nici o lucrare privitoare la resturile tisulare de aflatoxine la animale sacrificate.

Întrebuințarea unor varietăți rezistente de cereale față de mucegaiuri, ca şi aplicarea metodelor de uscare şi stocare adecvate pot reduce infestarea fungică şi implicit pot diminua contaminarea alimentară cu aflatoxine.

Dat fiind că nici prelucrarea termică obişnuită, nici procedeele de tratare uzuale nu elimină complet toxinele din produsele alimentare sau furajele destinate oamenilor sau animalelor, iar măsurile de precauție luate înainte sau după recoltare nu asigură o protecție absolută împotriva acestei contaminări, au fost puse la punct tehnici de decontaminare.

Toxina este, în general, concentrată într-o fracțiune mică a grăunțelor, care, adesea, se deosebesc de celelalte prin culoare. În aceste recolte (arahide, cafea etc.) trierea semințelor decolorate reduce considerabil conținutul de aflatoxine. Pe de altă parte, inspecția vizuală în examinarea mucegaiurilor înaintea tratării permite o sortare inițială, însă prezența ciupercilor toxinogene nu implică în mod necesar prezența de aflatoxine decelabile, şi nici invers. Deoarece distribuția aflatoxinelor într-un produs contaminat netratat este inegală, eficacitatea supravegherii este subordonată calității eşantionării.

Se ştie că aflatoxinele sunt chimic degradabile *in vitro* sub acțiunea unor dezinfectante oxidante şi/sau alcaline. Decontaminarea chimică se poate face prin tratament cu apă oxigenată şi amoniac.

Dintre toate micotoxinele cunoscute numai grupul aflatoxinelor este recunoscut ca fiind asociat unor efecte bine definite asupra sănătății omului.

În numeroase regiuni au fost semnalate zoonoze de aflatoxicoză printre animalele de fermă. În cursul acestor epidemii, precum şi în cursul studiilor experimentale pe animale, inclusiv primate, s-a observat că organul cel mai afectat a fost ficatul. Reamintim că prima zoonoză cu această etiologie a fost înregistrată la o fermă de curcani, iar boala a fost numită inițial „turk disease".

Leziunile hepatice acute sunt caracterizate printr-o necroză progresiva a hepatocitelor şi o proliferare celulară la nivelul căilor biliare; cât despre leziunile cronice, ele se pot manifesta ca o fibroză hepatică, dar pot să evolueze spre cancer hepatic. Un nivel al dozei de aflatoxine de 300

µg/kg de aliment este capabil să inducă la porc, în 3-4 luni, o aflatoxinoză cronică. Aflatoxina $B_1$ este un cancerigen hepatic pentru om şi celelalte primate, ca şi pentru cel puţin alte opt specii de animale. Relaţiile doză-răspuns au fost stabilite în cursul studiilor făcute pe şobolani şi pe păstrăv-curcubeu, incidenţa tumorală fiind de 10% pentru nivel al dozei de aflatoxină $B_1$ de 1 µg/kg aliment în primul caz şi de 0,1 µg/kg aliment în cel de-al doilea. În anumite studii au apărut la şobolanii trataţi cu aflatoxine cancere de colon şi renale.

Aflatoxina $B_1$ provoacă aberaţii cromozomiale şi o ruptură a ADN-ului în celulele vegetale şi animale, precum şi, după activitatea microzomilor, mutaţii genetice în mai multe sisteme ale probei bacteriene. La doză mare, ea poate fi teratogenă.

Toxicitatea acută şi efectul cancerigen al aflatoxinelor sunt mai ridicate la şobolanul mascul decât la femelă; această diferenţă este legată de sex, putând fi de origine hormonală.

Starea nutriţională a animalelor, conţinutul în lipotrope, proteine, vitamina A şi lipide (înţelegând acizi graşi ciclopropenoidici) pot modifica expresia toxicităţii acute şi/sau cancerogenicitatea.

Nu există date despre raportul dintre expunerea la aflatoxine şi hepatotoxicitatea acută la om. Au fost însă cazuri de leziuni hepatice acute care pot fi imputate unei aflatoxicoze acute.

O epidemie de hepatită acută care a atins mai multe sute de persoane din regiuni vecine a două state din NV-ul Indiei pare să fi fost cauzată de ingestia de porumb foarte contaminat, ale cărui eşantioane conţineau aflatoxine de ordinul a câteva mg/kg, cea mai mare concentraţie relevantă fiind de 15 mg/kg.

Cancerul de ficat este mai frecvent în anumite regiuni ale Africii centrale şi Asiei de sud-est decât în alte părţi ale lumii, fiind corelate cu consumul de orez şi alte alimente contaminate cu mucegaiuri toxinogene. Pe de altă parte, confruntând informaţiile epidemiologice locale cu datele furnizate de experimentele făcute pe animale, s-ar părea că o creştere a expunerii la aflatoxine ar putea să crească riscul de cancer primitiv al ficatului. Ansamblul de date culese din Kenia, Mozambic şi Tailanda relevă o corelare pozitivă între aportul alimentar cotidian de aflatoxine (de 3,5 la 222,4 mg/kg greutate corporală şi incidenţa anuală brută a cancerului primitiv de ficat (de 1,2 la 13,0 cazuri /100 000 de locuitori). Unele indicii relevă de asemenea un rol viral în etiologia maladiei. S-a precizat, pe de o parte, că aflatoxinele au diverse efecte, în particular efecte cancerigene, pe mai multe specii de animale, iar pe de altă parte că există un raport între nivelurile expunerii la aflatoxine şi incidenţa cancerului primitiv de ficat, relevant în anumite părţi ale lumii. De aceea este necesară menţinerea, pe cât posibil, în afara expunerii la aflatoxine.

Concentraţiile maxime admise stabilite în mai multe ţări pentru produsele alimentare trebuie să fie considerate ca un mijloc de a uşura aplicarea programelor de luptă contra aflatoxinelor şi nu ca limite de expunere a căror respectare ar garanta protejarea sănătăţii. În România, majoritatea laboratoarelor judeţene sanitar-veterinare au mijloacele pentru controlul micotoxicologic al alimentelor.

**4. Ochratoxine.** Ochratoxinele sunt produse de mai multe specii de ciuperci din genurile *Aspergillus* şi *Penicillum*. Aceste ciuperci sunt ubicuitare şi puterea lor de contaminare a produselor alimentare destinate omului şi animalelor este foarte mare; denumirea vine de la culoarea ocru pe care o prezintă mucegaiul.

Ochratoxina A, produsul principal al acestor mucegaiuri, a fost decelată în peste 10 ţări europene şi în SUA. Producerea de ochratoxine de către speciile de *Aspergillus* nu este posibilă decât în condiţii de umiditate mare şi temperatură crescută, în timp ce anumite specii de *Penicillum* sunt capabile să producă ochratoxine la temperaturi care nu depăşesc 5 C, deci inclusiv în frigider.

Tehnicile de analiză au fost puse la punct pentru identificarea şi dozarea ochratoxinelor. Rezidurile de ochratoxina A au fost identificate în ţesuturi de porci sacrificaţi în abatoare şi s-a demonstrat că în condiţii experimentale asemenea reziduri sunt încă decelabile în ţesuturile porcului la o lună după întreruperea expunerii. Prezenţa ochratoxinelor B în aceste produse este rară.

În cazul ochratoxicozelor observate pe teren la animale de fermă (porci, păsări) semnalate în mai multe regiuni, prima manifestare de boală a fost nefropatia cronică. Leziunile constatate sunt următoarele: atrofia tubilor, fibroza interstiţială şi, mai târziu, hialinizare glomerulară.

Ochratoxina A s-a dovedit a fi nefrotoxică la toate speciile de animale testate până acum, chiar la doză mică, adică 200 μg/kg aliment, la şobolan şi porc. Ea este de asemenea teratogenă la şoarece, şobolan şi hamster.

Nefropatia umană endemică era o maladie cu etiologie necunoscută, care până acum nu a fost observată decât în anumite regiuni ale Peninsulei Balcanice. În ţara noastră este mai frecventă în Banat. În prezent se ştie că etiologia nefropatiei endemice balcanice este legată de intoxicaţia cronică cu ochratoxine; utilizarea în alimentaţie de nuci şi alune mucegăite prin depozitare improprie favorizează acest lucru.

Alterările renale pe care această maladie le induce sunt comparabile cu cele ale nefropatiei observate la porc în urma ingestiei de ochratoxina A, iar o expunere mare la această ochratoxină prin regimul alimentar a fost contestată în anumite regiuni ale Peninsulei Balcanice în care nefropatia endemică este întâlnită frecvent.

**5. Trichotecene.** Toxinele trichotecenice aparţin unui grup de compuşi chimici strâns înrudiţi, produşi de mai multe specii de *Fusarium, Cephalosporium, Myrothecium, Trichoderma* şi *Stachybotrys*. Patru trichotecene (toxina T-2, nivalenol, desoxinivalenol şi diacetoxicirpenol) au fost decelate în stare de contaminanţi naturali într-un număr mic de eşantioane alimentare.

Aleucia toxică alimentară, maladie diagnosticată la om în deceniul 5, ar părea asociată ingestiei de grăunţe invadate de o specie de *Fusarium*. Prima epidemie a fost înregistrata în Ucraina: după ofensiva germană, porumbul a rămas necules pe câmp, iar în cursul iernii şi al primăverii, populaţia înfometată a cules porumbul mucegăit, l-a mâncat şi s-a îmbolnăvit. Nici un caz al acestei afecţiuni nu a mai fost semnalat de la sfârşitul celui de Al doilea Război Mondial; dispariţia sa este după toate aparenţele datorată ameliorării producţiei şi condiţiilor de stocare a produselor alimentare. Este posibil să fi fost şi o reacţie a organismelor slăbite de privaţiunile de tot felul din vremea războiului. Nu există dovezi absolute pentru existenţa unui raport între trichotecenele recent identificate şi aleucia toxică alimentară observată altădată, sau orice altă boală umană.

**6. Zearеleonone.** Zearеleononele, metaboliţi produşi de diverse specii de *Fusarium*, s-a observat că sunt contaminantul natural al unor cereale, în particular porumbul, în numeroase ţări ale Africii, Europei şi în S.U.A.

S-a demonstrat că zearalenona este un estrogen la diverse animale; în plus, pe teren, s-au observat cazuri de sindrom estrogenic specific la scroafă şi sterilitate printre vite, în raport cu un nivel al zearalenonei de 0,1 la 6,8 mg/kg în cazul vitelor mari. Aceasta induce de asemenea malformaţii congenitale ale scheletului la şobolan.

În anumite ţări, eşantioanele de făină şi fulgi de porumb destinaţi consumului oamenilor au fost găsite contaminate cu zearalenona în proporţie de până la 70 μg/kg, ceea ce corespunde la doze de 400 până la 600 ori inferioare celor care, în condiţii experimentale, au efecte la maimuţă şi şoarece. În anumite regiuni ale Africii, un nivel net superior al zearalenonei a fost ocazional decelat în berea şi terciul preparate din porumb sau sorg contaminate.

Până acum, nu a fost semnalat la om nici un efect advers imputabil prin aportul alimentar de zearalenona, dar merită reţinută pe viitor în atenţie posibilitatea unui risc pentru sănătate care rezultă dintr-un raport cotidian cu zearalenona, la nivelul celui care a fost observat în Africa în anumite preparate fermentate.

**7. Micotoxinele ca armă de nimicire în masă.** În ultimii ani s-au făcut cercetări şi chiar s-a folosit o nouă categorie de arme de nimicire în masă, la limita dintre agenţii biologici şi cei toxici de luptă –micotoxinele– care sunt toxine extrase din ciuperci, în special din ciupercile microscopice (mucegaiuri).

Potrivit actualelor concepţii ale specialiştilor militari, arma biologică poate fi folosită în orice operaţii militare pentru a provoca vătămări personalului, animalelor şi plantelor. Cu toate că agenţii patogeni produc efecte foarte variate, scopul final al folosirii lor este scoaterea temporară sau totală a personalului din luptă.

Preocupările şi stocurile de muniţii biologice sunt păstrate în secret. Se pare că de asemenea mijloace de luptă ar dispune marile puteri. S-a vorbit şi s-a scris mult în presa în urmă cu câţiva ani despre folosirea „ploii galbene” – de fapt a micotoxinelor – de către armata sovietică în Afganistan.

De asemenea, la Conferinţa de revizuire a Convenţiei privind interzicerea cercetării, producerii şi stocării armelor bacteriologice (biologice) şi cu toxine şi distrugerea acestora, desfăşurată în anul 1987 la Geneva, s-a menţionat epidemia de la Sverdlovsk, considerată ca un accident la o instalaţie de producere a mijloacelor biologice de luptă.

Cu toate că din anul 1972 peste 150 de state au semnat Convenţia privind interzicerea armelor biologice, în ultimii ani, în unele ţări, au fost reluate preocupările pentru realizarea de noi mijloace biologice de luptă. Au fost dezvăluite preocupări irakiene şi iraniene, care cu sprijinul unor firme din Olanda, Canada şi Germania au pregătit micotoxine ca mijloace de luptă. Este vorba de un extract din mucegaiuri cu puternică acţiune toxică la nivel celular, ce provoacă scoaterea din luptă sau chiar moartea la doze mici prin micotoxicoze. Recent a fost judecat procesul de genocid prin care înalţi demnitari irakieni erau învinuiţi de atacarea populaţiei minoritare kurde cu substanţe toxice. În fapt, este vorba de utilizarea de micotoxine pulverizate din avion în asociere cu levizita, care creează leziunea cutanată „poarta de intrare".

Trebuie menţionat şi faptul că în diferite ţări se continuă cercetările în direcţia realizării unor noi categorii de substanţe toxice, cum ar fi micotoxinele naturale şi de semisinteză. Sunt cunoscute preocupările unor state pentru utilizarea toxinelor de semisinteză, în principal micotoxinele, care se încadrează mai mult în domeniul armelor chimice decât al armelor biologice, de exemplu T-2 toxina. Spre exemplu, ar fi realizată o nouă categorie de substanţe toxice, folosind o tehnologie sofisticată de inginerie genetică, capabilă să neutralizeze pe timp limitat o armată de arme întrunite (fiind vorba, probabil, de micotoxine).

Pierderile sanitare probabile în urma utilizării toxinei botulinice asupra unor obiective, a căror populaţie este cuprinsă între 2 500 000 şi 50 000, sunt estimate în tabelele 1 şi 2.

*Tabelul nr. 1*. Contaminare pe cale aerogenă (aerosolizare)

| Populaţia | | Imbolnăviri | | Decese | |
|---|---|---|---|---|---|
| Totală | Expusă | % | Cifre absolute | La cei trataţi | La cei netrataţi |
| 2.500.000 | 1.500.000 | 70 | 1.050.000 | 200.000 | 300.000 |
| 350.000 | 250.000 | 70 | 175.000 | 30.000 | 60.000 |
| 300.000 | 200.000 | 70 | 140.000 | 25.000 | 50.000 |
| 250.000 | 175.000 | 70 | 122.500 | 20.000 | 40.000 |
| 200.000 | 150.000 | 70 | 105.000 | 15.000 | 30.000 |
| 150.000 | 100.000 | 70 | 56.000 | 6.000 | 10.000 |
| 100.000 | 75.000 | 70 | 52.000 | 4.000 | 8.000 |
| 75.000 | 50.000 | 70 | 35.000 | 3.000 | 5.000 |
| 50.000 | 30.000 | 70 | 21.000 | 2.000 | 4.000 |

*Tabelul nr. 2.* Contaminare prin contaminarea surselor de apă

| Populaţia | | Imbolnăviri | | Decese | |
|---|---|---|---|---|---|
| Totală | Expusă | % | Cifre absolute | La cei trataţi | La cei netrataţi |
| 2.500.000 | 1.600.000 | 50 | 800.000 | 80.000 | 200.000 |
| 350.000 | 230.000 | 50 | 115.000 | 11.500 | 30.000 |
| 300.000 | 300.000 | 50 | 100.000 | 10.000 | 25.000 |
| 250.000 | 150.000 | 50 | 75.000 | 7.500 | 21.000 |
| 200.000 | 130.000 | 50 | 65.000 | 6.500 | 18.000 |
| 150.000 | 100.000 | 50 | 50.000 | 5.000 | 15.000 |
| 100.000 | 70.000 | 50 | 35.000 | 3.500 | 10.000 |
| 75.000 | 50.000 | 50 | 25.000 | 2.500 | 6.000 |
| 50.000 | 35.000 | 50 | 17.000 | 1.700 | 3.500 |

O astfel de situaţie, teoretic posibilă – după unii autori este foarte greu de realizat în practică din cauza unei multitudini de factori care pot interveni. Dintre aceştia amintim:

–dificultatea realizării unei densităţi omogene a contaminării şi menţinerii ei timp îndelungat;

–dispersia populației în zona contaminată;

–marea variație a sensibilității individuale a contaminărilor enterale;

–inactivarea uşoară după identificare cu dezinfectante fizice şi chimice (cloramină, permanganat de potasiu sau ozonizare).

Dacă o astfel de acțiune de luptă este puțin probabilă totuşi folosirea toxinelor botulinice pe anumite tipuri de obiective (zone) rămâne de mare actualitate, dată fiind uşurința cu care se poate realiza şi efectele pe care le poate da.

În legătură cu convenția privind interzicerea şi eliminarea armelor chimice, acestea se negociază de peste două decenii.

**8.Considerente farmaco-economice privind utilizarea micotoxinelor ca arme biologice**

După 11 septembrie 2001, pericolul unor atacuri teroriste de amploare asupra populației din oricare parte a lumii nu mai pare a fi un scenariu de neimaginat. Terorismul chimic, biologic sau nuclear nu mai este de domeniul filmelor *science-fiction*. Potrivit unor analişti, riscul utilizării acestor arme este în creştere, având în vedere sporirea violenței interetnice şi religioase şi a încălcării drepturilor omului. Potrivit altora, posibilitățile unui atac terorist cu arme biologice, de exemplu, sunt reduse, dar se trag semnale de alarmă asupra consecințelor dezastruoase, dacă nu se vor lua măsuri imediate.

Costurile în producerea armelor biologice sunt relativ mici, comparativ cu celelalte arme de distrugere în masă, astfel s-a consacrat expresia "armă atomică a săracului".

Studiile de farmaco-economie stabilesc că tratamentul bolilor induse de folosirea micotoxinelor se poate realiza cu cheltuieli mici, cu resurse din piața internă a medicamentului.

Aici intervine o situație care trebuie bine studiată în viitor: posibilitatea ca producția internă de medicamente să fie direcționată pentru ca un anume necesar să fie asigurat, în contextul în care principalii actori din piață – producători de medicamente - nu mai au un acționariat românesc.

**Concluzii**

Micotoxinele sunt metaboliți ai ciupercilor, în special ai mucegaiurilor, care apar la speciile toxinogene, în anumite condiții de mediu.

Micotoxicozele sunt intoxicații acute sau cronice, care pot apărea la oameni sau animale, sub acțiunea micotoxinelor.

Orice aliment de origine vegetală poate fi contaminat direct cu micotoxine, iar alimentele de origine animală pot fi contaminate direct sau indirect, prin consumarea de furaje contaminate.

Micotoxicologia reprezintă un domeniu nou şi important în medicina umană şi veterinară, cu implicații interdisciplinare: toxicologice, microbiologicie, igiena alimentară, igiena mediului, oncologie etc.

Datorită proprietăților pe care le au, micotoxinele ar putea fi folosite ca armă chimică în scopuri tactice, operative sau strategice ori în scop bioterorist.

Sporii mucegaiurilor toxinogene ar putea fi diseminați în teritoriul inamic, ca armă biologică.

Având în vedere complexitatea şi gravitatea problemelor puse de micotoxicoze, este necesară aprofundarea micotoxicologiei din punct de vedere medico-militar, în special în privința protecției față de micotoxinele folosite ca posibilă armă de distrugere în masă.

**Bibliografie**

1. Ordeanu V., Andrieş A A., Hâncu L., *Microbiologie şi protecție medicală împotriva armelor biologice*, Editura Universitară "Carol Davila" Bucureşti, 2008.

2.Molly O'Meara Sheehan, *State of the World 2007*, Worldwatch Institute, New York, 2007.

3.Victor Lorin P., *Management în sistemul informațional spitalicesc*, Editura Universitara "Carol Davila", Bucureşti-2007.

4. Florian P., Theodor P.,Victor Lorin P., Monica R., *Marketingul serviciilor de îngrijire a sănătății*, Editura Universitară "Carol Davila", Bucureşti -2007.

5. Lucica Matei, *Management public*, Editura Economică, Bucureşti -2006.

6. Carolia Angelescu , *Politici economice*, Editura Economică, Bucureşti – 2009.

# INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

*Revista de Medicină Militară* este o publicație de prestigiu, cu o vechime de peste 100 de ani. În scopul integrării revistei în circuitul internațional al publicațiilor ştiințifice, autorii sunt rugați să respecte *Cerințele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi: *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal*, 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992, 1/4, 1996, 5/1).

*Revista de Medicină Militară* este creditată de Colegiul Medicilor din România ca publicație ştiințifică (2,5 credite pentru abonament), creditarea autorilor făcându-se la solicitarea acestora după prezentarea reprintului obținut ca dovadă a editării lucrării (solicitările vor fi adresate personal de autori Colegiului Medicilor din România – Bulevardul Timişoara nr. 15, sector 6, Bucureşti)

## TRIMITEREA MANUSCRISELOR

Manuscrisele vor fi trimise redacției pe adresa: *Revista de Medicină Militară* – Direcția Medicală, Str.Institutul Medico-Militar Nr. 3-5, sector 1, Bucureşti, tel. 021.319.60.06.

Manuscrisele vor fi însoțite de o *scrisoare* în care se menționează poziția şi calificarea tuturor autorilor, semnată de toți autorii şi conținând următoarele declarații:

1. Lucrarea este originală, nu a mai fost acceptată pentru publicare, nu este în prezent în atenția vreunei alte reviste pentru publicare şi nu va fi publicată în altă parte fără permisiunea redacției.

2. În cazul articolelor cu mai mulți autori, trebuie menționat că toți au contribuit în mod direct la programarea, executarea sau analiza lucrării raportate, sau la redactarea acesteia. Autorii sunt rugați să facă aceste declarații cu multă grijă şi responsabilitate. Publicarea precedentă sub formă de rezumat va fi, de asemenea, menționată.

Studiile pe pacienți umani sau studiile experimentale trebuie să respecte reglementările internaționale de etică. Sursele de finanțare sau suportul financiar se vor menționa cu mulțumirile de rigoare.

În caz de litigiu este util ca autorii să menționeze numele şi adresa a *doi experți* pe care îi recomandă pentru a evalua manuscrisul respectiv.

Lucrările vor fi examinate de către doi revizori de specialitate din comitetul editorial. Dacă opiniile lor diferă, articolul este analizat de un alt revizor. Evaluarea articolelor se face fără ca revizorii să cunoască numele autorilor lucrării.

Comitetul editorial poate solicita autorilor să modifice manuscrisul, în funcție de recomandările revizorilor. Comitetul editorial are dreptul să editeze (modifice) manuscrisele.

Autorii poartă întreaga responsabilitate pentru conținutul ştiințific al lucrărilor lor.

Articolele neconforme cu stilul revistei sunt returnate autorilor fără a fi analizate de comitetul editorial.

Timpul de editare va fi cât mai scurt posibil, în funcție de necesitățile ştiințifice şi editoriale ale revistei.

Manuscrisele trimise spre publicare nu pot fi returnate. Când se primeşte un manuscris, autorii vor fi informați în scris, într-un interval de cinci-şase săptămâni, cu privire la acceptarea, nevoia de revizuire sau respingerea articolului.

După publicare materialele devin proprietatea revistei.

După publicare, primul autor va primi zece reprinturi ale articolului, în mod gratuit, pentru a fi distribuite celorlalți autori.

## FORMATUL MANUSCRISULUI

Manuscrisul trebuie redactat în conformitate cu *Cerințele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal,* 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992,1/4, 1996, 5/1).

Articolele se redactează în Microsoft Word, Normal+Justf., Times New Roman, Font Size – 16 Bold pentru titlu, Font Size – 12 pentru text, iar rezumatul Font Size – 10 Bold. Pagina trebuie setată din Page setup la 2cm marginile, format letter.

Autorii sunt rugați să trimită articolul pe dischetă şi două exemplare listate de manuscris (inclusiv pentru tabele şi figuri), *rezumatul fiind*

**MANUSCRISUL VA FI PREGĂTIT ASTFEL:**

**1. PAGINĂ DE TITLU**

- Titlul lucrării (nu mai mult de 100 de caractere cu spaţii), fără abrevieri;
- Prenumele, iniţiala celui de al doilea prenume, numele de familie al autorilor
- Numele complet al locului de muncă (instituţie şi departament) pentru fiecare autor;
- Adresa de corespondenţă (cu detalii: grade ştiinţifice didactice şi militare, persoana de legătură, telefon, fax, e-mail etc.)

**2. PAGINĂ DE REZUMAT**

- Rezumatul trebuie să aibă 150, până la 250 de cuvinte şi să cuprindă: obiectivul studiului, material şi metodă, rezultatele fără interpretarea datelor şi concluzii.
- Cuvintele-cheie: 3-4 cuvinte-cheie, după *Index Medicus.*

**3. ARTICOLUL PROPRIU-ZIS**

a. **Articol original** – cel mult 800-1 000 de cuvinte (4 pagini).

b. **Prezentare caz –** cel mult 600-800 de cuvinte (2 pagini).

c. **Referat general –** cel mult 2 000 de cuvinte (10 pagini).

- **INTRODUCERE**: prezentarea problemei, plasarea în context, scopul şi obiectivele studiului, ipoteza de lucru.
- **MATERIALE ŞI METODE**: pacienţi, procedee, echipament (inclusiv indicaţii cu privire la producător), metoda de lucru, analiză statistică, tehnici operatorii, medicamente etc. (în funcţie de specificul articolului), toate acestea fiind descrise în detalii suficient de amănunţite pentru a permite reproducerea studiului de către alţi investigatori. În tot textul trebuie folosite aceleaşi nume pentru produse (cu specificarea numelui de marcă între paranteze la prima utilizare). Nu se recomandă numele pacienţilor.
- **REZULTATE**: fără interpretări.
- **DISCUŢII**:

1 – analiza rezultatelor prin prisma obiectivelor propuse ale studiului cu comentarii cu privire la aspectele lămurite (pozitive sau negative) sau nelămurite prin acest studiu;

2 – comparaţie între rezultatele obţinute de autori şi alte studii din literatură, cu explicaţii, eventual ipoteze cu privire la diferenţele observate, accentuând asupra progresului pe care cercetarea de faţă îl aduce;

3 – comentarii privind importanţa studiului de faţă, precum şi o punere la punct a situaţiei actuale a subiectului investigat atât în literatură, cât şi în practică; eventual se vor prezenta aici cele mai importante studii sau aspecte din domeniu;

4 – probleme nerezolvate, întrebări la care nu s-a răspuns şi care rămân deschise în viitor pentru studiile ce vor urma, eventuale direcţii propuse pentru investigare în domeniul respectiv.

**CONCLUZII**

La nevoie, capitolele mari pot fi împărţite în subcapitole, după necesităţi.

Se recomandă utilizarea precaută a *abrevierilor* şi menţionarea numelui complet la prima apariţie în text a abrevierii respective. Toate referinţele bibliografice vor fi citate în text cu cifre arabe, la exponent, fără paranteze, în ordinea apariţiei (de exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Toate figurile şi tabelele vor fi citate în text în locul în care ele urmează să apară (de exemplu: *Fig. 3*, *Tab. 2*). Datele care apar în tabele, legendele tabelelor şi figurilor trebuie să fie rezumate, nu duplicate în text.

**4. TABELELE**

Tabelele trebuie să fie procesate la două rânduri, pe o pagină separată, *numerotate* consecutiv (cu referire în text în locul unde ele

trebuie să apară) şi *cu un titlu* (exemplu: *Tabelul 1*. Distribuţia pe vârste şi sex a pacienţilor). Capetele de tabel se scriu cu caractere *italice.* Nu trimiteţi fotografii sau imagini ale tabelelor. Utilizaţi tasta „Tab" pentru a separa coloanele (nu bara de spaţiu) şi utilizaţi tasta „Enter" la terminarea liniei. Toate căsuţele goale din tabel trebuie să aibă o liniuţă. Dacă este nevoie, pentru cuvintele sau frazele lungi din căsuţe se vor utiliza abrevieri, însă cu explicarea acestora în subsolul tabelului. Asiguraţi-vă că toate tabelele sunt citate în text.

## 5. FIGURILE

Toate figurile (ilustraţiile), fie fotografii, diagrame sau grafice, trebuie să fie de calitate. Ele se *numerotează* în ordinea apariţiei în text (cu referire în text la numărul figurii în locul în care aceasta ar trebui să apară) şi *vor purta un titlu* (de exemplu: *Figura 1***.** Distribuţia pe vârste şi sexe a pacienţilor).

Pe această pagină referitoare la figuri, se va face o *listă* a tuturor numelor figurilor, în ordine numerică (la nevoie, cu legende explicative; identificaţi, în această legendă, orice literă sau săgeată utilizată pe figură).

Toate figurile vor purta pe verso o *etichetă*, pe care se vor regăsi numele figurii, numele primului autor şi o săgeată care indică marginea de sus a imaginii. Nu scrieţi direct pe spatele fotografiilor. Nu îndoiţi, nu ştergeţi, nu lipiţi, nu prindeţi cu agrafe şi nu mototoliţi ilustraţiile. Fotografiile preparatelor histologice trebuie să aibă menţionate mărimea şi coloraţia. Ilustraţiile preluate din alte publicaţii vor fi însoţite de permisiunea autorului. Ilustraţiile color nu pot fi reproduse color decât cu susţinere financiară din partea autorului.

## PAGINA DE BIBLIOGRAFIE

Referinţele bibliografice se numerotează consecutiv, în ordinea în care ele sunt menţionate pentru prima oară în text şi se vor redacta cu Font Size – 10. Asiguraţi-vă că aţi identificat toate referirile bibliografice în text, tabelele sau legendele tabelelor ori figurilor prin cifre arabe scrise la exponent (exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Numele prescurtate ale jurnalelor sunt cele conforme cu *Index Medicus.* Pentru articolele obişnuite de jurnale medicale, veţi menţiona toţi autorii atunci când sunt şase sau mai puţini. Atunci când sunt mai mulţi de şase veţi menţiona trei, urmaţi de et al. Stilul în care vă rugăm să faceţi referirile bibliografice rezultă din exemplul de mai jos. Pentru articole din reviste:

1. Blann D.W., Prien S. D.: *Estemation of fetal....*, Am J of Obst and Gynec, 2000, 182 (5): 1117-1120.

**ATENŢIE:** Referinţele bibliografice vor fi proporţionale ca număr cu mărimea articolului.

# ANUNȚ ABONAMENTE

**ROMÂNIA**
**MINISTERUL APĂRĂRII NAȚIONALE**
**DIRECȚIA MEDICALĂ**
**ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI**

**Revista de Medicină Militară**
Direcția Medicală a Ministerului Apărării Naționale
Str. Institutul Medico - Militar, Nr.3-5, Bucureşti, sector 1, cod 010919

Abonamentul la **REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ** pentru anul 2009 este de 25 RON exemplarul/trimestru.

Un abonament anual costă 100 RON (4 x 25 RON).

Abonamentele se vor face pentru toate cele 4 numere ale revistei şi la depunerea banilor în contul de mai jos se va specifica: abonament la RMM/2009.

Pentru abonare se va proceda astfel: sumele se vor depune în contul Asociației Medicilor şi Farmaciştilor Militari din România:

**RO52ARBL200000101314RO01**
ANGLO-ROMANIAN BANK LIMITED, Bucureşti.

Codul fiscal al AMFMR este: **18375607**

După virarea banilor, **se vor trimite adrese la redacția Revistei de Medicină Militară** în care se va specifica numărul de abonamente, anexându-se obligatoriu în copie şi documentul care să ateste virarea banilor în contul de mai sus (chitanță F 16, ordin sau dispoziție de plată).

Revista de
Medicină
Militară

# CERTIFICAT DE CREDITARE

Prezentul certificat atestă calitatea
de abonat la REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
pentru anul 2007

a dnei/dnului

_____

*Conform normelor Colegiului Medicilor din România din cadrul Programului pentru Educație Medicală Continuă, abonamentul este creditat cu 5 credite CMR*

5
CMR